



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİNE MATRİKS PROTEİN TÜREVLERİ İLE
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN PERİODONTAL
KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE
KULLANIMININ KLİNİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. CAN YENİGÜN

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL - 2011

I. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin başından beri hep yanımda olan, bana periodontolojiyi öğreten, hayata dair tecrübeleriyle her konuda yol gösteren ve olaylara farklı bir açıdan bakmayı öğreten değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Selçuk YILMAZ**'a,

Bilgi ve deneyimleriyle bana yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, beni destekleyen ve üzerimde büyük emekleri olan Sayın Hocam **Prof. Dr. Bahar KURU**'ya,

Klinikte bilgi ve birikiminden çok şey öğrendiğim, tecrübe ve önerilerini büyük içtenlikle benimle paylaşan Sayın Hocam **Prof. Dr. Ülkü NOYAN**'a,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan, tez çalışmamda büyük katkısı olan Sayın Hocam **Doç. Dr. Leyla KURU**'ya,

Her derdime içtenlikle yardım elini uzatan, tezimin ortaya çıkmasında büyük rolü olan ve beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın **Yrd. Doç. Dr. Gökser ÇAKAR GÜRLÜMAN**'a,

Tüm eğitimim sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, şefkat ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın **Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ**'ye,

Eğitimim boyunca bana her zaman destek olan ve her konuda tecrübelerini benle paylaşan Sayın **Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN**'a,

Doktora eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen Sayın **Yrd. Doç. Dr. Hare GÜRİSOY**'a,

Üniversite hayatımın ilk gününden beri aynı yolda beraber yürüdüğüm sevgili dostum **Dt. Güçlü ARMUTÇU**'ya.

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım Periodontoloji Kliniği'ndeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Ve hayatımın her anında, her zaman sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili babam **Teoman YENİGÜN**, sevgili annem **Bedriye YENİGÜN** ve canım kardeşim **Zeynep YENİGÜN'e**

Teşekkür ederim...

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. Doku Mühendisliği Yaklaşımları	6
4.3. Mine Matriks Proteinleri (EMD) ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	7
4.4. EMD'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları	10
4.5. EMD'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	14
4.6. Trombositler ve Büyüme Faktörleri	26
4.6.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	26
4.6.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	27
4.6.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü	28
4.7. Trombositten Zengin Plazma (TZP) Elde Edilmesinde Kullanılan Sistemler	29
4.8. TZP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	30
4.9. TZP'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları	35
4.10. TZP'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	38
5. Gereç ve Yöntem	43
5.1. Hasta ve Defekt Seçimi	43
5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	43
5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı	44
5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	47
5.4.1. Plak İndeksi	47
5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	47

5.4.3. Rölafif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	48
5.4.4. Sondalama Derinliği	48
5.4.5. Rölafif Ataşman Seviyesi	48
5.4.6. Rölafif Kemik Seviyesi	48
5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	52
5.6. Test Materyalleri	53
5.6.1. TZP'nin Hazırlanması	53
5.7. Operasyon Yöntemi	55
5.8. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü	56
5.9. Operasyon Sonrası Bakım	56
5.10. Verilerin Değerlendirilmesi	57
5.11. İstatistiksel Analiz	57
6. Bulgular	59
6.1. Demografik Bulgular/Defekt Tipleri ve Dağılımları	59
6.2. Klinik Bulgular	61
6.2.1. Plak İndeksi	61
6.2.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	62
6.2.3. Rölafif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	63
6.2.4. Sondalama Derinliği	64
6.2.5. Rölafif Ataşman Seviyesi	65
6.2.6. Rölafif Kemik Seviyesi	66
7. Tartışma ve Sonuç	74
8. Kaynaklar	95
9. Özgeçmiş	116

III. KISALTMALAR ve SİMGELER

AK	Ataşman kazancı
DDKKA	Deminerale dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DEDN	Defektin en derin noktası
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DOKİ	Dişeti oluşu kanama indeksi
EB	Epidermal büyüme faktörü
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EMD	<i>Enamel matrix derivative</i> (mine matriks proteinleri)
ePTFE	<i>Expanded</i> politetrafloroetilen
FBF	Fibroblast benzeri büyüme faktörü
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HEK	<i>Hertwig</i> epitel kılıfı
IBF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin
KD	Kemik dolumu
KİDD	Kemik içi defekt derinliği
KK	Kemik kazancı
KMP	Kemik morfogenetik proteini
PBF	Polipeptid büyüme faktörü
PCCS	<i>Platelet Concentration Collection System</i>
PGA	Propilen glikol aljinat
PI	Plak indeksi
Rad KK	Radyolojik kemik kazancı
RAS	Rölatif ataşman seviyesi
RDKS	Rölatif dişeti kenarı konum seviyesi
RKS	Rölatif kemik seviyesi
SD	Sondalama derinliği
SKKG	Sığır kaynaklı kemik grefti
TEBF	Transforme edici büyüme faktörü

TFP	Trombositten fakir plazma
TKAF	Trombosit kaynaklı anjiojenik faktör
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TZP	Trombositten zengin plazma
VEBF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YDR	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
β-TKF	Beta-trikalsiyum fosfat
®	Kayıtlı marka
™	Ticari marka

1. ÖZET

Bu çalışmada kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde mine matris proteinleri (*enamel matrix derivative* - EMD) ve trombositten zengin plazma (TZP) uygulamalarının klinik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya, yaş ortalamaları 42.25 ± 9.79 olan, 20 kronik periodontitis hastasındaki 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı toplam 99 kemik içi defekt dahil edildi. Başlangıç tedavisini takiben sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektler tedavi edildi. Flep operasyonu sırasında defektlerden 51 tanesine EMD (1. grup), 48 tanesine TZP (2. grup) uygulandı. Operasyondan önce ve 12 ay sonra, plak ve dişeti oluğu kanama indeksleri, rölatif dişeti kenarı konum seviyesi, SD, rölatif ataşman ve kemik seviyeleri ölçümleri yapıldı.

Tüm hastalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşti. Operasyondan sonraki 12. ayda her iki grupta da klinik parametrelerde başlangıç seviyesine göre anlamlı iyileşme tespit edilirken ($p < 0.01$), incelenen tüm bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Defektin en derin noktası göz önüne alındığında, 1. ve 2. grupta sırasıyla 3.17 ± 1.22 mm ve 3.18 ± 1.26 mm SD azalması, 1.83 ± 0.98 mm ve 1.84 ± 1.26 mm ataşman kazancı (AK), 1.35 ± 0.98 mm ve 1.33 ± 1.11 mm dişeti çekilmesi ile 1.53 ± 0.89 mm ve 1.60 ± 1.32 mm klinik kemik kazancı saptandı.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, hem EMD hem de TZP'nin kronik periodontitisli hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerde, uygulamadan 12 ay sonra anlamlı klinik iyileşme sağladığını, ancak gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmadığını göstermektedir.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre, uygulanan her iki biyoaktif ajan da çok sayıda kemik içi defektlerin görüldüğü kronik periodontitisli hastaların tedavisinde alternatif bir rejeneratif tedavi modeli olarak düşünülebilir.

2. SUMMARY

Clinical Comparison of Enamel Matrix Derivative versus Platelet Rich Plasma in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects

The aim of the current study was to compare the clinical effectiveness of a procedure based on the use of enamel matrix derivative (EMD) versus platelet rich plasma (PRP) in the treatment of chronic periodontitis patients over a period of 12 months.

Twenty chronic periodontitis patients with the mean age of 42.25 ± 9.79 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 99 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 and 2 wall defects were treated. While 51 of these defects were surgically treated with EMD, 48 of them were treated with PRP. At the baseline and 12 months after surgery, plaque and sulcus bleeding indices, PD, marginal recession, relative attachment and probing bone level were recorded.

Healing was uneventful in all cases. At 12 months postoperatively, while both treatment modalities showed improved clinical parameters as compared to their respective baseline values ($p < 0.01$), no statistically significant differences were found between the two groups ($p > 0.05$). Considering the deepest site of the defects, EMD and PRP groups showed a mean PD reduction of 3.17 ± 1.22 mm and 3.18 ± 1.26 mm, attachment gain of 1.83 ± 0.98 mm and 1.84 ± 1.26 mm, recession of 1.35 ± 0.98 mm and 1.33 ± 1.11 mm and clinical bone gain of 1.53 ± 0.89 mm and 1.6 ± 1.32 mm, respectively.

Within the limits of this study both EMD and PRP groups lead to significantly favourable clinical improvements in intrabony periodontal defects compared to baseline. No statistically significant differences in any of the investigated parameters were observed between the two groups. Both bioactive agents are effective treatment modalities in the treatment of chronic periodontitis patients with multiple intrabony defects.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, periodontal cep oluşumu, bağ dokusu atışmanı ve kemik kaybı ile karakterize iltihabi hastalıklardır. Periodontal hastalıkların geleneksel rezektif tedavi yöntemleri ile tedavisi sonucu meydana gelen iyileşme uzun bağlantı epiteli oluşumu ile karakterize tamir şeklinde gerçekleşmektedir. Periodontal rejenerasyon ise, periodontal hastalık nedeniyle kaybedilen periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan dişin destek dokularının yeniden oluşturulması esasına dayanan, çeşitli hücresel aktiviteleri kapsayan multifaktöryel bir mekanizmadır (1). Son yıllarda periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için flep operasyonu ile beraber çeşitli materyaller ve teknikler tek başlarına veya kombine olarak kullanılmışlardır. Bunlar arasında, kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği, mine matriks proteinleri (*enamel matrix derivative*) (EMD) ve trombositten zengin plazma (TZP) gibi biyolojik mediyatörler, kemik morfogenetik proteini (KMP) ve polipeptit büyüme faktörü (PBF) sayılabilir. Periodontal rejenerasyonun temel hücresel mekanizmasında periodontal ligament hücrelerinin göçü ve çoğalması, öncül hücrelerin sementoblast ve osteoblastlara farklılaşması ve ekstrasellüler matriksin sentezi yer alır (2, 3). Bu olaylar KMP, PBF ve ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından kontrol edilirler. Bu mediyatörler de monositler, trombositler, osteoblastlar, sementoblastlar, endotel hücreleri ve periodontal ligament hücreleri tarafından üretilirler (3). PBF'ler, trombositlerin alfa granüllerinden salgılanan, lokal veya sistemik olarak hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinlerin esas kaynakları öncül megakaryositlerdir (4). Yapılan *in vitro* çalışmalarda PBF'lerin hücre büyümesi ve farklılaşmasını, hayvan çalışmalarında da periodontal rejenerasyonu sağladıkları gösterilmiştir (5, 6). PBF'lerin insanlarda oluşturduğu periodontal rejenerasyonu inceleyen çalışmalar ise sınırlı sayıdadır ve bu konu hala araştırılmaktadır (7, 8, 9, 10). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TEBF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IBF), epidermal büyüme faktörü (EBF) ve fibroblast benzeri büyüme faktörü (FBF) gibi başlıca PBF'ler, trombositlerin sayılarının artması ile yara bölgesinde görülmeye başlar. Hastadan otolog olarak elde edilen TZP ile tüm bu PBF'lerin yara bölgesine uygulanması mümkün olabilmekte ve bu durum

periodontal rejenerasyonun gelişimini etkileyebilmektedir (11). Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin gerek tek başına, gerekse kemik greftleri ve/veya YDR ile kombine kullanıldığı çalışmalar bulunmakta ve bu çalışmalarda farklı başarı oranları elde edildiği bildirilmektedir (7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Periodontal rejenerasyonu sağlamaya yönelik yaklaşımlardan biri de kök ve periodontal dokuların gelişimi sırasında gelişen olayların taklit edilmesidir. Bu düşünceden yola çıkılarak odontogenez sırasında rol oynadığına inanılan spesifik faktörler günümüzde periodontal tedavide kullanılmaktadır. Bu spesifik faktörlerden biri de EMD'dir. EMD kök morfogenezi sırasında sement ve destek dokuların oluşumunda önemli rol oynarlar (28, 29, 30). Hastalıktan etkilenmiş kök yüzeylerine EMD'nin cerrahi olarak uygulanmasıyla, ekstrasellüler matriks oluşturularak, gelişimsel etkileşimler ve olaylar taklit edilmeye çalışılmış, böylece periodontal rejenerasyonda EMD kullanılmaya başlanmıştır. Bu biyolojik yaklaşımın ilk temel çalışmaları Slavkin ve ark. (31, 32, 33, 34) tarafından yapılmış, dental organın apikal uzantısını yapan *Hertwig* epitel kılıfının EMD salgılayarak hücresiz sementin oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmüş ve söz konusu proteinlerin amelogeninler olduğu gösterilmiştir (28, 29, 30). EMD'nin periodontal ligament hücre proliferasyonunu, kollajen ve protein yapımını ve mineralizasyonu uyardığı bildirilmiştir (35, 36). Literatür incelendiğinde EMD'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına veya kemik greftleri ve/veya YDR ile kombine kullanıldığı görülmektedir (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65).

Periodontal kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde EMD kullanımının etkinliği klinik, radyografik ve histolojik çalışmalarla kabul edilmiş bir tedavi yöntemi olmuştur (66). Literatürde TZP ile yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, EMD ile yapılan çalışmalardaki sonuçlara benzer sonuçlar alındığı ancak EMD ve TZP'nin tek başına kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığı tespit edilmiştir.

Bu bakış açısıyla bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ve TZP kullanımının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Kronik periodontitis dişin destek dokularında görülen enflamasyon, şiddetli ataşman ve kemik kaybı ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır (67). Kronik periodontitisin tedavisindeki asıl amaç mikrobiyal dental plak ve ürünlerinin neden olduğu dişeti iltihabını ortadan kaldırmak, periodontal cep içerisindeki mikroorganizma sayısını azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak, cebi hastanın kendi başına temizliğini sağlayabileceği bir hale getirmek ve kaybedilen periodontal dokuları yeniden oluşturmaktır. Konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucunda görülen periodontal hastalıklar sıklıkla periodontal cep oluşumuna, alveol kemiğinin yoğunluk ve yüksekliğinin azalmasına sebep olurlar (67). Kronik periodontitisli hastalarda alveol kemiğinde görülen bu kemik kaybı zaman zaman açılal kemik defektleri şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu tip kemik içi defektlerinin tedavisinde klasik periodontal flep operasyonunun yanı sıra kemik greftleri, YDR tekniği, EMD ve TZP gibi biyolojik mediyatörler, KMP, PBF veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.

4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla beraber, periodontal hastalıklar sonucunda destek dokularda meydana gelen yıkımın tedavisinde rejeneratif metodlar öne çıkmıştır. Klasik periodontal tedavi sonucu dişeti epiteli ve bağ dokusu hücreleri, periodontal ligament kaynaklı hücrelerden daha hızlı çoğalırlar ve bunun sonucunda da iyileşme dişeti bağ dokusu ve kök yüzeyi arasında oluşan uzun bağlantı epiteli ile olur (68, 69). Gerçek periodontal rejenerasyonun oluşması için ise farklılaşmamış bağ dokusu hücrelerinin osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşmesi, yeni bağ dokusu ve epitelyal ataşmanın oluşması, kök yüzeyinde yeni sementin ve kemik dokusunun oluşması gerekmektedir (70, 71, 72). Periodontal dokuların başarılı bir şekilde rekonstrüksiyonu için tek bir dokunun oluşturulması yeterli olmazken sement, periodontal ligament ve kemik gibi 3 ana dokunun da yeniden oluşturulması gereklidir (71). Bu amaçla günümüze kadar kemik greftleri, rezorbe olabilen veya olmayan membranlar ve doku mühendisliğiyle

elde edilen çeşitli biyolojik mediyatörler tek başlarına ya da kombine olarak kullanılmıştır. İlk olarak kemik greftleri kullanılarak, bu materyallerin osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik etkilerinden faydalanılmaya çalışılmıştır (73, 74, 75, 76, 77). Kemik greftleri tek başlarına kullanıldıkları zaman, klasik flep operasyonu ile karşılaştırıldıklarında sondalama derinliğinde (SD) azalma ve ataşman kazancı (AK) gibi klinik parametrelerde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (78, 79). Ancak bu şekilde elde edilen iyileşme uzun bağlantı epiteli ile olmuş ve %60-65 kemik dolumu görülmesine rağmen çoğu zaman rezidüel kemik defetlerinin kaldığı görülmüş (70, 79, 80, 81, 82, 83, 84). Operasyon sırasında kaldırılan flep ile kök yüzeyi arasına membran yerleştirilerek, iyileşme döneminde yara bölgesine epitel ve bağ dokusu hücrelerinin göçü ve o bölgede çoğalması engellendiği zaman gerçek rejenerasyona ulaşılabileceği düşüncesi YDR tekniğini ortaya çıkarmıştır (50, 75, 77, 85, 86). Bu tekniğin önemli faydalarının bulunmasının yanısıra, operasyon sırasındaki uygulama zorlukları, flebin primer olarak kapatılmasındaki güçlük, membranın ekspoz olmasına ve bunu takip eden enfeksiyon gibi tekniğe ait olumsuzluklarla beraber kök yüzeyinde oluşan yeni sement dokusunun genellikle hücreli tip olduğu ve dentinden kolaylıkla ayrılabilirdiği ifade edilmiştir (70, 72, 82, 85, 87, 88, 89). Zamanla mevcut sistemlerdeki dezavantajların ortaya çıkması ve doku mühendisliği çatısı altında çeşitli biyoaktif ajanların ortaya çıkmasıyla araştırmacılar, periodontal rejenerasyonu sağlamak amacıyla bu materyallere yönelmişler ve periodontal tedaviye yeni ve farklı bir bakış açısı getirmişlerdir.

4.2. Doku Mühendisliği Yaklaşımları

Son yıllarda yara iyileşmesi ile beraber kronik periodontal hastalıkların oluşumu ve gelişimi ile ilgili hücresel olayların aydınlatılması ve biyolojik mediyatörlerin devreye girmesi ile rejeneratif periodontal tedavi için yeni teknikler öne çıkarak doku mühendisliğinin önemi artmıştır. Hastalık sonucu kaybedilen dokuların yeniden oluşturulması ve geliştirilmesini amaçlayan, hücre biyolojisini ve gelişimsel biyolojiyi temel alan, tıp ve mühendisliğin içi içe geçtiği bilim dalına ‘doku mühendisliği’ adı verilmiştir. Periodontal rejeneratif tedavinin ana amacı restore edilecek olan alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin miktarını arttırmak adına, periodontal yara

iyileşmesi sırasında gerçekleşen biyolojik mekanizmaların optimize edilmesidir. Rejenerasyonun şekli ve miktarı, yara bölgesinde toplanan, yeni dokunun büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu hücelere bağlıdır (90). Bu çerçevede periodontal hücrelerin ve bunların farklılaşmamış progenitör hücrelerinin kemotaksis ve farklılaşma gibi aktiviteleri, ekstrasellüler matriks içerisinde bulunan biyolojik olarak aktif moleküller tarafından yönetilirler (91). Son zamanlarda hücre ve moleküler biyolojideki ilerlemeler, büyüme faktörlerinin fonksiyonlarını ve periodontal yara iyileşmesinin değişik safhalarındaki etkilerini ortaya koymuştur (91). En son yapılan insan (7, 8, 9, 10) ve hayvan çalışmalarına (5, 6) göre büyüme faktörleri, dokuların hücre göçünü, farklılaşmasını ve çoğalmasını artırarak rejenerasyon kapasitesini arttırabilirler. Yara iyileşmesi sırasında, büyüme faktörlerinin özel hücre reseptörlerine bağlanarak ve embriyonik dönem sırasındaki fonksiyonları taklit ederek önemli hücre olayları düzenledikleri gösterilmiştir (92, 93).

