



T. C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
VE OTOJEN KEMİK GREFTİ İLE
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE
RADYOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. GÜÇLÜ ARMUTCU
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL - 2011

I. TEŞEKKÜR

Bu tezin ortaya çıkması ve sonuçlanmasını sağlayan, doktora eğitimimin başlangıcından itibaren yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini her fırsatta benimle paylaşan, bana sistemli ve disiplinli olmayı öğreten, bilimsel kişiliğinin yanında hayata dair farklı bakış açısını örnek aldığım, bana her zaman doğruları öğretmeye çalışan, hayatımı kazanacağım bu mesleği gerçekleştirirken emeklerini her zaman hatırlayacağım, Türkiye'deki en iyi periodontoloji eğitimini almama sağlayan değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Selçuk YILMAZ**'a

Tüm bilgi ve tecrübelerini eksiksiz bir biçimde benimle paylaşan, doktora eğitimim boyunca bütün samimiyeti ile bana destek olan ve doğruları gösteren, disiplinli ve mükemmeliyetçi karakteriyle bana her zaman örnek olan Sayın Hocam **Prof. Dr. Bahar KURU**'ya;

Engin teorik ve klinik bilgilerini tüm samimiyeti ile benimle paylaşan, doktora eğitimimde bana olan destek ve yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim, sabrını ve içtenliğini örnek alacak olduğum Sayın Hocam **Prof. Dr. Ülkü NOYAN**'a,

Bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, doktora eğitimimin tez aşamasında verdiği destek ve yardımlarıyla bana doğru yolu gösteren Sayın Hocam **Doç. Dr. Leyla KURU**'ya

Doktora eğitimim başlangıcından itibaren bana olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, tez çalışmamın her aşamasında bana fedakarca ve tüm samimiyetiyle yardım eden, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beraber çalışmaktan zevk ve mutluluk duyduğum Sayın **Yrd. Doç. Dr. Gökser ÇAKAR GÜRLÜMAN**'a,

Tüm bilgi ve tecrübesini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, doktora eğitimimin başlangıcında ve devamın da büyük yardımlarını gördüğüm, moral ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın **Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ**'ye;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim Sayın **Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN**'a;

Doktora eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Sayın **Yrd. Doç. Dr. Hare GÜRSOY MERT**'e

Üniversite ve doktora eğitimini beraber paylaştığım sevgili dostum **Dt. Can YENİGÜN**'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım periodontoloji kliniğindeki **tüm çalışma arkadaşlarıma;**

Hayatımın her anında bana sevgi ve desteklerini esirgemeyen annem **Seyhan ARMUTCU** ve meslektaşım babam **Dt. Mehmet ARMUTCU**'ya,

Birbirimize ömür boyu destek olacağımız kardeşim **Güçhan ARMUTCU**'ya

Sonsuz teşekkürler...

II. İÇİNDEKİLER

I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	III
III. Kısaltmalar ve Simgeler	V
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Giriş ve Amaç	3
4. Genel Bilgiler	5
4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon	5
4.2. Kemik Greftleri	6
4.3. Otojen Kemik Grefti	9
4.4. Otojen Kemik Grefti ile Yapılan Çalışmalar	10
4.5. Trombositler ve Büyüme Faktörleri	16
4.5.1 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	17
4.5.2 Transforme Edici Büyüme Faktörü– β	18
4.5.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	19
4.5.4 Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü	19
4.5.5 Trombosit Kaynaklı Angiogenesis Faktörü	20
4.5.6 Fibroblast Benzeri Büyüme Faktörü	20
4.5.7 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	20
4.6. Trombosit Zengin Plazma (TZP) ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	21
4.7. TZP Elde Edilmesinde Kullanılan Sistemler	27
4.8. TZP ile Yapılan Hayvan Çalışmaları	28
4.9. TZP'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	32
5. Gereç ve Yöntem	47
5.1. Hasta ve Defekt Seçimi	47
5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	48
5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı	48
5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	51
5.4.1. Plak İndeksi	51

5.4.2.	Dışeti Oluğu Kanama İndeksi	51
5.4.3.	Rölatif Dışeti Kenarı Konum Seviyesi	52
5.4.4.	Sondalama Derinliği	52
5.4.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	52
5.4.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	52
5.5.	Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	56
5.6.	Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü	57
5.7.	TZP 'nin Hazırlanması	58
5.8.	Operasyon Yöntemi	59
5.9.	Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü	61
5.10.	Operasyon Sonrası Bakım	61
5.11.	Verilerin Değerlendirilmesi	61
5.12.	İstatistiksel Analiz	62
6.	Bulgular	63
6.1.	Demografik Bulgular, Defekt Tipleri ve Dağılımları	63
6.2.	Klinik Bulgular	65
6.2.1.	Plak İndeksi	65
6.2.2.	Dışeti Oluğu Kanama İndeksi	66
6.2.3.	Rölatif Dışeti Kenarı Konum Seviyesi	67
6.2.4.	Sondalama Derinliği	68
6.2.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	69
6.2.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	70
6.2.7.	Radyografik Kemik Seviyesi	71
7.	Tartışma ve Sonuç	78
8.	Kaynaklar	96
9.	Özgeçmiş	112

KISALTMALAR VE SİMGELER

AK	Ataşman kazancı
DDKKA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKM	Doğal kemik minerali
EBF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMD	<i>Enamel matrix derivative</i> (Mine matriks türevi)
ePTFE	<i>Expanded polytetrafluoroethylene</i>
FBF	Fibroblast benzeri büyüme faktörü
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HA	Hidroksiapatit
IBF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İKP	İnsandan kültüre edilen periost
KD	Kemik dolumu
KP	Kronik periodontitis
KK	Kemik kazancı
KMP	Kemik morfojenetik proteinleri
OKG	Otojen kemik grefti
PBF	Polipeptit büyüme faktörü
PCCS	<i>Platelet Concentration Collection System</i>
Pİ	Plak indeksi
Rad KS	Radyografik kemik seviyesi
RAS	Rölatif ataşman seviyesi
RDKS	Rölatif dişeti kenarı konum seviyesi

RKS	Rölatif kemik seviyesi
SD	Sondalama derinliği
SKKG	Sığır kaynaklı kemik grefti
TBF- α	Transforme edici büyüme faktörü-alfa
TBF-β	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TFP	Trombositten fakir plazma
TKAF	Trombosit kaynaklı anjiojenik faktör
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TKEBF	Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü
TKF	Trikalsiyum fosfat
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TZP	Trombositten zengin plazma
VEBF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
YDR	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
β-TKF	Beta-trikalsiyum fosfat
®	Kayıtlı marka
™	Ticari marka

1. ÖZET

Bu araştırmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde trombositten zengin plazma (TZP) ve otojen kemik grefti (OKG)' nin tek başlarına ve kombine kullanımlarının etkinliğinin klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya, sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan ve en az 3 defekti bulunan 20 ileri kronik periodontitis hastasına ait toplam 62 kemik içi defekt dahil edildi. Defektler, rastgele seçilip TZP, OKG ve TZP+OKG kombinasyonu ile tedavi edildi. Operasyon öncesinde ve operasyondan 12 ay sonra, plak indeksi, dişeti oluğu kanama indeksi, SD, rölatif dişeti kenarı konum seviyesi, rölatif ataşman seviyesi, rölatif kemik seviyesi ve radyografik kemik seviyesi ölçümleri yapıldı.

Tüm hastalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşti. Operasyondan sonraki 12. ayda tüm tedavi gruplarında klinik ve radyografik parametrelerde başlangıca göre anlamlı iyileşme saptandı ($p<0.001$). Defektin en derin noktası göz önüne alındığında, başlangıca göre 12. ayda incelenen parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Buna göre TZP, OKG, TZP+OKG gruplarında sırasıyla 0.97 ± 0.66 mm, 0.80 ± 0.59 mm, 0.70 ± 0.47 mm dişeti çekilmesi; 3.07 ± 0.91 mm, 3.97 ± 0.96 mm, 4.17 ± 1.03 mm SD azalması ve 2.10 ± 0.66 mm, 3.17 ± 0.65 mm, 3.50 ± 0.96 mm ataşman kazancı gözlendi. Klinik ve radyografik kemik kazancı değerleri gruplarda sırasıyla 1.45 ± 0.70 mm, 2.67 ± 0.65 mm, 3.02 ± 1.0 mm ve 1.05 ± 0.60 mm, 2.42 ± 0.93 mm, 2.75 ± 1.03 mm olarak bulundu. Gruplar arası karşılaştırmalarda TZP grubundan elde edilen sonuçların, OKG ve TZP+OKG grubuna göre daha düşük olduğu gözlendi ($p<0.001$). OKG ve TZP+OKG grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde OKG ve TZP+OKG kullanımının TZP kullanımına göre anlamlı klinik ve radyografik iyileşme sağladığı; bununla birlikte TZP'nin OKG ile kombine uygulamasının anlamlı bir katkı sağlamadığı gözlendi.

2. SUMMARY

The aim of the present study was to compare the clinical and radiographic effectiveness of platelet rich plasma (PRP) and autogenous bone graft (ABG) application in the treatment of advanced chronic periodontitis patients having intrabony periodontal defects over a period of 12 months.

Twenty advanced chronic periodontitis patients who had radiographical intrabony defects with an associated probing depth (PD) of ≥ 5 mm and an intrabony component of ≥ 3 mm were included in the study. A total of 60 defects were surgically treated with PRP (1st group), ABG (2nd group) or PRP+ABG (3rd group). Prior to and 12 months after surgery, plaque and sulcus bleeding indices, PD, marginal recession, relative attachment, probing bone and radiographic bone levels were recorded.

Healing was uneventful in all cases. At 12 months, while all treatment modalities showed improved clinical and radiographic parameters as compared to their baseline values ($p < 0.001$), statistically significant differences were found between the groups ($p < 0.001$). Considering the deepest site of the defects, PRP, ABG, PRP+ABG groups presented a mean PD reduction of 3.07 ± 0.91 mm, 3.97 ± 0.96 mm, 4.17 ± 1.03 mm; attachment gain of 2.10 ± 0.66 mm, 3.17 ± 0.65 mm, 3.50 ± 0.96 mm; recession of 0.97 ± 0.66 mm, 0.80 ± 0.59 mm, 0.70 ± 0.47 mm, clinical bone gain of 1.45 ± 0.70 mm, 2.67 ± 0.65 mm, 3.02 ± 0.96 mm and radiographic bone gain of 1.05 ± 0.60 mm, 2.42 ± 0.93 mm, 2.75 ± 0.99 mm, respectively. All treatment groups led to a significantly favorable clinical and radiographic improvements when compared to baseline. Nevertheless ABG and ABG+PRP groups have led to significant improvements of soft and hard tissue parameters when compared to the PRP group. No statistically significant differences between ABG and ABG+PRP groups in any of the investigated parameters.

Within the limits of the study, PRP has no additional effects when combined with ABG in the treatment of intrabony periodontal defects.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Periodontitis (KP), spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, periodontal cep oluşumu, ataşman kaybı, kemik yıkımı ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde diş kayıplarına neden olabilen, diş destek dokularının kronik iltihabi hastalığıdır (1). Periodontal rejenerasyon, periodonsiyumun periodontal hastalık nedeniyle yıkıma uğramış dokularının yeniden yapılandırılması, bölgedeki dokuların hastalanmadan önceki yapısına benzer şekilde oluşumunun sağlanması ve sert ve yumuşak dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır (2, 3). Bu amaç doğrultusunda tarihsel gelişim içerisinde flep operasyonu ile birlikte kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği, biyolojik mediyatörler (*Enamel matrix derivative* (EMD) (mine matriks türevi), trombositten zengin plazma (TZP), kemik morfojenetik proteinleri (KMP), polipeptit büyüme faktörleri (PBF) veya bunların kombinasyonları günümüze kadar kullanılmıştır.

Son yıllarda, spesifik büyüme faktörlerinin terapötik uygulanmasının periodontal rejenerasyonu arttırabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar sonucu (4, 5, 6), PBF'ler periodontal rejeneratif tedavide alternatif bir yaklaşım olarak kullanılmaya başlanmıştır (4, 7). Günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- α ve - β), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), trombosit kaynaklı anjiyojenik faktör (TKAF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür. PBF'lerin ana işlevi yara iyileşmesi sırasında hücrelerin göçünü, çoğalmasını, farklılaşmasını ve morfogenezini düzenlemektir (8). PBF'ler trombosit, endotel hücresi, makrofaj/monosit, kemik veya karaciğer kaynaklı olabilir (8, 9).

Trombositler, hem pıhtı oluşumundaki rolleri, hem de yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen PBF'leri salgılama fonksiyonları ile yara iyileşmesinde öncelikli role sahip hücre grubudur (10). Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin alfa granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi alanına

uygulanmasını sağladığı ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (11).

TZP'nin klinik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar, sinüs/kret augmentasyonlarını, implant uygulamalarını, mandibula defektlerini, furkasyon ve kemik içi defektlerini kapsamaktadır (12, 13, 14, 15, 16, 17). TZP'nin tek başına ve/veya çeşitli kemik greftleri, YDR ve EMD ile kombinasyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda, özellikle periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin ilave etkisi ile ilgili tartışmaya açık klinik ve radyografik sonuçlar bildirilmiştir (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Literatürde TZP ve kombinasyonlarının (TZP+kemik greftleri, TZP+YDR, TZP+YDR+kemik greftleri, TZP+kemik greftleri+EMD) kemik içi periodontal defektlere uygulanması ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda, TZP'nin ilave kullanımını destekleyen araştırmacıların yanısıra (12, 13, 16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), TZP'nin rejenerasyona bir katkısının olmadığını savunan araştırmacıların da (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27) bulunduğu görülmektedir.

TZP allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri ile sinerjistik etkilerinden yararlanmak üzere kombine olarak kullanmıştır (29, 32, 36, 37, 38). İleri KP'li hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin bu greft materyalleriyle kombine kullanılmasının TZP'nin tek başına uygulamasına göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiği saptanmış ve TZP'nin akıcı yapısından dolayı osteokondüktif etkisinin yetersiz olduğu ifade edilmiştir (30). Bu bakış açısıyla greft materyallerinin '*gold standard*'ı olarak kabul edilen otojen kemik grefti (OKG)'nin osteogenez ve osteoindüksiyonu sağlayan biyolojik özelliklerinin TZP ile kombine kullanımında sinerjistik bir etki sağlayacağı ve rejenerasyonu arttırabileceği düşünülmektedir (28). Bu nedenle çalışmamızda TZP+OKG kombinasyonu ile TZP ve OKG'nin tek başına kullanımlarının ileri KPl hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Periodontal tedavinin amacı; spesifik patojen mikroorganizmaların sebep olduğu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, hastalık sonucunda kaybedilmiş periodontal dokuların hastalık öncesindeki konumunda yeniden oluşturulması ve korunması, cep derinliklerinin azaltılmasıyla ağız hijyeninin idamesinin kolaylaştırılması ve hastanın sağlıklı ve fonksiyonel olarak kendi doğal dişlerinin ağızda tutulmasının sağlanmasıdır (39, 40, 41).

Periodontal hastalıkların cerrahi tedavisinde öncelikle rezektif cerrahi teknikler geliştirilmiş ve bu teknikler yardımıyla hastalıklı periodontal dokuların tedavileri amaçlanmıştır. Bu tekniklerde amaç sağlıklı dişeti dokuları ile uyumlu bir kemik dokusu oluşturmak ve periodontal cebi elimine etmektir. Bu amaç doğrultusunda, cebin kemik duvarları ortadan kaldırılmakta ve kemikte meydana gelmiş deformite ve değişiklikler fizyolojik şekle dönüştürülerek kemik yeniden şekillendirilmekteydi. Bu cerrahi teknikler kemik içi defektlerin tedavisinde enfeksiyonun kontrol altına alınmasında ve cep derinliklerinin azaltılmasında etkili olmuş, ancak dokuların rejenerasyonunun sağlanmasında istenen düzeyde başarı sağlayamamıştır (39, 42). Rezektif cerrahi yöntemlerle yapılan tedaviler sonucu defekt bölgesinde mezenkimal hücrelerden daha hızlı çoğalan dişeti epiteli ve bağ dokusu hücreleri, periodontal ligament kaynaklı hücrelerin defekt bölgesine göçünü, farklılaşmasını ve çoğalmasını önleyerek uzun bağlantı epiteli ile iyileşmeye neden olmaktadır (43, 44). Yapılan histolojik çalışmalarda rezektif cerrahi tekniklerle elde edilen sonuçların gerçekte bir rejenerasyon olmadığı, iyileşmenin tamir şeklinde olduğu görülmüştür (43, 45). Rejeneratif periodontal tedavi sonucunda elde edilen iyileşme modelinde istenilen, doğru hücre popülasyonu ve organizasyonu, periodontal atışmanı meydana getiren yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin oluşturulması ve sert ve yumuşak dokular arasındaki uyumun yeniden sağlanmasıdır (39, 46). Gerçek periodontal rejenerasyon için farklılaşmamış mezenkimal hücrelerinin osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşmesi, fonksiyonel epitelyal atışmanın oluşması, yeni bağ dokusu fibrillerinin kök yüzeyine yapışması, kök yüzeyinde sementin oluşması ve alveol kemiği

yüksekliğinin yeniden yapılanması gerekmektedir (3, 47, 48, 49, 50). Bu amaç doğrultusunda, yıllar içinde rejeneratif teknikler geliştirilmiş ve günümüze kadar gelmiştir. Araştırmacılar öncelikle greft materyalleri üzerinde araştırma yapmaya başlamışlardır.

4.2. Kemik Greftleri

Periodontal rejenerasyon amacıyla ilk olarak kemik greftleri kemik içi defektlere uygulanarak, rejenerasyon elde edilmeye çalışılmıştır. Kemik greftleri, aynı bireyden (otojen), aynı türe ait farklı bireylerden (allogreft), farklı türlerden (ksenogreft) ya da sentetik (alloplastik) olarak elde edilmektedir (49).

İdeal kemik greft materyalinin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Antijenik özellik taşımamalı,
2. Karsinojenik ve toksik olmamalı,
3. Yapısal olarak güçlü ve dayanıklı olmalı, yeterli destek ve stabiliteyi sağlayabilmeli,
4. Enfeksiyona dayanıklı olmalı,
5. Kök rezorpsiyonu ya da ankiloza neden olmamalı,
6. Kolay uygulanabilmeli ve istenilen forma kolayca getirilebilmeli,
7. Hızlı ve yeterli miktarda elde edilebilmeli,
8. Maliyeti ucuz olmalı,
9. Osteoindüktif ve kondüktif özellikleri olmalıdır (51).

Periodontal rejenerasyonda ideal kemik greft materyali osteogenez, sementogenez ve kök üzerinde daha koronal seviyede ataşman sağlayabilmeli, fonksiyonel olarak düzenlenmiş periodontal ligament oluşturabilmelidir (52). Bu greftler üç temel kemik oluşum mekanizması ile rejenerasyonda rol oynar. Bu mekanizmalar sırasıyla osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur (53).

Osteogenez, kemiğin oluşması ve gelişmesidir. Kemik dokusu oluşturma kapasitesine sahip canlı hücreler kemik yapımını gerçekleştirir. Bu hücrelerin kemik yapımını gerçekleştirebilmesi herhangi bir uyarandan veya çevre dokudaki olaylardan bağımsız

olarak gerçekleşebilmektedir. Osteojenik hücreler, yumuşak doku içerisinde kemik oluşumunu teşvik ederken, sert doku içerisinde de daha hızlı kemik oluşumunu aktive ederler. En etkili formu yüksek konsantrasyonda kemik hücreleri taşıyan kansellöz kemiktir. Yeni kemik rejenerasyonu, greft içerisinde taşınan endosteal osteoblastlar ve kemik iliği kök hücreleri ile meydana gelir (51, 54).

Osteoindüksiyon, kemik oluşumunun uyarılmasıdır. Osteoindüksiyonda doku içerisindeki farklılaşmamış mezenkimal hücreler kemik yapıcı osteoblastik hücrelere dönüştürülerek kemik oluşumu sağlanır. Osteoindüktif greftler kemik rejenerasyonunu arttırmak için kullanılabilirler (49, 55).

Osteokondüksiyon ise fiziksel bir özelliktir. Greft materyali bir çatı oluşturarak yer tutucu özellik gösterir. Osteoblastlar ve mezenkimal hücrelerin greft bölgesine tutunabilmesine yardımcı olur ve mevcut kemik yapıcı hücrelerden kaynaklı apozisyonel kemik büyümesine olanak sağlar. Kemik defektini çevreleyen yumuşak dokuların defekt içine yürümesini engeller. Yumuşak dokular içerisine yerleştirildiklerinde kemik oluşumunu uyarmazlar. Ayrıca mikroskobik olarak boşluklar ve kanallar içeren yapıları defekt bölgesinden gelecek olan damarlanmayı ve hücre gelişimini kolaylaştırır. Osteokondüktif greft yüzeyde kemik büyümesini teşvik etmek için kemik varlığına ve mezenkimal hücrelere gereksinim duyar (49, 55). Rejeneratif periodontal tedavide kullanılan kemik greft materyalleri,

A- İnsan kaynaklı kemik greftleri

1- Otojen greftler (Otogreftler)

2- Allojenik greftler (Allogreftler)

a- Taze dondurulmuş kemik

b- Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA)

c- Demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA)

B- İnsan kaynaklı olmayan kemik greftleri

1- Ksenojenik greftler (Ksenogreftler)

a -Sığır kaynaklı ksenogreftler

b-Mercan kaynaklı ksenogreftler

2- Alloplastik greftler (Alloplastlar)

a-Polimerler

b-Biyoseramikler

i- Trikalsiyum fosfat

ii- Hidroksiapatit

c- Biyoaktif camlar olarak sınıflandırılabilir (56).

Greft materyallerinin farklılığını organik yapıya olan yakınlıkları, bazı hücrelerin varlığı ve sahip oldukları kemik oluşturuvcu mekanizmalar belirler. Canlı kemik hücrelerine sahip tek greft materyali “otojen kemik” tir. Kişinin kendisine ait kemik dokusudur. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyalidir.

Allogreftler aynı türe ait farklı bireylerden elde edilen ve geçirdikleri çeşitli işlemler sonrasında uygulanmaya hazır hale getirilen greft materyalleridir. Kadavralardan elde edilen bu materyaller, geçirdikleri süreçlere göre, dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş, demineralize dondurulmuş kurutulmuş, gibi farklı tiplere ayrılmışlardır (57). Allogreftler kansellöz, kortikal kemik veya bunların kombinasyonu şeklinde bulunabilirler. DDKA'nın üretimi sırasında takip edilen işlem basamaklarının markalar arasında farklılıklar göstermesi, donörün yaşı, cinsiyeti ve ilaç kullanımı, osteoindüktif kapasitenin standart olmamasına yol açmaktadır. Yaklaşık 30 yıldır kullanılmalarına rağmen hastalık bulaşma riski, immün reaksiyona neden olma ihtimali, maliyetleri ile dini ve finansal nedenler kullanımını sınırlamaktadır (55, 58).

Ksenogreftler, başlıca sığır kemiği ve doğal mercan olmak üzere farklı türlerden elde edilen kemik greftleridir. Farklı işleme teknikleri sayesinde, her iki kaynaktan da biyouyumlu ve yapısal olarak insan kemiğine benzer materyaller üretilmektedir. Bu materyaller, sentetik kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, yapısal bileşenlerinin insan kemiğine daha benzer olduğu görülmüştür (56). Sığır kaynaklı ksenogreftler (SKKG), osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif greftlerdir (59). SKKG, poröz yapısı ve insan kemiğine oranla daha fazla

mineral komponent içermesi nedeniyle ostokondüktif bir iskelet sağlayarak, varolan kemiğe daha fazla entegre olur (56). Ksenogreftler, kemik onarımı ve büyümesi için iskelet sağladıkları için kemik defektlerinin rekonstrüksiyonlarında, sinüs ve rezorbe olmuş alveol kreti ogmentasyonunda kullanılırlar (55).

Alloplastik greft materyalleri sentetik olarak elde edilen, inorganik ve biyouyumlu materyallerdir (49). Osteokondüktifler, kemik onarımı ve büyümesi için iskelet yapı sağlayarak kemik defektlerinin yeniden yapılandırılmasında kullanılırlar (55). Kimyasal yapılarına, fiziksel formuna ve yüzey özelliklerine göre farklı rezorpsiyon özellikleri gösteren bu greftler, seramik ve seramik olmayan, absorbe olan ve olmayan olarak sınıflandırılır (60). Rezorbe olabilen seramikler; β -trikalsiyum fosfat (β -TKF) ve hidroksiapatit (HA), rezorbe olmayan seramikler; yoğun HA ve poröz HA'dır. Seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller; paris alçısı, seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller ise biyoaktif seramikler ve kalsiyum kaplı polimerlerdir (46, 61). İstenilen miktarda elde edilebilmesi, hastalık taşıma riskinin bulunmaması ve ikinci operasyon bölgesi gerektirmemesi alloplastik greftlerin avantajlarıdır. Ancak 1996'da *American Academy of Periodontology (AAP) World Workshop*'da, sentetik greft materyallerinin öncelikli olarak defekt doldurucu olarak görev yaptıkları, istenilen tedavi rejenerasyon ise farklı materyallerin kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

4.3. Otojen Kemik Grefti

OKG hastanın kendisinden elde edilen greft materyalidir. Hastanın kendi dokusudur ve osteojenik kapasitesi en yüksek greft materyalidir.

OKG periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır ve literatürde 'gold standart' olarak kabul edilmesinin nedenleri; osteogenezisi sağlayan hücrelere sahip olması, immun reaksiyona sebep olmaması, minimal iltihabi yanıt oluşturması, greft partikülleri etrafında hızlı bir damarlanma meydana getirmesi ve greft içinde bulunan büyüme ve farklılaşma faktörlerinin salınımı olarak belirtilmiştir (62).

OKG ağız içi ve ağız dışı olarak iki yoldan elde edilebilir. Ağız dışı kaynaklı kemik greftleri daha çok maksillofasiyal defektlerin tedavisi ve ileri derecede rezorbe olmuş

maksilla ve mandibulada uygulanacak implant tedavisi öncesinde kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilen ağız dışı kemik kaynakları iliak kret, tibia ve kranyumdur. Daha az sıklıkla olmak üzere, kaburgalar ve fibula da hekimler tarafından tercih edilebilmektedir (63, 64).

Ağız içi kaynaklı OKG genelde mandibulanın uç kısmı (simfiz bölgesi), gövdesi ya da ramus bölgesinden blok halinde alınabilir. Büyük blok greftler periodontal cerrahiden çok implant öncesi ogmentasyon amacıyla kullanılmaktadır. Daha küçük hacimde grefte ihtiyaç duyulduğunda, maksiller tüber bölgesinden, zigomadan, ağızdaki mevcut toruslardan, kret düzeltmesi sırasında, çekim soketlerinden ve implant hazırlığı sırasında OKG elde edilebilir (63, 64).

Ağız içindeki defektlerde kullanılacak greftlerin ağız içi kaynaklı olması, defekt ve uygulanacak madde aynı embriyolojik kökene sahip olduğu için avantajlıdır. Tek operasyon bölgesi olması, cerrahi ve anestezi zamanını azaltmaktadır. Ağız içi kaynaklı OKGler çabuk iyileşirler ve iyileşirken minimal derecede rezorbe olup yoğun yapılarını korurlar (64). Literatürde OKG nin osteojenik potansiyelinin yüksek olduğu belirtilmiştir (65, 66, 67).

OKG uygulamalarının bazı dezavantajları ve zorlukları da bulunmaktadır. Kemik eldesindeki bölgelerin sınırlı olması, ek bir cerrahi işleme gereksinim duyulması ve greft alınırken potansiyel implant sahalarının ortadan kaldırılması ihtimali OKG kullanımının dezavantajlarını oluşturmaktadır (64). Ekstraoral olarak elde edilen OKG miktarı çok daha fazla olsa da, hastaya ikinci bir operasyon bölgesi oluşturması, hastane şartları ve genel anestezi gereksinimi ağız içi kaynaklı OKG kullanımını öncelik haline getirmiştir.

4.4. Otojen Kemik Grefti ile Yapılan Çalışmalar

Kemik içi defeklerin tedavisinde kemik greftlerinin kullanımı 1923 yılında Hegedus'la başlamıştır (68). 1965' te Nabers ve O'Leary (69) ve 1973 yılında Hiatt ve Schallhorn (66) ile devam etmiştir.

Froum ve ark. (70) 28 erkek hastada toplam 75 periodontal kemik içi defekti flap operasyonu ve OKG ile tedavi etmişlerdir. 38 kemik içi defekti flap operasyonu ile, 37

kemik içi defekti flap operasyonu+OKG ile tedavi etmişlerdir. Operasyon bölgelerine 25. haftada *re-entry* uygulanmıştır. Yirmibeşinci hafta yapılan klinik ölçüm değerlendirmeler sonrası OKG grubunda 2.98 mm kemik dolumu (KD), flap operasyonu grubunda 0.66 mm KD bulunmuştur. Araştırmanın sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde flap operasyonu ile birlikte OKG uygulamasının tedaviye olumlu katkı sağladığı, defekt bölgelerinde kemik iyileşmesi ve *remodeling*' in daha başarılı olduğu belirtilmiştir.