Diş oluşumu sırasındaki basamakların aydınlatılması ve doku mühendisliğindeki ilerlemelerle beraber periodontal rejeneratif tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaya başlamış ve odontogenezde rol oynadığına inanılan spesifik faktörlerden biri olan EMD bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulama, EMD'nin cerrahi olarak hastalıktan etkilenmiş kök yüzeyine uygulanmasıyla, dokuları oluşturan hücrelerin ara maddesi olan ekstrasellüler matriks oluşturulması ve embriyonik dönemdeki gelişimsel olayların klinik bir ortamda taklit edilmesi prensibine dayanır (79, 94, 95).

4.3. EMD ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Periodontal dokuların rejenerasyonu sırasındaki olaylar ile periodontal dokuların embriyolojik dönemdeki oluşumu sırasındaki olaylar arasında büyük benzerlikler vardır. Her iki durumda da gerekli olan hücre grupları o bölgede toplanmalıdırlar. Bu hücrelerden uygun bir matriks salgılanarak periodontal ligament fibroblastları, sementoblast veya osteoblast olma kapasitesi olan hücrelerin farklılaşması ve çoğalması için uygun bir ortam yaratılmalıdır (94).

Embriyolojik dönemin ilk 3 haftası içerisinde hızlı bir hücre göçü ve çoğalması görülür.

Bu süreç içerisinde 8. günde hücre farklılaşması oluşarak ektoderm ve endoderm kaynaklı hücre tipleri oluşur. Yaklaşık olarak 2 hafta sonra bu iki tabaka, mezoderm oluşumu ile birbirlerinden ayrılır. Bunu takip eden birkaç hafta içerisinde ektoderm kalınlaşır ve periodontal ligament, alveol kemiği gibi destek dokulara ve dentin, sement gibi dental yapılara kaynak veren nöral taç hücrelerini oluşturur. Mine ise ektodermden kaynaklanan hücrelerden oluşur (96).

Diş gelişimi 7. haftaya doğru dental laminanın oluşumu ile başlar. Bu dönemde ağız epiteli, nöral taçtan köken alan ektodermal hücrelerini de kapsayan lamina propria'ya doğru bir girinti yapar. Epitelyal girinti lamina propria'ya doğru inerken ikiye ayrılır ve dış kısımda bulunan vestibüler lamina vestibülü oluştururken, iç kısımdaki dental lamina da diş germlerinin kökenini oluşturur (96).

Diş germleri, diş tomurcuğu ve ektomezenkim olmak üzere iki bölümden meydana gelir. Bunlardan diş tomurcuğu dental laminadan gelişir. Diş tomurcuğu gelişimini sadece yanlara doğru şapka biçiminde gerçekleştirir. Bu dönem diş germinin şekillenmesi olarak tanımlanır ve bu süreci 'çan dönemi' takip eder. Bu noktadan itibaren mine organı, diş papillası ve diş folikülü ayrı ayrı gelişimlerini sürdürürler. Mine organının konkav yüzüne komşu olan mezenkim 'diş papilla'sını oluşturur. Çan organı ile birlikte, yine bağ dokusunun farklılaşmasıyla 'diş folikülü' meydana gelir ve böylece dişin sert ve yumuşak dokularını oluşturacak kısımların gelişimi tamamlanır (96, 97).

Taç dönemine doğru mine organının dış bükey olan dış yüzü 'dış mine epiteli'ne, diş papillasına bakan iç bükey yüz de 'iç mine epiteli'ne farklılaşmış bulunur. Mine organının bu farklılaşmasından sonra süratle dentin ve mine oluşumu başlar. Mine organı dişin kuron taslağını oluşturur. Boyun halkada ise iç ve dış mine epitelleri iki sıralı bir epitel kılıfı halinde büyüyerek kök gelişimine dönük bir büyüme alanı oluşturur. Bu oluşum '*Hertwig* epitel kılıfı' (HEK) olarak isimlendirilir. Bu kılıf, dişin kök kısmının şekil ve boyutlarını belirler. Bu kılıfın iç yüzündeki epitel hücreleri karşısında yeni odontoblastların farklılaşmasıyla dentin oluşumu devam eder ve dentin tabakaları kök yüzeyinde çökelirken, epitel kılıf giderek parçalanır ve açık kalan çıplak

dentin üzerine sementi yaparlar. Dentin oluşumu ve bunu takiben sement çökmesi kök oluşumunun sonuna kadar devam eder. Sement oluşurken zamanla alveol kemiği ile arasındaki bölge periodontal membrana dönüşür ve buradaki periodontal fibrillerin de oluşumu ile beraber periodontal dokuların oluşumu tamamlanmış olur (94, 96, 97, 98).

EMD, anne karnında bulunan domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilir ve domuz embriyosuna ait amelogeninleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (99). EMD'nin %90'ını amelogenin, %10'unu prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükrük proteinleri oluşturur (29).

Yapılan *in vitro* çalışmada EMD'nin periodontal ligament hücre göçünü ve çoğalmasını etkileyerek periodontal rejenerasyonu arttırabileceği belirtilmiştir (100). EMD'nin hücre kültürlerine eklenmesi sonucunda periodontal ligament hücrelerinde çoğalmanın olduğu ve kollajen üretiminin arttığı bildirilmiştir (35). Bu özellikleri sayesinde EMD'nin rejenerasyon bölgelerindeki hücreler için matriks görevi görebileceği belirtilmiştir (35). EMD'nin rejenerasyondaki biyolojik mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için yapılmış olan *in vitro* çalışmalarda, periodontal ligament fibroblastlarının ve dişeti fibroblastlarının EMD'ye olan reaksiyonlarının farklı oldukları, iyileşmenin erken dönemlerinde periodontal ligament fibroblastlarının, EMD'ye diğer hücrelere göre daha hızlı bir bağlanma gerçekleştirdiği görülmüştür (36, 100). EMD'nin, periodontal ligament hücrelerinden salgılanan TEBF- β miktarını arttırdığı belirtilmiştir (36). TEBF- β yara iyileşmesinde önemli rol oynayan bir büyüme faktörüdür, ayrıca rejenerasyonda da katkıları olabileceği bildirilmiştir (36). Yapılan *in vitro* çalışmalarda EMD'nin, periodontal ligament fibroblastlarının metabolik aktivitesini arttırdığı ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin biyosentezini sağladığı rapor edilmiştir (35, 36, 101). EMD'nin epitel hücreleri üzerinde olduğu düşünülen baskılayıcı etkileri, bu hücrelerin defekt bölgesine göç etmelerini engelleyerek rejenerasyona olumlu katkıda bulunmasını sağlar (99, 102, 103). EMD'nin, proteoglikan ve hyaluronan sentezini etkileyerek matriks sentezini uyurabileceği ve rejenerasyonun erken dönemlerinde pozitif etkiler yaratabileceği düşünülmektedir (104). Ayrıca yapılan çalışmalarda, EMD'nin

periodontal ligament hücre kültürlerinde TEBF- β 1, TKBF-AB ve interlökin-6 (IL-6) gibi faktörlerin otokrin olarak salınımına neden olduğu gösterilmiştir (36, 101). Yapılan bir araştırmada EMD'nin hücresiz sement, alveol kemiği ve periodontal ligament gibi periodontal dokuların rejenerasyonunu aynı doğal oluşum sürecindeki gibi taklit ederek sağladığı ortaya çıkmıştır (102). Bu rejenerasyon sürecinin mekanizmasında ise gelişmekte olan minede bulunan amelogenin ve periodontal ligament hücreleri arasındaki matriks-hücre etkileşiminin yattığı öne sürülmüştür (102). EMD'nin ayrıca osteoblastik potansiyeli olan hücreleri farklılaşmaları için uyardığı ve osteoblastik hücreleri düzenlediği düşünülmektedir (105).

EMD, biyolojik olarak kullanılabilir ve ticari olarak elde edilebilir hale getirilerek piyasaya Emdogain® adı altında sunulmuştur. Taşınması için en uygun ajan olarak propilen glikol aljinat (PGA) belirlenmiştir (35). Asidik bir ortamda EMD'nin PGA içerisinde çözüldüğü ve oldukça kıvamlı bir hale geldiği görülmüştür (99). Nötral pH'da ve vücut sıcaklığında ise viskozitesinin azaldığı ve PGA'nın ortamdan uzaklaşarak EMD'nin ortaya çıktığı belirtilmiştir (102). Periodontal cerrahi sırasında defekt bölgesine EMD uygulanmadan önce kök yüzeyini detoksifiye etmek ve burada bulunan kollajen liflerini açığa çıkarmak için kök yüzeyi asit uygulaması ile demineralize edilmektedir (106, 107, 108, 109, 110, 111). Bu amaç doğrultusunda sitrik asit, fosforik asit, tetrasiklin ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) kullanılmıştır. Materyal ile birlikte ise %24'lük EDTA kullanıma sunulmuştur.

4.4. EMD'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları

Yapılan *in vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, araştırmacıları EMD'nin periodontal dokulara ve periodontal rejenerasyona olan etkilerini incelemek amacıyla hayvan çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir.

Sculean ve ark. (112) çalışmalarında, maymunlarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde EMD, sentetik rezorbe olabilen membran ve EMD+sentetik rezorbe olabilen membranın etkisini histolojik olarak incelemişlerdir. Üç adet maymunun ağzında bulunan toplam 8 dişin distal kısımlarında, cerrahi bir işlem ile kemik içi

defektler oluşturulmuştur. Altı hafta sonra tam kalınlık flep kaldırılarak bu defektler EMD, sentetik rezorbe olabilen membran, EMD+sentetik rezorbe olabilen membran kombinasyonlarıyla ve kontrol grubu olarak da kuronale kaydırılan flep ile tedavi edilmiştir. Beş ay sonunda hayvanlar histolojik çalışma amacıyla sakrifiye edilmiştir. Kuronale kaydırılan flep ile tedavisi yapılan kontrol grubundaki defektler uzun bağlantı epiteli ile iyileşirken sınırlı bir periodontal rejenerasyon sağlandığı belirtilmiştir. EMD ile tedavi edilen defektlerin apikal kısımlarında hücresiz tipte sement olduğu, kuronale doğru gidildikçe hücreli ve hücresiz tipteki sementin karışık olarak var olduğu görülmüştür. Sentetik rezorbe olabilen membran ile tedavi edilen defektlerde membran ekspozisyonu olmadığı takdirde periodontal rejenerasyonun elde edildiği gözlemlenmiştir. EMD+sentetik rezorbe olabilen membran kombinasyonunun ise, tedavinin sonuçlarında herhangi bir artış meydana getirmediği görülmüştür. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde her 3 tedavi tekniğinin de periodontal rejenerasyonu sağlayabildiği tespit edilmiştir.

Hammarström ve ark. (102) yaptıkları çalışmada, lokal olarak uygulanan EMD ve mine matriksinde bulunan değişik protein tiplerinin, maymunlarda oluşturulan bukkal dehisens defektlerinde periodontal rejenerasyonun gelişimine olan etkilerini incelemiştir. Mine matriksi, 6 aylık domuzlardaki henüz sürmemiş, gelişmekte olan dişler kazınarak elde edilmiştir. Bu matriksten; (a) homojenize edilmiş mine matriksi, (b) homojenize edilmiş EDTA ile tamponlanmış hali, (c) mine matriksinin hidrofobik, düşük molekül ağırlıklı proteinler, amelogeninler içeren asidik ekstresi ve (d) bu ekstrenin saflaştırılmış şekli olan mine matriks türevi hazırlanmıştır. Cerrahi bir işlemle, maymunların üst çenelerinde her iki tarafta da, kanin dışından 1. büyük azı dişine kadar uzanan mukoperiostal flepler kaldırılmış; 1. küçük azı, 2. küçük azı ve 1. büyük azı dişlerin mezial köklerinin bukkal tarafında alveol kemiği ile birlikte, periodontal ligament ve sement kaldırılarak dehisens tipi defektler oluşturulmuş ve hazırlanan materyaller defektlere uygulanmıştır. Sekiz hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve defekt bölgeleri ışık mikroskopuyla incelenmiştir. EDTA ile tamponlanmış preparasyonun uygulandığı yüzeylerin dışında kalan uygulamalarda kök yüzeylerinde, dentine yapışmış hücresiz sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin olduğu

gözlenmiştir. Oluşan yeni sement dokusuyla kemik arasında da kollajen lifleri görülmüştür. Üç mine matriksi preparasyonunda da %60 - 80 oranında periodontal rejenerasyon olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar elde edilen rejenerasyonun mine matriksinin içerisinde bulunan amelogenin içeriği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Hammarström (113) diğer bir çalışmada, kök gelişimi sırasında sement yapımını yönlendiren amelogenin varlığını immünohistokimyasal teknikle göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca, maymunların kesici dişleri çekilerek kök yüzeylerinde deneysel kaviterler oluşturulmuştur. Bu kavitelere daha sonra domuz mine matriksi uygulanmıştır. Yapılan histolojik incelemelerde, dentine sıkıca yapışmış hücresiz sement olduğu görülmüştür. Böylece eksojen kaynaklı mine matriksinin, endojen kaynaklı olan mine matriksi ile aynı doku cevabını oluşturabildiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, EMD'nin hücresiz sement rejenerasyonunu sağlayabilme potansiyelinin olduğu belirtilmiştir.

Pimentel ve ark. (114) yaptıkları histomorfometrik çalışmada, nikotin etkisi altındaki köpeklerde yaratılan dehisens defektlerinde EMD ve sentetik rezorbe olabilen membranın etkilerini incelemişlerdir. Sekiz köpek üzerinde yapılan çalışmada, ilk önce bir operasyon ile hayvanların mandibular 3. ve 4. premolar dişlerindeki mezial köklerin bukkal kısmında dehisens tipi defektler yaratılmış ve 3 ay boyunca bu defektlerin plağa maruz kalması sağlanmıştır. 3 ay sonra defektler rastgele olarak 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar EMD, rezorbe olabilen sentetik membran veya sadece flep operasyonu ile tedavi edilmiştir. Dört aylık bir zaman süresince hayvanlara subkütan nikotin verilmiştir. Bu periyodun sonunda hayvanlar histolojik inceleme yapılması amacıyla sakrifiye edilmiştir. Histolojik kesitler incelendiğinde sadece flep operasyonu ile tedavi edilen grupta uzun bağlantı epiteli ile oluşan bir iyileşme görülmüştür. Her 3 grupta da kronale doğru ilerleyen yeni sement oluşumu saptanmıştır. EMD kullanılan grupta hem hücreli hem de hücresiz tipte sement tespit edilmiştir. Histomorfometrik ölçümler incelendiğinde EMD grubunda oluşan yeni kemik ve sement miktarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. EMD ve sadece flep operasyonu ile tedavi edilen gruplarda sırasıyla 5.32 mm ve 3.60 mm yeni sement oluştuğu görülürken, rezorbe olabilen

sentetik membran grubunda bu değer 4.05 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacıların bu bilgilere dayanarak yaptıkları değerlendirmeye göre nikotin varlığında bile EMD'nin sadece flep operasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sement oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca rezorbe olabilen sentetik membran ve flep operasyonu ile tedavi edilen gruplar arasında oluşan yeni sement miktarında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür.

Cochran ve ark. (115) çalışmalarında, EMD ile tedavi edilen kemik içi defektlerde oluşan periodontal rejenerasyonu incelemiştir. Çalışma 5 tane dişi maymun mandibulasında oluşturulan çift taraflı 3 dişteki, genişlikleri 1-6 mm arasında değişen defektler üzerinde yapılmıştır. Defektler 2 ay boyunca plak birikimine maruz bırakıldıktan sonra sadece flep veya flep operasyonuna ek olarak EMD ile tedavi edilmiştir. Beş ay sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve histolojik incelemeler yapılmıştır. Yapılan incelemelere göre her genişlikteki defekte periodontal rejenerasyon görülürken, EMD kullanılan grupta oluşan yeni doku miktarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bir mm ve 2 mm genişliğindeki dar defektlerde oluşan yeni sement miktarının, 4 mm ve 6 mm genişliğindeki geniş defektlere göre %45, yeni oluşan kemik miktarının ise %31 daha fazla olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu verilerin ışığında EMD'nin değişik genişliklerdeki defektlerde yeni sement, *Sharpey* fibrilleri, periodontal ligament ve kemik dokusu oluşturarak periodontal rejenerasyonu sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Nemcovsky ve ark. (116) 10 adet Wistar sıçanında, EMD ile tedavi edilen kemik üstü ve kemik içi ceplerdeki iyileşmeyi histomorfometrik olarak incelemiştir. Kemik defektleri maksiller 1. molar dişlerin mezialinde oluşturulduktan sonra test grubundaki defektlerde, kök yüzeylerine 2 dk. boyunca %24'lük EDTA solüsyonu uygulamasını takiben EMD uygulanmıştır. Kontrol grubundaki defektlere ise sadece EMD'nin taşıyıcı maddesi PGA uygulanmıştır. Operasyondan 12 ay sonra sıçanlar sakrifiye edilmiş ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. Yeni sementin sadece EMD kullanılan test grubunda ve genellikle de defektlerin apikal kısımlarında olduğu görülmüştür. Test grubunda oluşan suprakrestal bağ dokusunun daha organize olduğu belirtilmiştir. Yeni

oluşan kemik miktarları karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Defektlerdeki bağlantı epiteli incelendiği zaman test grubundaki epitelin kontrol grubundakine göre hemen hemen 2 kat daha kısa olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre araştırmacılar, EMD'nin yeni sement oluşumuna katkıda bulunarak ve kök yüzeyinde oluşan bağlantı epitelini azaltarak periodontal rejenerasyonu arttırdığını bildirmişlerdir.

Yamamoto ve ark. (117) yaptıkları histolojik çalışmada, EMD+sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonunun kemik içi defektlerdeki etkisini incelemişlerdir. Yirmidört adet köpeğin her birinde 2 duvarlı kemik içi defektler oluşturulmuş ve 12 hafta sonra defektler rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Test grupları tek başına SKKG ve EMD+SKKG ile tedavi edilirken kontrol grubunda herhangi bir materyal kullanılmamıştır. Her gruptan 2'şer hayvan 1. , 2. , 4. ve 8. haftalarda sakrifiye edilerek histolojik incelemeler yapılmıştır. Sekizinci haftadaki histomorfometrik sonuçlar incelendiğinde SKKG ve EMD+SKKG gruplarında sırasıyla %45 ve %89 yeni sement oluşumu görülürken, kemik oluşum miktarları yine sırasıyla %31 ve %52 olarak ölçülmüş ve aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bilgilerin ışığında yaptıkları yorumda EMD+SKKG kombinasyonunun yeni kemik ve sement oluşumunu arttırdığını ve kemik içi defektlerin tedavisinde etkili bir metod olduğunu belirtmişlerdir.