Carraro ve ark. (71), 55 hastada bulunan 1- ve 2- duvarlı 100 kemik içi defektin 44'ünü flap operasyonu ile 56'sını flap operasyonu+OKG ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrasındaki 3., 6. ve 12. aylarda yapılmıştır. Operasyon sonrası 12. ayda alınan sonuçlarda flap operasyonu grubunda ortalama 2.18 mm, flap operasyonu +OKG grubunda 2.88 mm ataşman kazancı (AK) sağlanmıştır. İncelenen parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bir duvarlı defektler değerlendirildiğinde gruplar arasında OKG grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. İki duvarlı defektler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak 2-duvarlı periodontal kemik içi defeklerin tedavisinde OKG ilavesi tedaviye ek bir katkı sağlamazken, 1- duvarlı defektlerde OKG'nin flap operasyonuna ilave bir katkısı olduğu tespit edilmiştir.

Renvert ve ark. (67), 19 hastada bulunan toplam 53 kemik içi defektin 25 tanesine flap operasyonu+sitrik asit (kontrol) uygularken, 28 tanesine flap operasyonu+sitrik asit+OKG (test) uygulamışlardır. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 12 . ayda yapılmıştır. Operasyondan sonraki 12. ayda kontrol grubu ve test gruplarında yapılan klinik değerlendirmelerde sırasıyla 1.9 mm ve 1.9 mm SD azalması, 1.1 mm ve 1.2 mm AK ve 0.8 mm ve 1.2 mm kemik kazancı (KK) bulunmuştur. İncelenen klinik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde OKG uygulamasının kemik içi defeklerin tedavisinde sitrik asit uygulamasına ilave bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir.

Camelo ve ark. (72), 28 KP'li hastadaki 28 tane periodontal sınıf iki furkasyon defektini OKG ve *expanded polytetrafluoroethylene* (ePTFE) kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 9. ayda yapılmıştır. Operasyondan sonraki 9. ayda ortalama 5.6 mm SD azalması ve 5.0 mm AK elde edilmiştir. Sonuç olarak periodontal sınıf iki furkasyon defektlerinin tedavisinde OKG ve ePTFE kombinasyonunun başarılı bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir.

Orsini ve ark. (73), 12 hastada bulunan 3- duvarlı 24 periodontal kemik içi defektin 12 tanesini kalsiyum sülfat+OKG (test) ile, diğer 12 tanesini OKG+yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) (kontrol) ile tedavi etmişlerdir. Klinik ve radyografik parametreler başlangıç ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Altıncı ayın sonunda yapılan değerlendirmede test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.42 mm ve 4.33 mm SD azalması; 3.58 mm ve 3.57 mm AK sağlanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak iki tedavi tekniğinin de kısa zaman periyodunda klinik ve radyografik parametrelerde olumlu sonuçlar verdiği ve tekniklerin birbirlerine herhangi bir üstünlüğü bulunmadığını belirtmişlerdir.

Trombelli ve ark. (74), 13 hastadaki toplam 15 1- ve 2- duvarlı periodontal kemik içi defektleri OKG ve EMD kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 6. ayda yapılmıştır. Altıncı ayda 4.7 mm SD azalması ve 4.3 mm AK sağlandığı bildirilmiştir. Sonuç olarak OKG ve EMD kombinasyonunun periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde başlangıca göre, klinik ve radyografik parametrelerde olumlu değişimler meydana getirdiği ve periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde başarıyla kullanılabileceği belirtilmiştir.

Guida ve ark.(75), 27 KP'li hastanın 28 periodontal kemik içi defektini EMD ve OKG ile tedavi etmişlerdir. 14 defekt bölgesine sadece EMD, diğer 14 defekt bölgesine ise OKG + EMD kombinasyonu uygulanmıştır. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 6. ve 12. aylarda yapılmıştır. Onikinci ayda EMD grubunda 1.1 mm diş eti çekilmesi, 5.6 mm SD azalması ve 4.6 mm AK, kombine grupta 0.3 mm dişeti çekilmesi, 5.1 mm SD azalması ve 4.9 mm AK saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki tedavi grubunda da başlangıca göre klinik ve

radyografik olarak anlamlı değişim sağlanmıştır. Kombine tedavi tekniğinde daha az dişeti çekilmesi ve daha fazla AK elde edilmesi OKG nin osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri ile ilişkilendirilmiştir.

Nygaard-Østby ve ark. (76), bir adet kemik içi defekti bulunan sistemik olarak sağlıklı 40 KP'li hastanın 20 tanesine YDR tekniğini (Atrisorb membran + OKG), diğer 20 tanesine flap operasyonu+OKG uygulamışlardır. Klinik ve radyografik parametreler başlangıç ve 9. ayda değerlendirilmiştir. Dokuzuncu ayda YDR tekniği uygulanan grupta 2.7 mm SD azalması, flap operasyonu+OKG uygulanan grupta 2.4 mm SD azalması, AK ve KD her iki grupta da sırasıyla 1.7 mm ve 1.2 mm olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak periodontal kemik içi defeklerin tedavisinde YDR tekniğinin flap operasyonu+OKG tekniğine göre herhangi bir üstünlüğü bulunmadığı belirtilmiştir.

Aynı çalışmanın 10 yıllık takibinde (77), YDR tekniği uygulanan grupta 4.2 mm SD azalması, 3.8 mm AK, 3.9 mm KK, flap operasyonu+OKG uygulanan grupta ise aynı değerler 2.7 mm, 2.2 mm ve 1.3mm olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Periodontal kemik içi defeklerin tedavisinde kombine tedavi protokolünün tek başına OKG uygulamasına göre daha etkin sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Shirmohammadi ve ark.(78), 13 hastadaki 26 adet 2- duvarlı periodontal kemik içi defekti OKG ve periodontal ligament grefti ile tedavi etmişlerdir. Her hastada bulunan iki defekttten bir tanesine OKG diğerine ise OKG + periodontal ligament grefti kombinasyonu uygulanmıştır. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 6. ayda yapılmıştır. Altıncı ayda OKG grubunda 2.0 mm ve kombine grupta 3.69 mm AK elde edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İki tedavi seçeneğinin de klinik olarak tedaviye olumlu etkisi olduğu fakat kombine tedavinin tek başına OKG uygulamasına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir.

Yılmaz ve ark. (79), sistemik olarak sağlıklı 40 ileri KP hastasında $SD \geq 6$ mm, kemik içi defekt derinliği (KİDD) ≥ 3 mm olan 40 kemik içi defekti tek başına EMD (kontrol) ve EMD+OKG (test) kombinasyonu tedavi etmişlerdir. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler operasyon öncesi ve sonrası 12. ayda yapılmıştır. İyileşme, çalışmaya dahil edilen tüm

hastalarda sorunsuz gerçekleşmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde test ve kontrol gruplarında sırasıyla ortalama 5.6 mm ve 4.6 mm SD azalması, 4.2 mm ve 3.4 mm AK, 3.9 mm ve 2.8 mm KK sağlanmıştır. Test grubundaki defektlerin %90'ında, kontrol grubundaki defektlerin %55'inde 4 mm üzerinde AK; test grubundaki defektlerin %85'inde, kontrol grubundaki defektlerin %25'inde 4 mm üzerinde KK elde edilmiştir. Araştırmada test grubundaki SD azalması, AK ve KK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. EMD+OKG kombinasyonunun tek başına EMD uygulamasına göre periodontal kemik içi defeklerin tedavisinde anlamlı sert ve yumuşak doku kazancı sağladığı belirtilmiştir.

İlgili literatür değerlendiğinde OKG'nin periodontal kemik kemik içi defektlerdeki etkinliği bir çok klinik ve radyografik çalışmada gösterilmiştir (70, 71, 72, 74, 73, 75, 76, 77, 78, 79). Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte periodontal rejenerasyonun biyolojik yönü daha anlaşılır hale gelmiş, birçok yeni materyal keşfedilmiş ve yeni teknikler ortaya çıkmıştır. Tüm bu gelişmelerin ışığında, doku mühendisliği yaklaşımları anlam kazanmış ve periodontolojideki yerini almıştır.

Doku mühendisliği, gelişmiş yöntemleri ve bu yöntemlerle üretilen biomateryalleri kullanarak, hasara uğramış ya da kaybedilmiş dokuların yerine, yeni ve fonksiyonel dokuları inşa etmeyi amaçlayan, hücre biyolojisine, gelişimsel ve moleküler biyolojiye dayanan biyomedikal bir bilim ve araştırma alanıdır. Bir dokunun yeniden inşa edilebilmesi için uygun düzeyde ve düzenli sinyallere, yeterli sayıda progenitör hücrelere, uygun bir ekstraselüler matriks veya taşıyıcı bir iskeleye ve yeterli kan desteğine ihtiyaç vardır (80). Doku mühendisliğindeki başarı 3 temel faktöre dayanır. Bunlar, yeni dokuyu oluşturacak olan uygun hücreler, hücreleri bir arada tutacak olan matriks veya yer tutucu görevini üstlenecek olan bir biyomateryal ve oluşacak doku çeşidini hücrelere bildirecek olan biyolojik sinyal molekülleridir. Bu 3 faktörün birbirleriyle olan ilişkileri oluşacak dokunun kalite ve kantitesini etkiler (47, 80). Geçmişten günümüze, rejenerasyon başlığı altında hedeflenmiş olan sementogenez, osteogenez ve periodontal ligament fibrillerinin oluşturulması, periodontoloji alanındaki doku mühendisliğinin de hedefi haline gelmiş ve bu konuda önemli gelişmelere imza atılmıştır. Bu amaç doğrultusunda kemik ve kemik

benzeri materyallerin osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerinden yararlanılmasının (46, 49, 55, 56, 81, 82) ve defekt bölgesinde hücre yönlendirici membranların YDR prensipleri doğrultusunda kullanılmasının (28, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90) yanında, biyolojik mediyatörlerin genel etki mekanizmalarına dayanan hücre-hücre ilişkilerinin düzenlendiği (TZP, KMP) (12, 16, 20, 21, 26, 29, 30, 32, 36, 38, 91, 92) ve dış oluşumunun taklit edildiği tekniklerin (EMD) uygulanmasına başlanmıştır (24, 74, 93, 94, 95, 96, 97).

Biyoaktif ajan ve rejenerasyonu uyaran ekstraselüler matriks proteini olan EMD, içerdiği proteinler sayesinde hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayıp, matriks sentezini düzenleyerek, kök morfogenezi sırasında yeni sement ve destek dokuların oluşumunu taklit eder (93, 94, 97, 98). Literatür incelendiğinde, EMD'nin tek başına veya kemik greftleri ile beraber kullanıldığında, başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar verdiğini bildiren çok sayıda araştırma olmasına karşın (93, 94, 95, 96, 97, 98), materyalin jel yapısı nedeniyle yer tutucu özelliğinin olmamasından dolayı flebin çökmesinin ve defekt boşluğunun korunamamasının dokunun rejeneratif kapasitesini kısıtlayabileceği ve bu nedenle materyalin tek başına geniş kemik içi defektlerde kullanımının problem oluşturabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (99, 100, 101).

Bir diğer biyoaktif ajan olan KMP, osteoblast öncü hücreleri ve farklılaşmamış mezenkimal hücreler üzerinde mitojenik etki gösteren ve ekstraselüler matriks tip IV kollajeni bağlarken aynı zamanda monositler ve mezenkimal hücreler için kemoatraktan olarak da görev yapan, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ailesinin bir üyesidir (98). Günümüze kadar yapılan *in vitro* çalışmalarda, KMP uygulanan periodontal defektlerde alveol kemiği ve periodontal ligament oluşumunun meydana geldiği bildirilmiştir (102, 103, 104). KMP-3'ün (*osteogenin*) saflaştırılmış sığır kollajeni ve DDKKA ile periodontal kemik içi defektlerde kullanımının incelendiği tek *in vivo* çalışmada, histolojik analiz ve operasyondan 6 ay sonraki *re-entry* sonuçları DDKKA ve KMP-3 kombinasyonunun anlamlı derecede yeni ataşman oluşturduğunu göstermiştir (91). Ancak bu çalışmada KMP-3'ün lokal veya sistemik yan etkileri araştırılmamıştır. KMP'lerin kemik içi veya furkasyon defektlerinin tedavisindeki ilave klinik etkinliğini değerlendiren randomize klinik

çalışmalar ise mevcut değildir (98).

Periodontal rejenerasyondaki etkinliği ve güvenilirliği günümüzde hala araştırılmakta olan bir diğer biyolojik mediatör ise PBF'dir (57). Bilinen tüm PBF'ler içinde sadece TKBF, elde edilen AK ve KD ile periodontal rejenerasyon üzerinde tatmin edici bir etki göstermiştir (105, 106). Son yıllarda, hastanın kendi kanından elde edilen trombosit konsantrasyonunun PBF kaynağı olarak kullanılabilmesi düşüncesi gündeme gelmiştir.

4.5. Trombositler ve Büyüme Faktörleri

TZP, belli hacimdeki plazma içerisinde yoğun miktarlarda trombosit barındıran kan komponenti olarak tanımlanmaktadır (17). Trombositler; öncül megakaryositlerin parçalanması ile oluşan küçük, düzensiz şekilli, çekirdeksiz hücrelerdir (107). Normal kan pıhtısında % 4-5 oranında bulunan trombositlerin toplam kan değerleri 150000-400000 μ l'dir. Boyutları 2-4 μ m ve ömürleri 7-10 gündür. Trombositlerin granüllerinde PBF'ler bulunur. Trombositler, yara iyileşmesinde ve hemostazda önemli rol oynar (17, 19, 108). Trombositler, hem pıhtı formasyonundaki rolleri, hem de yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları ile yara iyileşmesinde öncelikli role sahip hücre grubudur (10). TZP uygulamalarında, normal kanda bulunan kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (10).

Yara bölgesinde trombositlerin sayıca artması ile trombosit kaynaklı olan, TKBF, TBF- β , IBF, epidermal büyüme faktörü (EBF), fibroblast benzeri büyüme faktörü (FBF) ve VEBF gibi başlıca büyüme faktörlerinin de yara bölgesindeki lokal konsantrasyonlarının arttırıldığı düşünülmektedir (10). Böylece yara iyileşmesi ve rejenerasyon artarken beraberinde yeni oluşacak dokunun kalite ve kantitesinin de bu mekanizma ile artacağı düşünülmektedir (17).

Temel olarak günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; TKBF, TBF- α ve - β , IBF-1, TKAF ve VEBF'dir. PBF'lerin ana işlevi yara iyileşmesi sırasında hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma ve morfogenezini düzenlemektir (7).

Etki mekanizmalarını, otokrin, parakrin veya endokrin yolla gerçekleştirirler. Büyüme faktörleri, hedef hücrelerin yüzey reseptörleriyle bağlantı kurarak hücre içi sinyalleşmeyi sağlar ve bunun sonucunda rejenerasyon için gerekli olan mRNA'nın ve proteinlerin transkripsiyonunu artırır (109).

4.5.1 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

TKBF 30 kD ağırlığında, yüksek derecede bazik özellikli, dimerik bir glikoproteindir. TKBF; trombositlerin α granüllerinde yoğun şekilde bulunduğu için yara iyileşmesi sırasında ilk olarak ortaya çıkan polipeptid hormondur (110).

Genellikle eşit büyüklükte ve moleküler ağırlıkta bulunan iki heterodimer zincirin disülfid bağı ile birleşmesi sonucu oluşur. Bu zincirler A ve B olarak adlandırılmaktadır. A ve B zincirlerinin oluşturduğu kombinasyonlara göre TKBF -AA, TKBF -BB ve TKBF -AB formlarında bulunabilir. Bu hormon başta trombositler olmak üzere makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından da salgılanmaktadır.

TKBF'nün en önemli etkisi hücre çoğalmasını ve protein sentezini arttırmasıdır. Bu hormon hücreleri bölünmeye hazır hale getiren bir faktör olarak bilinir. Bu nedenden dolayı IBF-1 gibi diğer büyüme faktörleri ile birlikte ortamda bulunursa, her iki büyüme faktörü sinerjistik bir etki ile hücre bölünmesini çok daha fazla arttırmaktadır (111). Bununla birlikte TKBF'nin tek başına kullanıldığında bile osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri üzerindeki mitojenik etkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (112, 113, 114). TKBF'nin aynı zamanda damarlanmayı ve makrofaj aktivasyonunu arttırdığı da bilinmektedir (110).

TKBF ve IBF-1'in periodontal ligament hücrelerinin çoğalmasını ve kemotaksisini uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca bunların beraber kullanımı ile mitojenik aktivite daha da artmıştır. Mitojenik aktiviteye ek olarak TKBF periodontal ligament hücrelerinde kollajen sentezini uyarılmaktadır (115). Bunların ötesinde, TKBF insan dişeti fibroblastlarının çoğalmasında inhibitör görev alan lipopolisakkaritlerin etkilerini önleme özelliğine de sahiptir (116).

Gr(-) bakterilerde bulunan lipopolisakkaritlerin dişeti fibroblastlarının çoğalmasını ve oluşumunu engellediği bilinmekte ve periodontal tedaviyi takiben oluşan yara iyileşmesini

olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (117). Köpek ve fare çalışmalarında TKBF ve IBF-1'in anlamlı derecede yeni kemik ve sement oluşumuna neden olduğu gözlenmiştir (116, 118). Sadece IBF-1 ile yapılan tedavi sonuçları kontrol grubuna göre farksız bulunmasına karşın sadece TKBF kullanımı ile ataşmanın rejenerasyonunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir (116, 118).

TKBF ve YDR beraber kullanıldığında tek başlarına kullanımlarına göre daha iyi sonuçlar vermektedir (119). Büyüme faktörleri sadece jel taşıyıcılarla değil kemik greftleriyle de defektlere uygulanmış, kollajen ve saflaştırılmış kemik matriksinde TKBF -BB'nin emilim ve salınım dinamikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmadaki gözlemler saflaştırılmış kemik minerali, kollajen ve TKBF -BB içeren karışımın gelişmiş osteojenik özellikler içeren etkili bir kemik greft materyali olabileceğini göstermektedir (120). Wang ve ark. (121), köpeklerde kısa süreli TKBF uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edici etki gösterdiğini, teflon membranla TKBF'nin beraber kullanılmasının sonuçlara ek bir katkı sağlamadığını belirtmişlerdir.

4.5.2 Transforme Edici Büyüme Faktörü– β

TBF- β ; birbirlerine disülfid bağlarla bağlanan iki zincirli, 25 kD moleküler kütleyle sahip bir polipeptid hormondur (122). TBF- β 1, TBF- β 2 ve TBF- β 3 olmak üzere 3 farklı formda bulunurlar. TBF- β , fibroblast çoğalmasını uyaran plasenta kaynaklı bir madde olarak keşfedildikten sonra tüm vücutta yaygın olarak bulunduğu, hücre siklusu regülasyonu, embriyogenez ve organ gelişimi gibi pek çok biyolojik aktivitede görev aldığı fark edilip çeşitli araştırmalarda odak noktası olmuştur (123, 124, 125).

Üç farklı izoformundan TBF- β 1 ve β 2 trombositlerde bulunduğu ispatlanmış olan, bağ dokusu iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda görev alan, TBF'nin en sık görülen alt gruplarıdır.

Hücre büyümesi, extraselüler matriks üretimi, anjiogenezin uyarılması, yara iyileşmesi ve farklılaşması gibi çeşitli biyolojik olaylarda rol alırlar (126, 127, 128). Fibroblastları kolojen üretimi için aktive ederek yarada kollajen depolanmasına neden olurlar (127). TBF- β parakrin olarak etkilerini fibroblast, kemik iliği kök hücresi ve preosteoblast gibi hücreler

üzerinde gösterebilirler ve bu hedef hücreler de yine TBF- β salgılayabilirler (128). Böylece TBF- β yalnızca yumuşak doku ve kemik rejenerasyonunu başlatmakla kalmaz, remodeling aşamaları ve kemik grefti olgunlaşmasında da etkili olur (17, 110, 129). TBF- β 1 kemik ve trombositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Temel olarak hem parakrin hem de otokrin yolla hücreler üzerinde etkilidirler (130). TBF- β ; hem kemik hücrelerinin proliferasyonunu, kemotaksisini hem de ekstrasellüler matriks sentezini artırır. Bu etki hem bu büyüme faktörünün ortamda bulunduğu konsantrasyona hem de osteoblastların farklılaşma zamanına göre değişiklik gösterebilmektedir. Bununla birlikte TBF- β 'nın osteoklast formasyonunu ve rezorpsiyon kapasitesini inhibe ettiği bilinmektedir (4).

4.5.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

İnsan proinsülinine benzerliği nedeniyle bu ismi alan IBF-I, fibroblast, kondrosit, keratinosit, osteoblast, mezangial eritroid progenitör hücreler gibi pek çok hücre tipinin çoğalmasını arttırarak büyümeyi uyarır. Kemik matriksinde en fazla bulunan büyüme faktörüdür (124, 131). IBF-I ve IBF-II olmak üzere iki formu vardır. IBF-I'in kemik oluşumuna etkisi IBF- II'den fazladır. Bu nedenle çalışmalar genellikle IBF-I üzerinde yoğunlaşmıştır (132). IBF I tek zincirli bir polipeptit hormondur. Bu büyüme faktörü osteoblastların hem büyümesini hem de pre-osteoblastların osteoblastlara farklılaşmasını sağlar. IBF'nin aynı zamanda osteoblastlardan tip-1 kollajen salınımını arttırdığı bilinmektedir (112). IBF başta osteoblastlar ve trombositler olmak üzere makrofaj ve monositlerden de salgılanabilmektedir.

Diğer büyüme faktörleri sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken IBF'ler birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi destekleyen etkilere sahiptir (122).

4.5.4 Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü

Keratinositlerin ve dermal fibroblastların proliferasyonunu stimüle ederek, epidermal rejenerasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırır. Bunun yanı sıra TKEBF diğer büyüme faktörlerinin üretimini ve etkilerini artırır (133). EBF, yara iyileşmesinin erken safhalarında fibronektin gibi proteinlerin üretimini ve epitel hücre göçünü uyarır (134).

Kollajen üretimini arttırmadan fibroblastların çoğalmasını sağladığı düşünülmüştür. Bununla birlikte sıçanlarda insizyon bölgelerine biyosentetik EBF uygulamalarının ardından yapılan elektron mikroskobu incelemesinde artmış kollajen oluşumu saptanmıştır (135).

4.5.5 Trombosit Kaynaklı Angiogenesis Faktörü

Deneysel olarak TKAF'nin damarlanmayı arttırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (133, 136). Vasküler endotel hücreleri direkt veya indirekt yoldan etkilerler. Damarlanmanın olmadığı dokularda yeni kan damarlarının gelişmesini sağlarlar. Bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin düzenlenmesi TKAF tarafından yapılır. Bunlar, IBF-I, TBF α ve β , TKBF, FBF, TKBF ve interlökin 1 β 'dir. Bu faktör hipoksi durumunda oldukça hızlı bir şekilde bölgede yerini alır (46).

4.5.6 Fibroblast Benzeri Büyüme Faktörü

Fibroblast büyüme faktörleri mitojenik polipeptid ailesidir. İçlerinde en çok incelenmiş olan altgrup FBF; fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler ve keratinositler üzerinde mitozu arttırıcı etki gösterir, anjiogenez ve endotel hücre göçünde rol oynar, TBF- β 'nin dağılımını arttırıcı etki yapar (128, 136). VEBF ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ile birlikte olduğunda maksimum anjiogenez etkisini gösterir. Yara iyileşmesinde özellikle keratinositlerin proliferasyon ve göçüne neden olur. Anjiogenezin başlaması için gerekli olan fibroblastlardan kollajenaz üretimi ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (136, 137). Granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya da yardımcı olur (138, 139). Fleplerin altına Khouri ve ark. (140) FBF'yi, Carmeliet ve ark. (141) ise rekombinant FBF'yi uyguladıklarında damarlanmanın arttığını rapor etmişlerdir.

4.5.7 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEBF)

VEBF, tümör hücrelerinden salgılanan, damar geçirgenliğini arttırarak asit oluşumuna katkıda bulunan bir madde olduğu düşünülmüş ve bu nedenle 1983'te "*vascular permeability factor*" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar doğrultusunda VEBF olarak ismi değiştirilmiş, en kuvvetli fizyolojik ve patolojik anjiogenez uyarıcısı

olduğu tespit edilmiştir (136, 141, 142). Beş adet izoformu bulunan VEBF kendi salınımından sonra diğer proteoglikana bağlı salınımı olan bŸyŸme faktŸrlerinin de FBF salınımını uyarır. FBF ile sinerjistik anjiogenik etkisi gŸsterilmiřtir (143). Anjiogenezin ilk basamaklarında vaskŸler bazal membranların yıkılması için gerekli olan kollajenaz ve jelatinazın indŸksiyonuna, daha sonra yine anjiogenez için gerekli olan α integrinlerin ekspresyonuna neden olarak iyileşen dokuda anjiogenezini başlatır. Yara iyileşmesinde ōnemli rol oynayan fibroblast, iltihabi ve endotelyal hŸcrelerin proliferasyon ve gŸŸnŸn uyarılmasında gŸrevlidir ve vaskŸler geçirgenliği arttırır (143, 144, 145).

Sonuç olarak tŸm bu bilgiler PBF'lerin mezenkimal hŸcreler Ÿzerine ve yara iyileşmesindeki olumlu etkileri , periodontal rejenerasyonda başarı ile kullanılabileceklerini dŸřŸndŸrmektedir.

4.6. TZP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Periodontal rejenerasyon için fonksiyonel periodontal ligamentin, sement ve alveol kemiği arasında kuronal yŸnde tekrar kurulması gerekir. Periodontal ligament fibroblastlarını gŸ, çoğalma ve kollajen sentezi için uyarıcı PBF'ler, yeni periodontal ligamentin oluşumunda kritik mediyatŸrler olarak dŸřŸnŸlebilir.

TZP, içeriğindeki hŸcre gŸnŸ destekleyen adeziv glikoproteinler (146), bağ dokusu ve kemik matriksi oluşturucu ve osteokondŸksiyon için hŸcre adezyonunu gerçekleştiren fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi proteinleri de içermektedir (147, 148, 149). İçindeki yoğun fibrin yapısı ile cerrahi sahaya uygulanırken 'yapışkan' kıvama sahip olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu fibrin içeriğinin, hem greft materyalinin manipulasyonunu kolaylaştırdığı hemde pıhtıyla bir araya gelerek hemostaz sağladığı ayrıca kŸk yŸzeyi ile flep arasında gerçekleşecek olan epitel ve bağ dokusu hŸcrelerinin apikale migrasyonunu ōnlediđi ve yara iyileşmesi ve hŸcre farklılaşmaları için uygun bir çatı oluşturduğu bildirilmiştir (150, 151, 152). Trombositlerden PBF'lerin salınımı mukoperiostal flebin kapatılmasından hemen sonra başlar. PBF'lerin etki sŸreleri trombositlerin ōmŸrlerinin 7-10 gŸn olmasından dolayı kısıtlanmaktadır. Yara bŸlgesine

salınan bu PBF'lerden biri olan TKBF, kemik iliğinde mezenkimal hücrelerin mitogenezi ve osteoblastların sayıca artışı uyarır ve endotel hücre mitozuna etki ederek, greft alanında kapillerlerin anjiogenezi başlatır (153). Trombositlerden salınan diğer bir PBF olan TGF- β ise fibroblast ve öncül osteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını sağlar ve farklılaşarak olgun osteoblastlara dönüşmelerine katkıda bulunur (7). Kan damarları 3. günde greft içine penetre olmaya başlar ve 14-17. günde greft tamamen kapiller ağı ile bütünleşir. İyileşme ve kemik rejenerasyon mekanizması başlar makrofajlar bölgeye göç eder ve trombositlerle yer değiştirir ve 3. günden sonra PBF'lerin ana kaynağını oluşturur (125). Diğer mekanizmada kemik iliği kök hücrelerinin aktive olması ile osteoblastlardan TGF- β salınımı başlar, bu mekanizma birincisine göre daha nadir görülür. TKBF'nin etkisi azalarak yerini makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiogenik faktörlere bırakır. Bu büyüme faktörleri TKBF ile aynı özelliklere sahiptir, ancak farklı makrofajlar tarafından salınmalarıdır. Kemik iliği hücreleri, otokrin bir etki ile kendi kendilerini uyararak, TGF- β salgılamaya devam eder. Dördüncü haftada damarlanan greft, makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen değişimine son verir. Makrofajlar yara alanından uzaklaşırken, olgunlaşmamış osteoid doku oluşmuştur. Kemik greftinin olgun lameller kemiğe dönüşümünden ise KMP'ler sorumludur. Yeni oluşan kemik matriksinden salınan KMP'ler komşu kök hücrelerinin sayıca artarak osteoblastlara farklılaşmasını ve aktive olarak kemik matriksinin sentezini ve mineralizasyonunu sağlar (17). TZP içerisindeki PBF'lerin yara iyileşmesi sırasındaki etkileri göz önünde bulundurularak bir çok *in vitro* çalışma yapılmıştır.