Hayvan çalışmalarına ait literatür incelendiğinde, EMD'nin periodontal rejenerasyon üzerine başarılı etkileri olduğu görülmüştür. EMD'nin rejenerasyona olumlu katkısını destekleyen hayvan çalışmalarının olması araştırmacıları EMD'nin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalara yönlendirmiştir.

4.5. EMD'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

EMD'nin periodontal rejeneratif tedavideki etkinliğinin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda EMD'nin tek başına ve YDR ile kombinasyonlarının değerlendirildiği, 8 yıla kadar uzanan klinik çalışmaların yanısıra yapılmış olan çeşitli histolojik çalışmalar da bulunmaktadır.

Heijl ve ark. (48) *split mouth* olarak yaptıkları çalışmalarında, 33 ileri kronik periodontitis hastasında bulunan çift taraflı 34 defekti modifiye *Widman* flep operasyonu+EMD (test grubu) ve sadece modifiye *Widman* flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Her iki tedavi grubunda da operasyon sırasında kök yüzeylerine %37'lik orto-fosforik asit 15 saniye süreyle uygulanmış ve takiben test grubuna EMD, kontrol grubuna ise EMD'nin taşıyıcı solüsyonu olan PGA uygulanmıştır. Radyografik ve klinik ölçümler 8. , 16. ve 36. aylarda yapılmıştır. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 8. ayda SD azalması 3.3 mm ve 2.6 mm, 16. ayda 3.3 mm ve 2.6 mm, 36. ayda ise 3.1 mm ve 2.3 mm olurken, AK 8. ayda 2.1 mm ve 1.5 mm, 16. ayda 2.3 mm ve 1.7 mm, 36. ayda ise 2.2 mm ve 1.7 mm olarak ölçülmüştür. Radyografik kemik kazancı (Rad KK) ise test grubunda 8. , 16. ve 36. aylarda sırasıyla 0.9 mm, 2.2 mm ve 2.6 mm olarak belirlenirken, kontrol grubunda belirtilen ölçüm zamanlarında herhangi bir kazanç tespit edilmemiştir. Araştırmacılar kronik periodontitisli hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde EMD kullanımının daha fazla SD azalması, AK ve kemik kazancı (KK) sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca peridental cerrahi sırasında EMD kullanımının herhangi bir yan etkisinin olmadığı da belirtilmiştir.

Zetterström ve ark. (63) 138 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, EMD kullanımının klinik etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmaya tek köklü 2 dişinde radyografik olarak tespit edilen kemik içi defektlere sahip hastalar dahil edilmiştir. Test grubunu oluşturan 105 hastaya modifiye *Widman* flep operasyonu ile beraber EMD uygulanmıştır. Kök yüzeyleri temizlendikten sonra 20 saniye boyunca %37'lik fosforik asit uygulamasını takiben serumla yıkanmış ve EMD uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubunda bulunan 33 hastaya ise modifiye *Widman* flep operasyonu uygulanıp, kök yüzeylerine sadece asit uygulaması yapılmıştır. EMD uygulanan grupta operasyonlardan 8 ay sonra, 4.3 mm SD azalması, 3.1 mm AK ve 1.2 mm Rad KK, 3 yıl sonra 3.8 mm SD azalması, 2.9 mm AK ve 2.5 mm Rad KK bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise 8. ayda, 3.7 mm SD azalması, 2.6 mm AK ve 0.3 mm Rad KK, 3. yılda 3.2 mm SD azalması, 2.2 mm AK ve 2.5 mm Rad KK gözlenmiştir. Araştırmacılar gruplar arasında EMD uygulamasının lehine, 8. ayda SD azalması ve AK yönünden, 3 yıl sonra ise Rad KK açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçların ise rejenerasyon sağlandığının kanıtı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Froum ve ark. (118) yaptıkları çalışmada, 23 hastadaki test grubu olarak belirlenen 53 defekti EMD ile tedavi ederken, kontrol grubu olarak belirlenen 31 defekti sadece flep operasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 1 yıl sonra klinik ölçümler yapılmış, ardından *re-entry* işlemi uygulanmıştır. Tüm parametreler incelendiğinde EMD uygulanan grupta, diğer gruba göre kazancın daha fazla olduğu görülmüştür. SD'de azalma, test grubunda kontrol grubuna göre 2.7 mm daha fazla olarak ölçülürken, AK 1.5 mm, ortalama kemik dolun (KD) miktarı ise 2.4 mm daha fazla bulunmuştur. KD % değerleri incelendiğinde, EMD grubu (%74), kontrol grubuna (%23) oranla üç kat daha fazla KD göstermiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda, klasik flep operasyonuna ek olarak kullanılan EMD'nin klinik olarak anlamlı sonuçlar verdiğini ve tek başına klasik flep operasyonu ile yapılan tedavilere göre daha etkili bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmiştir.

Wachtel ve ark. (62), periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde EMD'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, 11 hastada bulunan çift taraflı defektleri EMD (test grubu) ve klasik flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Papil koruyuculu ensizyonlarla flep kaldırılmış ve *loop* kullanılarak mikrocerrahi yöntemi kullanılmıştır. Operasyon sonrası 6. ayda EMD grubunda 3.3 mm SD azalması ve 2.8 mm AK bulunmuş, flep operasyonu uygulanan kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 2.2 mm ve 2 mm olarak saptanmıştır. 12. ayda ise EMD grubunda 3.9 mm SD azalması ve 3.6 mm AK bulunurken, diğer grupta bu değerler 2.1 mm ve 1.7 mm olarak ölçülmüştür. İki grup arasındaki AK farkı hem 6. hem de 12. ayda yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki tedavi grubunda da yüksek oranda primer flep adaptasyonu ve doku korunması sağlanmış ancak SD azalması ve AK yönünden, EMD uygulamasının üstün sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Tonetti ve ark. (60) çok merkezli çalışmalarında, 172 hastayı 2 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Seksenaltı hastanın dahil olduğu test grubuna papil koruyuculu ensizyonla beraber EMD uygulanmış, kontrol grubuna ise sadece papil koruyuculu ensizyonla

beraber flep operasyonu yapılmıştır. Klinik ölçümler başlangıçta ve operasyon sonrası 12. ayda yapılmıştır. SD azalması test ve kontrol gruplarında sırasıyla 3.9 mm ve 3.3 mm olarak ölçülürken, AK sırasıyla 3.1 mm ve 2.5 mm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonunda EMD, papil koruyuculu ensizyon tekniği ile beraber kullanıldığında daha başarılı klinik sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır.

Francetti ve ark. (44) yaptıkları klinik çalışmada, EMD'nin kemik içi defektlerdeki klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan 24 hastada bulunan 24 defekt 2 gruba ayrılmış, gruplardan birinde papil koruyuculu ensizyon tekniğini takiben EDTA ve EMD uygulanmış (test grubu); diğer gruba ise sadece papil koruyuculu ensizyon tekniği ile flep operasyonu uygulanmıştır (kontrol grubu). Bir yıl sonunda çalışmanın bulguları incelendiğinde SD azalması test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.7 mm ve 2.5 mm, AK sırasıyla 4.1 mm ve 2.2 mm, Rad KK ise 2.9 mm ve 1.4 mm olarak bulunmuştur. İki yıl sonundaki değerlendirmelerde ise SD azalması test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.8 mm ve 3.0 mm, AK 4.3 mm ve 2.7 mm ve Rad KK 3.4 mm ve 1.8 mm olarak saptanmıştır. Her iki grupta da başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında klinik olarak iyileşme saptanmış ancak EMD uygulanan grupta daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Rösing ve ark. (52) EMD'nin klinik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, 16 hastayı, 2 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Her 2 grupta da flep operasyonu sırasında kök yüzeylerine EDTA uygulamasını takiben test grubuna EMD, kontrol grubuna ise plasebo solüsyon uygulanmıştır. Oniki ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerde test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.1 mm ve 4.3 mm SD azalması tespit edilirken, yine sırasıyla 2.0 mm ve 2.1 mm AK bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar EMD'nin, plasebo kullanılan kontrol grubuna göre klinik ve radyografik üstünlüğünün olmadığını bildirmişlerdir.

Sculean ve Reich (119), 15 hastada bulunan 20 kemik içi defekte EMD'nin klinik ve radyografik etkinliğini incelemişlerdir. Operasyon sonrası 6. ayda SD azalması 4.2 mm ve AK 2.8 mm olarak ölçülmüştür. Radyografik değerlendirmede 20 hastanın 15'inde Rad KK saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçların ışığında EMD'nin kemik içi

periodontal defektlerin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini ancak bu tedavi şeklinin konvansiyonel tedavi şekilleri ve diğer rejeneratif yöntemlerle, daha uzun dönemli çalışmalar yapılarak karşılaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Heden ve ark. (46), EMD'nin kemik içi defektlerin tedavisindeki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, 108 hastada bulunan toplam 145 açıl defekti tedavi etmişlerdir. Operasyon sırasında kök yüzeylerine % 24'lük EDTA uygulamasını takiben EMD uygulanmıştır. Onikinci ayda yapılan klinik ölçümlerde 5.2 mm SD azalması, 4.6 mm AK ve 2.9 mm Rad KK gözlenmiş ve % 69 KD saptanmıştır. Araştırmacılar bu klinik ve radyografik sonuçların YDR ile alınan sonuçlara benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Sculean ve ark. (57) yaptıkları çalışmada, 28 hastadaki 32 defekti EMD ile tedavi etmişlerdir. Operasyonda kök yüzeylerine %37'lik fosforik asit uygulanmasını takiben EMD uygulanmıştır. Sekiz ay sonra yapılan ölçümlerde SD azalması ve AK sırasıyla 4.4 mm ve 3.0 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar EMD'nin kemik içi periodontal defektlerde kullanımının olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Parodi ve ark. (49), EMD'nin derin ve geniş defektlerdeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında 23 hastada bulunan, radyografik kemik içi defekt derinliği (KİDD) >3 mm olan ve 2 mm genişliğe sahip 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektleri klinik ve radyografik olarak incelemişlerdir. Bu defektlerin içinde SD <9 mm olan defektleri derin, >9 mm olan defektleri ise çok derin olarak gruplamışlardır. Operasyon sırasında defektlere EMD uygulanmıştır. Birinci ve 3. yılda yapılan klinik incelemeler sonucunda sırasıyla SD azalması 4.7 mm ve 4.9 mm, AK ise 3.1 mm ve 4.2 mm olarak bulunmuştur. Radyografik incelemede mm olarak değer verilmemiş sadece defekt rezolüsyonu görüldüğü belirtilmiş ve 3. yıldaki radyografik incelemelerde kemiğin 12. aya göre daha iyi mineralize olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda EMD'nin derin ve geniş defektlerde başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve bu sonuçların 3 yıl boyunca korunabildiğini belirtmişlerdir.

Cortellini ve Tonetti (39), 13 hastadaki 13 kemik içi defekti minimal invaziv cerrahi teknik ile EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. Birinci yıl sonunda yapılan ölçümlerde 4.8 mm SD azalması ve 4.8 mm AK ölçülmüştür. Defektler incelendiğinde, 7 defektin tamamen dolduğu, diğer defektlerde ise %88.7 oranında dolum olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda EMD'nin minimal invaziv teknikle kullanıldığında çok başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve bu çalışmanın sonuçlarının daha geniş kapsamlı çalışmalar için cesaret verdiğini belirtmişlerdir.

Cortellini ve ark. (120) yaptıkları bir başka çalışmada, 20 hastada bulunan 44 adet kemik içi defekti minimal invaziv cerrahi teknikle beraber EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. Papil koruyuculu ensizyonu takiben defektlere EMD uygulanmıştır. Klinik ölçümler başlangıçta ve 1. yılın sonunda yapılmıştır. Yapılan bu ölçümlere göre SD azalması 4.6 mm olurken, AK 4.4 mm olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara göre minimal invaziv teknikle beraber EMD kullanımının, kemik içi defektlerin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir.

Fickl ve ark. (43) kontrollü klinik çalışmalarında, kemik içi periodontal defektlerin mikrocerrahi ile tedavisinde EMD'nin etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada 19 hastada bulunan 70 kemik içi defekt rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar EMD (test) kullanılarak ve sadece flep operasyonu (kontrol) ile tedavi edilmiştir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler başlangıçta, 6. ve 12. aylarda yapılmıştır. Altıncı ve 12. ayda yapılan ölçümlere göre SD azalması sırasıyla test grubunda 3.5 mm ve 4.2 mm olurken, bu değerler kontrol grubunda yine sırasıyla 2.1 mm ve 2.4 mm olarak ölçülmüştür. AK değerleri test grubunda 6. ve 12. aylarda sırasıyla 2.7 mm ve 3.7 mm bulunmuş, kontrol grubunda ise bu değerler 1.6 mm ve 1.7 mm olarak saptanmıştır. Ayrıca test grubunda 6. ayda 1.4 mm ve 12. ayda 2.5 mm KK görülürken, bu değerler kontrol grubunda sırasıyla 0.7 mm ve 1.1 mm olarak ölçülmüştür. Tüm parametrelerde 2 grup arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu değerleri göz önünde bulundurarak yaptıkları yorumda, kemik içi defektlerin tedavisinde mikrocerrahi tekniği ile beraber kullanılan EMD'nin, tek başına

flap operasyonundan daha başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Crea ve ark. (40), 40 hastada bulunan 39 defektin tedavisinde EMD ve YDR'nin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu defektlerden 19'u EMD ile, geriye kalan 20'si ise rezorbe olmayan *expanded* politetrafloroetilen (ePTFE) membran kullanılarak YDR tekniği ile tedavi edilmiştir. Klinik ölçümler başlangıçta, 12. ay ve 36. ayda yapılmıştır. Onikinci ayda yapılan ölçümler değerlendirildiğinde EMD kullanılan grupta 3.5 mm SD azalması ve 2.9 mm AK, 36. ayda yapılan ölçümlerde ise 3.1 mm SD azalması ve 2.4 mm AK bulunmuştur. YDR ile tedavi edilen grupta 12. ayda 3.5 mm SD azalması, 2.5 mm AK ölçülürken, bu değerler 36. ayda sırasıyla 3.2 mm ve 2.0 mm olarak bulunmuştur. Her iki grupta da 36. aylarda yapılan ölçümlerde 12. aya göre ataşman kaybı olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasındaki SD azalması ve AK değerlerindeki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar her iki tedavi yönteminin de kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı olduğunu, ancak EMD kullanılan grupta az da olsa daha iyi sonuçlar elde edildiğini ve daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Silvestri ve ark. (59) 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 10'ar defekt bulunan 3 ayrı grup oluşturmuş ve bu grupları EMD, ePTFE membran ve modifiye *Widman* flep operasyonu ile tedavi etmişlerdir. Onikinci ay sonunda EMD grubunda 4.8 mm SD azalması ve 4.5 mm AK saptanmıştır. ePTFE membran grubunda yapılan ölçümlerde 5.9 mm SD azalması ve 4.8 mm AK saptanırken bu değerler modifiye *Widman* flep operasyonu uygulanan grupta sırasıyla 1.4 mm ve 1.2 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, derin kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ve ePTFE membran uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ve bu tedavi yöntemlerinin modifiye *Widman* flep operasyonuna göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Silvestri ve ark. (121) çok merkezli çalışmalarında, 96 hastada bulunan defektlerin yarısını EMD ile, diğer yarısını ise ePTFE membran kullanarak YDR yöntemiyle tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda EMD grubunda 5.3 mm SD azalması, 4.1 mm

AK bulunmuş, YDR grubunda ise 5.6 mm SD azalması ve 4.6 mm AK saptanmıştır. Ortalama AK değerlerine bakıldığında EMD grubunda %41, YDR grubunda ise %48 AK bulunmuştur. Değerlendirilen tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. AK ve tüm ağız sondalamada kanama değerleri ile AK ve defekt morfolojisi/derinliği arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur. Sondalamada kanama değerleri düşük olan ağızlarda ve üç duvarlı defektlerde AK değerlerinin arttığı belirtilmiştir.

Zucchelli ve ark. (65) yaptıkları klinik çalışmada, 90 hastada bulunan 90 kemik içi defekti üç gruba ayırmıştır. Birinci grubu papil koruyucu flep ve EMD ile, 2. grubu yine papil koruyucu flep ve titanyumla güçlendirilmiş ePTFE membran ile ve 3. grubu sadece flep operasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 1 yıl sonra yapılan klinik ölçümlerde, EMD grubunda 5.1 mm SD azalması ve 4.2 mm AK görülürken, membran grubunda 6.5 mm SD azalması ve 4.9 mm AK görülmüş; sadece flep operasyonu yapılan grupta ise bu değerler sırasıyla 4.5 mm ve 2.6 mm olarak bulunmuştur. EMD ve membran gruplarında ölçülen AK değerlerinin sadece flep operasyonu ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca membran kullanılan gruptaki AK değeri, EMD kullanılan grupla karşılaştırıldığında, membran kullanılan grubun lehine bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar hem EMD'nin hem de rezorbe olmayan membranların kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı yöntemler olduğunu, membran kullanımıyla SD'de daha fazla azalma elde edilebileceğini ancak EMD'nin kolay kullanımı ve estetik bölgelerdeki etkinliğiyle önemli bir alternatif olacağını belirtmişlerdir.

Sanz ve ark. (53) yaptıkları çok merkezli kontrollü klinik çalışmalarında, EMD ile rezorbe olabilen sentetik membran kullanılarak gerçekleştirilen YDR tekniğinin klinik etkinliğini karşılaştırmıştır. Çalışmaya katılan 67 hastanın 35'i EMD ile tedavi edilirken, diğer 32 hasta YDR ile tedavi edilmiştir. Bir yılın sonunda yapılan ölçümlerde EMD ve YDR gruplarında sırasıyla 3.8 mm ve 3.3 mm SD azalması ve sırasıyla 3.1 mm ve 2.5 mm AK bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli farkin olmadigi belirtilmistir. Arastirmacilar bu calismannin sonuclari dogrultusunda, her iki uygulamanin da SD azalmasi ve AK yonunden basari sonuclar verdigini ancak birbirlerine bir ustunluklerinin bulunmadigini bildirmiştir.

Sculean ve ark. (54) sentetik rezorbe olabilen membranin etkinligini EMD ile karstilastirdiklari calismalarinda, 16 hastada bulunan 32 defekti 2 gruba ayirmislardir. Birinci gruba kok yuzeyine %24'luk EDTA uygulamasini takiben EMD uygulanmistir. Diğer gruba ise sadece rezorbe olabilen sentetik membran uygulanmistir. Operasyondan 8 ay sonra yapilan olcumlere EMD grubunda 3.8 mm SD azalmasi ve 3.1 mm AK; rezorbe olabilen sentetik membran grubunda ise 4.0 mm SD azalmasi ve 3.0 mm AK saptanmistir. Tum bu değerler incelendiginde, gruplar arastirilmis bir farkin olmadigi ve her iki uygulamanin da klinik olarak basari sonuclar verdigi belirtilmistir.

Pontoriero ve ark. (50) yaptiklari calismalarinda, 40 hastayi rastgele 10'ar hastadan olusan 4 gruba ayirmislardir. Her hastada bulunan çift taraflı defektler rezorbe olan sentetik ve olmayan 3 farklı membran (Guidor®, Resolut® ve e-PTFE) veya EMD ile tedavi edilmiştir. Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümlerde EMD grubunda 4.4 mm SD azalması ve 2.9 mm AK gözlenmiş, membran uygulanan gruplarda ise sırasıyla Guidor® grubunda 4.8 mm SD azalması, 3.4 mm AK, Resolut® grubunda 4.1 mm SD azalması, 3 mm AK, e-PTFE grubunda ise 4.7 mm SD azalması ve 2.9 mm AK tespit edilmiştir. Membran uygulanan gruplarda ortalama 4.5 mm SD azalması ve 3.1 mm AK saptanmıştır. Gruplar arastirilmis farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Arastirmacilar kullanim 4 rejeneratif yontemin de basari sonuclar verdigini ve klasik flep operasyonundan daha basari olduklari bildirmislerdir. Arastirmacilar ayrica, uygulanan tum tedavi tekniklerinin, derin defektlerde sığ defektlere göre daha iyi sonuclar verdigini belirtmislerdir.

Heden ve Wennström (47) 5 yıl takip ettikleri vaka serilerinde, EMD ile tedavi ettikleri kemik içi defektlerin uzun dönem stabilitesini incelemişlerdir. Sekseniki hastada bulunan 102 defekt EMD uygulanarak tedavi edilmiş ve elde edilen klinik sonuclar 1. ve 5. yıllarda incelenmiştir. Birinci yılın sonunda yapılan ölçümlere bakıldığında 4.9 mm SD azalması ve 4.3 mm AK bulunmuştur. Beşinci yıl sonunda yapılan ölçümlerde

1. yılda çıkan değerlere ek olarak 0.3 mm SD azalması ve 1.1 mm AK görülmüştür. Radyografiler 1. yıl sonunda değerlendirildiğinde 2.9 mm, 5. yıl sonunda da 3.3 mm Rad KK görülmüştür. Yapılan incelemelerde 1 ve 5 yıllık radyografilerde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar, EMD ile yapılan tedavi sonucu elde edilen kazançların 5 yıl sonunda da korunabildiğini bildirmişlerdir.

Bir başka uzun dönem çalışmada Sculean ve ark. (55), 42 hastada bulunan defektleri 4 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Bu gruplara EMD, YDR, EMD+YDR ve klasik flep operasyonu uygulanmıştır. YDR yöntemi rezorbe olabilen sentetik membran kullanılarak uygulanmıştır. Klinik parametreler başlangıçta, 1. yıl ve 5. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası 1. ve 5. yıllarda SD azalması EMD grubunda 4.6 mm ve 4.3 mm, YDR grubunda 4.4 mm ve 3.9 mm, EMD+YDR grubunda 4.4 mm ve 4.0 mm ve klasik flep operasyonu grubunda 3.3 mm ve 2.7 mm olarak tespit edilmiştir. Bir ve 5 yıllık AK değerlerine bakıldığında sırasıyla EMD grubunda 3.4 mm ve 2.9 mm, YDR grubunda 3.2 mm ve 2.7 mm, EMD+YDR grubunda 3 mm ve 2.6 mm ve klasik flep operasyonu grubunda ise 1.6 mm ve 1.3 mm değerler elde edildiği görülmüştür. Bir yıl sonunda, SD azalması ve AK değerleri yönünden sadece EMD ve klasik flep operasyonu uygulanan gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Tedavinin 1 ve 5 yıllık sonuçları incelendiğinde ise her 4 grup için de istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ve tüm tedavi uygulamaları ile kısa dönemde elde edilen başarılı sonuçların uzun dönemde de kalıcı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, EMD'nin YDR ile kombine kullanılmasının ilave bir katkı sağlamadığını bildirmişlerdir.

Harrel ve ark. (122) yaptıkları vaka serilerinde, kemik içi defektleri minimal invaziv cerrahi teknikle beraber EMD kullanarak tedavi etmiş ve bu çalışmanın 6 yıllık sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Onüç hastadaki 142 defekt minimal invaziv cerrahi teknik ve EMD uygulaması ile tedavi edilmiştir. Klinik ölçümler başlangıçta, 11. ayda ve 6. yılda yapılmıştır. Onbirinci ayda yapılan klinik ölçümlerde SD azalması 3.49 mm, AK 3.33 mm olarak bulunmuştur. Altıncı yılda yapılan klinik ölçümlerde ise SD azalması yine 3.49 mm olarak bulunurken, AK 3.36 mm olarak tespit edilmiştir. Bu

çalışmanın sonunda araştırmacılar, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde minimal invaziv cerrahi teknikle beraber EMD kullanımının etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve 11. ayda alınan sonuçların 6. yılda da korunabildiğini belirtmişlerdir.

Sculean ve ark. (123) 8 yıllık uzun dönem çalışmalarında, EMD ve YDR ile tedavi edilen kemik içi defektleri değerlendirmişlerdir. On hastada bulunan çift taraflı defektler rastgele 2 gruba ayrılarak EMD ve rezorbe olabilen sentetik membran kullanılarak YDR tekniği ile tedavi edilmiştir. EMD grubunda 1. ve 8. yıllarda SD azalması 4.1 mm ve 3.4 mm, YDR grubunda 4.6 mm ve 3.7 mm olarak tespit edilmiştir. Bir ve 8 yıllık AK değerlerine bakıldığında EMD grubunda 3.2 mm ve 2.8 mm, YDR grubunda ise 3.0 mm ve 2.9 mm değerleri bulunmuştur. Araştırmacılar tüm bu parametrelerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ve iki grupta kullanılan yöntemlerin de uzun dönemde stabilizasyonlarını koruyabildiklerini belirtmişlerdir.

Sculean ve ark. (124) yaptıkları bir diğer çalışmada, EMD ve rezorbe olabilen sentetik membranın klinik ve histolojik sonuçlarını araştırmışlardır. Bu çalışma 14 hastada bulunan, çekimi planlanan ve en az bir yüzünde derin kemik içi defekt bulunan toplam 14 diş üzerinde yapılmıştır. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan klinik ölçümlerde EMD ve rezorbe olabilen sentetik membran gruplarında sırasıyla 5.7 mm ve 5.8 mm SD azalması, 3.2 mm ve 3.2 mm AK tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histolojik incelemede ise EMD ve rezorbe olabilen sentetik membran gruplarında sırasıyla 2.6 mm ve 2.4 mm yeni ataşman, 0.9 mm ve 2.1 mm yeni kemik oluşumu görülmüştür. İki grupta da yeni hücreli sement oluştuğu bildirilmiş ve uygulanan her iki tedavi yönteminin de yeni bağ dokusu ataşmanı oluşturmada başarılı olduğu bildirilmiştir.

Mellonig (125) yaptığı klinik ve histolojik çalışmada, 2 vakayı EMD ile tedavi etmiştir. Birinci vakada, 8 mm SD bulunan üst çene 1. premolar dişin mezialine EMD uygulanmıştır. Altı ay sonra yapılan klinik ölçümlerde 5 mm SD azalması ve 4 mm AK bildirilmiştir. İkinci vakada 8 mm SD bulunan alt çene kanin dişin mezialine EMD uygulanmış ve dişin çekilmesini takiben histolojik inceleme yapılmıştır. Bu incelemede eski sement tabakası üzerinde ince bir hücresiz sement tabakası, lameller yapıda kemik

ve kök yüzeyine paralel periodontal lifler görülmüştür. Araştırmacı histolojik incelemenin sonunda oluşan yeni dokuların periodontal rejenerasyonu gösterdiğini bildirmiştir.

Windisch ve ark. (126) çalışmalarında, çekim endikasyonu konulan 14 dişin etrafındaki kemik içi defektleri, EMD ve rezorbe olabilen sentetik membran ile tedavi etmiş ve elde edilen klinik, radyografik ve histomorfometrik ölçümleri karşılaştırmıştır. Defektlerden 8'i rezorbe olabilen sentetik membran kullanılarak YDR tekniği ile tedavi edilirken, geriye kalan 6 defekt EMD ile tedavi edilmiştir. Radyografik ve klinik ölçümler başlangıçta ve 6. ayda yapılırken, histomorfometrik ölçümler 6. ayın sonunda dişler çekildikten sonra yapılmıştır. YDR ve EMD gruplarında SD azalması sırasıyla 5.6 mm ve 5.0 mm olarak ölçülürken, AK 3.8 mm ve 2.6 mm olarak belirlenmiştir. YDR grubunda 0.4 mm alveol kret rezorpsiyonu ve defekt tabanında 0.4 mm KD görülürken, EMD grubunda 0.3 mm rezorpsiyon ve 1.0 mm KD bildirilmiştir. Tüm bu parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histomorfometrik bulgular incelendiğinde YDR grubunda 2.2 mm, EMD grubunda ise 1.8 mm yeni bağ dokusu atışmanı ölçülmüş ve bu farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Kemik rejenerasyonu incelendiğinde ise değerler, 1.9 mm'ye karşılık 0.7 mm olarak, YDR grubu lehine bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda iki tedavi yöntemiyle de klinik, radyografik ve histomorfometrik olarak anlamlı kazanç sağlandığı görülmüş ancak uygulamaların birbirlerine karşı herhangi bir üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir.

Bir başka histolojik çalışma Yukna ve Mellonig (127) tarafından yapılmıştır. Çalışmada 8 hastada bulunan 10 adet kemik içi defekt değerlendirilmiştir. Çekimi planlanan dişlere operasyon sırasında EMD uygulanmıştır. Altıncı ayda yapılan histolojik incelemede 3 defekte yeni sement, yeni kemik ve yeni periodontal ligament oluşumu ile rejenerasyon görülürken, 3 defekte yeni bağ dokusu atışmanı ve 4 defekte de uzun bağlantı epiteli oluşumu görülmüştür. Örneklerin hiçbirinde kök rezorpsiyonu, ankiloz veya iltihap belirtileri görülmemiştir. Araştırmacılar bu incelemelerin sonucunda, EMD'nin periodontal problemlili dişlerde rejenerasyon sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Görüldüğü gibi literatürde EMD'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliği birçok klinik, radyografik ve histolojik çalışmada gösterilmiştir (39, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127). En son oluşturulan konsensusa göre, EMD'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde rejenerasyon sağladığı ortaya konmuştur (66).

Son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan biyolojik mediyatörlerden biri de TZIP'dir. TZIP içerisinde bulunan PBF'lerin, mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, bu materyalin periodontal rejenerasyonda kullanılabileceği düşüncesini öne çıkarmıştır.

4.6. Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Trombositler öncül megakaryositlerin fragmantasyonundan oluşan, boyutları 2-4 µm, total kan değerleri 150000-400000/µl ve ömürleri 7-10 gün olan, çekirdeksiz, küçük ve düzensiz şekilli hücrelerdir (128). Trombositler trombin, kalsiyum klorit, kollajen veya adenosin 5c-difosfat ile aktive olarak komşu dokulara ve yara bölgesine alfa granüllerinde barındırdıkları PBF'leri salgılar (129). PBF'ler yara bölgesine ayrıca kemik ve sement tarafından da salınarak etkilerini otokrin, parakrin veya endokrin yolla gösterebilirler (4). Yara iyileşmesi sırasında PBF'ler, bir çok değişik hücre ve protein ile belirli bir düzen içerisinde ilişkiye girer. Bu süreçte hücre göçü, yapışması, farklılaşması ve çoğalmasıyla beraber ekstrasellüler matriks sentezi de gerçekleşir (130, 131). Temel olarak günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; TKBF, TEBF-β, IBF, trombosit kaynaklı anjiojenik faktör (TKAF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF)'dür.

4.6.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (TKBF)

Asıl kaynakları trombositlerin alfa granülleridir. Ayrıca kemik matriksi, endotel hücreleri, makrofaj, monosit ve fibroblastlardan da izole edilmişlerdir (132, 133). A ve B olmak üzere iki polipeptid zincir içerir ve hem homodimer (AA, BB) hem de heterodimer (AB) olabilir. Bu iki zincir %60 oranında birbirine benzer. A zincirinde

121 aminoasit bulunurken, B zincirinde 125 aminoasit bulunmaktadır (134, 135). TKBF; TKBF-I ve TKBF-II olmak üzere iki farklı yapıdadır ve bu iki farklı yapının aminoasit bileşenleri birbirlerine benzer, karbonhidrat bileşenleri ise farklı yapıdadır (135). TKBF mezenkimal hücreler üzerinde mitojenik, endotelial hücreler üzerinde anjiojenik etki gösterir ve bu etki plazmada diğer büyüme faktörlerinin bulunmasına bağlı olup interferon- γ sayesinde daha da artar (136). TKBF yara bölgesine ulaşan ilk PBF olmakla beraber hedef hücredeki membran reseptörünü aktive eder ve bağ dokusu iyileşmesini, kemik tamirini ve rejenerasyonu başlatır (137). TKBF-BB, IBF veya TEBF- β 1 ile birlikte sinerjik bir etki oluşturarak osteoblastik aktiviteyi ve hücre çoğalmasını artırır (138). Ayrıca periodontal ligament fibroblastları için kemotaktik olan TKBF, kemik dokularındaki DNA ve protein sentezini de uyarır (92). İnsanlarda rekombinant TKBF ile yapılan az sayıda çalışma vardır. Yapılan klinik ve histolojik çalışmalarda, TKBF uygulanan periodontal kemik içi defektlerde anlamlı AK ve KD bildirilmiştir (9, 10).

4.6.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IBF)

IBF-1 ve IBF-2 olarak iki farklı formu bulunan, polipeptid yapıda, insülin ile biokimyasal ve fonksiyonel olarak benzerlikleri bulunan bir PBF'dir. Plasenta, düz kas, kemik ve karaciğer hücrelerinde sentezlenir. Lokal veya bölgesel olarak etki gösteren diğer PBF'lerden farklı olarak, IBF'lerin bir çok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir (139). Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etkileri vardır (71). Tip 1 kollajen sentezini artırarak preosteoblastların çoğalmasını ve osteoblastlara farklılaşmalarını uyarır (140). Böylece IBF, hem kemiği sentezleyen hücrelerin sayısını hem de her hücre tarafından depolanan ekstrasellüler matriks miktarını artırır (71). IBF-1'in osteoblastlar tarafından yüksek miktarda üretildiği ve salgılandığı, bu şekilde kemik oluşumunu otokrin olarak düzenlediği de düşünülmektedir (141). Ayrıca IBF-1, periodontal ligament hücreleri için kemotaktik olurken, kemik sentezini de etkiler (92). Yapılan çalışmalara göre IBF hücresel aktiviteleri tek başına önemli ölçüde etkilemez ve etkilerini daha çok TKBF ile birlikte kullanıldığında gösterir (142, 143).

4.6.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü (TEBF)

İlk olarak sarkomlar gibi transforme olmuş dokulardan izole edildiği için bu ismi almıştır (144). TEBF- α ve β olmak üzere iki tipi vardır ve TEBF- α tek zincirli bir polipeptit iken, β disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir (145, 146). TEBF- β 'nin ana kaynağı kemik ve trombositler olmasına rağmen pek çok doku tarafından sentezlenebilir. Trombosit degranülasyonu veya makrofajlardan aktif olarak ortama salındıkları zaman genelde fibroblastlara, kemik iliği mezenkim hücrelerine ve preosteoblastlara etki ederek parakrin etki gösterirler (137). Bu PBF'ler, kök hücre proliferasyonunu artırarak kemik oluşumuna katkıda buldukları gibi, osteoklast oluşumunu inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu da azaltırlar (147, 148, 149). TEBF- β , öncül osteoblast hücreleri üzerindeki kemotaksis ve mitojen etkilerinin yanısıra, kemikteki kollajen matriksinde osteoblastların birikimini uyarır ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri vardır (150). Yapılan *in vitro* çalışmalarda TEBF- β 'nin epitel hücreleri üzerinde baskılayıcı etkisi ve periodontal ligament hücreleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (151, 152, 153). Yapılan hayvan (154, 155) ve insan çalışmaları (156) TEBF- β 'nin kemik oluşumunu artırarak rejenerasyonu sağladığı belirtilmiştir.

TKAF ve VEBF hakkında yapılan çalışmalar, diğer PBF'ler hakkında yapılanlara göre daha az sayıdadır. Bu çalışmalarda, endotelyal hücreler üzerinde anjiogenik etkiye sahip oldukları ve anjiogenezi uyardıkları öğrenilmiştir (157). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada iyileşme ve yıkım aşamalarındaki VEBF miktarı incelenmiş ve iyileşme sırasında sayıca ve çap olarak daha fazla kan damarı ve VEBF üretimi görüldüğü bildirilmiştir (158).

Yapılan çalışmalarda PBF'lerin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin görülmesiyle, yüksek konsantrasyondaki büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon amacıyla kullanılabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

4.7. TZP Elde Edilmesinde Kullanılan Sistemler

TZP elde etmek için değişik sistemler mevcuttur. Önceki yıllarda kullanılan sistemlerde hastadan alınan kan miktarının çok fazla olması nedeniyle bu sistemin kullanılmasında bazı kısıtlamalar vardı. Fakat son yıllarda daha az miktarda kan alınmasına imkan veren sistemlerle beraber TZP daha sık ve etkili olarak kullanılmaya başlandı. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda 4 sistemin kullanıldığı görülmüştür. Bu sistemlerin her birinde farklı aktifleyici ajanlar kullanılmakla beraber elde edilen trombosit miktarı da birbirlerinden farklı olmaktadır. Bu sistemlerden biri olan Tissel sistemi¹ ile allojenik bir materyal kullanılarak TFP ve fibrin jeli üretilebilir ancak kullanılan allojenik materyal nedeniyle hastalık geçiş riski bulunmaktadır. Araştırmalarda kullanılan bir diğer sistem Curasan TZP Kittir². Bu kit kullanılarak TZP ve TFP elde edilirken, fibrinin jel haline gelebilmesi için sığır trombinini kullanılmakta ve bu nedenle yine hastalık geçişi söz konusu olmaktadır (159). Bir diğer sistem olan *Platelet Concentration Collection System* (PCCS)³ ile yine sığır trombinini 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 (159). Literatürde kullanılan 4. sistem olan Smart PreP sistemi⁴ ile TZP, TFP ve otolog trombin elde edilebilmektedir. Aynı zamanda bizim çalışmamızda da kullanmış olduğumuz bu kitte, trombositlerden PBF salınımını aktive eden trombin, sığır trombinini 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 (160). *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 (159, 160, 161).

¹ **Tissel**[®] Baxter Health Corp., Illinois, Amerika Birleşik Devletleri.

² **Curasan**[®]Pharma GmbH AG., Kleinostheim, Almanya.

³**Platelet Concentration Collection System**[®] 3i Implant Innovations, Florida, Amerika Birleşik Devletleri.

⁴ **Smart PreP**[®] Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri.

Değişik sistemlerle elde edilen TZP ve PBF miktarlarının farklı olması, yapılan çalışmalardaki rejeneratif tedavilerin sonuçlarını da etkilemiştir (13, 16, 17, 18).