Kawase ve ark. (148), TZP'nin periodontal ligament ve osteoblast hücre kültürlerinde sentezlenen kollajene olan etkisini *in vitro* olarak incelemiştir. Gönüllü hastalardan alınan kandan elde edilen TZP, kullanım aşamasına kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. TZP ile tedavi edilen hücreler tip-1 kollajen ve fibrin için immunohistokimyasal olarak boyanmış ve oluşan kültür ortamının viskozitesi görsel olarak değerlendirilmiştir. Bu incelemeler sonucunda, TZP'nin kollajen sentezini artırıcı ve düzenleyici bir fibrin pıhtısı olduğu görülmüştür. Ayrıca fibrinojen ile büyüme faktörlerinin etkileşime girerek fibrine dönüşme durumundan dolayı, TZP'nin periodontal dokulardaki yara iyileşmesini arttırabileceği belirtilmiştir.

Kawase ve ark. (147), yaptıkları başka bir çalışmada TZP'nin etki mekanizmasını daha net bir şekilde anlamak için yaptıkları çalışmada TZP, TBF- β ve TKBF-AB'nin alkalen fosfataz aktivitesi, hücre çoğalması ve kollajen sentezine olan etkisini, periodontal ligament hücre kültürlerinde *in vitro* olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, TZP, TEBF- β ve TKBF-AB'nin hücre proliferasyonunda etkili oldukları, ancak TZP'nin mitojenik etkisinin sadece kollajen bulunan kültürlerde sağlanabildiği bildirilmiştir. TZP'nin pıhtı oluşumunu arttırıcı etkisi bulunduğu, bunu takiben kollajen sentezi ve hücre çoğalmasını uyardığı ve bu etkilerin de özellikle kollajen kaplı kültürlerde anlamlı şekilde artmış olduğu belirtilmiştir. Ayrıca alkalen fosfataz aktivitesindeki artışın da sadece TZP uygulanan bölgelerde olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu bilgilerin ışığında, TZP'de bulunan, henüz ifade edilememiş olan bir veya birkaç komponentin, periodontal ligament hücrelerine etki ettiğini ve alkalen fosfataz seviyelerini arttırdığını ifade etmişlerdir.

Annunziata ve ark. (154), TZP'nin periodontal rejenerasyonda yer alan periodontal ligament hücreleri, dişeti fibroblastları ve keratinositlerle olan ilişkisini *in vitro* incelemişlerdir. Ayrıca periodontal ligament hücrelerinin alkalen fosfataz aktivitesi ve tip-1 kollajen seviyesine de bakılmıştır. Araştırmacılar, çalışmanın sonunda TZP'nin her bir doku grubu üzerinde farklı etkiler göstererek, periodontal ligament hücrelerinin anlamlı miktarda arttırdığını, dişeti fibroblastlarının kısıtlı bir artış gösterebildiğini ve keratinositlerin azaldığını, alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen seviyelerinin yükseldiğini bildirilmişlerdir. Sonuç olarak, TZP'nin periodontal rejenerasyon sırasında epitel göçünü önleyebildiği ve periodontal ligament hücreleri ile osteoblastların seçici olarak oluşumunu sağlayacak bir koordinasyonu yapabileceği ihtimalinin var olduğu vurgulanmıştır.

Ferreria ve ark. (155), değişik TZP konsantrasyonlarının osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Sağlıklı bir bireyden alınan kan sonrasında 2 ayrı deney grubu oluşturulmuştur. Gruplardan birinde %50, %25, %12.5 ve %6.125'lik seyreltilmiş TZP'ye %10'luk sığır serumu ilave edilirken, diğer gruba sığır serumu ilavesi yapılmamıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde osteoblast proliferasyonu en yüksek oranda %50'lik TZP'de bulunmuştur. Sığır serumunun TZP'ye ilave edilmesinde osteoblast proliferasyonu açısından bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçların ışığında araştırmacılar, TZP'nin osteoblast

proliferasyonunu arttırdığını ifade etmişlerdir.

Okuda ve ark. (156), TKBF ve TBF- β 'nin konsantrasyonlarını ve hücresel/moleküler düzeyde biyolojik etkilerini *in vitro* olarak inceledikleri çalışmalarında, sistemik olarak sağlıklı 20 hastadan aldıkları kandan TZP elde etmişlerdir. Elde edilen TZP preperasyonu, *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi kullanılarak TKBF-AB ve TBF- β 1'in değerlendirilmesi amacıyla incelenmiştir. TZP'nin osteoblast, epitel, fibroblast ve periodontal ligament hücreleri üzerindeki biyolojik etkileri araştırılmıştır. Hücresel mitojenik aktivite, 5-bromodeoksiürinin oluşumu veya hücre sayımı ile değerlendirilmiştir. Alkalen fosfataz salınımı ise immünohistokimyasal olarak tespit edilmiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP'deki trombosit konsantrasyonu normal plazmadan %283.4 daha fazla ve TKBF-AB ile TBF- β 1 konsantrasyonları ise sırasıyla %440.6 ve %346.6 daha yüksek oranda bulunmuştur. Yapılan *scatter plot* analizleri sonucunda trombosit sayısı ile büyüme faktörlerinin seviyesi arasında anlamlı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. TZP, osteoblastik DNA sentezi ve hücre bölünmesini uyarırken, alkalen fosfataz değerlerini düşürmüş, epitel hücre bölünmesini baskılamış ve dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücrelerinin DNA sentezini uyarmıştır. Sonuç olarak bu araştırma, TZP'de yüksek konsantrasyonda TKBF-AB ve TBF- β 1 olduğunu ve TZP'nin, TBF- β 1'e benzer şekilde, hücre tipine özel bir yol izleyerek hücre çoğalmasını arttırdığını göstermiştir. TZP'nin bu hücre tipine olan etkilerinin, ilgili hücrelerin senkronize hareketlerini gerektiren periodontal rejenerasyonda faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Cenni ve ark. (157), yaptıkları *in vitro* çalışmada, sığır trombini ile aktive edilmiş TZP'nin insan dişeti fibroblastları ve trabeküler kemikten elde edilen osteoblastlar üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Aktive edilmiş TZP konsantrasyonları, hücrelerin bulunduğu kültüre eklendikten sonra 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda osteoblastların alkalen fosfataz aktivitesi incelenmiş ve 21 gün geçtikten sonra osteoblast kültürlerinde alizarin boyası kullanılarak mineral nodüllerinin oluşumu değerlendirilmiştir. Aktive edilmiş trombosit konsantrasyonunun etkileri, trombositten fakir plazmayla (TFP) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, trombosit konsantrasyonundaki mineralizasyon miktarında ve fibroblast sayısındaki artışın daha fazla olduğu, ancak

aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ayrıca aktive edilmiş trombosit konsantrasyonunda bulunan osteoblast proliferasyonu ve alkalin fosfataz aktivitesinin, TFP'de bulunandan herhangi bir farkı olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, fibroblast proliferasyonunun da, osteoblast fonksiyonlarının da, sığır trombinini ile aktive edilmiş trombosit konsantrasyonundan etkilenmediğini belirtmişlerdir.

Christgau ve ark. (19), TZP'nin içindeki biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonunu tespit etmek ve bu konsantrasyon miktarlarının, periodontal rejenerasyon sonuçları ile bağlantısını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, her birinde 2 kemik içi defekt bulunan 25 hastada, operasyon öncesinde trombosit aferez tekniği ile laboratuvarında TZP elde edilmiştir. Defektlerin her ikisi de beta-trikalsiyum fosfat (β -TKF) ve rezorbe olabilen membran kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Test grubundaki defektlere ayrıca TZP ilavesi yapılmıştır. TZP'de bulunan trombosit sayısı, PBF'ler ve sitokin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Trombosit sayısı veya büyüme faktörü/sitokin seviyeleri ile TZP'ye bağlı potansiyel klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasındaki bağlantı 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP'de bulunan trombosit sayısının venöz kandakinden 7.9 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. TZP'nin içeriğinde TBF- β 1, IBF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEBF ve EBF bulunurken, interlökin-1 β , interlökin-4, -6, -10 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'ya rastlanmamıştır. Yapılan regresyon analizi sonucunda ise trombosit sayısı veya büyüme faktörü seviyeleri ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, TZP'nin yüksek konsantrasyonda TKBF-AB, TKBF-BB, TBF- β 1 ve IBF-1 içerdiğini fakat bu büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin net olmadığını belirtmişlerdir.

El-Sharkawy ve ark. (160), yaptıkları *in vitro* çalışmada TZP'nin içindeki PBF'lerin miktarı ve TZP'nin monosit kaynaklı sitokin salınımı ve lipoksin A₄ jenerasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sistemik olarak sağlıklı bireylerden elde edilen TZP örnekleri içerisindeki TKBF-AB, TKBF-BB, TBF- β 1, IBF-I, EBF, VEBF, interlökin-12 ve salınan T hücre seviyesi ELISA yöntemiyle değerlendirilirken, periferal kanda bulunan monositler ise TZP ile veya TZP'siz kültüre edilerek izole edilmişlerdir. Ayrıca sitokin, kemokin,

lipoksin A₄ ve monositlerin kemotaktik etkileri incelenmiştir. Değerlendirmeler sonucunda, büyüme faktörlerinin sayıları normal kan plazması ve TFP'yle karşılaştırıldığında en yoğun olarak TZP'de görülmüştür. TZP'de monosit kemotaktik proteini baskılanırken, normal kana göre lipoksin-A₄ seviyesinde azalma ve monosit kültürlerinde T-hücre salınımında artış gözlenmiştir. Ayrıca, TZP'nin doza bağlı olarak monosit kemotaksisini uyardığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, TZP'nin zengin bir PBF kaynağı olduğu, sitokin/kemokin salınımında önemli değişimlere yol açtığı ifade edilmiştir. Ayrıca TZP'de lipoksin A₄ seviyesinin artmasıyla ilişkili olarak TZP'nin sitokin salınımını baskıladığı ve iltihabı sınırlandırdığı böylelikle de periodontal rejenerasyonu tetiklediği belirtilmiştir.

Han ve ark. (164), TZP'nin periodontal ligament hücreleri üzerine etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Periodontal ligament hücreleri sağlıklı bireylerin premolar dişlerinden elde edilmiştir. TZP iki aşamalı santrifüj tekniğiyle hazırlanmıştır. TZP içerisindeki TKBF-AB ve TBF ELISA yöntemiyle tespit edilmiştir. Aktive edilen TZP veya TKBF-AB+TBF kombinasyonu kültür edilmiş olan insan periodontal ligament hücreleri üzerine farklı dozlarda eklenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde TZP'nin yüksek dozda TKBF-AB ve TBF içerdiği tespit edilmiştir. Hücre yapışması ve proliferasyonunun TZP eklenmesiyle arttığı bulunmuştur. Ayrıca TZP'nin stimule edici özelliğinin doza bağlı olduğu ve bu dozun 50-100 ng/ml TBF varlığında oluşabildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin insan periodontal ligament hücrelerinin yapışması, proliferasyonu ve mineralize dokuya farklılaşması üzerine etkisi olduğunu ve periodontal rejenerasyonda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Uggeri ve ark. (159), farklı trombosit konsantrasyonlarının (%100, %33, %11) fonksiyonel osteoblast parametreleri olan proliferasyon, alkalen fosfataz, kollajen sentezi ve kalsiyum depozisyonu üzerine olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, %100 ve %33'lük trombosit konsantrasyonunun %10'luk dana serumuna göre hücre proliferasyonunu daha fazla uyardığı ve mineralizasyonun tüm trombosit konsantrasyonlarında meydana gelebildiği belirtilmiştir. Onbirinci günde değerlendirilen kollajen sentezi ile ilk 7 günü içeren alkalen fosfataz aktivitesinin %33 ve %11'lik trombosit konsantrasyonları tarafından en yüksek seviyede uyarıldıkları bildirilmiştir.

Sonuç olarak araştırmacılar, proliferasyonun uyarılmasının trombosit konsantrasyonuna bağlı olduğunu ve %33 ve %11'lik konsantrasyonlarda en yüksek seviyede alkalen fosfataz ve kollajen sentezinin gerçekleştiğini belirtmişler ve dekzametazon ve β -gliserofosfat varlığında trombosit konsantrasyonlarının hücre olgunlaşmasını uyardığını bildirmişlerdir.

İlgili literatür değerlendirildiğinde, tüm *in vitro* alışmalardaki ortak sonuç, TZP'nin zengin bir PBF kaynağı olduğu ve insan periodontal ligament ve osteoblast hücrelerindeki pozitif etkilerinin periodontal rejenerasyonu destekleyebileceği yönündedir. Konsantrasyon ve içerik olarak yapılan diğer çalışmalarda da TZP'deki trombosit sayısının ve PBF'lerin, venöz kandan 3-7.9 kat daha fazla olduğu (17, 34, 108, 156, 160,161, 162) gösterilmiştir. Literatürde, TZP içeriğindeki trombosit sayısı ve PBF seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren araştırmaların yanısıra (6, 17), bu 2 parametre arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (19, 108, 162). alışmalar incelendiğinde ortaya çıkan farklılıkların, TZP elde edilmesinde kullanılan sistem farklılıklarına bağlı olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (148, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 163, 164).

4.7. TZP Elde Edilmesinde Kullanılan Sistemler

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda 4 sistemin kullanıldığı grlmştir. Bu sistemlerin her birinde farklı aktifleyici ajanlar kullanılmakla beraber elde edilen trombosit miktarı da birbirlerinden farklı olmaktadır. Bu sistemlerden biri olan Tissel sistemi (Baxter Health Corp., Deefield, Illinois) ile allojenik bir materyal kullanılarak TFP ve fibrin jeli üretilbilir ancak kullanılan allojenik materyal nedeniyle hastalık geçiş riski bulunmaktadır. Araştırmalarda kullanılan bir diğer sistem Curasan TZP Kit'tir (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya). Bu kit kullanılarak TZP ve TFP elde edilirken, fibrinin jel haline gelebilmesi için sığır trombini kullanılmakta ve bu nedenle yine hastalık geçiş riski bulunmaktadır (161). Bir diğer sistem olan *Platelet Concentration Collection System* (PCCS) (3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL) ile yine sığır trombini kullanılmakla beraber sadece TZP elde edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada Curasan ve PCCS karşılaştırıldığında, PCCS sisteminde daha fazla TEBF- β ve IBF-1 elde edildiği

bildirilmiştir (161). Literatürde kullanılan 4. sistem olan Smart PreP sistemi (Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA) ile TZP, TFP ve otolog trombin elde edilebilmektedir. Aynı zamanda bizim çalışmamızda da kullanmış olduğumuz bu kitte, trombositlerden PBF salınımını aktive eden trombin, sığır trombini kullanılan diğer kitlerden farklı olarak hastanın kendi kanından elde edildiğinden hastalık geçiş riski bulunmamaktadır. Ayrıca bu sistemde yapılacak işleme göre farklı miktarlarda kan alınarak gerektiği kadar TZP elde edilmesi mümkündür (125). *Food and Drug Administration* (FDA) kurulu bu sistemler arasından sadece benzer protokoller kullanan ve yüksek konsantrasyonda TZP ve PBF (TKBF, TEBF ve IBF) elde edilen PCCS ve Smart PreP sistemlerini onaylamaktadır (9, 161, 165). Değişik sistemlerle elde edilen TZP ve PBF miktarlarının farklı olması, yapılan çalışmalarda rejeneratif tedavilerin sonuçlarını da etkilemiştir (28, 29, 30, 31).

4.8. TZP ile Yapılan Hayvan Çalışmaları

In vitro çalışmaların sonucunda, TZP'nin yüksek konsantrasyonlarda PBF içerdiği ve bu PBF'lerin periodontal ligament ve osteoblast hücreleri üzerine etkilerinin periodontal rejenerasyonu destekleyebileceği belirtilmiş ve bu durum, araştırmacıları TZP'nin uygulandığı hayvan çalışmalarına yönlendirmiştir.

Fuerst ve ark. (166) kemik içi defektlerde TZP ve kollajenin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, 8 yetişkin domuzun mandibulasının fasiyal duvarında, ekstra-oral olarak trefin frez ile defektler açmış ve bu defektleri kollajen+TZP veya sadece kollajen ile doldurmuşlardır. Kontrol grubundaki defektler ise boş bırakılmıştır. Hayvanları 4. ve 8. haftalarda sakrifiye etmişler ve histolojik örnekler için alınan kesitler *Levai-Laczko* boyası ile boyanmıştır. Histomorfometrik sonuçlara bakıldığında, 8. haftada kollajen+TZP ve sadece kollajen kullanılan gruplar arasında yeni oluşan kemik yüzdesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Kollajen+TZP ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Tek başına kollajen kullanılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde gruplar arasındaki en yüksek KD

değerleri sadece kollajen uygulanan grupta bulunurken, en düşük değerler ise kontrol grubunda bulunmuştur. Yapılan bu pilot çalışmaya göre kollajen uygulamasının, kortikal kemiğin erken iyileşme safhalarında faydalı olabileceği ve TZP uygulamasının bu safhada herhangi bir fayda sağlamayacağı belirtilmiştir.

Aghaloo ve ark. (167), TZP'nin 15 tavşanda oluşturulan kranial defektlerdeki kemik iyileşmesine etkisini radyografik ve histolojik olarak incelemiştir. Tavşanların her birinden genel anestezi sonrası TZP hazırlanması için 10 ml kan alınmıştır. Her tavşanda 8 mm çapında 4 adet defekt trefin frezlerle hazırlanmış ve bu defektler dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA), DKKA+TZP, demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA) ve DDKKA+TZP ile doldurulmuştur. Tavşanlar 5'erli gruplar halinde 1. , 2. ve 4. aylarda sakrifiye edilmiş ve hemotoksilen ve eozin boyama metodu ile histolojik kesitler elde edilmiştir. Radyografik ve histomorfometrik olarak yapılan bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında TZP, greft materyalleri ile kombine kullanıldığında, yeni oluşan kemik alanının ve yoğunluğunun, greftlerin tek başlarına kullanıldığı zamana göre daha fazla olduğu görülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar TZP'nin kemik greftleriyle kombine kullanımının greftler üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Pryor ve ark. (168), çalışmalarında 30 adet sıçan kullanarak TZP'nin osteokondüktif etkilerini araştırmışlardır. Her hayvanın genel anestezi altında kafataslarında 2'şer adet defekt oluşturularak bu defektler TZP+absorbe olan kollajen sünger veya sadece kollajen sünger ile doldurulmuş ve kemik dolumu incelenmiştir. Çalışmanın protokolüne göre 4. ve 8. haftalarda hayvanlardan biyopsi ve radyografiler alınarak, hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Bu sürecin sonunda elde edilen sonuçlar incelendiğinde TZP uygulanan grupta KD'nin diğer gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiş ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ve bundan yola çıkılarak da TZP kullanımının osteogenez üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Goto ve ark. (169), farelerden elde ettikleri TZP ve TFP'yi osteoblastik hücrelerle kombine ederek, oluşturdukları kemik defektlerinde kullanmış ve bu kombinasyonun transplantasyon sonrası etkilerini değerlendirmişlerdir. TZP'nin TFP ile karşılaştırıldığında

kemik siyaloprotein mRNA salınımını arttırdığı görülmüştür. TZP'nin alkalen fosfataz aktivitesini yükselttiği ve mineralize nodüllerin oluşumunu da arttırdığı belirtilmiştir. Transplantasyon sonrası osteoblastik hücelere bakıldığında mineralize doku oluşumu, osteokalsin ve tip-1 kollajen salınımı görülmüştür. Araştırmacılar TZP/osteoblastik hücre kombinasyonunun kemik defektlerine uygulanmasının osteoblastik farklılaşma açısından faydaları olacağını belirtmişlerdir.

Tamura ve ark. (170), 8 tavşanın kafatasında aynı büyüklükte defektler oluşturmuş, test grubundaki defektlere β -TKF+TZP, kontrol grubundaki defektlere ise β -TKF+venöz kan kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışmaya katılan tavşanlar 3. ayın sonunda sakrifiye edilmiş ve tüm defektler klinik, histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda, her iki grupta da iyileşmenin meydana geldiği fakat gruplar arasında, yeni kemik ve doku miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, β -TKF'nin yeni oluşan mineralize doku bakımından başarılı sonuçlar verdiğini ancak TZP ile kombine kullanımının greft üzerine ilave bir katkı sağlamadığını ifade etmişlerdir.

Sanchez ve ark. (171), peri-implant defektlerin tedavisinde, TZP'nin DDKKA ile kombine kullanımının histomorfometrik olarak etkinliğini incelemişlerdir. Dokuz köpeğin mandibulasına uygulanan 10'ar adet implantın mezial ve distalinde 3 duvarlı 90 adet kemik içi defekt oluşturulmuştur. Oluşturulan defektlere rastgele TZP+DDKKA veya DDKKA uygulanmış veya defekler tedavi edilmeden bırakılmıştır. Birinci, 2. ve 3. ayın sonunda yapılan histomorfometrik değerlendirmede implant yivlerinin içinde ve dışında oluşan kemik alanı ve kemik-implant arasındaki kontakt miktarı yüzde oranı ile hesaplanmıştır. Kemik ve implantın kontakt miktarlarında görülen anlamlı farklılık kombine grupta %33.8, DDKKA uygulanan grupta %28.5 ve tedavi edilmeyen defektlerde %27.9 olarak bulunmuş ancak iyileşme zamanı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ayrıca implant yivlerinin içinde oluşan kemik alanına göre TZP+DDKKA ile tedavi edilen ve tedavi edilmeden bırakılan defektlerin bulunduğu gruplar arasında ortalama %8.3 fark

görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, TZP'nin DDKKA ile kombine kullanımının anlamlı bir rejeneratif etki sağladığı bildirilmiştir.

Grageda ve ark. (172), TZP'nin DKKA ile kombine kullanımının etkinliğini, maksiller sinüs ogmentasyonu ile değerlendirmişlerdir. On koyunda yapılan sinüs ogmentasyonlarında iki tarafa da DKKA uygulanmış ve sadece test grubu olarak seçilen sinüslere TZP ilave edilmiştir. Operasyon öncesinde TZP eldesi için alınan kanın ve elde edilen TZP'nin hematolojik test uygulanarak trombosit sayımı yapılmıştır. Koyunların yarısı 3. ay sonunda, geri kalanı ise 6. ay sonunda sakrifiye edilerek ogmentasyon yapılan sinüsler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Üçüncü ve 6. ay sonunda total kemik alanı ve KD yüzdesi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Elde edilen TZP'nin trombosit miktarı, operasyon öncesi alınan kan örneğindeki 2 ila 5 katı fazla çıkmış ancak bu sonuç kemik kazancıyla ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar elde edilen veriler sonucunda, TZP'nin canlı olmayan greftlerle kombine kullanımının kemik rejenerasyonunu arttırıcı bir etkisinin olmadığını vurgulamıştır.

Torres ve ark. (173), yaptıkları hayvan çalışmasında, 8 tavşanın parietal kemiğinde eşit büyüklükte 2 adet defekt oluşturmuş, bu defektlerin içine 4 mm yüksekliğinde ve 9 mm çapında titanyum kemik bağlayıcı silindir yerleştirmişlerdir. Defektlerden bir tanesine SKKG uygulanırken, diğer defekte TZP uygulanmıştır. Total kanda ve TZP'deki trombosit sayımı hesaplanmıştır. Dördüncü haftanın sonunda tavşanlar sakrifiye edilerek biyopsi alınmıştır. Kemik mineral yoğunluğu, vertikal kemik ogmentasyonu ve kalan greft hacmini değerlendirmek amacıyla densitometrik, histolojik ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. Hematolojik testler, total kandaki trombosit sayımını ortalama $144.000/\text{mm}^3$ ve TZP'dekini $1.050.000/\text{mm}^3$ olarak gösterirken, densitometrik ve histomorfometrik analizler, ortalama kemik mineral yoğunluklarının ve kemik ogmentasyonunun TZP uygulanan silindirlerde SKKG uygulananlara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu belirlemiştir. Çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, TZP'nin kemik rejenerasyonunda SKKG kadar etkili olmadığı ve SKKG'nin iyi bir osteokondüktif materyal olduğu ifade edilmiştir.

Nagata ve ark. (174), 60 tavşan kafatasında oluşturulan defekt bölgelerini 3 eşit gruba ayırarak A grubuna OKG ve TZP kombinasyonu, B grubuna tek başına OKG uygularken, C grubuna kontrol grubu olarak sadece kan pıhtısı ile doldurulmuştur. Bütün gruptaki hayvanlar histometrik ve histolojik analizler için 10'lu alt gruplarına ayrılmış, 4. ve 12. haftalarda sakrifiye edilmişlerdir. Çalışma sonucunda kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak çok daha az kemik gelişimi gözlenmiştir. 4. hafta sonucunda OKG ve TZP kombinasyon grubunda, tek başına OKG grubuna göre anlamlı olarak daha fazla kemik gelişimi gözlemlenmiştir (%64.44-%46.88). 12.hafta sonucunda OKG ve TZP kombinasyon grubu ile tek başına OKG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (%75/%77.9). Dördüncü haftadaki OKG ve TZP kombinasyon grubunda meydana gelen kemik gelişimi 12. haftada tek başına OKG grubunda meydana gelen kemik gelişimi ile benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar OKG ve OKG'nin TZP ile kombinasyonunun kemik gelişimini arttırdığını belirtmişlerdir ve TZP nin sadece yara iyileşmesinin 4.haftasına kadar yararlı bir etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Tüm bu hayvan çalışmalarına ait literatürler incelendiğinde TZP'nin kemik greftleri ile kombine kullanımının rejeneratif etkiye sahip olduğunu savunan araştırmacılara karşı TZP'nin ilave kullanımının rejenerasyonu arttırıcı herhangi bir etkisinin bulunmadığını savunan araştırmacıların da olması konu hakkındaki tartışmaları devam ettirmiş; TZP'nin rejenerasyona olumlu katkısını destekleyen hayvan çalışmaları, araştırmacıları konu hakkında klinik çalışmaların da yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

4.9. TZP'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

Marx ve ark. (17), yaptıkları kontrollü klinik çalışmada, mandibulada tümör rezeksiyonu sonucu oluşmuş defektlerin bir kısmına sadece otojen iliak kemik grefti veya TZP ile kombine olarak otojen iliak kemik grefti uygulamışlar ve TZP'nin kemik oluşum miktarına olan etkisini incelemişlerdir. Uygulamadan 6 ay sonra, materyal yerleştirilen bölgelerden alınan biyopsilerle iyileşme değerlendirilmiştir. Histomorfometrik analizler sonucunda, otojen greftin TZP ile kombine kullanıldığı defektlerde %74.0 oranında kemik oluşumu tespit edilirken, tek başına otojen greft kullanılan defektlerde bu oran %55.1'dir. Bu sonuç

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar, TZP'nin OKG ile kombine kullanıldığında kemik oluşumunu arttırıcı bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Kassolis ve ark. (175), sinüs ve/veya kret ogmentasyonunda TZP+DKKA kombinasyonunun etkinliğini, 15 hastadan oluşan vaka serisinde incelemişlerdir. Operasyondan 120-168 gün sonra radyografik, klinik ve histolojik olarak elde edilen sonuçlarda, uygulanan implantların %89'u radyografik ve klinik olarak başarılı bulunmuş ve *re-entry*'nin yapıldığı implant uygulamaları sırasında elde edilen biyopsilerde histolojik olarak greft materyali etrafında osteoid doku ve yeni kemik oluşumu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, sinüs ve kret ogmentasyonunun TZP+DKKA ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceği ve implant uygulamaları için yararlı olabileceği ifade edilmiştir.

Galindo-Moreno ve ark. (14), yaptıkları vaka serisinde, sinüs ogmentasyonu uyguladıkları 70 hastaya OKG+SCKG+TZP kombinasyonunu kullanmışlardır. Sinüs ogmentasyonunu takiben immediyat veya gecikmiş olarak 263 implant uygulanmıştır. Protetik yükleme tamamlandıktan 24 ay sonra tüm operasyon bölgeleri klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiştir. Gecikmiş olarak uygulanan 16 implant bölgesinden implant operasyonu sırasında biyopsi alınmıştır. Yapılan incelemede, %34 canlı kemik, %49.6 bağ dokusu ve %16.4 oranında SCKG partikülü tespit edilmiştir. Araştırmacılar, OKG, SCKG ve TZP kombinasyonunun sinüs ogmentasyonunda başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir.

Lekovic ve ark. (15), TZP+SCKG+YDR kombinasyonunun sınıf-2 furkasyon defektlerinin tedavisindeki etkinliğini değerlendirdikleri klinik çalışmada, 52 adet mandibular sınıf-2 furkasyon defektinin yarısını TZP+SCKG+YDR kombinasyonu (test grubu) ve diğer yarısını ise sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Altıncı ayın sonunda, test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 4.07 mm ve 2.49 mm, AK 3.29 mm ve 2.68 mm, vertikal KK 2.56 mm ve 0.19 mm, horizontal KK 2.28 mm ve 0.08 mm bulunmuştur. İncelenen tüm parametreler sonucunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve bu farkın TZP kullanılan grup lehine olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SCKG+YDR'den oluşan kombinasyonun

mandibular sınıf-2 furkasyon defektlerinde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini ancak her komponentin etkinliğinin ayrı ayrı incelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Literatürdeki bu araştırmaların ışığında TZP'nin periodontal rejeneratif tedavide avantaj sağlayabileceği düşüncesiyle kemik içi periodontal defektlerde de uygulanması gündeme gelmiştir.