4.8. TZP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Normal kan pıhtısında ortalama olarak %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve \geq %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunmaktadır. TZP sayesinde trombositlerin kan pıhtısındaki oranı %95'e çıkar. Bu şekilde trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin oranları da artmış olur (11). PBF'ler lokal veya sistemik olarak hücrelerin büyümelerini kontrol edebilen, bir doku tipinin oluşması için gerekli olan hücre sayısını arttırabilen ve bu hücrelerin fonksiyonlarıyla beraber metabolizmalarını da düzenleyebilen moleküllerdir (71). TZP kullanılarak elde edilen PBF'lerin rejenerasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (137, 153). Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, TZP'nin özellikle periodontal ligament ve alveol kemiği hücreleri üzerindeki mitojenik, kemotaktik ve anjiyojenik etkileri sayesinde kemik, ligament ve sementin rejenere olmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (9, 10, 153, 162). TZP'nin sahip olduğu yoğun fibrin yapısı sayesinde yapışkan bir kıvamı vardır. Bu kıvam sayesinde greft materyalini ve kan pıhtısını stabilize etmesinin yanında aynı zamanda kök yüzeyi üzerinde epitel ve bağ dokusu hücrelerine karşı bir bariyer ve hücre göçü için uygun bir alan oluşturur (163, 164).

Trombositlerin bir yara içerisindeki ömürleri 7-10 gündür, trombositlerden yara bölgesine salınan PBF'lerin direk etkisi ise 5 günden daha az bir süre devam eder. Kemik rejenerasyonu, trombositlerden TKBF ve TEBF- β salınmasıyla başlar ve 3. günden itibaren bu PBF'ler sayesinde rejenerasyon için gerekli olan kapiller damarlar oluşur. Yeni oluşacak kemik için gerekli hücre popülasyonunu oluşturmak amacıyla mezenkimal hücrelerde ve osteoblast hücrelerinde mitoz gerçekleşir ve hücre sayılarında bir artış görülür. TKBF'ler etkilerini kaybetmeye başladıkları sırada makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiyojenik faktörler yara bölgesine gelirler (137). Üçüncü günden sonra makrofajlar yara bölgesinde bulunan trombositlerin yerlerini alır ve PBF'lerin primer kaynağı haline gelirler (150, 165). Makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiyojenik faktörler, kaynaklarındaki farklılık dışında trombosit

kaynaklı PBF'lerden yapı olarak farklı değildirler. Bu sırada kemik iliği hücreleri de, otokrin bir etki ile kendi kendilerini uyarır ve TEBF- β salgılamaya devam ederler. Dördüncü haftayla beraber damarlanan greft makrofaj aktivitesi için gerekli oksijen değişimine son verir ve makrofajlar bölgeyi terk ederler. Bu aşamada artık olgunlaşmamış osteoid doku oluşmuştur. Greftin olgunlaşmamış osteoid dokudan, *Haversian* sistemli, olgun lamellar kemik haline gelmesi için TZP içerisinde bulunmayan, farklı bir büyüme faktörü olan KMP'ler devreye girer. KMP'ler mezenkimal hücrelere etki ederek, onların sayılarının artmasını ve kemik matriksini oluşturan aktif osteoblastlara dönüşmelerini sağlar (137).

TZP içerisindeki PBF'lerin yara iyileşmesi sırasındaki etkileri göz önünde bulundurularak bir çok *in vitro* çalışma yapılmıştır. Kawase ve ark. (152) yaptıkları çalışmada, TZP'nin periodontal ligament ve osteoblast hücre kültürlerinde sentezlenen kollajene olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. 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 immunositokimyasal olarak boyanmış ve görsel olarak incelenmişlerdir. 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. (151) TZP'nin etki mekanizmasını daha net bir şekilde anlamak için yaptıkları çalışmada TZP, TEBF- 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 artırıcı 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. (166), TZP’nin periodontal rejenerasyonda rol oynayan hücrelere olan etkilerini incelemek için yaptıkları *in vitro* çalışmalarında, TZP’nin periodontal ligament hücreleri, dişeti fibroblastları ve keratinositlerle olan ilişkileriyle birlikte periodontal ligament hücrelerindeki alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen seviyelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar TZP’nin etkilerinin her doku grubunda farklı olduğunu belirterek, periodontal ligament hücre sayısını anlamlı derecede arttırdığını, dişeti fibroblast sayısında kısıtlı derecede artış yarattığını, keratinosit miktarını azalttığını, alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen seviyelerini de arttırdığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak, TZP’nin rejenerasyon için gerekli olan epitel göçünün engellenmesini sağlayabileceğini ve periodontal ligament hücreleri ile osteoblastların seçici olarak oluşumunu sağlayacak bir koordinasyonu sağlayabilme ihtimalinin bulunduğu bildirilmiştir.

Ferreira ve ark. (167), 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. (153) yaptıkları *in vitro* çalışmada, TEBF- β ve TKBF’nin TZP’deki konsantrasyonlarını ve büyüme faktörlerinin hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik etkilerini incelemişlerdir. Yirmi gönüllü hastadan elde edilen TZP içerisindeki büyüme faktörlerinin miktarları ELİSA yöntemiyle belirlenirken, TZP’nin osteoblastlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri üzerine biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Periodontal ligament hücreleri üzerindeki mitojenik aktivitenin

değerlendirilmesinde ise hücre sayımı veya 5-bromodeoksiürinin oluşumu kullanılmıştır. Ayrıca alkalin fosfataz salınımı immunokimyasal olarak tespit edilmiştir. TZP'deki trombosit sayısı, normal plazmadan %238, içeriğindeki TEBF- β ve TKBF değerleri ise %346 ve %440 daha yüksek olarak bulunmuştur. Trombosit sayısı ve büyüme faktörleri seviyesi arasında anlamlı bir bağlantı olduğu belirtilmiştir. TZP, osteoblastik DNA sentezini ve hücre bölünmesini uyarmış, alkalin fosfataz değerlerini düşürmüş ve epitel hücrelerinin bölünmesini baskılamış, ayrıca dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücrelerinin DNA sentezini uyarmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP'de yüksek oranda TEBF- β ve TKBF olduğunu ve hücreler üzerindeki olumlu etkileri sayesinde TZP'nin periodontal rejenerasyonda yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Cenni ve ark. (168) 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 alkalin 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 trombini ile aktive edilmiş trombosit konsantrasyonundan etkilenmediğini belirtmişlerdir.

El-Sharkawy ve ark. (169) yaptıkları çalışmada, TZP içerisinde bulunan PBF'lerin ve TZP'nin, monosit kaynaklı sitokinlere ve lipoksin-A₄'e olan etkisini incelemişlerdir. TZP sağlıklı bireylerden alınan kandan elde edilmiş ve içerisinde bulunan TKBF-AB,

TKBF-BB, TEBF- β 1, IBF-I, VEBF, IL-12 ve salınan T-hücre seviyesi *enzyme linked immunosorbent assay* yöntemiyle tespit edilirken, periferal kanda bulunan monositler ise kültüre edilerek tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca sitokin, kemokin, lipoksin-A₄ ve monositlerin kemotaktik etkileri de araştırılmıştır. Araştırmanın sonuçları incelendiğinde, TZP içerisindeki PBF miktarının, hem TFP, hem de venöz kana göre daha fazla olduğu görülmüştür. TZP içerisinde kemotaktik proteinin baskılandığı ve venöz kanla karşılaştırıldığında lipoksin-A₄ seviyesinde artış, monosit kültürlerinde de T- hücre salımında yükselme görülmüştür. Ayrıca, TZP'nin doza bağlı olarak monosit kemotaksisini uyardığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin zengin bir PBF kaynağı olduğunu, lipoksin-A₄ seviyesindeki artışa bağlı olarak sitokin salınımını ve enflamasyonu baskıladığını ve böylece de hücre rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.

Uggeri ve ark. (170) *in vitro* çalışmalarında, 14 gün boyunca, %100, %33 ve %11'lik değişik trombosit konsantrasyonlarının, proliferasyon, alkalen fosfataz, kollajen sentezi ve kalsiyum depozisyonu gibi farklı fonksiyonel osteoblast parametreleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, %100 ve %33'lük trombosit konsantrasyonlarındaki hücre proliferasyonunun %10'luk dana serumuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca mineralizasyonun tüm konsantrasyonlarda meydana geldiği belirtilmiştir. Onbirinci günde değerlendirilen kollajen sentezi ve ilk 7 gündeki alkalen fosfataz aktivitesinin %33 ve %11'lik trombosit konsantrasyonlarında en yüksek seviyede olduğu, ayrıca 7. günden sonra da deksametazon ve β -gliserofosfat tarafından alkalen fosfataz aktivitesinin artırıldığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar osteoblast proliferasyonunun trombosit konsantrasyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Konsantrasyonu %33 ve %11 olan örneklerde en yüksek alkalen fosfataz ve kollajen sentezinin görüldüğü, ayrıca deksametazon ve β -gliserofosfat varlığında trombosit konsantrasyonlarının hücre maturasyonunu uyardığı bildirilmiştir.

Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda, TZP içerisinde yüksek konsantrasyonlarda PBF'lerin bulunduğu görülmüştür. Bu PBF'lerin *in vitro* çalışmalarda, periodontal

ligament ve osteoblast hücreleri üzerine yaptıkları olumlu etkiler sonrasında araştırmacılar bu konu ile ilgili olarak önce hayvan çalışmalarına ve daha sonra da insan çalışmalarına yönelmişlerdir.

4.9. TZP'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları

Araştırmacılar TZP içindeki PBF miktarlarını, bunların periodontal dokulara etkilerini ve rejenerasyona katkılarını araştırmak için TZP'nin uygulandığı hayvan çalışmalarına yönelmişlerdir.

Fuerst ve ark. (171) 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 doldürmüşlardır. 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. (172), TZP'nin 15 tavşanda oluşturulan kranial defektlerdeki kemik iyileşmesine etkisini radyografik ve histolojik olarak incelemişlerdir. 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. (173) 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. (174), 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 alkalin fosfataz aktivitesini yükselttiği ve mineralize nodüllerin oluşumunu da arttırdığı belirtilmiştir. Transplantasyon sonrası osteoblastik hücrelere 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. (175) 8 tavşanın kafatasında oluşturdukları defektleri beta-trikalsiyum fosfat (β -TKF) blok+TZP (test grubu) ve β -TKF+venöz kan (kontrol grubu) ile doldurarak TZP'nin β -TKF blok greftin porlarının içerisindeki kemik oluşumuna

herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Üç ayın sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve klinik, radyografik ve histolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlara göre her iki grupta da blokların etrafında iltihabi infiltrasyon görülmemiş, yeni kemik oluşumu saptanmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar β -TKF bloğun umut verici bir materyal olduğunu, ancak TZP uygulamasının herhangi bir olumlu etkisinin görülmediğini belirtmişlerdir.

Sanchez ve ark. (176) 9 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, TZP'nin DDKKA ile kombinasyonun peri-implant defektlerdeki etkisini histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Her köpeğin mandibulasına çift taraflı 5'er adet kemik içi implant uygulanmış ve sonrasında implantların çevresine 3 duvarlı kemik içi defektler hazırlanmıştır. Oluşturulan defektlere rastgele olarak DDKKA+TZP, DDKKA uygulanmış veya defektler tedavi edilmeden bırakılmıştır. Hayvanlar rastgele olarak 1. , 2. ve 3. aylarda sakrifiye edilmiş ve alınan örnekler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede implant yivlerinin çevresinde oluşan kemik alanı ve implant-kemik kontak miktarı yüzde oranı ile hesaplanmıştır. Üç grup da iyileşme zamanları olarak birbirlerine göre herhangi bir farklılık göstermemiştir. DDKKA+TZP grubunda %33.8, DDKKA grubunda %28.5, tedavi edilmeden bırakılan grupta ise %27.9 oranında kemik-implant kontakt miktarları tespit edilmiştir. Ayrıca implant yivlerinin çevresinde oluşan kemik alanlarına bakıldığında DDKKA+TZP grubu ile tedavi edilmeden bırakılan grup arasında ortalama %8.3 oranında fark tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu hayvan çalışmasında TZP'nin DDKKA'ya eklenmesinin, oluşan yeni kemik miktarında önemli farklılıklar göstermediği bildirilmiştir.

Lee ve ark. (177), 15 adet tavşanın sırtında dermal yaralar oluşturmuşlar ve TZP'nin bu yaralardaki iyileşme üzerine etkilerini incelemişlerdir. Her tavşanda hazırlanmış 3 adet yara bölgesine 0.3, 0.6, 0.9 ml TZP uygulanmış ve kontrol grubu olarak hazırlanan 4. bölgeye ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Hayvanlar 1. ve 2. haftalarda sakrifiye edilmiş ve alınan deri örnekleri hemotoksilen ve eozin ile boyanarak histolojik incelemeler yapılmıştır. Epitelizasyon, iyileşme ve kontraksiyon oranları ile doku dolumu histomorfometrik analizler sonucu belirlenmiştir. Sadece 0.6 ve 0.9 ml TZP

uygulanan gruplarda anlamlı olarak azalmış kontraksiyon oranları görülse de TZP'nin epitel göçünü hızlandırarak, kontraksiyonu azaltarak ve anjiojenik cevabı artırarak yara iyileşmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Hayvan çalışmalarında elde edilen TZP'nin yara iyileşmesi ve rejenerasyondaki olumlu etkileri, araştırmacıları konu ile ilgili klinik çalışmalara yönlendirmiştir.

4.10. TZP'nin Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

Günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda TZP'nin klinik etkinliği sinüs/kret ogmentasyonlarında, mandibula defektlerinde, furkasyon defektlerinde ve kemik içi defektlerde araştırılmıştır (13, 17, 20, 22, 24, 26, 27, 42, 137, 178, 179, 180) . Bu çalışmalarda TZP tek başına ve/veya kemik greftleri, YDR ve EMD ile kombine olarak kullanılmış ve etkinliği değerlendirilmiştir.

Marx ve ark. (137) çalışmalarında, mandibulada tümör rezeksiyonu sonucunda oluşan defektlerin tedavisinde TZP'nin kemik oluşum miktarına olan etkisini incelemişlerdir. Defektleri sadece iliak kemikten alınan otojen greftlerle veya bu greftleri TZP ile kombine ederek tedavi etmişler ve uygulamadan 6 ay sonra oluşan kemikten alınan biyopsilerle iyileşme histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda tek başına otojen greft kullanılan defektlerdeki kemik oluşum yüzdesi %55.1, TZP+otojen greft kombinasyonu ile tedavi edilen defektlerdeki kemik oluşum yüzdesi ise %74 bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, TZP'nin otojen greftle kombine kullanımında kemik oluşumunu artırıcı bir etkisi olduğunu ifade etmişlerdir.

Kassolis ve ark. (178) 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sinüs ve/veya kret ogmentasyonu operasyonlarında TZP+DKKA kombinasyonunun etkinliğini incelemişlerdir. Toplamda 14 sinüs ogmentasyonu ve 3 üst çene kret ogmentasyonunu takiben 17 farklı bölgede 36 implant yerleştirilmiştir. Operasyondan ortalama 5 ay sonra klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar incelenmiş ve yapılan 36 implantın 32'si başarılı bulunmuştur. İmplantta mobilite olmaması, implant yüzeyinin iyileşme vidasına

kadar kemikle kaplanması, implant etrafında kemik erimesi ve radyolüsent görüntü olmaması klinik ve radyografik başarı olarak tanımlanmıştır. *Re-entry* yapılan vakalardan alınan biopsilerin histolojik incelemelerine göre ise greft materyali etrafında osteoid doku ve yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Araştırmanın bulguları doğrultusunda, TZP+DKKA kombinasyonunun sinüs ve kret ogmentasyonlarında başarıyla kullanılabileceği belirtilmiştir.

Shanaman ve ark. (180) 3 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, vertikal ve horizontal alveolar kret ogmentasyonlarında YDR+TZP+allogreft kombinasyonun etkinliğini incelemişlerdir. Kret ogmentasyonu operasyonunu takip eden 6. ayda implant uygulaması için bölgeler tekrar açılmış ve biyopsi alınarak histolojik analiz yapılmıştır. Ayrıca yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde alveol kretinde vertikal (ortalama 2-3 mm) ve horizontal yönde kazanç elde edildiği görülmüştür. Histolojik değerlendirmelere incelendiğinde YDR+TZP+allogreft kombinasyonun yeni kemik oluşumunu desteklediği ancak TZP'nin oluşan kemiğin kalitesini arttırmaya yönelik bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. TZP'nin ayrıca greftin stabilitesini arttırdığı ve uygulamada kolaylık sağladığı belirtilmiştir.

Galindo-Moreno ve ark. (181) 70 hastaya TZP+SKKG+otojen greft kombinasyonu kullanarak sinüs ogmentasyonu operasyonu uygulamışlardır. Sinüs ogmentasyonunu takiben immediyat veya gecikmiş olarak 263 implant uygulanmıştır. Protetik yükleme sonrası 24. ayda operasyon bölgeleri klinik ve radyografik olarak değerlendirilerek gecikmiş olarak uygulanan 16 implant bölgesinden biyopsi alınmış ve histolojik incelemeler yapılmıştır. Yapılan incelemelerde %34 canlı kemik, %49.6 bağ dokusu ve %16.4 oranında SKKG partikülü tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar TZP+SKKG+otojen greft kombinasyonunun sinüs ogmentasyonu operasyonlarında başarılı bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmalardan alınan umut verici sonuçlar, TZP'nin kemik içi periodontal defektlerde de etkili olabileceği fikrini yaratmıştır.

Papli ve Chen (22) yaptıkları vaka serisinde, TZP ve rezorbe olabilen sentetik membran uygulamasının periodontal kemik içi defektlerin tedavisindeki etkinliğini karşılaştırmışlardır. 5 hastada bulunan 10 adet çift taraflı kombine kemik içi defekt iki gruba ayrılarak tedavi edilmiştir. Radyografik ve klinik değerlendirmeler başlangıçta, 8. , 26. haftalarda ve 1. senede yapılmıştır. Birinci senenin sonunda yapılan ölçümlerde, TZP ve membran gruplarında sırasıyla 3 mm ve 3.6 mm SD azalması, 2.2 mm ve 3 mm AK ve 3.2 mm ve 2.7 mm Rad KK tespit edilmiş, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Birinci senedeki klinik iyileşme değerlendirildiğinde TZP ile tedavi edilen bölgelerde papillerin daha iyi korunduğu görülmüştür. Ayrıca TZP ile tedavi edilen bölgelerde yara iyileşmesinin membran uygulanan bölgelere göre bir hafta daha kısa sürede gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin manipülasyon ve uygulanabilirlikteki kolaylığının bir avantaj olduğunu ve membran ile tedavi edilen bölgelerdeki klinik değerlere yakın değerler elde edildiğini ancak etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için hasta sayısının artırıldığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

İlgenli ve ark. (17) TZP+DDKKA kombinasyonu ile TZP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 22 hastada bulunan 28 kemik içi defektin 16'sını TZP+DDKKA ile, 12 defekti ise TZP ile tedavi etmiştir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve operasyon sonrası 18. ayda yapılmıştır. Çalışmada ayrıca defekt açısının klinik ve radyografik sonuçlara olan etkisini incelemek amacıyla paralel teknikle çekilmiş periapikal röntgenler dijitalize edilmiş ve böylece bilgisayarda geometrik standardizasyon sağlanmıştır. Onsekizinci ayda yapılan klinik ölçümlerde TZP+DDKKA grubu ve TZP gruplarında sırasıyla 4.6 mm ve 2.1 mm SD azalması, 4.6 mm ve 1.6 mm AK, 3.8 mm ve 0.6 mm Rad KK bulunmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. TZP+DDKKA kombinasyonunun kullanıldığı grupta radyografik olarak dar ve derin defektlerde SD azalmasının ve AK'nin daha fazla olduğu, TZP kullanılan grupta başlangıçtaki defekt açısının klinik değerlere istatistiksel olarak anlamlı etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin matriks artırıcı

etkisinin ve greftin osteokondüktif yapısının sinerjistik bir etki oluşturarak klinik sonuçları arttırdığını belirtmişlerdir.

Pradeep ve ark. (24) yaptıkları çalışmada, 14 hastadaki 28 kemik içi defekti TZP+SKKG+Peptit-15 (test grubu) ve TZP (kontrol grubu) ile tedavi ederek bu iki rejeneratif tekniğin klinik ve radyografik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Operasyondan 9 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.5 mm ve 3.5 mm SD azalması, 4.0 mm ve 3.2 mm AK, 2.6 mm ve 1.9 mm KK ve 2.8 ve 1.9 mm Rad KK tespit edilmiştir. Tüm parametrelerde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuca göre her iki tedavi metodunun da başarılı olduğunu ancak TZP+SKKG+Peptit-15 kombinasyonunun tek başına TZP kullanımına göre daha iyi klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarının hasta sayısının daha fazla olduğu yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Markou ve ark. (20) 24 ileri kronik periodontitis hastasında bulunan 24 kemik içi periodontal defekti 2 gruba ayırıp TZP veya TZP+DDKKA ile tedavi ederek, DDKKA'nın TZP'ye eklenmesinin klinik ve radyografik herhangi bir katkısı olup olmadığını araştırmışlardır. 6. ayda yapılan değerlendirmelerde TZP ve TZP+DDKKA gruplarında sırasıyla 3.9 mm ve 3.7 mm SD azalması, 3.0 mm ve 3.0 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.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde TZP'nin kemik içi periodontal defektlerin rejeneratif tedavisinde tek başına kullanıldığı çok fazla sayıda çalışma olmamakla beraber bu çalışmalarda da konu ile ilgili farklı başarı oranları ve tartışmaya açık sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Bu nedenle bu çalışmada, TZP'nin, ileri kronik periodontitisli hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde başarısı kanıtlanmış olan EMD ile klinik olarak karşılaştırılması ve rejenerasyondaki etkinliğinin daha iyi anlaşılması, böylece de literatürdeki eksikliğin bir miktar giderilmesi planlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta ve Defekt Seçimi

Araştırma kapsamına alınan hastalar, dişlerinde sallanma, yer değiştirme ve dişetlerinde kanama nedeniyle Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve yapılan muayeneler sonucunda ileri kronik periodontitis teşhisi konulan hastalar arasından seçilmiştir (182). Çalışmada yer alacak bireylerin ve bölgelerin seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır:

1. Sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Daha önce herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmamaları,
3. Son 6 ayda periodonsiyumu ve/veya kan hücrelerini etkileyecek bir ilaç kullanmamış olmaları,
4. İlaç allerjilerinin olmaması,
5. Sigara içmemeleri veya günde 10 adetten az içmeleri,
6. Normal kan değerlerine sahip olmaları,
7. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben saptanan plak indeksi (PI) değerlerinin < 1 olması
8. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben araştırma bölgesinde ≥ 5 mm SD bulunması,
9. Araştırma bölgesindeki dişin fasiyal yüzünde ≥ 2 mm keratinize dişeti olması,
10. Cerrahi işlem sırasında ≥ 3 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğinde 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı kemik içi defektleri olan ve furkasyon problemi olmayan dişlerin tespit edilmesi.

5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

Seçim kriterlerine uyan hastalara tedavilerine başlanmadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri, ağız hijyeni eğitimi, yapılacak olan periodontal tedaviler ve periodontal cerrahi işlemler sırasında kullanılacak materyaller hakkında detaylı

bilgiler verildi ve onayları alındı. Hastalara önce modellerde, daha sonra da kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi (183). Günde iki kez, sabah ve akşam dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben arayüz temizliği yapmaları öğütüldü.

Tüm hastalara diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren başlangıç periodontal tedavisi (184) uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlarla⁵ ve Gracey küretlerle⁶ gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça ve temizleme patları ile dişler cilalandı. Bu dönem içerisinde hastaların öğretilen mikrobiyal dental plağı uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi ve gerektiği zamanlarda düzeltmeler yapıldı.

Başlangıç tedavisi devam ederken, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları belirlenip, ortadan kaldırıldı. Çalışma bölgesinde var olan çürük dişlerin ve endodontik konsültasyon sonrasında tespit edilen devital dişlerin tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinden yaklaşık 3 ay sonra, genel klinik kriter uygunlukları değerlendirilerek, uygun görülen hastalarda cerrahi aşamaya geçildi.

5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı

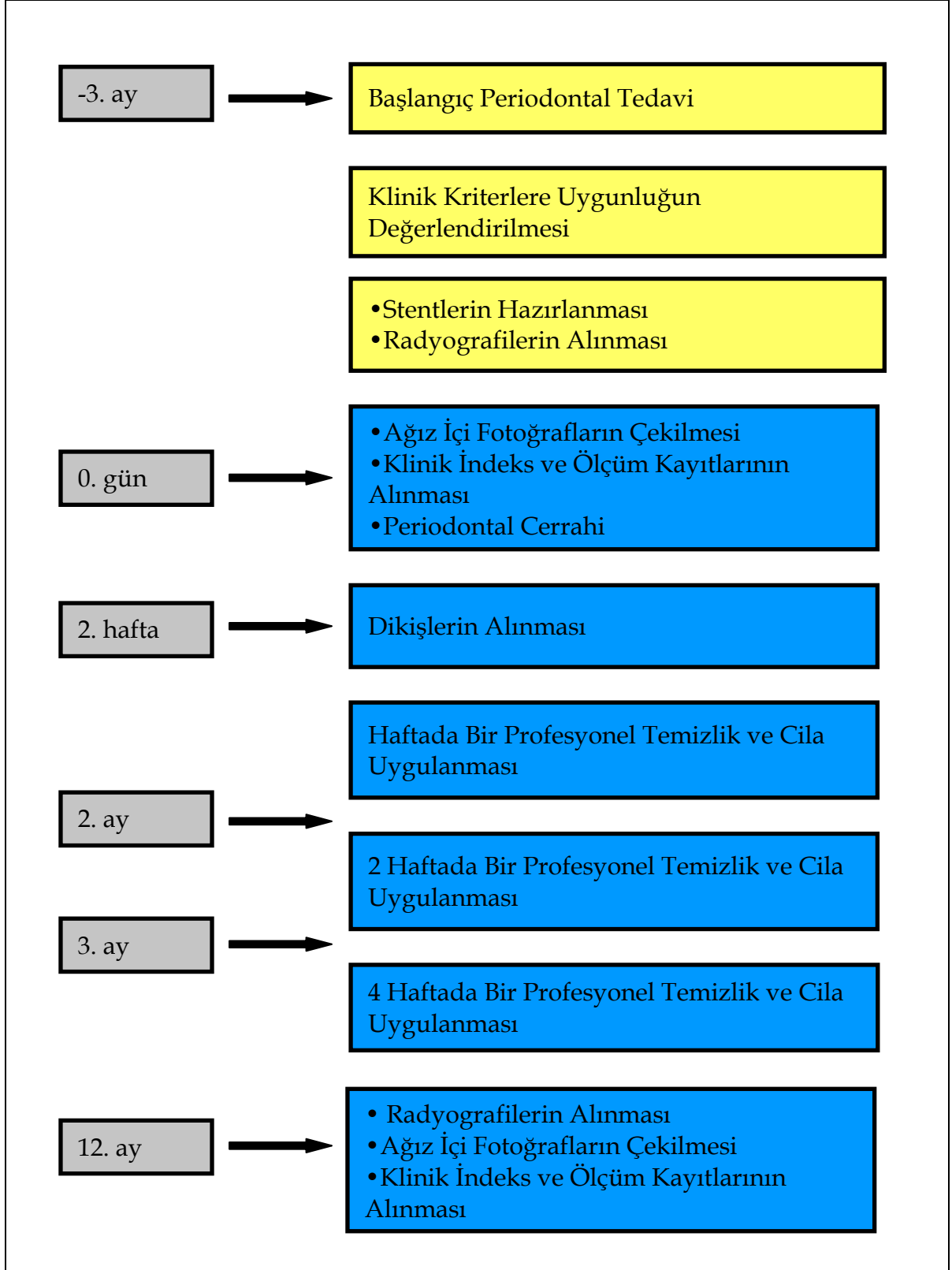
Araştırmamız 2 grupta planlandı. *Research randomizer*⁷ bilgisayar programı kullanarak toplamdaki 20 hastanın bir çenesi EMD ile diğer çenesi de TZP ile 2 ayrı seansta tedavi edildi. Araştırmanın uygulama planı Şekil 1’de görülmektedir (Şekil 1). Bu plana göre başlangıç periodontal tedaviyi takip eden 3. ayda yeniden değerlendirme yapıldı ve araştırmanın kriterlerine uygunluk gösteren hastalara akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Operasyon öncesi standart periapikal radyografiler, klinik indeks ve ölçüm kayıtları alınarak, ağız içi fotoğraflar çekildi. Operasyon sırasında kemik içi defekt ölçümleri ile beraber ağız içi fotoğraflar alındı. Operasyon sonrası 1. haftada, hastalar kontrol ve profesyonel temizlik-cila işlemleri uygulaması için çağrıldı. Dikişler operasyonu takip

⁵ Piezon® OEM built-in kit, EMSD, İsviçre.

⁶ Gracey , SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Minifive, SAS 3/4, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri.

⁷ Research randomizer, Version 3.0, Urbaniak, G. C. ,& Plous, S, 2011.

eden 2. haftada alındı. Oniki aylık takip süresi boyunca hastalar belirli aralıklarla kliniğe çağırılarak profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı. Onikinci ayda standart periapikal radyografiler ve ağız içi fotoğraflar ile beraber klinik indeks ve ölçüm kayıtları tekrarlandı.



Şekil 1. Araştırma planı.

5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indeksler 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 sonda⁸ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla sabit rehber noktası olarak akrilik okluzal stentler kullanıldı. Bu stentler, üst ve alt çenedeki 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. Operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve 12. ayda yapılan ölçümlerin aynı açılanma ve pozisyonda olmasını sağlamak amacıyla stentler üzerinde her bir diş için 6 oluk açıldı. Araştırmada kullanılan indeksler ve ölçümler řu şekilde özetlenebilir:

5.4.1. Plak İndeksi

Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutuldu, üzerlerindeki 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 (185) (Şekil 2a).

5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

Dişeti oluğu kanama indeksi (DOKİ) 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 görünümüne ve sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında Gİ değerleri verildi (186) (Şekil 2a).

⁸ **PCP 15 UNC**, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri.

5.4.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi

Her dişin hem bukkal hem de oral tarafında meziyal ve distal köşe açılarından ve orta noktalarından olmak üzere akrilik stent üzerindeki oluklar yardımı ile, stent apikal kenarı ve dişeti kenarı arasındaki mesafeler periodontal sonda ile ölçüldü ve rölatif dişeti kenarı konum değişikliği (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 ve SD değeri olarak kaydedildi. Ölçümler her dişin hem bukkal hem de oral tarafından meziyal ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan yapıldı (şekil 3).

5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Oklüzal stentler üzerinde SD lmlerinin yapıldığı noktalarda stent apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak, cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe belirlendi ve rölatif ataşman seviyesi (RAS) değeri olarak kaydedildi. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından meziyal ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı (şekil 3).

5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi

Lokal anestezi altında, SD ve RAS lmlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stentin apikal kenarı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçülerek rölatif kemik seviyesi (RKS) değeri 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 & Løe)

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"/>
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

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
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

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
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalama Derinliği

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

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

Rölatif kemik seviyesi (stente göre)

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

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

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

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

Şekil 2b. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.

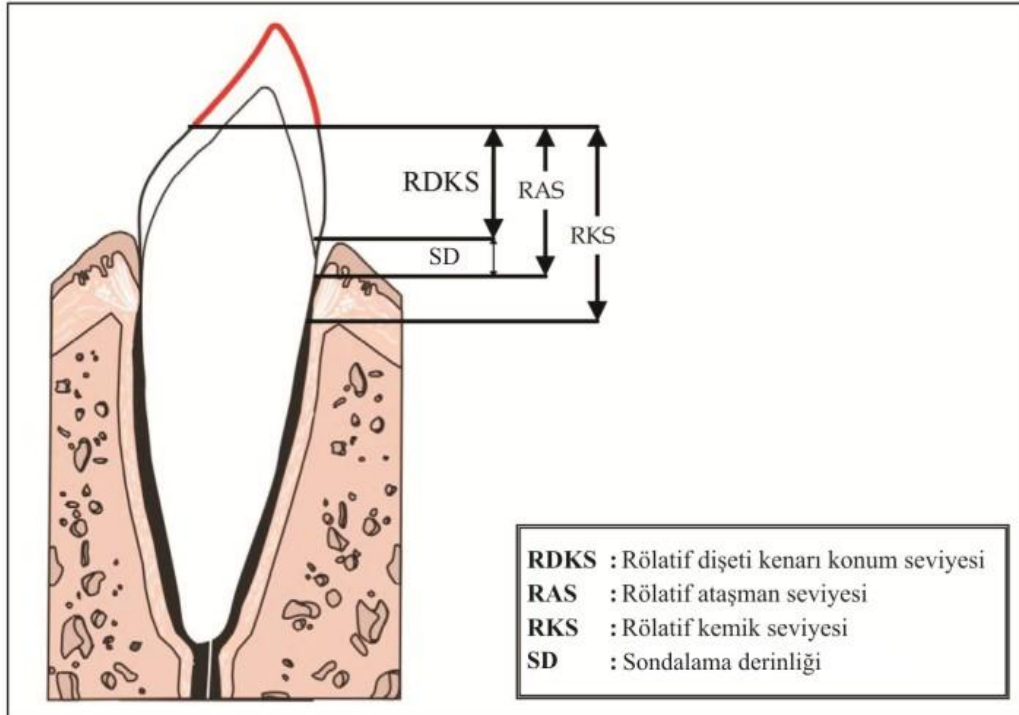
Açık kemik seviyesi ölçümü (defektin tepe noktası - defektin en derin noktası)

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

Defekt Duvar Sayısı:

3 + 2 + 1 duvarlı	3 + 2 duvarlı	3 + 1 duvarlı	3 duvarlı	2 + 1 duvarlı	2 duvarlı
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Şekil 2c. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.



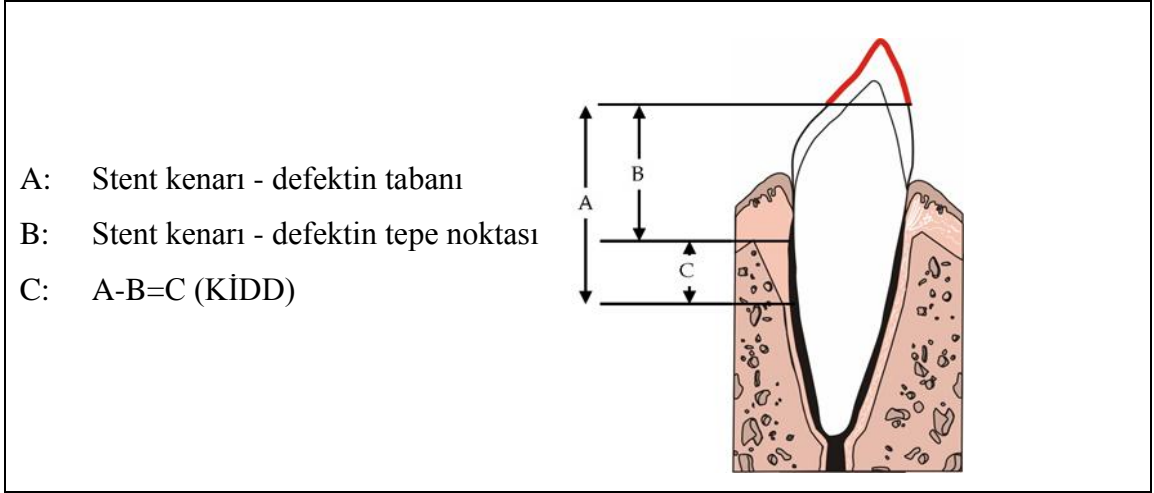
Şekil 3. Periodontal sonda ile ölçülen değerler.

5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

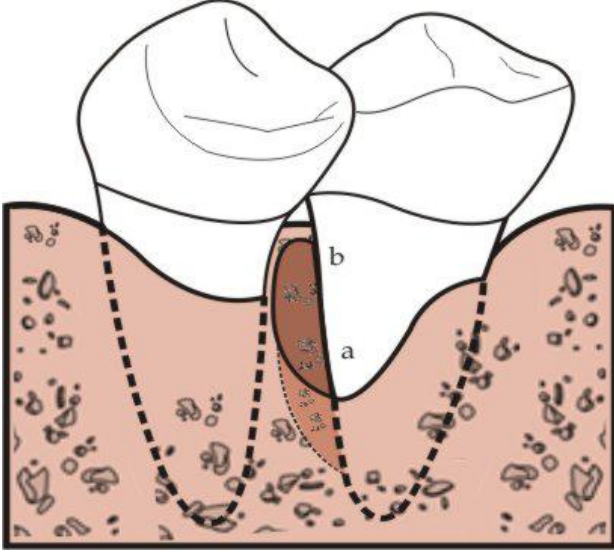
Operasyon sırasında, mukoperiostal fleplerin kaldırılmasını ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben KİDD aşağıda ifade edildiği şekilde hesaplandı (187):

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).

KİDD'nin 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. Test Materyalleri

Çalışmada kullanılan biyomateryallerden biri hastanın kendi kanından elde edilen TZP (Resim 1), diğeri ise embriyonik domuz minesinden elde edilen hidrofobik EMD⁹ jeldir (Resim 2). EMD kullanılan grupta çalışma kapsamına alınan bölgelerde, uygulama yapılacak kök yüzeylerine, *smear* tabakasını uzaklaştırmak için karboksimetil selüloz içerisinde %24'lük EDTA içeren jel¹⁰ (Resim 3) uygulandı.

5.6.1. TZP'nin Hazırlanması

Periodontal cerrahi sırasında kullanılacak TZP'nin hazırlanması amacıyla, hastanın antekübital veninden 20 ml venöz kan alındı. Alınan kan 2 ml antikoagülan sitrat dekstroz solüsyonu ile karıştırıldı ve santrifüj edilerek TZP eldesi için üretici firmanın önerileri doğrultusunda bir dizi işlemde geçirildi. Santrifüj işlemi sonrasında, santrifüj kabının bir kısmında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, diğer kısmında ise trombositler ve plazma ayrılmış halde elde edildi. İlk önce ucunda *stopper* olan özel bir enjektör

⁹ Emdogain® Gel Straumann, Basel, İsviçre.