Papli ve Chen (26), TZP ile YDR uygulamasını karşılaştırdıkları prospektif vaka serisinde, 5 hastada $SD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği (KİDD) ≥ 4 mm olan 10 adet çift taraflı kombine kemik içi defekti tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce, 8., 26. ve 52. haftalarda SD, AK ve radyografik KK değerlendirilmiştir. 52. haftanın sonunda TZP ile YDR gruplarında sırasıyla SD azalması 3.0 mm ve 3.6 mm, AK 2.2 mm ve 3.0 mm, radyografik KK 3.24 mm ve 2.7 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda klinik iyileşme değerlendirilmiş, TZP ile tedavi edilen bölgelerde papillerin daha iyi korunduğu, operasyon sonrası ağrının daha az olduğu ve tam yara iyileşmesinin YDR'den 1 hafta daha kısa zamanda gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar klinik ve radyografik olarak gruplar arasında anlamlı farklar bulunmamasına karşın, TZP'nin manipülasyonunun ve uygulanabilirliğinin daha kolay olduğunu ancak etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için hasta sayısının artırıldığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır.

İlgenli ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, 22 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm olan 28 kemik içi defektin 16'sına TZP+DDKKA ve 12'sine yalnızca TZP uygulamış, klinik ve radyografik sonuçları operasyondan önce ve operasyondan 18 ay sonra değerlendirmiştir. Çalışmada ayrıca defekt açısının klinik ve radyografik sonuçlara olan etkisini incelemek amacıyla paralel teknikle çekilmiş periapikal radyografiler dijitalize edilip bilgisayarda geometrik standardizasyon sağlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, TZP+DDKKA ve TZP gruplarında yapılan klinik değerlendirmelerde sırasıyla SD azalması 4.6 mm ve 2.1 mm, AK 4.6 mm ve 1.5 mm, radyografik KK 3.8 mm ve 0.6 mm olarak bulunmuştur. Kombine tekniğin kullanıldığı grupta radyografik olarak dar olan defektlerde AK ve SD azalmasının daha fazla olduğu görülmüş ve bu sonuçların defekt açısı ve defekt derinliğiyle korele olduğu tespit edilmiştir. Aynı korelasyona tek başına TZP kullanılan grupta rastlanılmamıştır.

Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+DDKKA kombinasyonunun, tek başına TZP kullanımına göre daha etkili olduğunu ve kombine kullanımdaki bu başarının TZP'nin matriks arttırıcı etkisi ve greftin osteokondüktif yapısının birleşiminden kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

Pradeep ve ark. (33), TZP'nin kemik içi defektlerin tedavisindeki klinik sonuçlarını değerlendirdikleri *split-mouth* dizayn kontrollü çalışmada, 14 hastada bulunan çift taraflı SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 28 kemik içi defekti TZP+SKKG+Peptit-15 (test grubu) ve tek başına TZP (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce ve 9 ay sonra SD, ve AK değerlendirilmiş, ayrıca defekt dolumu ve alveol kemiği ykseklisindeki değişim bilgisayarlı tomografi ile hesaplanmıştır. Dokuzuncu ayın sonunda yapılan değerlendirmede, test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.50 mm ve 3.50 mm SD azalması, 4.00 mm ve 3.21 mm AK, 2.62 mm ve 1.97 mm KK ve 2.89 mm ve 1.96 mm radyografik kemik kazancı (RadKK) değerleri saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları dahilinde kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin SKKG+Peptit-15 ile kombinasyonunun TZP'nin tek başına kullanımına göre daha başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini, ancak daha fazla hasta ve defekt sayısı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Czuryszkiewicz ve ark. (28), KP teşhisi konmuş 26 hastada bulunan SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 3 mm olan toplam 72 kemik içi defekti TZP+OKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Tedaviden sonraki 12. ayda yapılan klinik ölçümlerde, 3.7 mm SD azalması, 3.47 mm AK ve %9.24 radyografik KK ve %48.3 mobilite azalması tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde araştırmacılar, TZP+OKG kombinasyonunun kemik içi defektlerde başarılı klinik sonuçlar verdiğini ancak KK'ya olan etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir.

Hanna ve ark. (29), 13 hastada bulunan çift taraflı 2 ve 3 duvarlı radyografik defekt derinliği ile KİDD ≥ 4 mm, ve SD ≥ 6 mm olan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG ile yalnızca SKKG'nin klinik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Klinik lmler, operasyondan önce ve 6 ay sonunda yapılmıştır. 6.ay sonunda alınan sonuçlarda, TZP+SKKG ve SKKG gruplarında sırasıyla; 3.54 mm ve 2.53 mm SD azalması, 3.15 ve 2.31 mm AK ve 0.38 mm ve 0.23 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir. TZP+SKKG'nin

kombine kullanıldığı grupta SKKG'nin tek başına kullanıldığı gruba göre daha başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Araştırmacılar bu çalışma sonucunda, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP ile SKKG kullanımının sadece SKKG kullanımına göre daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

Xiang-ying ve ark. (34), yaptıkları klinik çalışmada 10 hastada bulunan toplam 17 kemik içi defektin 9 tanesi TZP+SKKG (test grubu) ve 8 tanesi sadece SKKG uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce ve 1 yıl sonra klinik ölçümler yapılmıştır. Birinci yıl sonunda her 2 grupta da başlangıca göre anlamlı SD azalması, AK, ve kemik kazancı elde edilmiştir. Yapılan ölçümlerde test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 4.78 mm ve 3.48 mm SD azalması, 4.52 mm ve 2.85 mm klinik AK, 4.56 mm ve 2.88 mm sondalanabilir KK ve %73.41 ve %47.32 defekt dolumu elde edilmiştir. Ayrıca operasyondan 1 yıl sonra test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla alveolar kemik yoğunluğu gösterilmiştir. Alınan sonuçlara göre, test grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kazançlar saptanmıştır. Araştırmacılar, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonunun tek başına SKKG uygulamasına göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Döri ve ark. (23), ileri KP teşhisi konmuş ve her biri 1'er defekt içeren toplam 30 hastanın dahil edildiği ve paralel olarak gerçekleştirilen çalışmada, defektler rastgele seçilerek 2 gruba ayrılmış ve gruplardan biri TZP+SKKG (test grubu) ile tedavi edilirken, diğer gruptaki defektler ise tek başına SKKG (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. Operasyondan önce ve 1 yıl sonra klinik ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Bir yılın sonunda yapılan klinik ölçümlerde test grubunda başlangıçta 8.6 mm olan SD 3.4 mm'ye ; kontrol grubunda ise 8.5 mm olan SD 3.2 mm'ye azalmıştır. Klinik ataşman seviyesine ait değerler incelendiğinde ise, test grubunda başlangıçta 9.9 mm olan ataşman seviyesi 5.3 mm'ye, kontrol grubunda ise 9.6 mm olan ataşman seviyesi 1.5 mm'ye azalmıştır. TZP+SKKG ile tedavi edilen vakaların %80'inde; sadece SKKG ile tedavi edilen vakaların ise %87'sinde, klinik AK ≥ 3 mm olarak tespit edilmiştir. Bir yılın sonunda değerlendirilen tüm klinik parametreler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmanın sınırları dahilinde, kemik içi defektlerin tedavisinde her 2 tekniğin de anlamlı

SD azalması ve AK sağladığı ve TZP'nin eklenmesinin tek başına SKKG materyali ile elde edilen sonuçları arttırmadığı belirtilmiştir.

Yılmaz ve ark. (36), generalize agresif periodontitis teşhisi konmuş 32 yaşındaki hastaya ait toplam 12 kemik içi defekti TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda 4.8 mm SD azalması, 4.1 mm AK ve 3.9 mm KK tespit edilmiştir. *Re-entry* sonuçlarıyla beraber değerlendirilen klinik ve radyografik ölçümler, TZP+SKKG kombinasyonunun umutsuz prognoza sahip olduğu düşünülen dişlerin bile stabilizasyonunu başlangıca göre önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Elde edilen bulgular sonucunda araştırmacılar, TZP+SKKG kombinasyonunun generalize agresif periodontitis teşhisi konmuş bireylerin periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde alternatif bir materyal olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (35), yaptıkları bir diğer çalışmada, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş 20 hastada bulunan SD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm olan toplam 85 kemik içi defekti TZP+SKKG ile tedavi etmişlerdir. Tedaviden sonraki 1. ve 2. haftalarda erken iyileşme indeksi kullanılarak post-operatif yara iyileşmesi de değerlendirilmiştir. Operasyondan sonra 12. ayda alınan ölçümler sonucunda 4.78 mm SD azalması, 4.24 mm AK, 3.75 mm KK ve 3.79 mm RadKK elde edilmiştir. Tedaviden sonraki 1. haftada değerlendirilen ortalama erken iyileşme indeks değeri 1.78 olarak tespit edilirken; 2. haftada bu değer 1.38'e düşmüştür ve operasyondan 2 hafta sonra tedavi edilen defekt alanlarında %95 oranında primer yara kapanması gözlenmiş olsa da yara alanlarının tamamen iyileşmesi post-operatif 3. haftada gerçekleşmiştir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, derin kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonunun, periodontal rejenerasyonda umut vaat eden bir tedavi yaklaşımı olduğunu belirtmiş ancak TZP ve SKKG'nin etkinliklerinin ayrı olarak incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Yılmaz ve ark. (176), TZP ve TFP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş 20 hastada bulunan SD ≥ 5 mm ve KİDD ≥ 3 mm olan toplam 79 kemik içi defektin 41 tanesini TZP+SKKG kombinasyonu (1.grup) ile tedavi ederken, 38 tanesini TFP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan sonra 12. ayda alınan ölçümler sonucunda 1. ve 2. grupta

sırasıyla 3.87 mm ve 3.76 mm SD azalması, 2.51 mm ve 2.81 mm AK, 2.18 mm ve 2.09 mm KK, 2.11 mm ve 2.19 mm radyografik KK tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, tüm klinik parametrelerde her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edilirken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, bu çalışmanın TFP kullanımını klinik ve radyografik olarak inceleyen ilk klinik çalışma olmasından dolayı TZP kullanımının periodontal rejenerasyondaki yeri ile ilgili net bir sonuca varılmaya çalışılan tartışmalara bir ışık tuttuğunu ancak TZP ve TFP kullanımının periodontal rejeneratif tedavideki etkinlikleri hakkında kesin bir sonuca varabilmek için TFP'nin incelendiği daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Piemontese ve ark. (27), 60 hastada bulunan 60 kemik içi defektin 30 tanesini TZP+DDKKA (test grubu), geriye kalan 30 defekti ise DDKKA+serum (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce ve 12 ay sonra klinik ve radyografik ölçümler alınmıştır. 12. ay sonunda test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 4.6 mm ve 3.5 mm SD azalması, 3.6 mm ve 2.4 mm AK, 1.0mm ve 1.1 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir. Alınan sonuçlara bakıldığında araştırmacılar periodontal kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde TZP+DDKKA kombinasyonunun, DDKKA+serum kombinasyonuna göre daha başarılı sonuçlar verdiğini ancak sert doku ölçümlerinde [2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ve TZP'nin sert doku dolumu veya yeni sert doku oluşumuna bir katkısı olmadığını ifade etmişlerdir

Markou ve ark.(177), tek başına TZP ve TZP+ DDKKA ile kombinasyonunun periodontal kemik içi defektlerde ki başarısını incelemişlerdir. Yirmidört ileri KP hastasındaki 24 kemik içi defekti rastgele seçerek TZP ve DDKKA kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler 6 ay sonunda gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, her iki tedavi grubunu karşılaştırdıklarında benzer sonuçlar bulduklarını belirtmişlerdir. 6. ayda yapılan değerlendirmelerde TZP ve TZP+DDKKA gruplarında sırasıyla 3.9 mm ve 3.7 mm SD azalması, 3 mm ve 3 mm AK saptanmıştır. Ortalama KD miktarları % olarak incelendiğinde TZP kullanılan grupta %41.29, TZP+DDKKA kullanılan grupta ise %45.42 KD gözlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda her iki tekniğin de klinik ve

radyografik olarak başlangıca göre olumlu sonuçlar verdiğini ancak DDKKA'nın TZP'ye eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir.

Okuda ve ark. (32), yaptıkları klinik çalışmada TZP+HA kombinasyonunun 70 KP'li hastada bulunan SD ≥ 6 mm ve radyografik KİDD ≥ 3 mm olan 70 kemik içi periodontal defektin tedavisinde kullanarak klinik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Toplam 70 kemik içi defektin 35'ini TZP+HA (test grubu) diğer 35 kemik içi defekti serum ile karıştırılmış HA (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Sıfırıncı ve 12. ayda klinik ve radyografik sonuçlar değerlendirilmiştir. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla, 4.7 mm ve 3.7 mm SD azalması, 3.4 mm ve 2.0 mm klinik AK, %70,3 ve %45,5 vertikal AK ve 3.5 mm ve 2.7 mm radyografik KK tespit edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde TZP+ HA grubunun tek başına HA grubuna göre daha başarılı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, TZP+HA'nın kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına HA kullanımına göre daha başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Demir ve ark. (38), 29 hastada bulunan SD ≥ 6 mm olan 29 kemik içi defekte TZP+biyoaktif cam (test grubu) veya sadece biyoaktif cam (kontrol grubu) uygulayarak TZP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğini incelemişlerdir. 9. ayın sonunda TZP+biyoaktif cam uygulanan grupta 3.6 mm SD azalması, 3.3 mm AK ve 3.47 mm KK tespit edilirken, sadece biyoaktif cam uygulanan grupta ise bu değerler sırasıyla 3.29 mm, 2.86 mm ve 3.36 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, elde edilen sonuçlar dahilinde her iki uygulamanın da başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve TZP'nin biyoaktif cama ilave edilmesinin anlamlı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Harnack ve ark. (25), yaptıkları prospektif kontrollü klinik çalışmada, 22 hastada bulunan SD ≥ 5 mm olan 2 duvarlı 44 kemik içi defektin yarısı TZP+ β -TKF kombinasyonu (test grubu) ve diğer yarısı tek başına β -TKF (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. Operasyondan 6 ay sonra *re-entry* uygulanmıştır. Altıncı ayda yapılan *re-entry* işleminden önce alınan ölçümlerde, test ve kontrol gruplarında sırasıyla 3.8 mm ve 2.9 mm SD azalması, 4.9 mm ve 4.3 mm AK bulunmuştur. *Re-entry* işlemi sırasında test grubunda 1.1 mm KD, kontrol grubunda ise 1.6 mm KD tespit edilmiştir. Değerlendirilen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, TZP'nin

β -TKF ile kombine kullanımının, β -TKF'nin tek başına kullanımı sonucunda elde edilen klinik sonuçları arttırıcı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.

Lekovic ve ark. (16), kemikiçi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG+YDR tekniğinin klinik etkinliğinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında 21 hastada bulunan SD ≥ 6 mm olan, toplam 42 defektin tedavisinde bir gruba TZP+SKKG+YDR uygulanırken, diğer gruba TZP+SKKG uygulamışlardır. Operasyon sonrası 6.ayda klinik ölçümler ve defekt bölgelerine *re-entry* uygulanarak SD azalması, AK, KD tespit edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında TZP+SKKG+YDR ve TZP+SKKG gruplarında sırasıyla; 4.20 mm ve 3.96 mm SD azalması, 4.14 mm ve 3.81 mm AK, 4.87 mm ve 4.78 mm KD tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG+YDR ve TZP+SKKG kombinasyonlarının her ikisinde de etkili olduğunu fakat YDR'nin TZP+SKKG uygulamasına ilave edilmesinin tedavinin klinik sonucuna ilave bir katkısının olmadığını belirtmişlerdir.

Camargo ve ark. (12), 18 hastada bulunan SD ≥ 6 mm olan 36 kemik içi defekti TZP+SKKG+YDR ve tek başına YDR uygulayarak tedavi etmişlerdir. 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.98 mm ve 3.62 mm SD azalması, 4.37 mm ve 2.62 mm AK bildirilmiştir. Operasyon sonrası 6. ayda defektlere *re-entry* uygulandığında test grubunda 4.78 mm, kontrol grubunda ise 2.31 mm KD tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Çalışmanın sınırları dahilinde, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR'ye TZP+SKKG ilavesinin klinik olarak oldukça başarılı sonuçlar gösterdiği fakat bu başarının TZP veya SKKG'den gelen bir katkı olup olmadığını anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir.

Camargo ve ark. (13), 28 hastada bulunan SD ≥ 6 mm olan 2 ve 3 duvarlı 56 kemik içi defektin yarısını TZP+SKKG+YDR (test grubu) ile, diğer yarısını ise sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi ettikten sonra, 6. ayın sonunda *re-entry* ile birlikte klinik değerlendirmeler yapmışlardır. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 5.06 mm ve 2.99 mm, AK 4.52 mm ve 1.47 mm, KD 5.12 mm ve 1.66 mm olarak tespit edilmiştir. Operasyon sonrası 6. ayda incelenen parametreler açısından TZP+SKKG+YDR

grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun kemik içi defektlerde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak her materyalin etkinliğinin ayrı olarak incelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Döri ve ark., (21), SD ≥ 6 mm KİDD ≥ 3 mm olan 24 kemik içi defekti bulunan 24 hastada defektlere TZP+SKKG+YDR ve SKKG+YDR uygulayarak TZP'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Hastalara başlangıçta ve 12. ayın sonunda klinik olarak değerlendirilmiştir. Onikinci ayın sonunda TZP+SKKG+YDR uygulanan grupta SD azalması 5.5 mm, AK ise 4.6 mm olarak bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 5.7 mm ve 4.5 mm olarak bulunmuştur. İncelenen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar sadece SKKG+YDR ile tedavinin optimal tedavi sonucunu verdiğini ve TZP'nin bu kombinasyona eklenmesinin olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Camargo ve ark. (18), 23 hastada SD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm olan 2 veya 3 duvarlı defektleri *split mouth* bir dizaynda SKKG+YDR+TZP (test grup) ve SKKG+YDR (kontrol grup) ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 6 ay sonra alınan klinik ölçümlerde, her 2 tedavi modeli de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı SD azalması, klinik AK ve defekt dolumu göstermiştir. Altı ay sonunda test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 4.88 mm ve 4.16 mm SD azalması, 4.38 mm ve 3.56 mm AK ve 4.81 mm ve 3.96 mm KD tespit edilmiştir. İncelenen tüm klinik parametreler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP kullanımının SKKG+YDR'nin klinik etkinliğine olumlu bir katkısı olmadığı ifade edilmiştir. Ancak daha fazla örnek sayısının dahil edildiği benzer çalışmalar yapılırsa, test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkabileceği de vurgulanmıştır.

Keleş ve ark. (31), 15 hastada bulunan SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 30 kemik içi defekti TZP+YDR ve bioaktif cam+YDR kombinasyonları uygulayarak tedavi etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'den daha yüksek trombosit konsantrasyonu elde ettiklerini düşündükleri için TZP yerine trombosit peleti terimini kullanmışlardır. Tedaviden 6 ay

sonra yapılan ölçümlerde, TZP+YDR kullanılan grupta SD azalması 4 mm, AK 4.1 mm ve radyografik KK 5.9 mm olarak bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 4 mm, 4.1 mm ve 4.9 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, uygulanan her iki tedavinin de etkili olduğu ve TZP'nin aynı zamanda greft materyali olarak kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Christgau ve ark. (19), TZP'de bulunan biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonlarını tespit etmek ve konsantrasyon miktarlarının periodontal rejenerasyon sonuçlarına etkisini görmek amacıyla yaptıkları bir diğer araştırmada, her birinde 2 kemik içi defekt bulunan 25 hastada, defektlerin bir grubuna YDR+ β -TKF, diğer gruba ise YDR+ β -TKF+TZP kombinasyonunu uygulamışlardır. Operasyon öncesinde trombosit aferezis tekniği ile laboratuvarında TZP elde edilmiştir. Her iki gruptaki defektler β -TKF ve rezorbe olabilen membran kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Test grubundaki defektlerin tedavisinde ise bu kombinasyona TZP ilave edilmiştir. TZP'de bulunan trombosit sayısı, büyüme faktörleri ve sitokinlerin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Trombosit sayısı veya büyüme faktörü/sitokin seviyeleri ile TZP'ye bağlı potansiyel klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasındaki korelasyon 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP'de bulunan trombosit sayısının venöz kandakinden 7.9 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. TZP'nin içeriğinde TGF- β 1, IBF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEBF ve EBF bulunurken, interlökin-1 β , interlökin-4, -6, -10 ve tümör nekroz faktörü- α 'ya rastlanmamıştır. Yapılan regresyon analizi sonucunda ise trombosit sayısı veya büyüme faktörü seviyeleri ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, TZP'nin yüksek konsantrasyonda TKBF-AB, TKBF-BB, TGF- β 1 ve IBF-1 içerdiğini fakat bu büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin net olmadığını belirtmişlerdir.

Christgau ve ark. (178), 25 hastadaki SD \geq 6 mm ve KİDD \geq 4 mm olan 50 kemik içi defekti iki gruba ayırmış ve gruplardan birine β -TKF+YDR+TZP uygularken diğer gruptaki defektlere β -TKF+YDR uygulamışlardır. YDR tekniğinde rezorbe olabilen bir membran kullanılmıştır. İyileşme sonuçları operasyondan sonraki 3., 6., ve 12. aylarda yapılan klinik

parametreler ve radyografik analizler ile değerlendirilmiştir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan ölçümlerde β -TKF+YDR+TZP ve β -TKF+YDR gruplarında sırasıyla 6.3 mm ve 6.9 mm SD azalması, 5.0 mm ve 5.2 mm AK, %77.9 ve %80.7 RadKK yüzdesi olarak bildirilmiştir. Klinik parametrelerde gruplar arasında sadece 6. ayda TZP'nin yer aldığı grupta kemik yoğunluğu daha fazla tespit edilmiştir. TZP'nin bulunduğu grupta %48 ve diğer grupta %80 post-operatif membran ekspozisyonu görülmüştür. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin YDR uygulamasına ilave bir katkı sağlamadığını, ancak post-operatif membran ekspozisyonunu azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Berkman ve ark. (37), 25 hastanın maksiller anterior bölgesinde bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 30 kemik içi defekti eşit sayıda üç gruba ayırarak tek başına β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon öncesi ve sonrası 6., 9., ve 12. ayda klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır. Onikinci ayın sonunda β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR gruplarında sırasıyla 3.4 mm, 2.9 mm ve 3.4 mm SD azalması, 2.1 mm, 2.5 mm ve 2.5 mm AK ve 1.6 mm, 1.2 mm ve 1.9 mm RadKK görülmüştür. Altıncı, 9. ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyografik ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.. Araştırmacılar, üç tedavi tekniğinin de etkili olduğunu ifade etmişler, fakat TZP'nin β -TKF'ye veya β -TKF+YDR kombine kullanımına klinik olarak ilave bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir.

Döri ve ark. (22), 28 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm, $KİDD \geq 3$ mm olan 28 kemik içi defekti randomize olarak YDR+ β -TKF+TZP ve YDR+ β -TKF kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. 12. ayın sonunda alınan klinik ölçümlerde YDR+ β -TKF+TZP uygulanan grupta 5.8 mm SD azalması ve 4.4 mm AK tespit edilmiş; YDR+ β -TKF uygulanan grupta ise bu değerler sırasıyla 5.4 mm ve 4 mm olarak belirtilmiştir. Test grubunda tedavi edilen alanların %86'sı, kontrol grubunda ise tedavi edilen alanların %79'u ≥ 4 mm AK göstermiştir. Oniki aylık tedavi süreci sonunda değerlendirilen klinik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde her iki tekniğin de başarılı klinik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Döri ve ark. (20), paralel olarak gerçekleştirilen çalışmada, $SD \geq 6$ mm, $KİDD \geq 4$ mm olan en az bir kemik içi defekti olan 30 ileri periodontitis hastasını iki gruba ayırmış, gruplardan birini TZP+doğal kemik minerali (DKM)+YDR ile tedavi ederken, diğer gruptaki defektleri DKM+YDR ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonra yapılan ölçümlerde, her iki grupta da 5.5 mm SD azalması tespit edilirken, klinik ataşman seviyesi ölçümlerinde ise TZP+DKM+YDR ve DKM+YDR grupları olmak üzere sırasıyla 4.5 mm ve 4.6 mm AK elde etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin DKM+YDR kombinasyonu üzerinde periodontal rejenerasyonu artırıcı ve klinik sonuçlara yansıyan bir etki yaratmadığını ve meydana gelen rejenerasyonun YDR'ye bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Yamamiya ve ark. (179), sistemik olarak sağlıklı, KP teşhisi konmuş 30 hastadaki 30 kemik içi defekti tedavi etmişlerdir. Otuz kemik içi defekt rastgele seçilerek yarısı insandan kültüre edilen periost (İKP)+TZP+HA (test grubu) ile, diğer yarısını ise TZP+HA (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonunda yapılan ölçümlerde, SD azalmasını test ve kontrol gruplarında sırasıyla, 4.8 ± 1.1 mm ve 4.3 ± 1.1 mm, dişeti çekilmesini 0.9 ± 1.5 mm ve 1.7 ± 1.3 mm, AK'yi ise 3.9 ± 1.6 mm ve 2.7 ± 1.3 mm, radyografik KK ise 4.9 ± 1.2 mm ve 3.2 ± 1.1 mm olarak bulmuşlardır. Alınan sonuçlar değerlendirildiğinde tüm klinik parametreler açısından test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak, TZP+HA+İKP kombinasyonunun TZP+HA'ya göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Bu başarıyı da İKP içerisindeki osteojenik hücrelerin varlığına bağlamışlardır.

Döri ve ark. (24), en az bir kemik içi defekti bulunan ileri KP'li 26 hastada, TZP+EMD+DKM ve EMD+DKM uygulayarak TZP'nin ilave etkisini değerlendirmişlerdir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, TZP+EMD+DKM ve EMD+DKM gruplarında sırasıyla 5.7 mm ve 6 mm SD azalması, 4.8 mm ve 5.0 mm AK görülmüştür. Ayrıca, TZP+EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların %77'sinde ve EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların ise %100'ünde ≥ 4 mm AK tespit edilmiştir. Araştırmacılar, iki grup arasında hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık bulmamış ve TZP'nin EMD+DKM kombinasyonu üzerinde olumlu bir etki göstermediğini ifade etmişlerdir.

İlgili literatürler değerlendirildiğinde, TZP'nin etkinliğinin incelendiği *in vitro* çalışmalarda periodontal rejenerasyonun sağlanmasında oldukça başarılı sonuçlar elde edilirken, yapılan klinik çalışmalarda net bir sonuca ulaşılamamıştır. Fonksiyonel, ideal ve gerçek rejenerasyonu hedefleyen günümüz periodontal tedavi yaklaşımı doğrultusunda, periodontal dokular arasındaki doğal yapının yeniden oluşturulabilmesi, doğal biyolojik potansiyelin kullanılabilmesi ve hastalık sonucu kaybedilmiş dokuların orijinal yapı ve oranlarında yeniden kazanılması için yapılan çalışmalar kombine uygulamalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. TZP'nin içeriğindeki PBF'lerin mezenkimal hücreler üzerine olan etkileri ve kemik greftlerinin yer tutucu özellikleri biraraya geldiğinde, hedeflenen periodontal rejenerasyonun elde edileceği düşünülmektedir. TZP ve kombinasyonlarının [TZP+kemik greftleri (otojen kemik grefti, allogreft, ksenogreft ve alloplastik kemik greftleri), TZP+YDR, TZP+kemik greftleri+YDR, TZP+kemik greftleri+EMD] periodontal kemik içi defektlere uygulanması ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda, TZP'nin ilave kullanımını destekleyen araştırmalar olduğu gibi (12, 13, 16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), TZP'nin ilave kullanımının rejenerasyona bir etkisinin olmadığını savunan araştırmaların da bulunduğu görülmektedir (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Son yıllarda yayınlanan TZP ile ilgili çalışmaların sonucunda ortaya çıkan farklı sonuçlar, TZP ve kombinasyonlarında uygulanan materyallerin birbirlerinin etki mekanizmalarını maskeleydiği fikrini öne çıkarmış ve araştırmacıları, TZP'nin rejenerasyondaki etkinliğini net olarak belirleyebilmek için kombine çalışmalarda kullanılan materyallerin rejeneratif kapasitelerinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalara yönlendirmiştir. Literatürde TZP+OKG kombinasyonu ve periodontal rejenerasyondaki etkinliğini değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır (28). Tüm bu sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, literatürde TZP kullanımıyla ilgili çelişkili bulguların varlığı ve TZP'nin ilave kullanımının rejeneratif tedavideki etkinliği hakkında net bir sonuca varılmamış olması çalışmamızın planlanmasına ışık tutmuştur.

Bu nedenle bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+OKG

kombinasyonuyla, tek başına TZP ve OKG kullanımının, ileri kronik periodontitisli hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta ve Defekt Seçimi

Araştırmaya dahil olan 20 hasta, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne dişeti kanaması, dişlerinde yer değiştirme ve sallanma şikayetleri nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucu ileri KP teşhisi konan hastalar arasından seçildi (180). Yaşları 34 ile 65 arasında değişen 8 kadın, 12 erkek hastanın her birine öncelikle, başlangıç periodontal tedavi uygulandı ve bu tedaviden 3 ay sonra periodontal cerrahi endikasyonu için hastalar yeniden değerlendirmeye alındı. Hastaların ve araştırma bölgesinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olması,
2. Daha önce herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması,
3. Son 6 ayda periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması,
4. Kullanılacak materyallere ve ilaçlara karşı alerjik reaksiyon hikayesi bulunmaması,
5. Sosyo-ekonomik olarak uygun olması,
6. Sigara içmemesi veya günde 10 adetten az içmesi,
7. Tam kan sayımı değerlerinin normal sınırlar dahilinde olması,
8. Radyografik olarak tespit edilen vertikal kemik kayıplarının bulunması,
9. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben saptanan plak indeksi (PI) değerlerinin < 1 olması,
10. Başlangıç tedavisini takiben hastanın en az 3 bölgesinde ≥ 5 mm SD bulunması,
11. Seçilen dişin fasiyal yüzünde ≥ 2 mm keratinize dişeti varlığı,
12. Periodontal cerrahi işlem sırasında KİDD ≥ 3 mm olan 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlerin bulunması.

5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

Hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri hakkında bilgi verildi. Hastalara modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi (181). Periodontal tedavi yöntemleri, ileri periodontal cerrahi işlemler ve rejeneratif işlemler sırasında kemik defektlerinin tedavisi amacıyla uygulanacak materyaller ve alternatif tedaviler hakkında detaylı bilgiler verildi. Hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı.

Başlangıç periodontal tedavisi kapsamında her hastaya ultrasonik cihazlar¹ ve *Gracey* küretleri² kullanılarak, diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri yapıldı (180). Bu işlemleri takiben temizleme patları kullanılarak tur ucuna takılan kıl fırça ve lastik kon yardımıyla cila işlemi uygulandı. Her seansta hastaların mikrobiyal dental plağı uzaklaştırmak için öğretilen yöntemleri doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı. Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktalarının varlığı, sentrik oklüzyonda, alt çenenin lateral ve protruziv hareketlerinde saptanarak, oklüzal uyumlama yapıldı. Ağızda mevcut olan çürük dişlerin ve endodontik konsültasyon sonrasında tespit edilen devital dişlerin tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 3 ay sonra, genel klinik kriter uygunlukları yeniden değerlendirildi ve ağız hijyeni uygulamasını sağlayabilen, çalışma programına uyum gösterebilecek ve *re-call* devamlılıklarının olacağını bildiren hastalarda cerrahi safhaya geçildi.

5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı

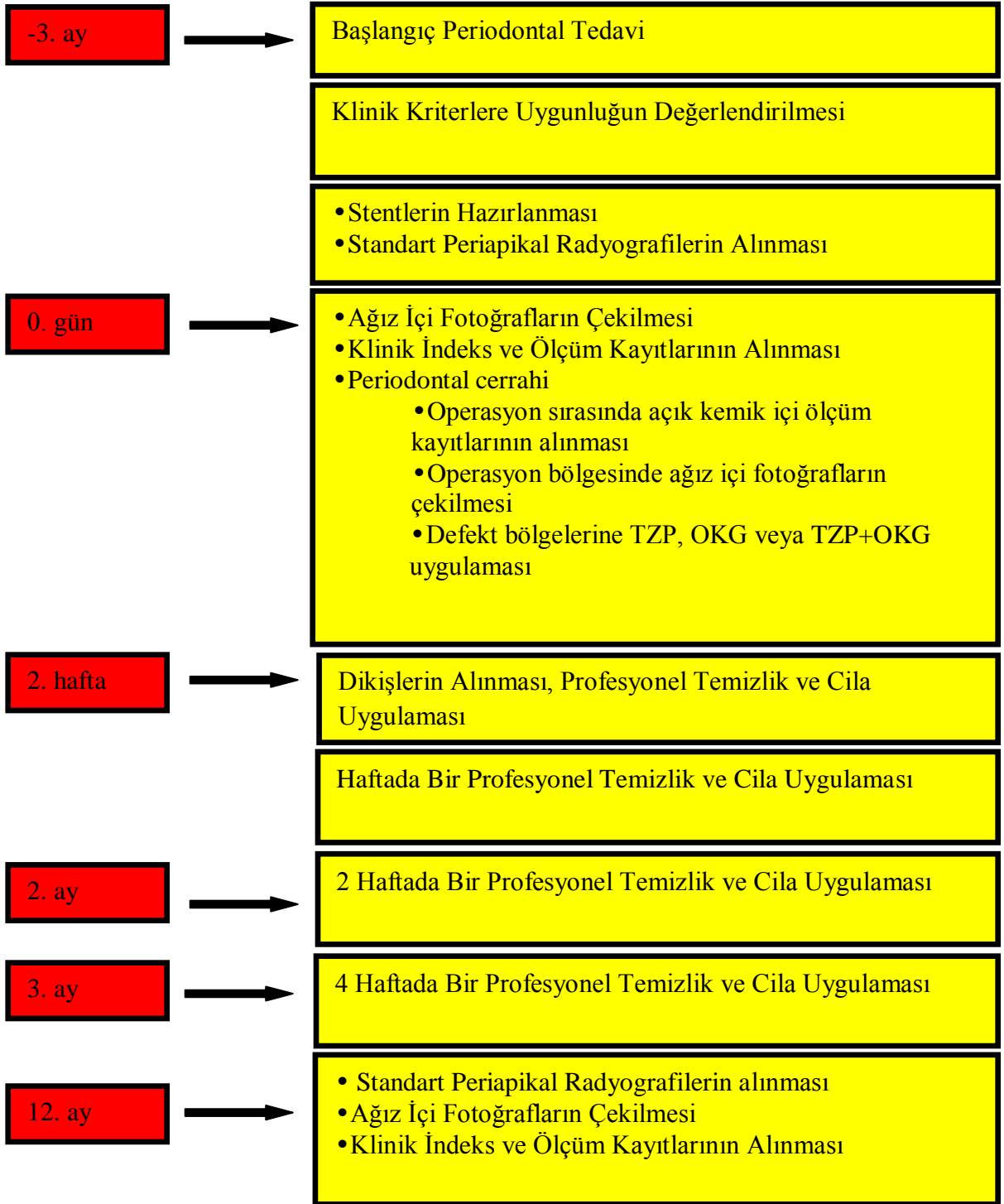
Bu araştırma 3 grupta planlandı. *Research randomizer*³ bilgisayar programı kullanılarak toplam 20 hastadaki 20 kemik içi defekt TZP ile, 20 kemik içi defekt OKG ile, 20 kemik içi defekt de TZP+OKG uygulanarak tedavi edildi. Bu uygulamalar hastaların alt ve üst

¹ **Piezon**® OEM Built-in Kit, EMS, İsviçre

² **Gracey**, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, **Minifive**, SAS 3/4, Hu-Friedy, Amerika

³ **Research Randomizer** Version 3.0, Urbaniak, G. C., & Plous, S, 2011.

çenelerinde aynı seansta gerçekleştirildi. Araştırmanın uygulama planı Şekil 1’de görülmektedir. Bu plana göre, başlangıç tedavilerinden sonra klinik kriterlere uygunlukları değerlendirilen hastaların her iki çenelerine uygun okluzal stentler hazırlandı. Operasyondan önce standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler yapıldı. Operasyon sırasında hem ağız içi fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. Operasyonu takibeden 1. haftada, hastalar kontrol ve profesyonel temizlik-cila işlemleri uygulaması için çağrıldı, dikişler operasyondan 2 hafta sonra alındı. Hastalar 12 aylık takip süresince ilk 2 ay haftada bir, 3. aya kadar 2 haftada bir ve çalışmanın geri kalan kısmında 4 haftada bir kontrole çağırıldı. Onikinci ayda standart radyografi, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümlerin dahil olduğu işlemler tekrarlandı.



Şekil 1. Araştırma planı.

5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan klinik ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için, ölçümler belirli bir düzen içinde yapıldı ve bu düzene göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 12 ay sonra kaydedildi (Şekil 2a, 2b, 2c). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda⁴ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve ölçümlerdeki hataların en aza indirgenmesi amacıyla hastalardan alınan aljinat ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Bu stentler, alt ve üst çenede tedavi edilecek dişler ile bu dişlerin mezial ve distalinde yer alan en az birer komşu dişin oklüzal yüzeylerini ve kural 1/3'lerini içine alacak şekilde bukkal ve linguale uzatılarak yapıldı. Periodontal sondanın tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında aynı açılanma ve pozisyonda yerleştirilebilmesi için stentlere her dişin hem vestibül hem de oral yüzeylerinde mezialden, orta noktadan ve distalden olmak üzere 6 adet oluk açıldı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler şu şekilde özetlenebilir:

5.4.1. Plak İndeksi

Dişler pamuk tamponlarla izole edilerek hava ile kurutulduktan sonra, dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi ve meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzde 0-3 arasında Pİ değerleri verildi (182) (Şekil 2a).

5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal papil bölgesi ve orta noktalarından olmak üzere toplam 6 noktadan tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru yöneltilerek cep içerisinde hafif ve dikkatli olarak hareket ettirildi. Dişetlerinin klinik

⁴ PCP 15 UNC, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri.

görünümüne ve sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi (183) (Şekil 2a).

5.4.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi

Her dişin hem bukkal hem de oral tarafında mezial ve distal köşe açısından ve orta noktalarından olmak üzere akrilik stent üzerindeki oluklar yardımı ile, stent apikal kenarı ile dişeti kenarı arasındaki mesafeler periodontal sonda ile ölçüldü ve RDKS değeri olarak kaydedildi (Şekil 3).

5.4.4. Sondalama Derinliği

Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi. Cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı ve SD olarak kaydedildi (Şekil 3).

5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Oklüzal stentler üzerinde SD ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe kaydedildi. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı ve RAS olarak kaydedildi (Şekil 3).

5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi

Lokal anestezi altında, SD ve RAS ölçümlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stentin apikal kenarı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçüldü ve RKS olarak kaydedildi (Şekil 3).

Y.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Doktora Kayıt Formu

Hasta Adı:
Grup:
Yaş:

Tarih:
Ölçüm Dönemi:
Cinsiyet:



Plak indeksi (Silness & Löe)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (Mühlemann & Son)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L

Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi (Stente Göre)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L

Sondalama Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L

Şekil 2a. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

Y.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Doktora Kayıt Formu

Rölatif ataşman seviyesi (stente göre)

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7
V															
P															
L															

Rölatif kemik seviyesi (stente göre)

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7
V															
P															
L															

Açık Kemik Seviyesi Ölçümü (stent kenarı - defektin en derin noktası)

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7
V															
P															
L															

Açık Kemik Seviyesi Ölçümü (stent kenarı - defektin tepe noktası)

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7
V															
P															
L															

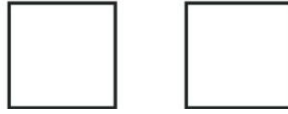
Şekil 2b. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

Y.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Doktora Kayıt Formu

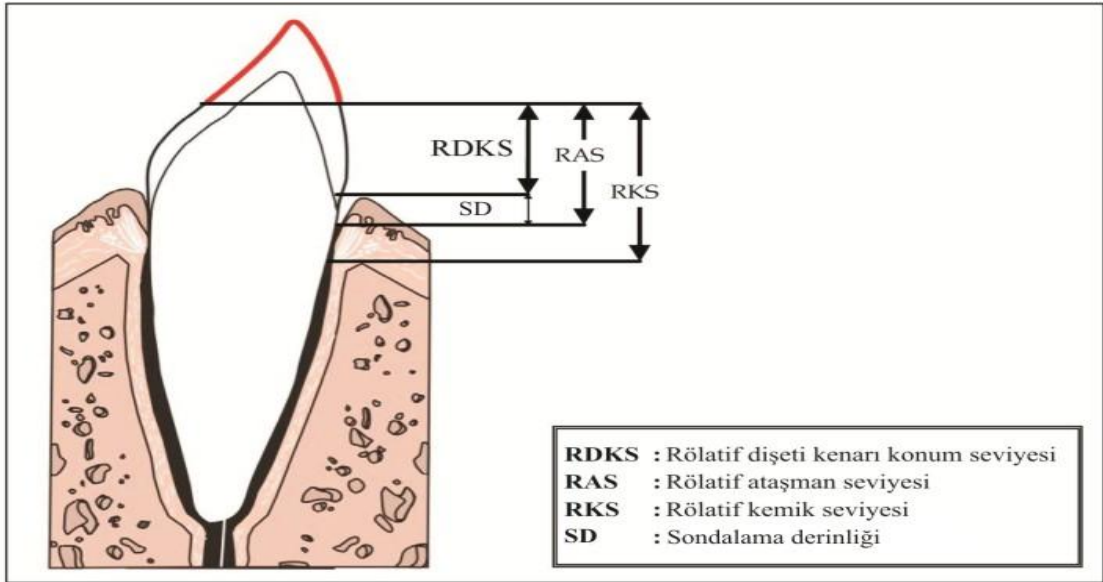
Açık kemik seviyesi ölçümü (defektin tepe noktası-en derin noktası)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	V
P														P
L														L
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	

2 Duvarlı 3 Duvarlı



Şekil 2c. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler



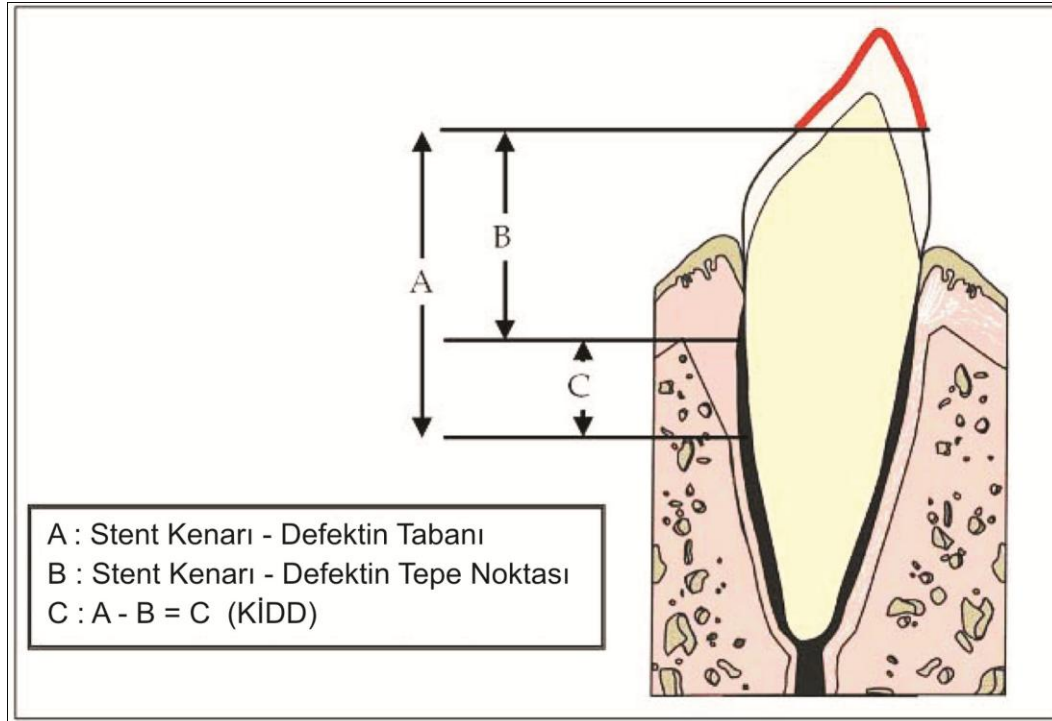
Şekil 3. Periodontal sonda ile ölçülen değerler.

5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

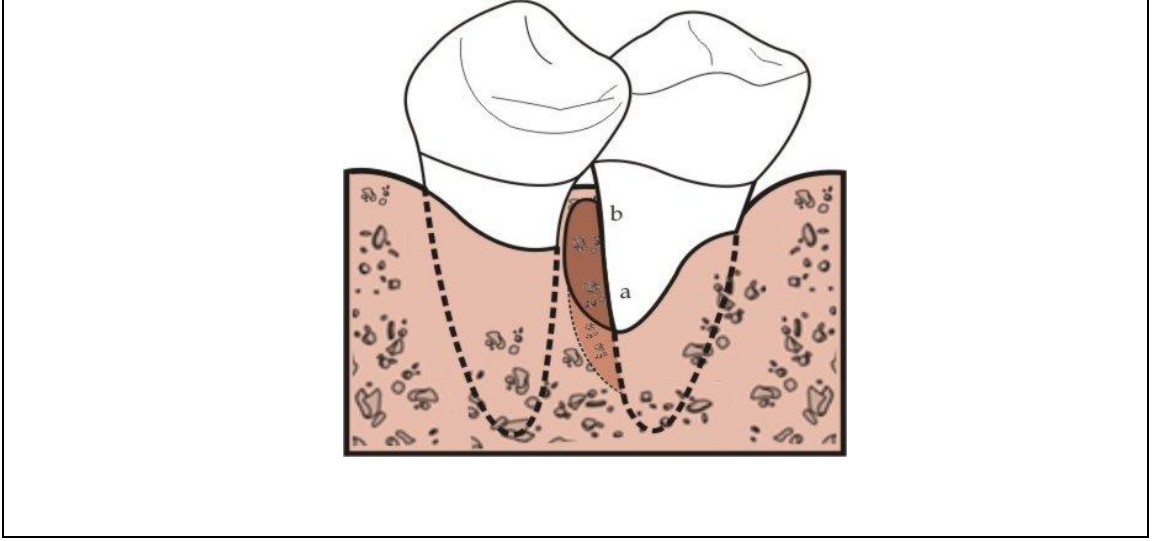
Operasyon sırasında, mukoperiostal fleplerin kaldırılması ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben KİDD aşağıda ifade edildiği şekilde hesaplandı (30):

1. Stentin apikal kenarı ile defekt tabanı arasındaki mesafe (A);
2. Stentin apikal kenarı ile defektin tepe noktası arasındaki mesafe (B),
3. $A - B = C$ (KİDD) (Şekil 4).

Defekt derinliğinin hesaplanmasını takiben kemik içi defekt tipi ve derinliği kayıt formuna aktarıldı.



Şekil 4. Operasyon sırasındaki ölçümler.



Şekil 5. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları

(Arayüz = $(a+b) / 2$, DEDN = a veya b)

5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü

Araştırmaya dahil edilen hastalardan periodontal cerrahi öncesinde, hemen sonrasında ve 12. ay sonunda standart radyografiler alındı. Periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık *grid*'ler⁵ ile milimetrik ölçüm yapma olanağı sağlandı. Araştırma kapsamında tüm defektlerde aynı cins film⁶ kullanıldı. Radyografik değerlendirmede dişin en apikalinden defektin en derin noktasına (DEDN) olan mesafe milimetrik karelerle sayıldı ve operasyon öncesi ve operasyondan 12 ay sonraki değerler arasındaki fark radyografik kemik seviyesi (Rad KS) olarak hesaplandı (37).

⁵ X-ray Grid, Meyer Haake, GmbH, Adenauerallee 21 D-61440 Oberursel, Almanya

⁶ Kodak, Ultra Speed, Readymatic, X-Omet, Fransa

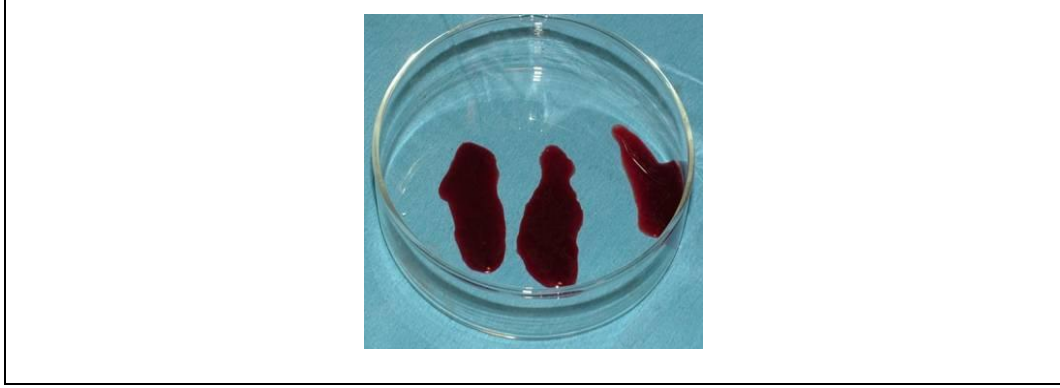
5.7. TZP'nin Hazırlanması

Otolog trombin hazırlanması amacıyla, hastanın antekübital veninden 10 ml kan alındı. Bu kan 1.7 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırıldı ve bir dizi işlemi takiben oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyona bırakıldı. Periodontal cerrahi sırasında uygulanacak TZP'nin⁷ (Resim 1) hazırlanması amacıyla, otolog trombinin 45 dakika inkübasyonu sonrası hastanın aynı şekilde antekübital veninden 20 ml venöz kan alındı. Alınan kan 2 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırıldı ve 45 dakika inkübasyonda bekletilmiş olan otolog trombin ve TZP tüpleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda bir dizi işlemden geçirilerek santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında, santrifüj kabının bir kısmında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, diğer kısmında ise trombositler ve plazma elde edildi. Ucunda *stopper* olan özel bir enjektör yardımı ile önce kabın en üst kısmındaki plazma çekildi ve bunun hemen altındaki tabakadaki 3 ml'lik TZP ve kırmızı kan hücreleri 3-4 defa karıştırılarak yine ayrı bir enjektöre çekildi. Elde edilen bu TZP, ağız içerisine uygulanmadan hemen önce trombositlerden büyüme faktörü salınımının sağlanması amacıyla otolog trombin ile özel bir uygulama tabancası içinde karıştırıldı ve daha sonra defekt bölgelerine uygulandı.



Resim 1. TZP'nin hazırlanmasında kullanılan Smart PreP® sistemi

⁷ Smart PreP® Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika



Resim 2. TZP membranı

5.8. Operasyon Yöntemi

Operasyon bölgelerinde lokal infiltratif anesteziyi⁸ takiben modifiye oluk içi ensizyonlar gerçekleştirildi. Ensizyonlar her bölge için en az dişeti kaybı prensibiyle serbest dişeti kenarını takip edecek ve oluk epitelini de içine alacak şekilde gerçekleştirildi. Gereken bölgelerde dikey rahatlatıcı ensizyonlar kullanıldı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzündeki cep epitelı artıkları uzaklaştırıldı. Operasyon sonrası bölgenin iyileşmesini kötü yönde etkileyecek flep inceltme tekniklerinden kaçınıldı ve maksimum doku korunmasına özen gösterildi. Daha sonra kemik yüzeyine yapışık olan granülasyon dokuları temizlendi, kök yüzeyleri ultrasonik alet ve küretlerle düzleştirildi. OKG verici bölgesi olarak dişsiz kretler, semfiz, tüber, osteotomi ve osteoplasti bölgeleri kullanıldı (Resim 3-4). Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı. Operasyon öncesinde hazırlanan TZP (Resim 2) ve OKG (Resim 4) steril bir gode içerisinde karıştırıldı (Resim 5). Kemik içi defektler iyice kurutularak araştırma kriterlerine göre defekt bölgeleri TZP, OKG veya TZP+OKG ile tedavi edildi. TZP+OKG uygulamasında defektlerin üzeri ayrıca TZP membranı ile örtüldü (Resim 2). Daha sonra flep 3-0 ipek dikişlerle⁹ primer olarak kapatıldı.

⁸ **Ultracain®D-S forte**, Hoechst Marion Roussel San. ve TİC.A.Ş., Türkiye.

⁹ **3-0 Atravmatik ipek** Doğsan A.Ş. Trabzon, Türkiye.



Resim 3. OKG elde edilen bir bölge



Resim 4. Elde edilen OKG'nin defekte yerleştirilmeden önceki görüntüsü.



Resim 5. Elde edilen TZP + OKG'nin defekte yerleştirilmeden önceki görüntüsü.

5.9. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrasında hastalara, enfeksiyon kontrolü amacıyla 1 hafta süre ile sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹⁰ (1000 mg, 2x1) ve 4 hafta süre ile klorheksidin diglukonat¹¹ içeren ağız gargarası (%0.2, 2x1) önerildi.

5.10. Operasyon Sonrası Bakım

Operasyon sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların operasyon alanlarında dikişler alınana kadar diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları istendi. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila yapıldı. 2 haftalık sürede hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. Operasyondan 2 hafta sonra hastalara, cerrahi işlem görmüş bölgelerde de arayüz temizliğine başlayabilecekleri belirtildi. Operasyondan sonraki 2. haftadan itibaren 2. aya kadar olan dönemde hastalara haftada bir, 2. ay ile 3. ay arasında 2 haftada bir, 3. ayın bitiminden takip süresi olan 12. ayın sonuna kadar ise 4 haftada bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı, gerekli görüldüğü durumlarda ağız hijyeni eğitimleri tekrarlandı (184). 12 aylık takip süreci boyunca hastalara sondalama işlemi ve/veya subgingival temizlik yapılmadı.

5.11. Verilerin Değerlendirilmesi

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. ay değerleri plak birikimi, dişeti kanaması, SD'de azalma, AK, dişeti çekilmesi, klinik ve radyografik KK açısından değerlendirildi.

Pİ, tüm ağız (4 nokta) ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 4 nokta değerleri; vestibülde, mezial, orta ve distal, oral tarafta orta noktadan yapılan ölçümlerin, ara yüz değerleri ise; vestibülde, mezial ve distal noktalardan (2 nokta) yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

¹⁰ **Augmentin 1000 mg BID**, GlaxoSmithKline İlaçları A.Ş., İstanbul, Türkiye.

¹¹ **Klorhex %0.2**, Drog-san İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.

DOKİ, tüm ağız (6 nokta) ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 6 nokta değerleri; vestibül ve oral mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısından yapılan ölçümlerin, ara yüz değerleri ise; vestibül ve oral mezial ve distal köşe açısı noktalarından yapılan ölçümlerin (4 nokta) ortalaması alınarak hesaplandı.

RDKS, 2 nokta ve DEDN ölçümleri olarak değerlendirildi. 2 nokta değerleri; defektin bulunduğu dişin vestibülde ve oralde mezial veya distal köşe açılarından yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. DEDN değeri ise defektin bulunduğu interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral ölçüm (1 nokta) olarak belirlendi (Şekil 5).

SD, RAS ve RKS ise, RDKS'ye benzer şekilde 2 nokta ve DEDN ölçümleri olarak değerlendirildi (Şekil 5).

5.12. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *NCSS 2007* paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular / Defekt Tipleri ve Dağılımları

Çalışmada yaş ortalamaları 45.71 ± 9.06 olan 8 kadın ve 12 erkek, toplam 20 ileri KP'li hasta tedavi edildi. Bu hastalarda tek başına TZP uygulanan defekt bölgelerinde KİDD 4.10 ± 1.12 mm olan 20 defekt, tek başına OKG uygulanan defekt bölgelerinde KİDD 4.10 ± 1.02 mm olan 20 defekt ve TZP+OKG kombinasyonu uygulanan defekt bölgelerinde KİDD 4.35 ± 0.81 mm olan 20 kemik içi defekt değerlendirildi. Başlangıç periodontal tedavisinden sonra yapılan klinik ve radyografik ölçümlerde, araştırma kriterlerine uymayan veya operasyon sırasında yapılan tespitlerde ≥ 3 mm KİDD derinliği bulunmayan kemik içi defektler değerlendirmeye alınmadı. Araştırmamızda, 2 duvarlı 39 ve 3 duvarlı 21 defekt değerlendirildi. Bu defektlerin diş tiplerine göre dağılımına bakıldığında, 10 kesici/kanin, 12 küçük azı ve 38 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi. Bu defektlerin, morfoloji ve lokalizasyon göre dağılımları Tablo 1a ve Tablo 1b'de görülmektedir.

Tablo 1a. Kemik içi defektlerin morfolojilerine göre dağılımı

	Kemik Duvar Sayısı	
TZP	3 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	7	13
OKG	3 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	7	13
TZP+OKG	3 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	7	13

Tablo 1b. Kemik içi defektlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı

	Defekt Lokalizasyonu		
TZP	Kesici / Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	1	8	11
OKG	Kesici / Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	3	1	16
TZP+OKG	Kesici / Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	6	3	11

6.2. Klinik Bulgular

Operasyon sonrası iyileşme süresi boyunca hiçbir hastada pü veya abse oluşumu şeklinde herhangi bir enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Materyale karşı olumsuz bir reaksiyon gözlenmedi. Hastalarda sistemik antibiyotik kullanımına bağlı yan etki gelişimi saptanmadı. Lokal antibakteriyel ağız gargarası klorheksidine bağlı olarak dişlerde ve dilde renklenmelerin geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubuna ait bir vakanın klinik ve radyografik görüntüleri Resim 6a-i de sunulmuştur. Tedavi gruplarına ait klinik indeks ve ölçümlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri, fark ortalamaları ile standart sapma değerleri Tablo 2-8 arasında görülmektedir.