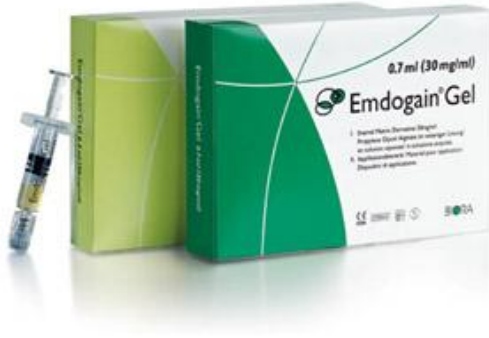
¹⁰ PrefGel™ Straumann, Basel, İsviçre.

yardımı ile bu kaptaki plazma ve sonrasında ayrı bir enjektör kullanılarak plazmanın altındaki yaklaşık 3 ml'lik trombosit konsantrasyonu alındı. Elde edilen TZP, uygulamadan hemen önce, trombositlerden PBF salınımının aktivasyonu amacıyla otolog trombin ile özel bir uygulama tabancası kullanılarak karıştırıldı.

Otolog trombin hazırlanması amacıyla, operasyondan yaklaşık 1 saat önce, hastanın antekübital veninden 10 ml kan alındı. Alınan kan 1 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırılarak, bir dizi işlem sonrasında oda sıcaklığında 45 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben yapılan santrifüj işleminden sonra 1 ml otolog trombin elde edildi. TZP içeren 3 ml'lik enjektör ile otolog trombin içeren 1 ml'lik enjektör, tabanca şeklindeki özel bir alete adapte edilerek, enjeksiyon sırasında TZP ve trombinin karıştırılması ile oluşan pıhtı şeklindeki materyalin defekt bölgesine uygulanması sağlandı.



Resim 1. TZP ve otolog trombin hazırlanmasında kullanılan Smart PreP® sistemi.



Resim 2. Emdogain® jel.



Resim 3. Prefgel™ .

5.7. Operasyon Yöntemi

Operasyon bölgesinin vestibül ve palatinaline uygulanan lokal infiltratif anesteziyi¹¹ takiben, dişetini korumaya yönelik oluk içi ensizyonla cerrahi işlemlere başlandı. İnterproksimal bölgelerde papillerin korunmasına dikkat edildi. Dikey ve rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinaldeki flepler mukoperiostal olarak kaldırıldıktan sonra kök yüzeyleri ile defektlerdeki tüm granülasyon dokuları temizlendi ve kök yüzeyleri el aletleriyle düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra operasyon bölgesi serum ile yıkandı. EMD kullanılan grupta, kök yüzeylerinin kurutulması bölgenin tükürük ve/veya kanla kontaminasyonunun engellenmesini takiben *smear* tabakasını uzaklaştırmak üzere Prefgel™ 2 dk süre ile uygulandı ve operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Defekt

¹¹ Ultracain®D-S forte, Hoechst Marion Roussel San. ve TİC.A.Ş., Türkiye.

bölgesi iyice kurutulduktan sonra EMD, ilk olarak kök yüzeylerine, daha sonra da tüm defekt içerisine uygulandı. Bu işlemlerin sonunda flep 3-0 ipek dikiş¹² ile primer olarak kapatıldı.

TZP kullanılan grupta ise defekt bölgesi serum ile yıkanıp kurutulduktan sonra tükürük ve/veya kanla kontaminasyonu engellendi ve operasyon öncesinde hazırlanan pıhtı şeklindeki TZP defektlerin içine ve üzerlerine uygulandı. Son olarak flep 3-0 ipek dikiş ile primer olarak kapatıldı.

5.8. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası hastalara, enfeksiyon kontrolü amacıyla sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹³ (1000 mg, 2x1) 7 gün süre ile ve klorheksidin diglukonat¹⁴ (% 0.2, 2x1) içeren ağız gargarası 4 hafta süre ile verildi.

5.9. Operasyon Sonrası Bakım

Dikişler operasyon sonrası 2. haftada alındı. Hastaların, cerrahi uygulanan bölgelerde 2 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları öğütüldü. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrıldı ve ultrasonik aletler kullanılarak operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durmak kaydıyla profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı. Bu 2 haftalık süreç içerisinde hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. Operasyondan 2 hafta sonra hastalara, cerrahi işlem görmüş bölgelerde arayüz temizliğine başlayabilecekleri belirtildi. Takip eden 2. aya kadar haftada bir, 3. aya kadar 15 günde bir ve takip süresi sonuna kadar da ayda bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı (188). 12 aylık takip süresi boyunca hastalara sondalama işlemi ve/veya subgingival temizlik yapılmadı.

¹² **3-0 Atravmatik ipek** Doğan A.Ş., Trabzon, Türkiye.

¹³ **Augmentin BID 1000 mg** Fako İlaçları A.Ş., Türkiye.

¹⁴ **Klorhex %0.2** Drog-San İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.

5.10. Verilerin Değerlendirilmesi

Başlangıç (operasyon öncesi) ve 12 aylık (operasyon sonrası) değerler plak birikimi, dişeti kanaması, SD azalması, dişeti çekilmesi, AK ve KK açısından değerlendirildi. Her hastadaki defektlerin ölçümlere ait değerlerinin ortalaması alınarak hasta bazına indirildi.

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

DOKİ, tüm ağız (6 nokta) ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. Tüm ağza ait 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 defektin en derin noktası (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).

5.11. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler *NCSS 2007* paket programı ile yapıldı. Veriler hasta bazında değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı (ortalama, standart sapma). Normal dağılım göstermeyen Pİ ve DOKİ parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda *Wilcoxon sign* test

uygulandı. Diğer parametreler için, araştırmada normal dağılım gösteren veriler bulunması nedeniyle, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda ise eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular/Defekt Tipleri ve Dağılımları

Çalışmamızda yaş ortalaması 42.25 ± 9.79 olan 10 kadın ve 10 erkek toplam 20 ileri kronik periodontitisli hasta tedavi edildi. Bu hastalarda, EMD uygulanan 1. grupta, ortalama KİDD 3.68 ± 0.73 mm olan 51 kemik içi defekt değerlendirilirken; TZP uygulanan 2. grupta, ortalama KİDD 3.89 ± 0.90 mm olan 48 kemik içi defekt değerlendirildi. Başlangıç periodontal tedavisinden sonra yapılan klinik ölçümlerde, araştırma kriterlerine uymayan veya operasyon sırasında yapılan tespitlerde ≥ 3 mm KİDD bulunmayan kemik içi defektler değerlendirmeye alınmadı. Araştırmamızda, 3+2+1 duvarlı 2, 3+2 duvarlı 18, 3+1 duvarlı 2, 3 duvarlı 1, 2+1 duvarlı 9 ve 2 duvarlı 67 defekt değerlendirildi (Tablo 1a). Bu defektlerin diş tipine göre dağılımına bakıldığında, 24 kesici/kanin, 21 küçük azı ve 54 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi (Tablo 1b). Bu defektlerin hastalara göre dağılımı Tablo 1c'de görülmektedir.

Tablo 1a. Kemik içi defektlerin morfolojilerine göre dağılımı.

	Kemik Duvar Sayısı					
EMD	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	3+1 Duvarlı	3 Duvarlı	2+1 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	1	7	0	0	7	36
TZP	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	3+1 Duvarlı	3 Duvarlı	2+1 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	1	11	2	1	2	31

Tablo 1b. Kemik içi defektlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı.

EMD	Defekt Lokalizasyonu		
	Kesici / Kanin	Küçük / Azı	Büyük / Azı
Diş Sayısı	15	11	25
TZP	Kesici / Kanin	Küçük / Azı	Büyük / Azı
Diş Sayısı	9	10	29

Tablo 1c. Kemik içi defektlerin hastalara göre dağılımı.

Defekt Sayısı	2	3	4	5	7	9	10	11
Hasta Sayısı	4	3	5	3	1	1	2	1

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. Her 2 çalışma grubuna ait birer vakanın klinik ve radyografik görüntüleri Resim 4a-i ve 5a-i'de sunulmuştur.

6.2.1. Plak İndeksi

Pİ değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağız ve ara yüzlerde 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 farkların grup içi karşılaştırmaları Tablo 2'de görülmektedir.

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

Pİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.55±0.16
	Tedavi Sonrası	0.40±0.13
	Fark	0.15±0.14
	P[¶] değeri	0.001
Pİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.73±0.16
	Tedavi Sonrası	0.57±0.13
	Fark	0.16±0.13
	P[¶] değeri	0.001

[¶], Wilcoxon Sign test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

DOKİ değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma gösterdiği tespit edildi (p<0.01). DOKİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi karşılaştırmaları Tablo 3'de görülmektedir.

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

DOKİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.50±0.15
	Tedavi Sonrası	0.36±0.15
	Fark	0.14±0.14
	P[¶] değeri	0.001
DOKİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.61±0.17
	Tedavi Sonrası	0.50±0.16
	Fark	0.11±0.10
	P[¶] değeri	0.001

¶, Wilcoxon Sign test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylede her iki 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 arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). RDKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, standart sapmalar ve farkların 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.

		EMD	TZP	P[∞] değeri
RDKS DEDN	Tedavi Öncesi	4.33±1.63	4.55±1.38	0.474
	Tedavi Sonrası	5.68±1.61	5.88±1.64	
	Fark	-1.35±0.98	-1.33±1.11	0.771
	P[¥] değeri	0.001	0.001	
RDKS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	4.40±1.34	4.59±1.23	0.463
	Tedavi Sonrası	5.67±1.48	5.94±1.40	
	Fark	-1.29±0.93	-1.35±0.94	0.849
	P[¥] değeri	0.001	0.001	

[∞], Student t test; [¥] Paired sample t test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.4. Sondalama Derinliği

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı SD azalması bulundu (p<0.01). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). SD'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların 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.

		EMD	TZP	P[∞] değeri
SD DEDN	Tedavi Öncesi	6.15±1.01	6.36±1.30	0.591
	Tedavi Sonrası	2.98±0.92	3.18±1.31	
	Fark	3.17±1.22	3.18±1.26	0.980
	P[¥] değeri	0.001	0.001	
SD 2 Nokta	Tedavi Öncesi	5.50±1.04	5.69±1.32	0.446
	Tedavi Sonrası	2.91±0.75	3.02±1.00	
	Fark	2.59±1.18	2.65±1.20	0.880
	P[¥] değeri	0.001	0.001	

[∞], Student t test; [¥] Paired sample t test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

6.2.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylede her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı AK gözlendi (p<0.01). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (p>0.05). RAS'a ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 6'da 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.

		EMD	TZP	P[∞] değeri
RAS DEDN	Tedavi Öncesi	10.50±1.87	10.91±1.73	0.254
	Tedavi Sonrası	8.67±1.76	9.07±1.61	
	Fark	1.83±0.98	1.84±1.26	0.921
	P[‡] değeri	0.001	0.001	
RAS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	9.90±1.52	10.27±1.73	0.256
	Tedavi Sonrası	8.61±1.41	8.98±1.54	
	Fark	1.29±0.82	1.29±0.90	0.949
	P[‡] değeri	0.001	0.001	

[∞], Student t test; [‡] Paired sample t test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

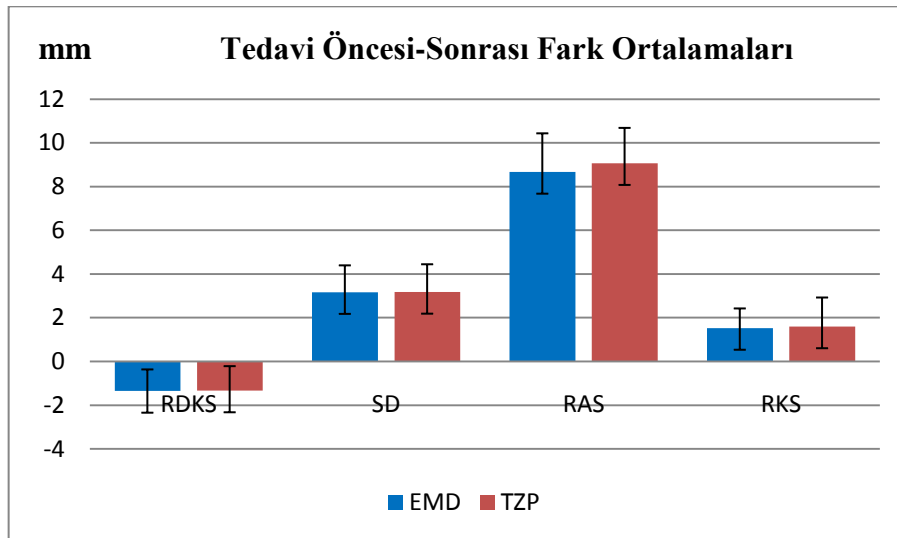
6.2.6. Rölatif Kemik Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı KK gözlemlendi (p<0.01). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). RKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, standart sapmalar ve farkların 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.

		EMD	TZP	P [∞] değeri
RKS DEDN	Tedavi Öncesi	11.12±1.70	11.43±1.74	0.373
	Tedavi Sonrası	9.59±1.47	9.82±1.55	
	Fark	1.53±0.89	1.60±1.32	0.958
	P[‡] değeri	0.001	0.001	
RKS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	10.80±1.39	11.14±1.61	0.261
	Tedavi Sonrası	9.84±1.39	10.11±1.60	
	Fark	0.96±0.68	1.00±0.84	0.818
	P[‡] değeri	0.001	0.001	

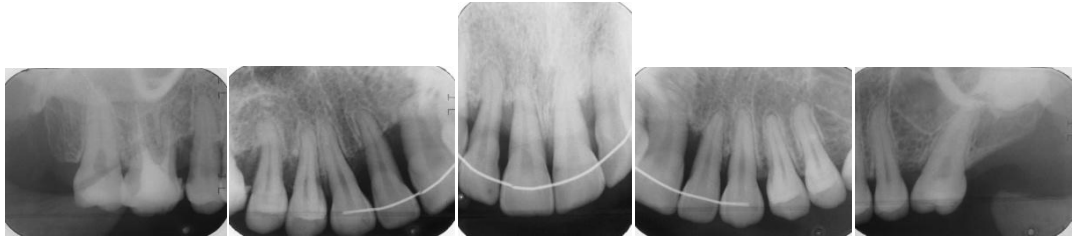
[∞], Student t test; [‡] Paired sample t test; p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.



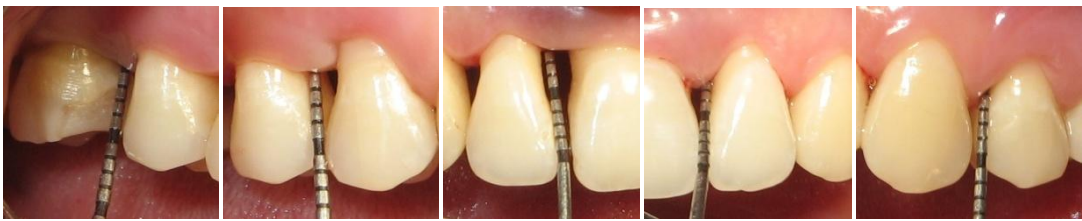
Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN ölçümlerinde SD, RDKS, RAS ve RKS fark ortalamaları.



Resim 4.a



Resim 4.b



Resim 4.c



Resim 4.d



Resim 4.e



Resim 4.f



Resim 4.g



Resim 4.h

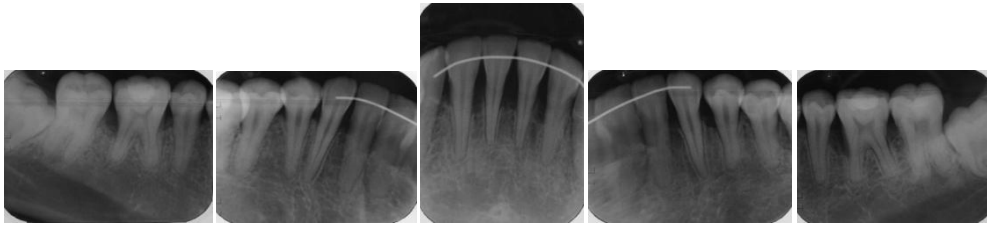


Resim 4.i

Resim 4.a	Operasyon öncesi TZP uygulanan bölgenin klinik görüntüsü
Resim 4.b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 4.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 4.d	Operasyon sırasında yapılan KİDD ölçümleri
Resim 4.e	TZP'nin defektlere uygulanması
Resim 4.f	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 4.g	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin klinik görüntüsü
Resim 4.h	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler
Resim 4.i	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin radyografik görüntüsü



Resim5.a



Resim5.b



Resim5.c



Resim5.d



Resim5.e



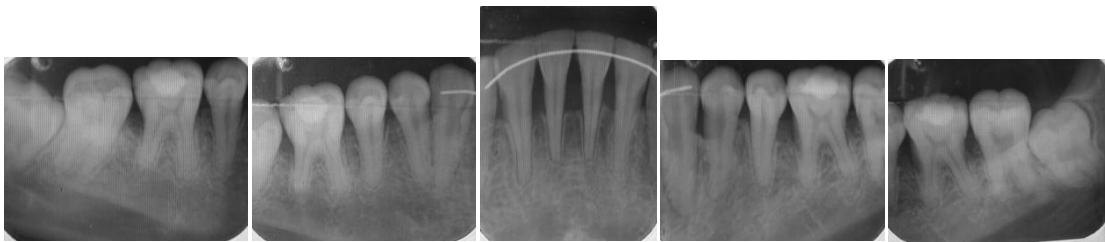
Resim5.f



Resim5.g



Resim5.h



Resim5.i

Resim 5.a	Operasyon öncesi EMD uygulanan bölgenin klinik görüntüsü
Resim 5.b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 5.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 5.d	Operasyon sırasında yapılan KİDD ölçümleri
Resim 5.e	EMD'nin defektlere uygulanması
Resim 5.f	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 5.g	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin klinik görüntüsü
Resim 5.h	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler
Resim 5.i	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin radyografik görüntüsü

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalıklar, değişik seviyede ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile karakterize iltihabi hastalıklardır (75, 187, 189). Mikrobiyal dental plağın ortadan kaldırılması, patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınması ve hastalık nedeniyle yıkıma uğramış periodontal destek dokuların morfolojik ve fonksiyonel olarak yeniden oluşturulması periodontal tedavinin temel amaçları olarak sayılabilir (94, 99, 187, 190). Bu doğrultuda hedeflenen gerçek periodontal rejenerasyon, periodontal ligamente ait kollajen fibrillerin, hastalıklı kök yüzeyi üzerinde oluşan asellüler sement ve alveol kemiği içerisine fonksiyonel olarak uzanması şeklinde tarif edilebilir (100, 102, 113). Günümüze kadar ideal rejenerasyonu sağlamak amacıyla çeşitli rejeneratif teknikler kullanılmış olsa da (189, 191, 192, 193), rejenerasyonun sağlanmasında rol alan hücrelerin karmaşık yapısından dolayı bu amaca çoğunlukla ulaşılammıştır. Son yıllarda moleküler ve gelişimsel biyolojideki gelişmelerle birlikte progenitör hücrelerin ve sinyal moleküllerinin periodontal rejenerasyondaki önemi ön plana çıkmış ve çeşitli biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (70). Bu biyolojik ajanlardan en önemlisi anne karnındaki domuz embriyosunda bulunan gelişmekteki diş tomurcuklarından elde edilen ve embriyodaki amelogeninleri de içeren asidik ekstreinin saflaştırılmış hali olan EMD (48, 62, 63) olurken, son zamanlarda ön plana çıkan bir diğeri ise yeni dokuların oluşması için gerekli olan sinyal molekülleri olarak PBF'leri içeren ve kişinin kendi kanından otolog olarak elde edilen TZP'dir (137, 160, 194).