6.2.1. Plak indeksi

Pİ değerleri incelendiğinde tüm hastalar da tedavi sonrasında tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.01$). Pİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve fark değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası Pİ ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		Tüm Hastalar
Pİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.54±0.17
	Tedavi Sonrası	0.41±0.14
	Fark	0.13±0.12
	P[¶] değeri	0.001
Pİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.67±0.13
	Tedavi Sonrası	0.53±0.11
	Fark	0.14±0.10
	P[¶] değeri	0.001

¶, Wilcoxon Sign test; $p<0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.2 Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

DOKİ değerleri incelendiğinde tüm hastalar da tedavi sonrasında tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.01$). DOKİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve fark değerleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		Tüm Hastalar
DOKİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.47±0.13
	Tedavi Sonrası	0.34±0.10
	Fark	0.13±0.09
	P[¶] değeri	0.001
DOKİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.55±0.12
	Tedavi Sonrası	0.41±0.10
	Fark	0.14±0.07
	P[¶] değeri	0.001

¶, Wilcoxon Sign test; $p<0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.3. Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeyle her üç tedavi grubunda da dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü bir değişim ile dişeti çekilmesi gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). RDKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4'de görülmektedir. Dişeti çekilmesi olarak ifade edilen RDKS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası RDKS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		TZP	OKG	TZP+OKG	P ⁺⁺ değeri
RDKS DEDN	Tedavi Öncesi	4.22±0.89	4.32±1.36	4.35±1.69	
	Tedavi Sonrası	5.20±1.24	5.12±1.25	5.05±1.60	
	P [¥] değeri	0.001	0.001	0.001	
	Fark	-0.97±0.66	-0.80±0.59	-0.70±0.47	0,472
RDKS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	3.21±1.13	4.67±1.05	4.63±1.60	
	Tedavi Sonrası	4.29±1.03	5.26±1.06	5.41±1.55	
	P [¥] değeri	0.001	0.001	0.001	
	Fark	-1.02±0.56	-0.64±0.63	-0.77±0.78	0,095

⁺⁺Kruskal Wallis Test; $p < 0.01$, [¥] Paired sample t test; $p < 0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.4. Sondalama Derinliği

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylede her üç tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı SD azalması bulundu ($p<0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$). TZP grubunda görülen SD azalması, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.01$). OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen SD azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). SD'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 5'de görülmektedir. SD'deki azalmayı ifade eden SD değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrası SD ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

		¹ TZP	² OKG	³ TZP+OKG	P ⁺	P ⁺⁺	¹⁻² P _∞	¹⁻³ P _∞	²⁻³ P _∞
SD DEDN	Tedavi Öncesi	6.75±1.99	7.35±1.23	7.72±1.68	0.138				
	Tedavi Sonrası	3.67±1.83	3.37±0.97	3.55±1.01					
	P [¥] değer	0.001	0.001	0.001					
	Fark	3.07±0.91	3.97±0.96	4.17±1.03		0.001	0.001	0.001	0.730
SD 2 nokta	Tedavi Öncesi	5.70±1.16	6.08±1.20	5.99±1.14	0.558				
	Tedavi Sonrası	3.01±0.98	3.26±0.69	3.08±0.76					
	P [¥] değer	0.001	0.001	0.001					
	Fark	2.64±0.79	2.84±0.98	2.92±0.83		0.510			

⁺ Oneway ANOVA Test $p<0.05$, ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; $p<0.01$, [∞] Mann Whitney U Test $p<0.01$,

[¥] Paired sample t test $p<0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeyle her üç tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı AK gözlemlendi ($p < 0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$). TZP grubunda görülen AK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0.01$). OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen AK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). RAS'a ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 6'de görülmektedir. AK olarak ifade edilen RAS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası RAS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		¹ TZP	² OKG	³ TZP+OKG	P ⁺⁺	¹⁻² p [∞]	¹⁻³ p [∞]	²⁻³ p [∞]
RAS DEDN	Tedavi Öncesi	10.97±1.75	11.67±1.78	12.07±2.06				
	Tedavi Sonrası	8.87±2.01	8.50±1.68	8.60±1.79				
	P [‡] değeri	0.001	0.001	0.001				
	Fark	2.10±0.66	3.17±0.65	3.50±0.96	0.001	0.001	0.001	0.170
RAS 2 nokta	Tedavi Öncesi	8.89±1.57	10.74±1.58	10.67±2.21				
	Tedavi Sonrası	7.30±1.39	8.52±1.39	8.50±2.04				
	P [‡] değeri	0.001	0.001	0.001				
	Fark	1.59±0.83	2.16±0.80	2.17±0.87	0.055			

⁺⁺Kruskal Wallis Test; $p < 0.01$, [∞]Mann Whitney U Test $p < 0.01$,

[‡] Paired sample t test $p < 0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.6. Rölatif Kemik Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeyle her üç tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı KK gözlemlendi ($p < 0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$). TZP grubunda görülen KK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen KK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). RKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 7'de görülmektedir. KK olarak ifade edilen RKS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası RKS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		¹ TZP	² OKG	³ TZP+OKG	⁺⁺ p	¹⁻² ∞ p	¹⁻³ ∞ p	²⁻³ ∞ p
RKS DEDN	Tedavi Öncesi	11.57±1.86	12.37±1.75	12.67±1.95				
	Tedavi Sonrası	9.95±2.09	9.70±1.69	9.67±1.67				
	P[¥] değeri	0.001	0.001	0.001				
	Fark	1.45±0.70	2.67±0.65	3.02±1.00	0.001	0.001	0.001	0.086
RKS 2 nokta	Tedavi Öncesi	9.81±1.72	11.46±1.55	11.61±2.12				
	Tedavi Sonrası	8.58±1.65	9.62±1.33	9.66±1.95				
	P[¥] değeri	0.001	0.001	0.001				
	Fark	1.24±0.77	1.80±0.74	1.95±0.79	0.020	0.025	0.011	0.722

⁺⁺Kruskal Wallis Test; $p < 0.01$, ∞ Mann Whitney U Test $p < 0.01$,

[¥] Paired sample t test $p < 0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.7. Radyografik Kemik Seviyesi

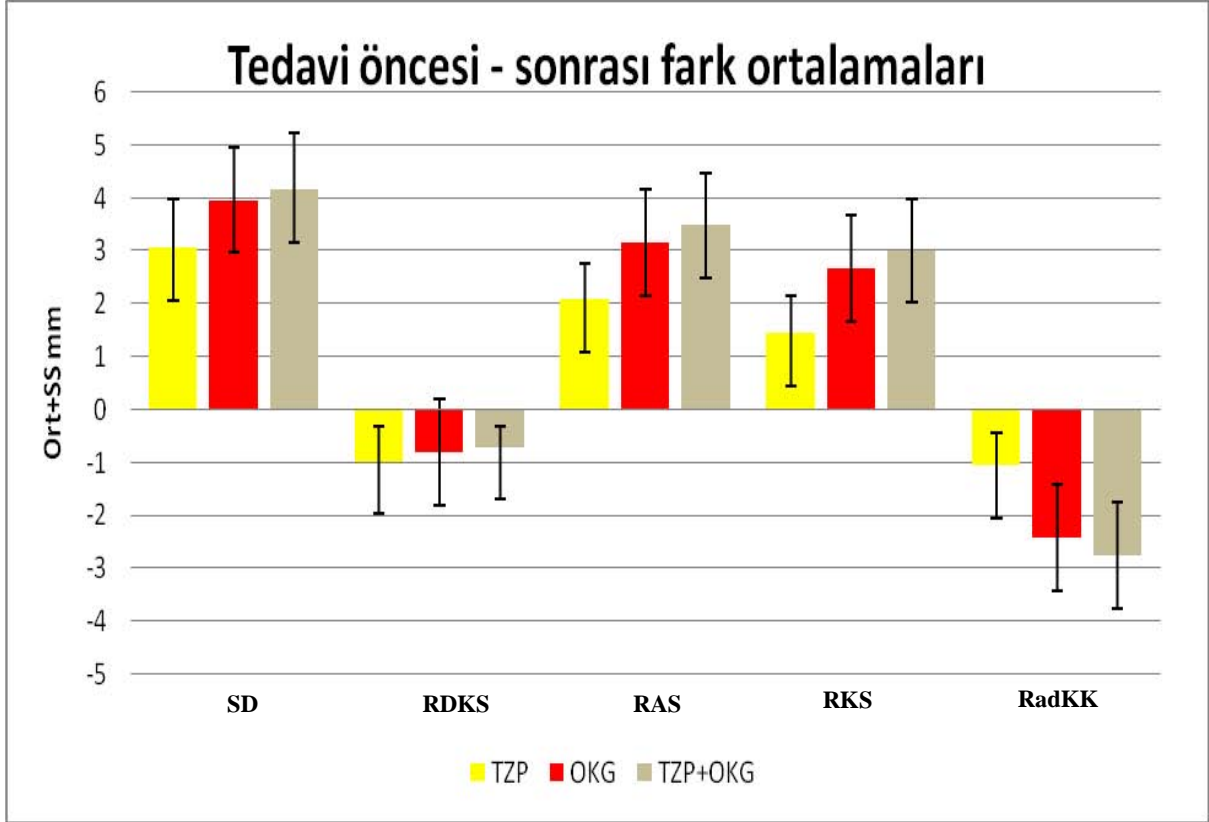
Tedavi sonrası değerlendirilen her üç tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı Rad KS değişimi [Radyografik kemik kazancı (Rad KK)] bulundu ($p<0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$). TZP grubunda görülen Rad KK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen Rad KK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Rad KS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmaları ve farklarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 8'de görülmektedir. Rad KK olarak ifade edilen Rad KS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur

Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		¹ TZP	² OKG	³ TZP+OKG	P ⁺	P ⁺⁺	¹⁻² _∞ p	¹⁻³ _∞ p	²⁻³ _∞ p
RadKS DEDN	Tedavi Öncesi	6,95±1,97	6,77±2,07	5,65±2,60	0,145				
	Tedavi Sonrası	8,00±1,83	8,72±2,31	8,55±2,85					
	P [‡] değeri	0.001	0.001	0.001					
	Fark	1,05±0,60	2,42±0,93	2,75±1,03		0,001	0,001	0,001	0,363

⁺ Oneway ANOVA Test $p<0.05$, ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; $p<0.01$, [∞] Mann Whitney U Test $p<0.01$,

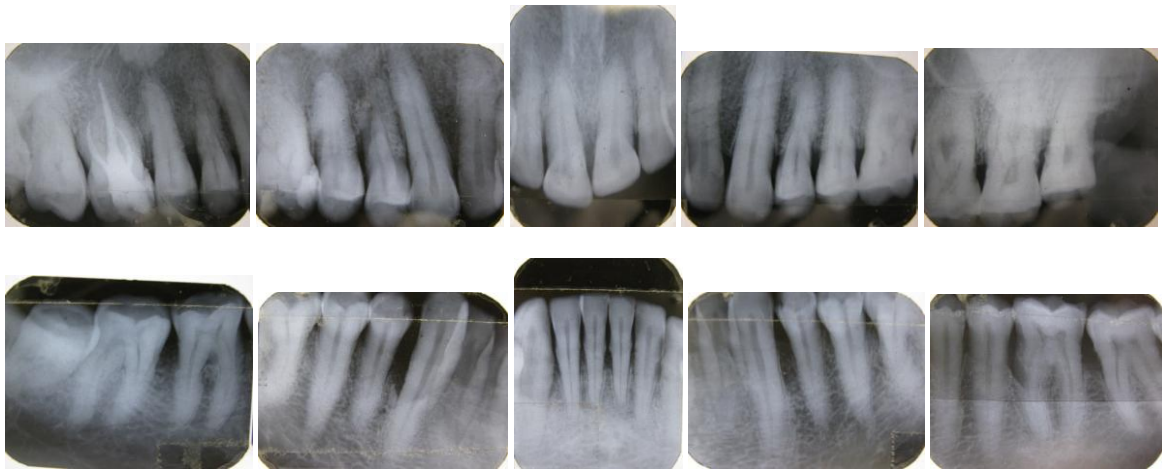
[‡] Paired sample t test $p<0.01$, istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 1. Grupların tedavi öncesi ve sonrası DEDN ölçümlerinde SD, RDKS, RAS, RKS ve Rad KS değerlerindeki fark ortalamaları



Resim 6.a



Resim 6.b



Resim 6.c



Resim 6.d



TZP



TZP+OKG



OKG

Resim 6.e



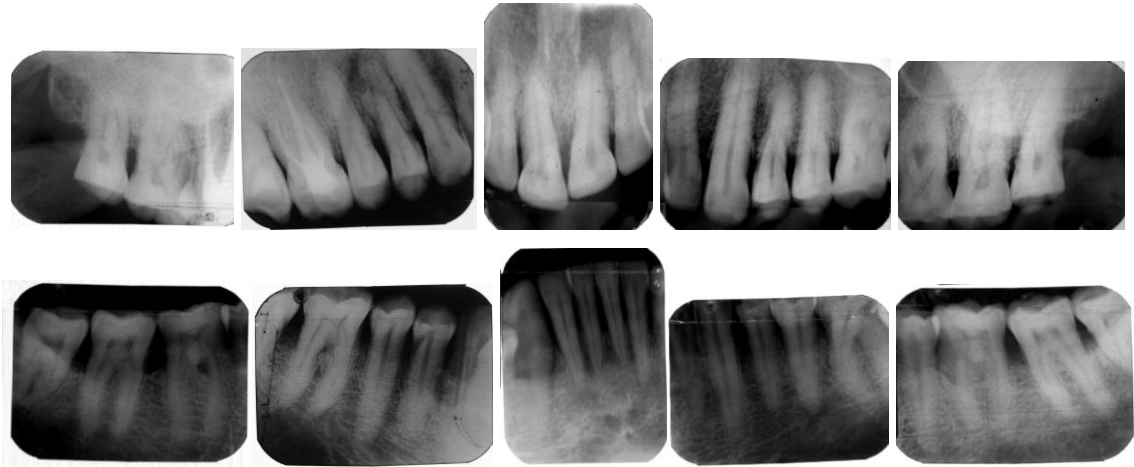
Resim 6.f



Resim 6.g



Resim 6.h



Resim 6.i

Resim 6.a	Operasyon öncesi tüm ağızın klinik görüntüsü
Resim 6.b	Operasyon öncesi tüm ağızın radyografik görüntüsü
Resim 6.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 6.d	Operasyon sırasında yapılan kemik içi defekt ölçümleri
Resim 6.e	TZP, OKG, TZP+OKG'nin defektlere uygulanması
Resim 6.f	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 6.g	Operasyon sonrası 12. ayda tüm ağızın klinik görüntüsü
Resim 6.h	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler
Resim 6.i	Operasyon sonrası 12. ayda tüm ağızın radyografik görüntüsü

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rejeneratif periodontal tedavi ile periodontal ataşmanı sağlayan periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokularının yeniden oluşturulması amaçlanır (46). Tarihsel gelişimlerine göre incelendiğinde rejeneratif periodontal tedavi amacıyla kemik greftleri, YDR tekniği, doku mühendisliği kapsamında biyolojik mediyatörler (EMD, KMP ve PBF) ve tüm bu tekniklerin kombinasyonları kullanılmıştır.

Önceki senelerde kullanılan rejeneratif tekniklerle kısmen rejenerasyon sağlanmış olsa da (185, 186), biyolojik olaylar, faktörler ve rejenerasyonun sağlanmasında rol oynayan hücrelerin kompleks yapısından dolayı ideal bir periodontal rejenerasyon çoğu zaman oluşturulamamıştır. Son yıllarda doku mühendisliği üzerine yapılan çalışmalarda periodontal rejenerasyonun sağlanmasında temeli oluşturan progenitör hücrelerden, sinyal moleküllerinden ve hücreleri bir arada tutan iskelelerden yararlanılmaya başlanmıştır (187). Bu amaçla doku mühendisliği prensipleri çerçevesinde sinyal molekülleri olarak PBF içeren TZP ve iskeleler olarak da kemik greftleri kullanımı gündeme gelmiştir (12, 13, 16, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 34, 36). PBF'lerin periodontal ligament ve osteoblast hücreleri için sinyal molekülleri olduğu, bu hücrelerin proliferasyonunu artırırken, epitel hücrelerinin çoğalmasını baskıladıkları, ayrıca ekstraselüler matris sentezi ve doku farklılaşmasını arttırıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (147, 148, 154, 156). Bu bilgilerin ışığında, yüksek konsantrasyonda PBF içeren ve hastanın kendi kanından elde edilen TZP tek başına veya çeşitli kemik greft materyalleri ile kombine kullanılmaya başlanmıştır.

Yara iyileşmesi, trombositlerin, yara bölgesinde açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışması ve bunun sonucunda meydana gelen pıhtı oluşumuyla başlar (11). Yara bölgesinde bulunan aktive olmuş trombositlerden salgılanan PBF'ler ise hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma ve morfogenezini düzenler (7). Son yıllarda geliştirilen TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki eritrosit/trombosit oranlarını tersine çevirerek, bölgedeki trombosit sayısını % 338 arttırdığı (11, 17, 188) ve böylece PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve doku rejenerasyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir (11). TZP, içeriğinde bulunan büyüme faktörlerinin yanında, sahip olduğu

fibrin yapısı nedeniyle de greft materyalinin manipülasyonunu kolaylaştırmaktadır (15,165). Ayrıca otolog olarak, istenilen miktarda elde edilebilme ve böylece birden çok defekte aynı anda uygulanabilme özellikleriyle rejeneratif tedavide kullanılabilen alternatif bir biyomateryaldir.

KP'li hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına TZP uygulanması, TZP'nin greft materyalleriyle kombine kullanıldığı çalışmalara göre daha az başarılı klinik sonuçlar vermiş (30, 33) ve kemik greftlerinin, TZP üzerinde klinik sonuçları arttırıcı bir etki yarattığı ifade edilmiştir (30). TZP'nin greft materyalleri ile kombine kullanıldığında matris arttırıcı bir faktör olduğu, ancak tek başına uygulandığında iyileşmenin sınırlı miktarda görüldüğü ve bu durumun TZP'nin osteoindüktif etkisinin yetersiz kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (30). Ayrıca TZP'nin akıcı kıvamlı yapısının, mukoperiostal flep altında yeterli boşluğu koruyabilme kapasitesini sınırlandırarak klinik başarıyı etkileyebileceği düşünülmektedir (30). Rejeneratif periodontal tedavi protokolünde klinik başarı için, mukoperiostal flep altında uygun ve yeterli bir boşluğun sağlanması kritik biyolojik bir öneme sahiptir (189). Bundan dolayı araştırmacılar TZP'yi allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri ile sinerjistik etkilerinden yararlanmak için kombine olarak kullanmışlardır (29, 30, 32, 36, 38). TZP'nin OKG ile kombine kullanıldığı tek bir klinik çalışma bulunmaktadır (28). OKG ve TZP hastanın kendisinden elde edildiği için herhangi bir antijenik özelliğe sahip değildir ve bu sayede immunolojik reaksiyonları ve biyolojik kaygıları ortadan kaldırır. Ayrıca OKG canlı hücreleri barındırır ve içerisinde TKBF ile TGF- β reseptörleri taşımaktadır. Diğer yandan diğer kemik greftlerinden üstün bir şekilde osteojenik ve osteoindüktif kapasiteye sahiptir (28). Bu sinerjistik etkiden dolayı OKG ve TZP'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde etkin bir sonuç elde edilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda KP'li hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP ve OKG kombinasyonu ile birlikte materyallerin etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla tek başlarına incelenmesi amaçlandı.

Periodontal tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastalara ait kişisel özellikler araştırma sonuçlarını etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu araştırmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden kaynaklanan farklılıkların ve sistemik problemlerin tedavi sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (190, 191). Doku cevabını ve enfeksiyon riskini arttıran hastalıkların, rejenerasyon sonuçlarını da etkileyeceği düşünülmektedir (192). Bu sebeple olası risklerin ortadan kaldırılması ve mümkün olan en homojen popülasyonun oluşturulabilmesi için araştırmamıza, klinik ve radyografik olarak KP teşhisi konmuş sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edildi.

Tedavide seçilen materyaller dışında, defekt karakteristiği olarak nitelendirilen defekt açısı ve derinliği, defekt duvar sayısı, rejenerasyon istenen bölgede oluşturulan boşluk hacmi ve sağlıklı periodonsiyum miktarı periodontal rejenerasyonun başarısını etkileyen faktörlerdendir (30, 50, 192). Defekt açısı daraldıkça ve defekt derinleştikçe, daha fazla miktarda KK elde edildiği bildirilmektedir (30, 84). Duvar sayısı azaldıkça, destek dokunun azalmasına bağlı olarak kemik kaynaklı hücrelerin azaldığı ve periodontal ligament hücrelerinin defekt içine g edemediği belirtilmiştir (193). Yapılan çalışmalarda, 3 duvarlı defektlerin en iyi rejeneratif potansiyele sahip oldukları, 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerin ise rejenerasyon kapasitesinin düşük olduğu vurgulanmıştır (12, 16, 29, 31, 37). Öte yandan defektin morfolojik zelliklerinin AK'yı etkilemediğini ileri süren çalışmalar da yayınlanmıştır (194, 195). Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmaya 3 ve 2 duvarlı olan ve ≥ 3 mm derinliğe sahip kemik içi defektler dahil edilmiştir.

Rejeneratif periodontal cerrahinin amaçlarından biri de, cebin eliminasyonu sırasında mümkün olduğu kadar yumuşak dokuyu korumak, yapışık dişeti dikey boyutunu kaybetmemek ve kök yüzeyi açılmasını önlemektir (94, 190). Defekt alanına materyalin uygulanmasını takiben yeterli yumuşak dokuyla defektin primer olarak kapatılması, defekt alanının kontaminasyonunu engellerken elde edilen KK'yı da olumlu yönde etkilemektedir. Literatürde TZP uygulaması sırasında en sık kullanılan ensizyon tipi, serbest dişeti kenarı boyunca oluk içinden yapılan ensizyondur (12, 16, 20, 21, 29, 30, 32, 33, 37, 38). TZP'yi uygulayan çalışmalar içinden sadece tek bir çalışmada papil koruyucu ensizyon yöntemi kullanılmıştır (26). Ancak bu yöntemi kullanan çalışmanın sınırları içerisinde papil

koruyucu ensizyon tipinin oluk içi ensizyona göre herhangi bir üstünlüğü görülmemiştir. Çalışmamızda, günümüze kadar TZP ile yapılan çoğu çalışmada olduğu gibi tüm operasyon bölgelerinde oluk içi ensizyon tipi tercih edildi. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sırasında, standardizasyon sağlanabilmesi için, ensizyon tipinden kaynaklanabilecek farklılıkların önüne geçilmeye çalışıldı.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde, operasyon sonrası geçen zaman büyük önem taşımaktadır. Tedavi sonrası değişen yumuşak ve sert doku parametrelerinin anlamlı şekilde değerlendirilebilmesi için tedavi sonrası belli bir zaman süresi geçmelidir (3). Tedavi sonrası gerekli zamanın tespit edilmesi için çalışmalar yapılmış, bu çalışmalarda tedavi sonrası 6 ila 12 ay içerisinde yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik oluşumu açısından rejenerasyonun anlamlı seviyelere ulaştığı belirtilmiştir (180). OKG'nin kullanıldığı çalışmalarda değerlendirme sürelerinin 3., 6., 9., 12. aylarda olduğu görülmüştür (28, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79). Nygaard-Østby ve ark. (76, 77) OKG ile yapmış oldukları çalışmalarda tedavi sonrası verileri 9. ayda ve 10.yılda değerlendirmiştir. Hastaların yüksek ağız hijyeni standardına sahip oldukları bu çalışmada 9. ayda meydana gelen sondalamada kanamadaki azalmanın değerinin 10.yılda daha da düştüğü bulunmuştur. Bu sonucun OKG uygulaması sonrası yüksek ağız hijyeni standardı varlığında doku maturasyonun devam ettiği bu yüzden OKG ve diğer kemik greft materyallerinin sonuçları için 9 aylık sürenin yeterli olmayacağı belirtilmiştir. Literatürde TZP kullanılarak yapılan rejeneratif çalışmalar incelendiğinde değerlendirmelerin 6., 9., 12. ve 18. aylarda yapıldığı görülmektedir (12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 178, 179). Berkman ve ark. (37), 25 hastada bulunan maksiller anterior bölgedeki 30 kemik içi defekti TZP+ β -TKF, TZP+ β -TKF+YDR ve tek başına β -TKF ile tedavi etmiş, operasyondan önce ve operasyondan sonraki 6., 9., ve 12. aylarda klinik ve radyografik ölçümler yapmışlardır. İncelenen klinik ve radyografik ölçümler açısından bu 3 döneme ait parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Czuryzkiewicz ve ark. (28), KP teşhisi konmuş 26 hastada bulunan 72 kemik içi defekti TZP+OKG kombinasyonu ile tedavi ettikleri klinik çalışmada 3., 6. ve 12. aylarda yapmış oldukları değerlendirmeler sonucunda 12. aydaki AK ortalama değerlerinin 6. aydaki ölçümlere göre anlamlı derecede artış gösterdiğini bildirmişlerdir. İyileşme

sonuçlarının operasyondan sonraki 3., 6. ve 12. aylarda klinik ve radyografik olarak değerlendirildiği bir başka araştırmada Christgau ve ark. (178), 25 hastada toplam 50 kemik içi defektini β -TKF+YDR (kontrol grubu) ve β -TKF+YDR+TZP (test grubu) ile tedavi etmiştir. Üçüncü, 6. ve 12. aylarda, her 2 grupta da istatistiksel olarak anlamlı kemik yoğunluğu artışı görülmüştür. Ancak sadece 3. ve 6. aylarda hesaplanan kemik yoğunluğunun test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin YDR ile elde edilen iyileşme sonuçları üzerinde erken dönemde ilave bir etkisinin olduğunu ancak bu etkinin, 12 aylık uzun dönem iyileşme sonuçlarına yansımadığını vurgulamışlardır. OKG'nin ve TZP'nin klinik etkinliğinin daha uzun bir süreçte incelenmesi amacıyla, çalışmamızdaki klinik ve radyografik ölçümler operasyon sonrası 12. ayda gerçekleştirilmiştir.

Sigaranın periodontal hastalıklardaki ataşman ve kemik kaybının artışında bir risk faktörü olduğu ve periodontal tedavilere karşı doku cevabını azalttığı, yara iyileşmesini, dolayısıyla da rejeneratif tedavinin klinik sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir (89). Yapılan epidemiyolojik, *in vitro* ve klinik çalışmanın sonucunda sigaranın konak savunmasında değişikliklere neden olarak periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (196). On yıllık takibin yapıldığı bir çalışmanın sonucunda, sigara kullanımı ile alveol kemiği kaybı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (197). Yapılan diğer bir çalışmada sigara kullanımının kanamayı azaltarak dişeti iltihabını maskeleyiği belirtilmiştir (198). Nikotin periferik kan damarlarında meydana getirdiği vazokonstriktif etkinin oksijen taşınmasını azaltarak yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (199). Tonetti ve ark. (89), 1 yıllık takibi yapılan çalışmalarında, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR işlemini takiben sigara içmeyen bireyler lehine 3.1 mm daha fazla AK elde edildiğini bildirmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir. Yılmaz ve ark. (200), sigaranın kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kullanımına olan etkisini incelemişlerdir. Onikinci ayın sonunda sigara içen grupta SD azalması, AK ve KK sırasıyla 3.97 mm, 3.26 mm ve 2.83 mm olarak bulunurken, sigara içmeyen grupta 4.63 mm, 4.06 mm ve 3.63 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, sigaranın TZP+SKKG ile yapılan rejeneratif tedavi sonuçlarını etkileyen bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. TZP'nin uygulandığı çalışmalarda sigara içmeyen (20, 21, 31, 33, 34), ≤ 10 tane sigara içen (37, 38)

veya sigara sayısının belirtilmediği sigara içen bireylerin (12, 29, 32, 165) dahil edildiği görülmektedir. OKG nin uygulandığı çalışmalarda ise sigara içmeyen (76, 77, 79), sigara içilip içilmediğini belirtmeyen (28, 67, 70, 71, 78), 27 hastanın dahil olduğu çalışmada 2 hasta günde ≤ 5 tane sigara içtiği bildirilen (75), diğer bir çalışmada ise (74) 13 hastadan 3 hastanın günde ≤ 5 tane sigara içtiği belirtilmiştir. Tüm bu olumsuz etkiler düşünülerek tedavi sonuçlarının etkilenme ihtimalini ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamıza sigara içmeyen bireyler dahil edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, TZP'nin elde edilmesinde farklı metodların kullanıldığı görülmektedir (161,162). TZP'nin ilk kullanım alanlarından biri olan plastik cerrahiye göre periodontal defektler daha küçük boyutlarda olduğu için, ilk yıllarda kullanılan yüksek miktarda kan alınmasını gerektiren kitlerin aksine artık daha az miktarda kan alınmasını sağlayan ve daha kolay uygulanabilen kitler bulunmaktadır. TZP kitleri arasındaki esas farklılıklar, elde edilen trombosit ve PBF miktarlarıdır. Kitler arasındaki farklılıkların uygulanan tedavinin sonuçlarını direkt etkilediği düşünülmektedir (38). Marx ve ark.'nın (17, 153) yaptıkları çalışmalarda, TZP'nin yara iyileşmesinde arttırıcı etki gösterebilmesi için trombosit sayısının başlangıç değerinin yaklaşık 4-5 katına veya 1.000.000 μ l değerinin üzerine çıkması gerektiği bildirilmiştir. Weibrich ve ark. (161), iki farklı kit olan PCCS ve Curasan sistemleriyle PBF seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, PCCS kitinde IBF ve TGF- β 'yi dominant olarak tespit ederken, Curasan'da TKFB-AB'yi dominant olarak tespit etmişlerdir. Christgau ve ark. (19), TZP ve PBF konsantrasyonlarının, rejeneratif tedavi sonuçları ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, yüksek miktarda TZP ve PBF'nin klinik ve radyografik sonuçlarla zayıf bir bağlantısı olduğunu göstermişlerdir. TZP kitleri arasındaki bir diğer fark ise son aşamada kullanılan trombosit aktifleyici ajanlardır. Bazı araştırmacılar (17, 201) trombosit aktifleyicisi olarak sığır trombinini veya kalsiyum kloriti kullanırken, diğer bazı araştırmacılar hastadan elde edilen otolog trombinini önermişlerdir (38, 148). Su ve ark. (202), iki farklı trombosit aktifleyici ajanı karşılaştırdıkları çalışmalarında, insan trombinini uygulandığında sığır trombinine göre daha yüksek düzeyde TBF- β ve TKBF elde edildiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda da istenen seviyede trombosit ve PBF miktarı sağlayabilen, hastadan elde edilen otolog trombinin aktifleyici ajan olarak kullanıldığı FDA onaylı Smart PreP[®] kiti kullanılmıştır.

Araştırmamıza dahil edilen her hastada, TZP'nin hazırlanması ve uygulanması aşamasında, trombositlerin aktive olarak PBF salgılanmasına yol açığının göstergesi olan jel oluşumu gözlenmiştir.

KP'nin oluşmasında rol alan öncelikli etken mikrobiyal dental plakta yer alan mikroorganizmalar ve ürünleridir (203). Mikrobiyal dental plağın, periodontal cerrahinin ve rejeneratif tedavilerin sonuçlarına olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (192, 204). Düşük Pİ değerlerine sahip olan hastalarda, rejeneratif tedavilerin klinik başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (205). Operasyon öncesinde ağız ortamındaki tüm periodontal patojenlerin kontrol altına alınması ve bu durumun iyi bir plak kontrolü ile korunması, operasyon sonrasında iyileşme üzerindeki olası olumsuzlukları ortadan kaldırmaktadır (2). Bu nedenle çalışmamız dahilindeki tüm hastalara tedaviye başlamadan önce başlangıç peridontal tedavi uygulanmış ve tüm tedavi süreci boyunca ağız hijyen eğitimleri tekrarlanarak hijyen seviyeleri kontrol edilmiştir. Böylece tedavi etkinliğini incelemeyi amaçlayan çalışmamızda, ağız hijyeni yetersizliği nedeniyle oluşabilecek klinik farklılıkların önüne geçilmiştir.

Rejeneratif periodontal tedavinin başarısını etkileyen bir diğer faktör, operasyon sonrası iyileşme döneminde yaranın stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolüdür. Bu nedenle, yara alanının stabilizasyonunu sağlamak ve cerrahi bölgede oluşabilecek travmaları önlemek amacıyla hastalara operasyon sonrası ilk 2 hafta, operasyon bölgesinde ara yüz temizliği yapmamaları önerilmiştir. Bu sürede hastalara haftada bir yapılan profesyonel diş yüzeyi temizliği ile birlikte 4 hafta boyunca günde 2 kez %0.2'lik klorheksidin içerikli ağız gargarası verilmiş ve iyileşmenin mikrobiyal dental plaktan etkilenmesi önlenmeye çalışılmıştır. Rejenerasyona yönelik periodontal tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, operasyon sonrası dönemde belirli bir düzen içinde kontrol seansları uygulanarak, mikrobiyal dental plağın iyileşme üzerindeki olumsuz etkisi önlenmektedir (206). İlk ay içinde haftada bir olan kontrol seansları, 2. ay ile 3. ay arasında 2 haftada bir, bundan sonra da ayda bir kez olarak düzenlenmiş ve bu seanslarda profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulanmış, gerekli görüldüğü durumlarda ağız hijyeni eğitimi tekrarlanmıştır.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların mikrobiyal dental plak miktarının ve ağız hijyeni seviyesinin tespiti için Pİ kullanılmıştır (182). Bu indekste dişeti kenarı ile temasta olan supragingival dental plak miktarı ölçülmektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda tedavi sonrası tüm ağız ve ara yüz Pİ ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.01$) (Tablo 2). Bu bulgular, araştırmamıza dahil edilen tüm hastaların, araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini sağlayabildiklerini ve ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuzlukların tedavinin sonuçlarını etkileme riskinin ortadan kalktığını göstermektedir (207).

Çalışmamızda başlangıç tedavisi süresince tüm hastalara diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmış böylece dişeti iltihabı en az düzeye indirilmeye çalışılarak, iltihaba ait klinik belirtiler ve bunların tedavi sonuçlarını etkileme olasılığının azaltılması amaçlanmıştır. Dişeti iltihabının klinik belirtilerinden olan kanama aynı zamanda iltihabın şiddetinin belirlenmesinde de önemli bir kriterdir. Çalışmamızda dişeti iltihabının değerlendirilmesinde DOKİ'den yararlanılmıştır (183). Bu indeksle, periodontal sonda ile muayene sonucu iltihabı gösteren objektif bir belirti olan dişeti kanaması, dişetin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler de kaydedilir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde tüm hastalarda tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 3). Bu bulgular, iltihaba ait klinik belirtilerin tedavinin sonuçları üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar Pİ değerindeki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu durum mikrobiyal dental plağın eliminasyonunun dişeti iltihabının azalmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, iltihap derecesinin tespiti, periodontal sondalama, radyografik inceleme, *re-entry* ve histolojik incelemedir (208). Gerçek rejenerasyon sadece histolojik incelemeyle belirlenebilse de, bilimsel ve etik nedenlerle her hastaya histolojik inceleme yapılamaz. Bu nedenle incelemeler yumuşak ve sert doku ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Yumuşak doku parametreleri cep derinliğindeki değişimlerin belirlendiği ölçümler; ataşman seviyesi ölçümleri ve dişeti çekilmesi miktarlarıdır. Sert doku

parametresi ise kemik seviyesi ölçümleridir. Tedavinin başarısı periodontal tedavi sonucu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması ve bu ölçümlerle belirlenen SD azalması, AK ve KK ile ispat edilebilir (209).

Çalışmamızda, periodontal sonda ile yapılan yumuşak ve sert doku ölçümlerinde, standart bir şekilde kayıt yapılabilmesi için güvenilirliği birçok çalışmada belirlenmiş olan bireysel akrilik stentler rehber alınmıştır (210). Bu yöntem ile cep içinde yapılan ölçümlerde, iltihap ve dişeti çekilmesinin ve sondanın uygulama açısının yarattığı istenmeyen sonuçlar minimize edilmeye çalışılmıştır (108). Ancak yine de sondalama kuvveti, sondanın yerleştirilme açısı, tipi ve bağ dokusuna girme miktarına bağlı olarak hata payı görülebilmektedir (43, 211). Çalışmaya katılan her hasta için özel akrilik stent hazırlanmış, yüzeyinde periodontal sondanın oturacağı kalınlıkta oluklar açılmış, ölçümlerin her defasında aynı noktadan ve aynı eğimle yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda kullanılan yumuşak doku ölçümlerinden biri olan RDKS, periodontal tedavi sonrası, dişetin apikale göçüyle meydana gelen dişeti çekilme miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Dişeti çekilmesi, başlangıç tedavisi sonrası dokudaki iltihabın ortadan kalkmasına veya cep eliminasyonunu hedefleyen rezektif cerrahide yumuşak dokunun kesilmesine bağlı olarak gelişen bir durumdur. Dişeti çekilme miktarının artması bir yandan periodontal tedavinin amaçlarından biri olan SD azalmasını arttırmakta, diğer yandan AK'yı olumsuz yönde etkileyerek rejenerasyon kapasitesini kısıtlamaktadır (38). Ayrıca kök yüzeylerinin açığa çıkmasına, kuron boyunun uzamasına, estetik ve hassasiyet sorunlarının yaşanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda mevcut dişetini korumaya yönelik oluk içi ensizyonlar tercih edildi. Araştırmada 12. ayda değerlendirilen tüm yüzeylerde her üç tedavi grubunda da RDKS'de apikal yönlü bir değişim ile dişeti çekilmesi gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$). 12. ayın sonunda TZP grubunda 0.97 ± 0.66 mm, OKG grubunda 0.80 ± 0.59 mm, TZP+OKG grubunda ise 0.70 ± 0.47 mm dişeti çekilmesi gözlemlendi. Tüm değerlendirme bölgelerinde başlangıca göre 12. ay RDKS (DEDN) ortalamalarında görülen azalış miktarlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP kullanımını inceleyen

çalışmalarda dişeti çekilme miktarlarının 0.00 mm ile 1.72 mm arasında olduğu görülmektedir (13, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 162). Diğer yandan literatürde OKG kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarlarının 0.13 mm ile 1.90 mm arasında olduğu gözlenmektedir (28, 72, 74, 75, 76, 77, 79). Çalışmamızda tüm gruplarda meydana gelen dişeti çekilmesi değerleri TZP ve OKG kullanılan diğer çalışmalardaki bulguların sınırları dahilindedir. Araştırmalar arasında dişeti çekilme miktarının farklılık göstermesi, defekt tipi, flep kalınlığı ve beslenmesi, uygulanan cerrahi teknik ve PBF'nin eldesinde kullanılan TZP kiti farklılıklarının standardize edilememesiyle açıklanmaktadır (38, 212).

Yumuşak doku parametrelerinden biri olan SD, destek dokularda meydana gelen yıkıma bağlı olarak gelişir ve artar. Bu nedenle SD, hastalığın teşhisinde ve rejeneratif tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. SD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Başarının doğru olarak yorumlanabilmesi için SD azalması, dişeti çekilmesi ve AK değerleriyle birlikte incelenmelidir. Fizyolojik sınırlar dahilinde elde edilen SD, hastanın etkin plak kontrolü sağlamasını kolaylaştırması ve sağlıklı dokunun uzun dönemdeki idamesi açısından önemlidir. Çalışmamızda, TZP'nin uygulandığı 1. grup, OKG'nin uygulandığı 2. grup ve TZP+OKG'nin uygulandığı 3. grupta başlangıç SD değerlerinin, DEDN'de sırasıyla; 6.75 ± 1.99 mm, 7.35 ± 1.23 mm, ve 7.72 ± 1.68 mm olduğu, SD azalmasının ise yine aynı sırayla 3.07 ± 0.91 mm, 3.97 ± 0.96 mm ve 4.17 ± 1.03 mm olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda değerlendirilen tüm yüzeyleerde her üç tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı SD azalması bulundu ($p<0.01$). Tedavi sonrası kalan SD miktarları incelendiğinde, bu değerlerin DEDN'de 1. grupta 3.67 ± 1.83 mm, 2. grupta 3.37 ± 0.97 mm, 3. grupta ise 3.55 ± 1.01 mm olduğu tespit edildi. TZP grubunda görülen SD azalması, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.01$). OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen azalma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızın sonucunda, tedavi sonrası 12. ayda her 3 grupta da fizyolojik sınırlar dahilinde SD elde edildiği, hastanın ağız bakımının idamesi için uygun SD seviyelerine ulaşıldığı görülmektedir.

SD değişimi miktarında AK'nın katkısı, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtmaktadır. Rejeneratif tedavi değerlendirilmesinde ataşman seviyesi ölçümleri büyük önem taşımaktadır (48, 213, 214). Tedavi sonrası ataşman seviyesindeki değişim, klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (46, 215). Mine-sement sınırı ile periodontal sondanın cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafe klinik ataşman seviyesi olarak ifade edilmektedir (180). Fakat mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği, bu sınırın çoğunlukla subgingival alanda olması ve bazı dişlerin anatomik yapısına bağlı olarak periodontal sondanın dikey konumlandırılmaması yüzünden etkilenir (210). Bu nedenle çalışmamızda ataşman seviyesinin belirlenmesinde oklüzal stentler kullanılarak, stent kenarı sabit referans noktası olarak kabul edilmiş ve bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek, tedavi bitimindeki RAS değişimleri, AK veya kaybı olarak nitelendirilmiştir. Çalışmamızda RAS değerleri incelendiğinde her üç tedavi grubunda da başlangıca göre ileri derecede anlamlı AK gözlemlendi ($p < 0.01$). Onikinci ayda yapılan değerlendirmede AK, DEDN'de TZP grubunda 2.10 ± 0.66 mm, OKG grubunda 3.17 ± 0.65 mm ve TZP+OKG grubunda ise 3.50 ± 0.96 mm olarak bulundu. TZP grubunda görülen AK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.01$). OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen AK miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

İlgili literatür değerlendirildiğinde, kemik içi defektlerin tedavisinde OKG'nin tek başına kullanıldığı klinik çalışmalarda SD azalma miktarı $1.90 - 2.70$ mm ve AK $1.20 - 2.88$ mm arasında tespit edilmiştir (67, 71, 76, 77, 78). Çalışmamızda OKG grubunda 3.97 ± 0.96 mm SD azalması ve 3.17 ± 0.65 mm AK sağlanmıştır. Bu değerler diğer yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerin üzerindedir. Carraro ve ark. (71), 55 hastada bulunan 1- ve 2- duvarlı 100 kemik içi defektin 56'sını flap operasyonu+OKG ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda alınan sonuçlarda flap operasyonu+OKG grubunda 2.88 mm AK sağlanmıştır. Araştırmadaki OKG grubunun sonuçlarına bakıldığında alışmamızdaki OKG grubuna göre daha düşük SD azalması ve AK bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında çalışmaya sadece 1- ve 2- duvarlı defektlerin dahil edilmesi, hasta sayısındaki farklar olarak düşünölmektedir. Nygaard-Östby ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada başlangıç SD

7.1 mm, KİDD 5.4 mm olan OKG grubunda başlangıca göre 9. ayda SD azalma miktarı 2.4 mm, AK 1.7 mm ve KD 1.2 mm olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmanın 10 yıllık takibinde (77), OKG uygulanan grupta SD azalma miktarı 2.7 mm, AK 2.2 mm ve KD 1.3 mm olarak bulunmuştur. Araştırmadaki OKG grubu SD ve AK sonuçlarına bakıldığında çalışmamızdaki OKG grubuna göre daha düşük SD azalması ve AK bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, defekt karakteristiği, flap dizaynı, erken iyileşme sırasında meydana gelen olaylar zinciri, hastalara bağlı faktörler ve çalışmanın 10 yıllık uzun bir takip süresinin olması nedenler arasında düşünülmektedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin tek başına kullanıldığı sınırlı sayıdaki klinik çalışmalarda SD azalma miktarı 2.10 - 3.92 mm, AK 1.50 - 3.21 mm arasında bulunmuştur (26, 33, 30, 177). Çalışmamızda TZP grubunda elde edilen 3.07 ± 0.91 mm SD azalması ve 2.10 ± 0.66 mm AK değerleri, yukarıda belirtilen çalışmaların sınırları dahilindedir. Papli ve Chen (26) yaptıkları çalışmada, 5 hastada bulunan başlangıç SD 8 mm olan defektleri TZP ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerde 3.0 mm SD azalması ve 2.2 mm AK bulunmuştur. Bu çalışmada TZP grubunun başlangıç SD değeri bizim çalışmamızdaki değerden yüksek olmasına rağmen, çalışmanın sonunda elde edilen SD azalması bizim çalışmamızdan düşük, AK ise daha yüksektir. Bu durum çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Pradeep ve ark. (33) yaptıkları klinik çalışmada, test grubundaki kemik içi defektleri TZP ile tedavi etmişlerdir. Bu defektlerin başlangıç SD değeri 8.3 mm olarak belirlenirken, 9 ay sonra SD azalması ve AK sırasıyla 3.5 mm ve 3.2 mm olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda TZP'nin kullanıldığı bir başka çalışmada, başlangıç SD değeri 7.4 mm olan defektlerde operasyon sonrası 6. ayda SD azalması 3.9 mm ve AK 3.0 mm olarak tespit edilmiştir (177). Bu iki çalışmadaki (33, 177) başlangıç SD değerlerinin bizim çalışmamızdaki değerden daha yüksek olmasından dolayı, elde edilen AK ve SD azalmasının bizim çalışmamızdan yüksek olması normaldir. Ayrıca uygulanan cerrahi teknik (26, 177) ve TZP sistemindeki farklılıklar (26, 177) da elde edilen değerlerin daha yüksek olmasının nedenleri olabilir. İlgenli ve ark. (30) 28 hastada yaptıkları çalışmada, başlangıç SD değeri 7.5 mm olan 1-, 2- ve 3- duvarlı 12 defektli TZP ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 18. ayda yapılan değerlendirmelerde SD azalması 2.1 mm, AK ise 1.5 mm olarak tespit

edilmiştir. Başlangıç SD değeri, bizim çalışmamızda TZP kullanılan grupta tespit edilen başlangıç SD değerinden yüksek olmasına rağmen, elde edilen SD azalması ve AK miktarları bizim çalışmamızdaki değerlerden düşüktür. Bu durum çalışmalarda değerlendirilen hasta sayılarındaki fark, değerlendirmeye alınan defekt sayısı ve defekt morfolojilerindeki farklılıkların olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmada takip süresinin bizim çalışmamızdan farklı olarak 18 ay olması da ortaya çıkan farklılığın nedenlerinden biri olabilir. Çalışmada (30) TZP eldesinde kullanılan sistemin hangi marka olduğu belirtilmediği için kitlerin değişik olmasından dolayı oluşabilecek farklılıklar hakkında herhangi bir yorum yapılamamaktadır.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin ksenogreftler, allogreft ve alloplastik kemik greftleri gibi çeşitli kemik greftleri ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda SD azalma miktarı 2.9 - 4.7 mm, AK ise 2.5 - 5.2 mm arasında tespit edilmiştir (16, 23, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 75, 177, 179). Çalışmamızda TZP+OKG grubunda 4.17 ± 1.03 mm SD azalması ve 3.50 ± 0.96 mm AK bulunmuştur. Bu değerler diğer yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerin sınırları içerisinde.

İlgili literatür değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz benzer TZP+OKG kombinasyonunu kullanan tek bir çalışma olduğu görülmektedir. Czuryzkiewicz ve ark. (38), 26 hastada bulunan başlangıç SD 6.62 mm olan 2- ve 3-duvarlı 72 kemik içi defekti TZP+OKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerde 3.7 mm SD azalması, 3.47 mm AK bildirilmiştir. Bu çalışmada başlangıç SD değeri bizim çalışmamızdaki TZP+OKG grubundaki başlangıç SD değerinden daha düşük olması nedeniyle, çalışmamızdaki SD azalma miktarı ve AK değerinin daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur. İki çalışmada karşılaştırıldığında hasta sayıları, defekt sayıları, kemik duvar sayıları, TZP sistemindeki (Curasan TZP Kit) farklar alınan sonuçlarda etkin rol oynadığı düşünülebilir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin diğer rejeneratif materyallerle kombine kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, TZP+YDR (31) uygulanan çalışmada 5.7 mm SD azalması, 4.8 mm AK bulunmuştur; TZP+YDR+kemik grefti uygulanan çalışmalarda (12, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 22, 37, 178) 3.4 – 6.3 mm arasında SD azalması,

2.5 – 5.0 mm arasında AK sağlandığı bildirilmiştir. TZP+EMD+kemik grefti (24) uygulamasının değerlendirildiği çalışmada, 5.7 mm SD azalması, 4.8 mm AK tespit edilmiştir. Çalışmamızda TZP+OKG grubunda elde edilen $4,17\pm 1,03$ mm SD azalması ve $3,50\pm 0,96$ mm AK diğer yapılan kombine çalışmaların sınırları dahilindedir.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken dişeti çekilmesi, SD azalması, AK gibi yumuşak doku parametrelerinin klinik olarak tespitinin yanı sıra, kemik iyileşmesini gösteren değişimlerin de klinik ve radyografik olarak tespiti önemlidir. KD'nun klinik olarak belirlenebilmesi için en etkili teknikler, cerrahi olarak o bölgenin açılarak kemik seviyesinin ve hacimsel boyut değişikliğinin belirlenebildiği *re-entry* işlemi, *sounding* yöntemi ve standart radyografilerdir. *Re-entry* hasta için ikinci bir cerrahi gerektirir, ancak yeni kemik oluşumunu kesin olarak ortaya koyar. *Sounding* yöntemi ise periodontal sondanın alveol kemiğiyle temasa geçinceye kadar periodontal cep içinde ilerletilmesi olarak tarif edilir ve bu yöntemle ölçülen kemik seviyesi, *re-entry* işlemi esnasında belirlenen kemik seviyesi ölçümleri ile paralellik göstermektedir (215). Çalışmamızda yeni kemik oluşumunu incelemek için *re-entry* yerine dokuyu daha az travmatize eden *sounding* yönteminden faydalanılmış ve periapikal radyografilerle desteklenmiştir. Lokal anestezi altında alınan ölçümler, her hastaya özel olarak hazırlanan akrilik stentler rehber alınarak RDKS, SD ve RAS ölçümlerinin yapıldığı aynı noktalardan olacak şekilde operasyondan hemen önce ve 12 ay sonra, kemik dokusu seviyesindeki değişimleri incelemek için gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda rölatif olarak elde edilen bu değerler, RKS ölçümleri olarak nitelendirilmiştir. Araştırmamızın RKS bulguları değerlendirildiğinde her 3 tedavi grubunda da tedavi sonrası RKS ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma göstermiş ($p<0.01$) ve her 3 tedavi grubunda da 12. ayın sonunda anlamlı KK elde edilmiştir (Tablo 7). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$) . TZP, OKG, TZP+OKG gruplarında DEDN'de sırasıyla 1.45 ± 0.70 mm, 2.67 ± 0.65 mm, 3.02 ± 1.0 mm KK tespit edilmiştir. TZP grubunda görülen KK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen KK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İlgili literatür incelendiğinde TZP' nin tek başına kullanıldığı ve KK değerlerini

bildiren bir tek çalışma bulunmaktadır (33). Bu çalışmada tek başına TZP uygulanan kontrol grubunda 9. ay sonunda 1.96 mm KK tespit edilmiştir. Çalışmada 7.7 mm olarak bildirilen başlangıç SD değerleri ve 4.61 mm olarak bildirilen başlangıç KİDD değerleri, çalışmamızda TZP uygulanan gruptaki 6.75 ± 1.99 mm başlangıç SD değerlerinden ve 4.10 ± 1.12 mm KİDD değerlerinden daha yüksektir. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen KK miktarının daha düşük bulunması beklenen bir durumdur. Ayrıca çalışmamızdaki sonuçların 12. ayda alınması, defekt sayısı, defekt duvar sayısı ve defekt karakteristiği gibi tedavinin sonucunu etkileyebilecek farklılıklar olduğu düşünülmektedir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde OKG'yi tek başına uygulayan ve KK değerlerini bildiren iki çalışmada 1.2 ve 1.3 mm KK tespit edilmiştir (76, 77). Çalışmamızda tek başına OKG uygulanan grupta 2.67 ± 0.65 mm KK miktarı diğer yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerden daha yüksektir. Nygaard-Østby ve ark. (76, 77) tarafından yapılan çalışmada başlangıç SD 7.1mm, KİDD 5.4 mm olan OKG grubunda başlangıca göre 9.ayda 1.2 mm ve 10.yılda 1.3 mm KK tespit edilmiştir. Araştırmadaki OKG grubu KK sonuçlarına bakıldığında çalışmamızdaki OKG grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, SD, KİDD, defekt karakteristiği, flap dizaynı, erken iyileşme sırasında meydana gelen olaylar zinciri, hastalara bağlı faktörler ve çalışmaların takip sürelerinin farklı olması nedenler arasında düşünülmektedir.

Literatürde TZP+OKG'nin kullanıldığı ve KK kazancının değerlendirilen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Karşılaştırma açısında bakıldığında literatürde TZP nin greft materyalleri, YDR ve EMD ile yapılmış olan kombine çalışmalarda KK miktarı 0.08 - 5.12 mm arasında tespit edilmiştir (12, 13, 15, 16, 25, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, (18, 26, 27, 55, 90, 97, 114, 115, 210, 214, 215)). Çalışmamızda TZP+OKG grubunda 3.02 ± 1.0 mm KK miktarı ilgili literatürlerdeki sonuçların sınırları dahilindedir.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken sert doku değişimlerinin klinik olarak ölçülmesinin yanı sıra radyografik olarak da belirlenmesi önemlidir. Kemik yoğunluğu ve seviyesi tedavi öncesinde ve sonrasında alınan radyografilerle belirlenebilmektedir. Bu yöntem daha önce bahsedilen *re-entry* ve *sounding* yöntemlerine

göre çok daha basit ve daha az travmatiktir. Radyografilerden elde edilen değerlendirmeler incelendiğinde, bu değerlerin RKS değerleri ile aynı doğrultuda oldukları ve birbirlerini destekledikleri görülmektedir (87, 97). Literatürde çalışmamıza benzer bir şekilde uzun kon paralel tekniği kullanan çalışmalar bulunmaktadır (26, 30, 31, 32, 36, 37, 82, 178). Çalışmamızda radyografik ölçümler tedavi öncesi ve sonrasında *grid*'li radyografiler üzerindeki milimetrik karelerin defekt tabanından mine-sement sınırına kadar sayılması ile hesaplanmıştır. Rad KK, TZP uygulanan grupta 1.05 ± 0.60 mm, tek başına OKG uygulanan grupta 2.42 ± 0.93 mm, TZP+OKG uygulanan grupta 2.75 ± 1.03 mm olarak bulundu. Tüm tedavi gruplarında operasyon sonrası 12. ayda istatistiksel olarak ileri derece anlamlı Rad KK değerleri elde edilmiştir ($p < 0.01$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$). TZP grubunda görülen Rad KK miktarı, OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen Rad KK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 8). Literatürde tek başına TZP kullanımının radyografik olarak değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada 1.97 - 3.24 mm arasında değişen RadKK değerleri bildirilmiştir (26, 33). Çalışmamızdaki elde edilen Rad KK değerleri, tek başına TZP ile yapılan çalışma sonuçlarından daha düşük bulunmuştur. Pradeep ve ark. (33) başlangıç SD 8.3 mm olan kemik içi defektleri TZP ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 9. ayda yapılan değerlendirmelerde 1.97 mm RadKK elde etmişlerdir. Bu durum çalışmada kullanılan spiral bilgisayarlı tomografi cihazının standard ağız içi radyografilerden daha hassas ölçüm yapılabilme olanağına sahip olması, başlangıç SD değerleri, sonuçların 9. ayda alınması, TZP eldesinde kullanılan sistem farklılıkları, defekt sayısı ve defekt karakteristiği gibi farklılıkların olması ile açıklanabilir.

Literatürde tek başına OKG kullanımının radyografik olarak değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmadığından konu hakkında herhangi bir yorum yapılamamaktadır. TZP+OKG'nin radyografik olarak değerlendiren tek bir çalışmada Czuryzkiewicz ve ark. (38), 26 hastada yaptıkları çalışmanın 12 aylık sonucunda Engelber, Marthaler ve Rateitchak (EMR) indekse göre %9.24'lük kemik kazancı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada bu indekse göre her iki çenede de normal değerlerin %60-70 arasında değiştiği belirtilirken, tedavi öncesi indeks değeri % 41.15 iken 12 aylık indeks sonucu %50.4 olarak

verilmiştir. Çalışmalar karşılaştırıldığında kullanılan radyografik tekniğindeki farklar yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

İlgili literatür incelendiğinde, periodontal rejeneratif tedavide TZP'nin greft materyalleriyle kombine kullanımı sonucunda elde edilen SD azalması, AK ve KK gibi klinik parametrelerin gösterdiği iyileşme miktarının, YDR ve EMD ile elde edilen iyileşmeyle benzerlik göstermesi teknikler arasında uygulanabilirlik, güvenilirlik ve maliyet açısından bir kıyaslama olanağı sağlamaktadır. Literatürde, TZP'nin ilave kullanımını inceleyen araştırmalar (12, 13, 16, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 176) değerlendirildiğinde, TZP'nin greft materyalleri ile kombine kullanımının başarılı bir rejeneratif tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, akıcı kıvama sahip ve manipülasyonu zor olan TZP'nin, TZP'ye iskelet görevi gören, manipülasyonu daha kolay olan ve histolojik çalışmalarla periodontal rejenerasyondaki etkinliği kanıtlanmış OKG ile kombine kullanımının, flep çöküntüsünü engellediği, boşluğu koruyarak pıhtı organizasyonunu arttırdığı ve TZP ile sinerjistik etki yaparak kullanım kolaylığı sağladığı görülmüştür. Sonuç olarak bu araştırma, KP teşhisi konmuş hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP, OKG, TZP+OKG kombinasyonun 12 aylık zaman periyodunda, klinik ve radyografik olarak karşılaştırıldığı ilk klinik çalışmadır. Oniki aylık takip süresinin sonunda elde edilen bulguların klinik ve radyografik olarak karşılaştırıldığı çalışmamızda, tüm tedavi gruplarında SD azalması, AK, KK ve Rad KK değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edilmiş ve gruplar arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulunmuştur. TZP grubunda görülen SD azalması, AK, KK ve RadKK değerleri OKG ve TZP+OKG gruplarından anlamlı şekilde düşüktür. OKG ve TZP+OKG gruplarında görülen SD azalması, AK, KK ve RadKK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Sonuç olarak, araştırmamızda uygulanan tüm cerrahi yöntem ve uygulanan materyaller açısız kemik yıkımlarının görüldüğü KP'li hastaların tedavisinde alternatif bir rejeneratif tedavi modeli olarak düşünülebilir. Ancak çalışmamızın sınırları dahilinde, TZP'nin rejeneratif kapasitesiyle ilgili kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Kesin bir konsensus oluşturabilmek için TZP'nin rejeneratif tedavideki klinik ve radyografik etkinliğinin yanında trombosit sayısı ve PBF

konsantrasyonu ile ilişkisinin de dahil edildiği ve sonuçların histolojik olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bunlardan yola çıkarak, araştırmamızın, periodontal kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde TZP'nin ilave kullanımının klinik ve radyografik etkinliği ile ilgili tartışmalara ışık tuttuğu, ancak TZP'nin rejeneratif kapasitesi ile ilgili kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda klinik ve histolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu dışunılmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. *Clinical periodontology*, 10th Edition, pp 100-110. WB Saunders Co, Philadelphia, 2006.
2. Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: A contemporary re-evaluation. *Periodontol 2000*, 19: 104-114, 1999.
3. Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*, 1: 621-666, 1996.
4. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 40-58, 1999.
5. Mumford JH, Carnes DL, Cochran DL, Oates TW. The effects of platelet-derived growth factor-BB on periodontal cells in an in vitro wound model. *J Periodontol*, 72: 331-340, 2001.
6. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in human purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol*, 74: 1282-1292, 2003.
7. Giannobile WV. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol*, 67: 545-553, 1996.
8. Giannobile W. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19: 23-37, 1996.
9. Boyapati L, Wang H. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent*, 15: 160-170, 2006.
10. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P ve Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 91: 4-15, 2004
11. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 133: 1383-1386, 2002.
12. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res*, 37: 300-306, 2002.
13. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. A reentry study on the use of bovine porous bone mineral, GTR, and platelet-rich plasma in the regenerative treatment of intrabony defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25: 49-59, 2005.

14. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbeo JE, Aguilar M, Sanchez-Fernandez E, Cutando A, Wang HL. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Implant Res*, 18: 376-382, 2007.
15. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Aleksic Z, Kenney EB. Effectiveness of a combination platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J Clin Periodontol*, 30: 746-751, 2003.
16. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A reentry study. *J Periodontol*, 73: 198-205, 2002.
17. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85: 638-646, 1998.
18. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Resnik TD, Pavlovic M, Kenney EB. A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol*, 80: 915-923, 2009.
19. Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol*, 33: 837-845, 2006.
20. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol*, 34: 254-261, 2007.
21. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 78: 983-990, 2007.
22. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Tihanyi D, Horvart A, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Healing of intrabony defects treated with beta-tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 79: 660-669, 2008.
23. Döri F, Kovacs V, Arweiler NB, Huszar T, Gera I, Nikolidakis D, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral. A pilot study. *J Periodontol*, 80: 1599-1605, 2009.
24. Döri F, Nikolidakis D, Huszar T, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J Clin Periodontol*, 35: 44-50, 2008.
25. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J: Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery-a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin Oral Investig*, 13: 179-187, 2009.

26. Papli R, Chen S. Surgical treatment of intrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable membrane: A prospective case series. *J Periodontol*, 78: 185-193, 2007.
27. Piemontese M, Aspriello SD, Rubini C, Ferrante L, Procaccini M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: A comparative clinical trial. *J Periodontol*, 79: 802-810, 2008.
28. Czuryzkiewicz-Cryana J, Banach J. Autogenous bone and platelet-rich plasma (TZP) in the treatment of infrabony defects. *Adv Med Sci*, 51: 26-30, 2006.
29. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: A randomized clinical trial. *J Periodontol*, 75: 1668-1677, 2004.
30. İlgenli T, Dünder N, Kal Bİ. Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: A clinical and radiographic evaluation. *Clin Oral Investig*, 11: 51-59, 2007.
31. Keleş GC, Çetinkaya BO, Albayrak D, Köprülü H, Açıkgöz G. Comparison of platelet pellet and bioactive glass in periodontal regenerative therapy. *Acta Odontol Scand*, 64: 327-333, 2006.
32. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. *J Periodontol*, 76: 890-898, 2005.
33. Pradeep AR, Shetty SK, Garg G, Pai S. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and peptide enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol*, 80: 62-71, 2009.
34. Xiang-ying O, Jing Q. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin Med J*, 119: 1511-1521, 2006.
35. Yılmaz S, Çakar G, Kuru B, Dirikan S, Yıldırım B. Platelet-rich plasma in combination with bovine-derived xenograft in the treatment of deep intrabony periodontal defects: A report of 20 consecutively treated patients. *Platelets*, 20: 432-440, 2009.
36. Yılmaz S, Çakar G, Kuru BE, Yıldırım B. Platelet-rich plasma in combination with bovine derived xenograft in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A case report with re-entry. *Platelets*, 18: 535-539, 2007.
37. Berkman ZY, Tuncer Ö, Subaşıoğlu T, Kantarcı A. Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J Periodontol*, 78: 801-809, 2007.
38. Demir B, Şengün D, Berberoğlu A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*, 34: 709-715, 2007.

39. Academy report. Position paper. Periodontal regeneration. *J Periodontol*, 76: 1601-162, 2005.
40. Carranza FA, Taeki HH. Rational for Peridontal Treatment. Ed: Newman MG, Taeki HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical periodontology*, (10th ed.), WB Saunders Co, Philadelphia, pp 630-635, 2006.
41. Wang HL, MacNeil RL. Guided Tissue Regeneration: Absorbable Barriers. *Dent Clin North Am*, 42: 505-522, 1998.
42. Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation on teeth with reduced but healthy periodontal ligament. *J Clin Periodontol*, 12: 51-60, 1985.
43. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
44. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*, 9: 257-265, 1982.
45. Caton JG, Zander HA. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. *J Clin Periodontol*, 3: 54-58, 1976. (*J Clin Periodontol*, 7: 224-231, 1980 yayınından alınmıştır)
46. Froum SJ., Gomez C, Breault MR. Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *NY State Dent J*, 68: 14-22, 2002.
47. Bartold PM, McCulloch CAG, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol 2000*, 24: 255-268, 2000.
48. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J: New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 11: 494-503, 1984.
49. Karring T, Lindhe J, Cortellini P. Regenerative periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th Edition. Munksgaard, Copenhagen, pp 652-683, 2003.
50. Wikesjö U.M.E, Selvig KA: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 21-39, 1999.
51. Rosenberg E, Rose LF. Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. *Dent Clin North Am*, 42: 467-490, 1998.
52. Aichelmann R, ME, Yukna RA. Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Den Clin North Am*, 42: 491-503. 1998
53. Sandor GKB, Lindholm TC, Clokie CML. Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. *Topics in Tissue Engineering*, Artech House Pub, Norwood, London pp 1-46, 2003.
54. Misch CE. Bone augmentation for implant placement: Keys to bone grafting. *Contemporary Implant Dentistry*, CV Mosby, St. Louis, pp 451-469, 1999.

55. Garg AK. Bone Biology, Harvesting, and Grafting For Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Review of Bone-Grafting Materials. Quintessence Publishing, Chicago, pp 20-56, 2004.
56. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000, 19: 74-86, 1999.
57. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL, De la Fontaine J, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol*, 67: 918-926, 1996.
58. Parikh, S.N. Bone graft substitutes: past, present, future. *J Postgrad Med*, 48: 142-148, 2002.
59. Schwarz Z, Weesner T, Van Dijk S, Cochran DL, Mellonig JT, Lohmann CH, Carnes DL, Goldstein M, Dean DD, Boyan BD. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol*, 71: 1258-1269, 2000.
60. Hoexter DL. Bone regeneration graft materials. *J Oral Implantol*, 28: 290-294, 2002.
61. Nevins ML, Camelo M, Nevins M. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodont Rest Dent*, 20: 458-467, 2000.
62. Marx RE. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin Plast Surg*, 21: 377-392, 1994.
63. Misch CE, Misch FD, Misch CM. Extraoral autogenous donor bone grafts for endosteal implants. *Contemporary Implant Dentistry*, CV Mosby, St. Louis, pp 521-538, 1999.
64. Misch CM, Misch CE. Intraoral autogenous donor bone grafts for implant dentistry. *Contemporary Implant Dentistry*, CV Mosby, St. Louis, pp 497-508, 1999.
65. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. II. External root resorption. *J Periodontol*, 44: 614-625, 1973.
66. Misch CE, Misch FD, Misch CM. Extraoral autogenous donor bone grafts for endosteal implants. *Contemporary Implant Dentistry*, CV Mosby, St. Louis, pp 521-538, 1999.
67. Renvert S, Garrett S, Shallhorn RG, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. III. Effect of osseous grafting and citric acid conditioning. *J Clin Periodontol*, 12: 441-455, 1985.
68. Hegedus Z. The rebuilding of the alveolar process by bone transplantation. *Dent Cosmos* 65: 736, 1923.
69. Nabers CL, O'Leary TJ. Autogenous bone transplants in the treatment of osseous defects. *J Periodontol*, 36: 5-14, 1965.
70. Froum SJ, Ortiz M, Witkin RT, Thaler R, Scopp IW, Stahl SS. Osseous autografts III. Comparison of osseous coagulum bone blend implants with open curettage. *J Periodontol* 47: 287-294, 1974.

71. Carraro JJ, Szanajder N, Alonso CA. Intraoral cancellous bone autografts in the treatment of infrabony pockets. *J Clin Periodontol*, 3: 104-109, 1976.
72. Camelo MC, Nevins ML, Nevins M. Treatment of class II furcations with autogenous bone grafts and ePTFE membranes. *Int J Periodont Rest Dent*, 20: 233-243, 2000.
73. Orsini M , Orsini G , Benloch D, Aranda JJ , Lazaro P, Sanz M , De Luca M , Piattelli A. Comparison of calcium sulfate and autogenous bone graft to bioabsorbable membranes plus autogenous bone graft in the treatment of intrabony periodontal defects: A split-mouth study. *J Periodontol*, 72: 296-302, 2001.
74. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol*, 33: 69-75, 2006.
75. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol*, 78: 231-238, 2007.
76. Nygaard-Østby P, Bakke V, Nesdal O, Nilssen HK, Susin C, Wikesjo UME. Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. *Journal of Clinical Periodontology* 35: 37–43, 2008.
77. Nygaard-Østby P, Bakke V, Nesdal O, Susin C, Wikesjo UME. Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized controlled trial 10-year follow-up. *J Clin Periodontol*, 37: 366–373, 2010.
78. Shirmohammadi A, Chitsazi MT, Lafzi A. A clinical comparison of autogenous bone graft with and without autogenous periodontal ligament graft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Clin Oral Investig*, 13: 279-86, 2009.
79. Yılmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*, 37: 544–550, 2010.
80. Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol* 2000, 41: 9-15, 2006.
81. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss®: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol*, 26: 421-428, 1999.
82. Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol*, 31: 348-55, 2004.
83. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss® and Bio-Gide®. *Int J Periodont Rest Dent*, 18: 321-331, 1998

84. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: Scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol*, 76: 341-350, 2005.
85. Eickholz P, Krigar DM, Pretzl B, Steinbrenner H, Dorfer C, Kim TS. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. II. Long-term results in infrabony defects. *J Periodontol*, 7: 957-965, 2004.
86. Hartman GA, Arnolds RM, Mills MP, Cochran DL, Mellonig JT. Clinical and histological evaluation of anorganic bovine bone collagen with or without a collagen barrier. *Int J Periodont Rest Dent*, 24: 127-135, 2004.
87. Kılıç A, Efeoğlu E, Yılmaz S. Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxyapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *J Clin Periodontol*, 24: 372-383, 1997
88. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss Collagen: Human histological report., *Int J Periodont Rest Dent*, 23: 9-17, 2003.
89. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 22: 229-234, 1995.
90. Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP. Neovaskularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol*, 60: 460-466, 1989.
91. Bowers G, Felton F, Middleton C. Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol*, 62: 690-702, 1991.
92. Wikesjö UME, Xiropaidis AV, Thomson RC, Cook AD, Selvig KA, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 30: 705-714, 2003.
93. Watchel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30: 496-504, 2003.
94. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, Karring T. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontal Res*, 34: 310-322, 1999.
95. Sculean A, Pietruska M, Schwartz F, Willershausen B, Arweiler NB, Auschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone and combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 32: 111-117, 2005.
96. Sculean A, Reich E, Chiantella GC, Brex M. Treatment of intrabony defects using Emdogain®. A report of 32 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 157-163, 1999.

97. Sculean A, Schwarz F, Miliuskaite A, Kiss A, Arweiler N, Becker J, Brex M. Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: An 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol*, 77: 1879-86, 2006.
98. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 35 (Suppl): 117-135, 2008.
99. Rosen P, Reynolds MA. A retrospective 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*, 73: 942-949, 2002.
100. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol*, 73: 423-432, 2002.
101. Velasquez-Plata D, Scheyer TE, Mellonig JT: Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 73: 433-440, 2002.
102. King GN, King N, Cruchley AT, Wozney JM, Hughes FJ. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J Dent Res*, 76: 1460-1470, 1997.
103. Selvig KA, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjö UME. Ultrastructure of tissue repair following rhBMP-2 stimulated periodontal regeneration. *J Periodontol*, 73: 1020-1029, 2002.
104. Wikesjö UME, Xiropaidis AV, Thomson RC, Cook AD, Selvig KA, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 30: 705-714, 2003.
105. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol*, 68: 1186-1193, 1997.
106. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, Paquette DW, Han TJ, Reddy MS, Lavin PT, Genco RJ, Lynch SE. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*, 76: 2205-2215, 2005.
107. Cafesse RG, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000, 1: 69-79, 1993.

108. Frechette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: Growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*, 84: 434-439, 2005.
109. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69: 664a-664h, 2003.
110. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Platelet-Rich Plasma: A source of multiple autologous growth factors for bone grafts. In: *Tissue Engineering, Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing, Illinois, pp 71-83, 1999.
111. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'Andrea M, Lynch SE. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Res*, 31: 301-312, 1996.
112. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Isolation of growth factors from adult bovine bone. *Calcif Tissue Int*, 43: 346-351, 1998.
113. Centrella M, McCarthy TL, Kusmik WF, Canalis E. Relative binding and biochemical effects of heterodimeric and homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *J Cell Physiol*, 147: 420-426, 1991.
114. Graves DT, Valentin-Opran A, Delgado R, Valente AJ, Mundy G, Piche J. The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells. *Connect Tissue Res*, 23: 209-218, 1989.
115. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM. Mitogenic, chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol*, 63: 515-525, 1992.
116. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived growth factor and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodont Res*, 27: 285-290, 1992.
117. Bartold PM, Narayanan AS, Page RC. Platelet-derived growth factor reduces the inhibitory effects of lipopolysaccharide on gingival fibroblast proliferation. *Journal of Periodontal Research*, 27: 499-505, 1992.
118. Lynch SE, Ruiz de Castilla G, Williams RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy MS, Antoniades HN. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol*, 62: 458-467, 1991.
119. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol*, 66: 462-77, 1995.

120. Stephan EB, Renjen R, Lynch SE, Dziak R. Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute. *J Periodontol*, 71: 1887-1892, 2000.
121. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA, Chiego DJr, Shyr Y, Smith BA. The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: an autoradiographic study on dogs. *J Periodontol*, 65: 429-36, 1994.
122. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International J Oral Maxillofac Surg*, 31: 469-484, 2002.
123. Kano T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet Rich Plasma Enhances Human Osteoblast-Like Cell Proliferation and Differentiation. *J Oral Maxillofac Surg*, 63: 362-369, 2005.
124. Mumford JH, Carnes DL, Cochran DL, Oates TW. The effects of platelet-derived growth factor-BB on periodontal cells in an in vitro wound model. *J Periodontol*, 72: 331-340, 2001.
125. Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol*, 140: 1375-1388, 1992.
126. Altmepfen J, Hansen E, Bonnländer GL, Horch RE, Jeschke MG. Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. *J Surg Res*, 117: 202-207, 2004.
127. Ksander GA, Sawamura SJ, Ogawa Y, Sundsmo J, McPherson JM. The effect of platelet releasate on wound healing in animal models. *J Am Acad Dermatol*, 22: 781-791, 1990.
128. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontology 2000*, 22: 44-50, 2000.
129. Nall AV, Brownlee RE, Colvin CP, Schultz G, Fein D, Cassisi NJ, Nguyen T, Karla A. Transforming Growth Factor- β 1 improves wound healing and random flap survival in normal and irradiated rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122: 171-177, 1996.
130. Wirthlin MR. Growth substances: potential use in periodontics. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*, 37: 101-25, 1989.
131. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev*, 10: 68-91, 1989.
132. McCarthy TL, Centrella M. Regulatory effects of insulin-like growth factor-I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology*, 124: 301-309, 1989.
133. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is Platelet Rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 18: 93- 103, 2003.

134. Machens HG, Salehi J, Weich H, Münch S, Siemers F, Krapohl BD, Herter KH, Krüger S, Reichert B, Berger A, Vogt P, Mailänder P. Angiogenic effects of injected VEGF165 and sVEGF-1 (sFLT-1) in a rat flap model. *J Surg Res*, 111: 136-142, 2003.
135. Brown, GL, Curtsinger, LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, von Fraunhofer A, Schultz GS. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF- β . *Ann Surg*, 208: 788-794, 1988.
136. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissueengineered replacements: A review. *Plast Reconstr Surg*, 108: 1713-1726, 2001.
137. Ribatti D, Vacca A, Presta M. The discovery of angiogenic factors: A historical review. *Gen Pharmacol*, 35: 227-231, 2002.
138. Grotendorst GR, Martin GR, Pancev D, Sodek J, Harvey AK. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*, 76: 2323-2329, 1985.
139. Rashid MA, Akita S, Razzaque MS, Yoshimoto H, Ishihara H, Fujii T, Tanaka K, Taguchi T. Coadministration of basic Fibroblast Growth Factor and Sucrose Octasulfate Sucralfate facilitates the rat dorsal flap survival and viability. *Plast Reconstr Surg*, 103: 941-948, 1999.
140. Khouri RK, Brown DM, Leal-Khouri SM, Tark KC, Shaw WW. The effect of basic Fibroblast Growth Factor on the neovascularization process: skin flap survival and staged flap transfers. *Br J Plast Surg*, 44: 585-588, 1991.
141. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6: 389-395, 2000.
142. Klagsbrun M, D'amore PA. Regulators of angiogenesis. *Annu Rev Physiol*, 53: 217- 239, 1991.
143. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol*, 21: 33-49, 2002.
144. Becker JC, Beckbauer M, Domschke W, Herbst H, Pohle T. Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury and expression of growth factors: results from a human in vivo study. *Gastrointest Endosc*, 61: 560-566, 2005.
145. Colville-Nash PR, Willoughby DA. Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential. *Mol Med Today*, 3: 14-23, 1997.
146. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*, 10: 225-28, 2001.
147. Kawase T, Okuda K, Saito Y, Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J Periodontol*, 76: 760-767, 2005.

148. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol*, 74: 858-864, 2003.
149. Okuda K, Murata M, Sugimoto M. TGF-1 influences early gingival wound healing in rats: An immunohistochemical evaluation of stromal remodelling by extracellular matrix molecules and PCNA. *J Oral Pathol Med*, 27: 463-469, 1998.
150. Hagensars S, Louwense PH, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J Clin Periodontol*, 31: 850-856, 2004.
151. Whitmann DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 55: 1294-1299, 1997.
152. Wikesjö UM, Nilveus RE ve Selvig KA. Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *J Periodontol*, 63: 158-165.1992
153. Marx RE, Platelet-rich plasma. Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 489-496, 2004.
154. Annunziata M, Oliva A, Buonaiuto C, Di Feo A, Di Pasquale R, Passaro I, Guida L. In vitro cell-type specific biological response of human periodontally related cells to platelet-rich plasma. *J Periodontol Res*, 40: 489-495, 2005.
155. Ferreira CF, Gomes MCC, Filho JS, Granjeiro JM, Simoes CMO, Magini RS. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implant Res*, 16: 456-460, 2005.
156. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol*, 74: 849-857, 2003.
157. Cenni E, Ciapetti G, Pagani S, Perut F, Giunti A, Baldini N. Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts. *J Periodontol*, 76: 323-328, 2005.
158. Kılıç AR, Efeoğlu E, Yılmaz S, Orgun T. The relationship between probing bone loss and standardized radiographic analysis. *Periodont Clin Invest*, 20: 25-32, 1998.
159. Uggeri J, Belletti S, Guizzardi S, Poli T, Cantarelli S, Scandroglio R, Gatti R. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J Periodontol*, 78: 1985-1991, 2007.
160. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hastürk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*, 78: 661-669, 2007.

161. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan TZP kit versus PCCS TZP system. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17: 184-190, 2002.
162. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G. Growth factor levels in platelet- rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count., *J Craniomaxillofac Surg*, 30: 97-102, 2002.
163. Creeper F, Lichanska AM, Marshall RI, Seymour GJ, Ivanovski S. The effect of platelet-rich plasma on osteoblast and periodontal ligament cell migration, proliferation and differentiation. *J Periodont Res*, 44: 258-265, 2009.
164. Han J, Meng HX, Tang JM, Li SL, Tang Y, Chen ZB. The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Cell Prolif*, 40: 241-252, 2007.
165. Marx RE, Garg AK. *Dental and craniofacial applications of platelet rich plasma*. Quintessence Books, Chicago, pp 1-12, 2005.
166. Fuerst G, Gruber R, Tangl S, Mittlböck M, Sanroman F, Watzek G. Effect of platelet-released growth factors and collagen type I on osseous regeneration of mandibular defects. A pilot study in minipigs. *J Clin. Periodontol*, 31: 784-790, 2004.
167. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium: A pilot study. *Clin Oral Implants Res*, 16: 250-257, 2005.
168. Pryor ME, Polimeni G, Koo KT, Hartman MJ, Gross H, April M, Safadi FF, Wikesjo U. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J Clin Periodontol*, 32: 966-972, 2005.
169. Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M, Yonamine Y, Izumi Y. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. *J Periodontal Res*, 41: 455-462, 2006.
170. Tamura K, Sato S, Kishida M, Asano S, Murai M, Ito K. The use of porous beta-tricalcium phosphate blocks with platelet-rich plasma as an onlay bone graft biomaterial. *J Periodontol*, 78: 315-321, 2007.
171. Sanchez R, Sheridan PJ, Eckert SE, Weaver AL: Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: A histomorphometric analysis in dogs. *J Periodontol*, 76: 1637-1644, 2005.
172. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, Caplanis N, McMillan PJ. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol*, 31: 2-17, 2005.
173. Torres J, Tamimi FM, Tresguerres IF, Alkhraisat MH, Khraisat A, Lopez-Cabarcos E, Blanco L. Effect of solely applied platelet-rich plasma on osseous regeneration compared to Bio-Oss: a morphometric and densitometric study on rabbit calvaria. *Clin Implant Dent Relat Res*, 10: 106-112, 2008.

174. Nagata MJH, Melo LGN, Messoria MR, Bomfim SRM, Fucini SE, Garcia VG, Bosco AF, Okamoto T. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects. *J Clin Periodontol*, 36: 775–783, 2009.
175. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J Periodontol*, 71: 1654-1661, 2000.
176. Yılmaz S, Kabadayı C, Ipci SD, Çakar G, Kuru B. Treatment of Intrabony Periodontal Defects With Platelet Rich Plasma Versus Platelet Poor Plasma Combined With a Bovine Derived Xenograft: A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*, 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]
177. Markou N, Pepelassi E, Vavouraki H, Stamatakis HC, Nikolopoulos G, Vrotsos I, Tsiklakis K. Treatment of Periodontal Endosseous Defects With Platelet-Rich Plasma Alone or in Combination With Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: A Comparative Clinical Trial, *J Periodontol*, 80: 1911-1919, 2009
178. Christgau M, Moder D, Wagner J, Glassl M, Hiller KA, Wenzel A, Schmalz G. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intrabony defects following guided tissue regeneration therapy: A randomized prospective clinical split-mouth study. *J Clin Periodontol*, 33: 908-921, 2006.
179. Yamamiya K, Okuda K, Kawase T, Hata K, Wolff LF, Yoshie H. Tissue-engineered cultured periosteum used with platelet-rich plasma and hydroxyapatite in treating human osseous defects. *J Periodontol* 79: 811-818, 2008.
180. Carranza FAJr. Clinical diagnosis. Ed: Carranza FAJr., Newman MG. *Clinical Periodontology*. (8th ed.), WB Saunders Co, Philadelphia, pp 344-362, 1996.
181. Carranza NT. Carranza's *Clinical Periodontology*, (9th ed.), WB Saunders Co, Philadelphia, pp 144, 2002.
182. Sillness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22: 121-135, 1964.
183. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding : a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*, 15: 107-112, 1971.
184. Barrington EP. An overview of periodontal surgical procedures. *J Periodontol*. 52: 518-528, 1981.
185. Bowers G, Chadroff B, Carnavale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J Periodontol*, 60: 675-682, 1989.
186. Trombelli L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect. *Periodontol* 2000, 37: 88-105, 2005.
187. Bartold PM, Xiao Y, Lyngstaadas SP, Paine ML, Snead ML. Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000, 41: 123-135, 2006.

188. Arora NS, Ramanayake T, Ren Y, Romanos GE. Platelet rich plasma: A literature review. *Imp Dent*, 18: 303-308, 2009.
189. Shanaman R, Filstein MR, Danesh-Meyer MJ. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21: 345-355, 2001.
190. Caton JG. Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2: 215-222, 1997
191. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA, Maiden MFJ, Gilled IR, Wilson DT, Sterne JAC, Johnson NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *J Clin Periodontol*, 15: 403-410, 1988.
192. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000*, 22: 22-43, 2000.
193. Gottlow J.: Guided tissue regeneration using bioabsorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J. Periodontol.*, 64: 1157-1165, 1993.
194. Heden G, Wennstrom J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain[®] treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26: 855-860, 1999.
195. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluorethylene membranes in the treatment of infrabony pockets. A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73: 3-12, 2002.
196. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J. Periodontol*, 71: 1874-1881, 2000.
197. Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol Scand*, 44: 263-269, 1986.
198. Bergström J, Boström L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J Clin Periodontol*, 28: 680-685, 2001.
199. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*, 93: 22-24, 1992.
200. Yılmaz S, Çakar G, İpci SD, Kuru B, Yıldırım B. Regenerative treatment with platelet-rich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and non-smokers: 12-month clinical and radiographic results. *J. Clin. Periodontol*, 37: 80-87, 2010.

201. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14: 529-535, 1999.
202. Su CY, Chiang CC, Lai WF, Lin KW, Burnouf T. Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor- β 1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion* 44: 945, 2004.
203. Darveau RP, Taner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14: 12-32, 1997.
204. Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*, 23: 548-556, 1996.
205. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*, 64: 254- 260, 1993.
206. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy. A review. *J Periodontol*, 63: 118-130, 1992.
207. Dahlen G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19: 802-809, 1992.
208. Newman MG, McGuire J. Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int J Periodont Rest Dent*, 15: 116-127, 1995.
209. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*, 64: 261-268, 1993.
210. Clark DC, Chin QT, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautar LC, de Gruchy K: Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and plastic stent. *J Periodontol*, 58: 115-118, 1987.
211. Kim HY, Yi SW, Choi SH, Kim CK. Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *J Periodontol*, 71: 729-735, 2000.
212. Machtei EE. Outcome variables for the study of periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2: 229-239, 1997.
213. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol*, 13: 604-616, 1986.
214. Smith BA, Echeverri M, Caffesse RG. Mucoperiosteal flaps with and without removal of the pocket epithelium. *J Periodontol*, 58: 78-85, 1987.
215. Greenberg J, Laster L, Listgarden MA. Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. *J Periodontol*, 47: 514-517, 1976.

9. ÖZGEÇMİŞ

7 Ocak 1982 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Terakki Vakfı Özel Şişli Terakki Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden mezun oldum ve aynı yıl Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. Halen eğitimimi sürdürmekteyim.