EMD ile elde edilen periodontal rejenerasyon, diş kökü oluşurken meydana gelen olayların taklit edilmesi prensibine dayanmaktadır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, diş oluşumu sırasında, dentin birikimini takiben gerçekleşen kök embriogeneziyle beraber HEK'in parçalandığı ve iç katmanlarından EMD'nin ortama salındığı görülmüştür (34). Bu proteinler diş folikülünden kaynaklanan mezenkimal hücrelerin sementoblastlara farklılaşmasını ve sementoblastların da hücresiz sementi oluşturmasını sağlar (34, 113). EMD hücrel ataşmanın oluşumuyla beraber periodontal ligament hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü etkileyerek rejenerasyon için gerekli olan matriks görevini görür (35, 100, 102). Ayrıca yara iyileşmesi ve rejenerasyon sırasında önemli rolü olan TEBF-β'nin salgılanmasında artışa neden olur (36). EMD'nin bir diğer önemli rolü de epitel

hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisiyle, ağız epiteline ait hücrelerin yara bölgesine göç etmesini engellemesi ve böylece rejenerasyon için gerekli olan hücrelerin yara bölgesine yerleşmelerine olanak tanınmasıdır (99, 101, 102, 103). Bu bilgilerden yola çıkarak EMD'nin kemik içi defektlerde kullanımına yönelik bir çok histolojik (124, 125, 126, 127) ve klinik (40, 48, 52, 57, 63, 118, 120) çalışma yapılmış ve rejenerasyonda etkinliği kabul edilen bir materyal haline gelmiştir (66).

Son yıllardaki TZP uygulamalarının hastanın kendi kanındaki eritrosit/trombosit oranlarını tersine çevirerek, yara bölgesinde ortama salınan PBF'lerin miktarını arttırdığı ve iyileşmeyle beraber doku rejenerasyonunu da hızlandırdığı düşünülmektedir (180, 194). TZP içerisindeki trombositler yara bölgesinde pıhtılaşmayı sağlayarak iyileşme ve rejenerasyonun ilk basamağını başlatmış olurlar (194). Ayrıca TZP ile elde edilen jel kıvamındaki materyalin, rejenerasyon için gerekli hücrelerin yapışabileceği bir biyolojik ortam oluşturduğu ve defekt bölgesini izole eden bir membran görevi gördüğü belirtilmiştir (195). TZP'nin bu etkilerinden yola çıkarak, periodontal kemik içi defektlerde kullanımına yönelik bir çok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda TZP tek başına (17, 20, 22, 24) ve/veya allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri ile kombine edilerek kullanılmıştır (16, 17, 21, 27, 197). Literatür incelendiğinde, TZP'nin rejenerasyona olumlu etkilerini destekleyen çalışmaların yanı sıra (7, 12, 13, 16, 17, 18, 21, 22, 24, 197), TZP'nin ilave kullanımının herhangi bir katkısının olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (14, 20, 42, 137, 198, 199). TZP'nin tek başına kullanıldığı çalışmaların literatürde oldukça az sayıda olmasından ve EMD'nin periodontal rejeneratif tedavide kendini kanıtlamış bir biyolojik ajan olmasından yola çıkarak (66, 79) yaptığımız bu çalışmada, EMD uygulaması ile TZP uygulamasının çok sayıda periodontal kemik içi defekti bulunan ileri kronik periodontitisli hastaların tedavisinde klinik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Periodontal tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastalara ait kişisel özellikler çalışmanın sonuçlarını önemli şekilde etkileyebilir. Bu araştırmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden kaynaklanan farklılıklar ve sistemik problemler tedavi sonuçlarına etki edebilirler (200, 201). Doku cevabını ve enfeksiyon riskini

arttıran hastalıkların, gerçekleşecek olan rejenerasyonun miktarını ve şeklini olumsuz şekilde etkileyebileceği belirtilmiştir (202). Bu nedenle çalışmamızda, klinik ve radyografik olarak ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş ve sistemik olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan hastalar seçilerek mümkün olan en homojen çalışma grubu oluşturulmuştur.

Periodontal rejeneratif tedavinin başarısını etkileyen faktörler arasında kemik defektini çevreleyen duvar sayısı, defektin açısı, rejenerasyonu amaçlanan bölgede yaratılan boşluğun hacmi, sağlıklı periodonsiyumun miktarı ve rejenerasyonu istenen hücrelerin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi sayılabilir (17, 190, 203, 204). Defekt tipiyle ilgili yapılan araştırmalarda, derin ve dar defektlerde daha fazla KK olduğu bildirilmiştir (17, 50). Ayrıca 3 duvarlı defektlerde rejenerasyon kapasitesinin, 1 ve 2 duvarlı defektlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (19, 49, 203). Öte yandan defekt tipinin elde edilecek rejenerasyon miktarıyla bir ilgisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (46, 65). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamıza 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı olan ve KIDD ≥ 3 mm olan defektler dahil edilmiştir. Rejenerasyon kapasitesi sınırlı olan 1 duvarlı defektler ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Rejeneratif operasyonlarda, kök yüzeyinin açılmasını engellemek ve yapışık dişeti dikey boyutunu korumak amacıyla periodontal cebi elimine ederken mümkün olduğunca yumuşak dokuyu korumak gerekir (124, 201). Materyalin uygulanmasını takiben defektin yumuşak dokuyla primer olarak kapatılması, bölgenin ve materyalin kontamine olmasını engellediği gibi, elde edilen kemik kazancının da en yüksek seviyede olmasını sağlar (201). Literatür incelendiğinde, TZP uygulamasında en çok kullanılan ensizyon tipinin, serbest dişeti kenarını takip ederek oluk içinden yapılan ensizyon olduğu görülmektedir (17, 20, 22, 24). Bu ensizyon tipiyle yumuşak doku mümkün olduğunca korunur ve damarlanmayı bozmamak amacıyla flep içerisinden herhangi bir inceltme yapılmaz (125). TZP uygulamasının kullanıldığı çalışmalar içerisinde iki çalışmada papil koruyucu ensizyon yöntemi kullanılmıştır (20, 22). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde araştırmacılar kullandıkları ensizyon tipinin oluk içi ensizyona karşı herhangi bir avantajını bildirmemişlerdir. EMD ile yapılan çalışmalar incelendiğinde ise oluk içi ensizyon kullanılan birçok çalışma olduğu gibi

(48, 50, 52, 54, 57, 63, 118, 119), papil koruyuculu ensizyonun kullanıldığı çalışmalara da rastlanabilmektedir (39, 44, 60, 62, 65, 120). Papil koruyuculu ensizyonun kullanıldığı çalışmalarda, bu tekniğin EMD ile beraber kullanımının başarılı sonuçlar verdiği ancak bu tekniklerin oluk içi ensizyon tekniğiyle karşılaştırmalarının yapılmadığı, dolayısıyla birbirlerine karşı üstünlükleri olup olmadığının söylenemeyeceği belirtilmiştir (39, 44, 60, 62, 65, 120). Bizim çalışmamızda da literatürün büyük çoğunluğunda uygulandığı gibi oluk içi ensizyon kullanılmıştır. Bu sayede tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sırasında değişik ensizyon tiplerinden kaynaklanabilecek farklılıkların engellenmesi amaçlanmıştır.

Rejeneratif periodontal tedavi ile elde edilen yumuşak ve sert doku parametrelerindeki değişikliklerin anlamlı bir şekilde değerlendirilebilmeleri için belirli bir zaman diliminin geçmiş olması gereklidir (187). Literatürde EMD'nin klinik ve radyografik etkinliklerinin incelendiği çalışmalarda değerlendirme sürelerinin 6. , 8. , 12. , 16. aylarda ve 3. , 5. , 6. ve 8. yıllarda olduğu görülmektedir (39, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127). Bu araştırmalardan birinde Wachtel ve ark. (62), 11 hastada bulunan 22 defekti EMD ve klasik flep operasyonu ile tedavi etmiş, operasyondan önce ve operasyondan sonraki 6. ve 12. aylarda klinik ve radyografik ölçümleri yapmışlardır. İncelenen klinik ve radyografik ölçümler açısından 6. ve 12. aylardaki değerler karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bir başka çalışmada Sculean ve ark. (123) EMD ile elde edilen değerlerin uzun dönem stabilitesini değerlendirmişlerdir. On hastada bulunan 20 adet defekt 2 gruba ayrılarak EMD ve rezorbe olabilen sentetik membran kullanılarak YDR yöntemiyle tedavi edilmiştir. Bu çalışmada klinik ve radyografik değerlendirmeler 1. ve 8. senelerde yapılmıştır. Tüm parametreler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ve her iki grupta da kullanılan yöntemlerle elde edilen kazançları uzun dönemde koruyabildikleri belirtilmiştir. EMD ile yapılan histolojik çalışmalarda ilk 6 ay içerisinde yeni dokuların oluşmaya başladığı görülmüştür (124, 125, 126, 127). Bu düşünceden yola çıkarak EMD ile yapılan birçok araştırmada değerlendirmeler 6. ve 12. aylarda yapılmıştır (46, 62, 65, 119, 121). Ayrıca 3. , 5. , 6. ve 8. yıllarda yapılan değerlendirmelerle uzun dönem etkinliğinin incelendiği çalışmalar da vardır (47, 49, 55,

122, 123). TZP ile yapılan rejeneratif çalışmalar incelendiğindeyse değerlendirmelerin 8. ve 26. haftalarla beraber, 6. , 9. , 12. ve 18. aylarda yapıldığı görülmektedir (17, 20, 22, 24). Papli ve Chen (22) çalışmalarında, 5 hastada bulunan 10 adet çift taraflı defekti 2 gruba ayırarak TZP ve rezorbe olabilen sentetik membran ile tedavi etmişler, klinik ve radyografik ölçümleri başlangıçta, 8. , 26. haftalarda ve 1. yılın sonunda yapmışlardır. Yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde her iki grupta da, 8. haftada elde edilen kazançların 1. yılın sonunda da korunduğu bildirilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda (151, 169) TZP'nin yara iyileşmesinde hızlandırıcı bir etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle literatürde TZP'nin 8 hafta ve 6 ay arasındaki takip süresinde incelendiği çalışmalar olduğu gibi (20, 22), daha uzun dönem etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla araştırma süresinin 18 aya kadar uzatıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (17). Hem EMD hem de TZP'nin klinik etkinliğinin daha uzun bir süreçte incelenmesi amacıyla, çalışmamızda tüm klinik parametreler 12. ayda değerlendirilmiştir.

Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda, sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki ortaya konmuştur (205, 206). Günümüzde sigaranın konak yanıtına ait pek çok mekanizmayı etkilediği kabul edilmiştir (207). Ayrıca sigaranın periodontal tedavilere karşı doku cevabını azalttığı, yara iyileşmesini ve rejeneratif işlemlerden elde edilecek klinik sonuçları negatif etkilediği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (208, 209). Stavropoulos ve ark. (210) 1 yıllık takibi yapılan çalışmalarında, sigaranın kemik içi defektlerin tedavisinde rezorbe olabilen sentetik membran kullanımına olan etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonunda yapılan klinik ölçümlerde sigara içen grupta SD azalması ve AK sırasıyla 4.5 mm ve 3.2 mm olarak bulunurken, sigara içmeyen grupta 5.5 mm ve 4.3 mm olarak tespit edilmiş ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, sigaranın YDR ile yapılan rejeneratif tedavilerin sonuçlarını etkileyen bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar sigara ve EMD kullanımıyla elde edilen AK arasında doğrudan bir bağlantı olmadığını savunsalar da (211, 212), sigaranın zararlı etkilerinin tedaviyi olumsuz yönde etkileyeceği görüşü daha baskındır (213). Heden (214) çalışmasında, sigara içen ve içmeyen hastalarda bulunan 72 kemik içi defekti 2 gruba ayırarak EMD ile tedavi etmiştir. Sigara içen grupta SD azalması ve

AK sırasıyla 4.1 mm ve 3.8 mm olurken, sigara içmeyen grupta bu değerler sırasıyla 5.0 mm ve 4.1 mm olarak belirlenmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Literatürde sigaranın periodontal kemik içi defektlerde tek başına TZP kullanımına olan etkisinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. EMD ile yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde hastaların %11 ile %66 arasında sigara içicileri olduğu görülürken (213), TZP ile yapılan çalışmalara ise sigara içmeyen (22, 24) veya ≤ 10 adet sigara içen (17, 20) bireylerin dahil edildiği belirlenmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak, sigaranın olumsuz etkilerinin tedavi sonuçlarını etkileme ihtimalinden dolayı çalışmamıza sigara içmeyen veya ≤ 10 adet sigara içen bireyler dahil edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, TZP elde etmek için değişik sistemlerin kullanıldığı görülmektedir (137, 146, 159, 215). TZP ilk olarak plastik cerrahi alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla üretilen ilk kitlerde hastadan alınan kanın miktarı oldukça fazlaydı. Zamanla TZP'nin periodontal rejeneratif tedavide kullanılmaya başlanmasıyla beraber çok daha az miktarda kan alınmasına gerek duyulan ve kullanımı daha kolay olan kitler piyasaya sürülmüştür. Piyasadaki değişik TZP kitleri arasındaki temel farklılıklar elde edilen trombosit ve PBF miktarlarıyla beraber son aşamada trombositleri aktiflemek amacıyla kullanılan ajanlardır. Marx ve ark. (137, 194) yaptıkları çalışmada, TZP'nin yara iyileşmesini arttırıcı etki gösterebilmesi için trombosit sayısının başlangıç değerinin yaklaşık 4-5 katına çıkması veya 1.000.000/ μ l değerini geçmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Weibrich ve ark. (159) kullandıkları iki farklı TZP sistemiyle elde edilen PBF seviyelerini karşılaştırmışlardır. PCCS kitiyle elde ettikleri TZP içerisinde IBF ve TEBF- β 'nin daha fazla olduğu görülürken, diğer kit olan Curasan ile elde edilen TZP içerisinde ise TKBF-AB'nin daha dominant olarak bulunduğu belirtilmiştir. Christgau ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada ise TZP ve PBF seviyelerinin rejeneratif tedavinin sonuçlarıyla olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonunda yüksek miktardaki TZP ve PBF'nin klinik ve radyografik sonuçlarla ilişkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir. TZP kitleri arasındaki bir diğer farklılığı da son aşamada kullanılan trombosit aktifleyici ajanlar yaratır. Bazı araştırmacılar (137, 216) trombosit aktifleyici ajan olarak sığır trombinini veya kalsiyum kloriti önerirken, bazı araştırmacılar (178, 196) da hastanın kendi kanından elde edilen otolog trombinini önermişlerdir. Su ve ark. (217) çalışmalarında insan ve sığır trombinini elde edilen

TZP'ler içerisindeki PBF seviyelerini karşılaştırmışlar ve insan trombinini kullanıldığında daha fazla TEBF- β ve TKBF elde edildiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, istenen seviyede trombosit ve PBF sağlayabilen, aktifleyici ajan olarak da hastanın kendi kanından elde edilen otolog trombinin kullanıldığı, FDA tarafından onaylı olan *Smart PreP*[®] kiti kullanılmıştır. Çalışmamızdaki tüm hastalarda, TZP'nin hazırlanması ve uygulanması aşamasında, trombositlerin aktive olarak PBF salgılanmasına yol açığının belirtisi olan jel oluşumu gözlenmiştir.

Literatürde EMD ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, tüm hastalara operasyona hazırlanırken ve operasyon sırasında, diş ve kök yüzeylerine mekanik temizlik işlemi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak başlangıç tedavisi ve periodontal operasyon sırasında EMD uygulanacak dişlere kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapılmıştır. Mekanik olarak yapılan işlemlerin yanısıra, kök yüzeyi biyomodifikasyonu, *smear* tabakasının uzaklaştırılması ve EMD'nin organik artıklardan uzaklaştırılmış bir yüzeye uygulanması üretici firmanın önerdiği bir işlemdir. Bu amaçla araştırmacılar çalışmalarında kök yüzeylerine orto-fosforik asit (57, 218, 219), sitrik asit (118, 220) ve EDTA (46, 52, 54, 124) uygulamışlar ve kullanılan malzemelerin hepsiyle de başarılı klinik sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bu maddeler arasında en sık kullanılan olan EDTA'nın, kök yüzeyine mekanik olarak yapılan kazıma ve düzleştirme işlemlerinden sonra oluşan *smear* tabakasını etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı gözlenmiştir. Ayrıca sement ve dentin yüzeyindeki mineral içeriği ortadan kaldırarak kollajen matriksi ortaya çıkardığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmalarda orto-fosforik asit ve sitrik asit kullanıldığında mineral içerikle beraber kollajen matriksin de ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (221, 222, 223, 224). Ayrıca düşük pH'a sahip ajanların, vital periodontal dokuların üzerinde ani bir nekrotizasyon etkisi gösterdiği, bu olayın EDTA kullanılan kök yüzeylerinde görülmediği ifade edilmiştir (222, 223, 225). Ancak insanlarda yapılan çalışmalardaki sonuçlar incelendiğinde kök yüzeyi biyomodifikasyonunun rejenerasyona beklenildiği kadar katkı sağlamadığı görülmüştür (187, 226). Sculean ve ark (226) konuyla ilgili yaptıkları çalışmalarında, hastaları 2 gruba ayırıp, bir gruba EMD+EDTA uygularken diğer gruba sadece EMD uygulamışlardır. Bir yıl sonunda yaptıkları değerlendirmelerde EMD+EDTA uygulanan grupta SD azalması ve AK değerleri sırasıyla 5.3 mm ve 3.7

mm olarak bulunurken, diğ er grupta bu değerler 5.1 mm ve 3.7 mm olarak bulunmuş ve 2 tedavi grubu arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bu bilgilerden de anlaşılacağı üzere, kök yüzeyi biyomodifikasyonunun EMD tedavisindeki yeri araştırmaya açık bir konudur. Bizim çalışmamızda üretici firmanın önerileri doğrultusunda kök yüzeyine 2 dakika süreyle %24'lük EDTA içeren *Prefgel™* uygulanarak kök yüzeyi biyomodifikasyonu yapılmıştır.

EMD'nin klinikte yaygın olarak kullanımına başlanmadan önce antijenik özellikleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (29, 63, 220). EMD domuz embriyosundan elde edildiğinden 'ksenograft' olarak kabul edilir. EMD içerisinde bulunan proteinler birçok memeli türünde benzer yapıda olduğundan herhangi bir antijenik reaksiyon oluşturmamaktadır (29). Yapılan temel deri testlerinde EMD'nin etkisi negatif olarak gösterilmiş ve IgG, IgE, IgA ve IgM antikor seviyeleri cerrahi öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde arada bir fark bulunamamıştır (63). EMD kullanımı sonrasında herhangi bir allerjik reaksiyon veya ciddi bir postoperatif rahatsızlık bildirilmemiştir (63). Birçok araştırmacı EMD kullanılan operasyonlardan sonra yara iyileşmesinin oldukça hızlı ve sorunsuz olduğunu belirtmiştir (38, 125, 219, 227, 228). Yapılan çalışmalarda EMD'nin supragingival plak biyofilmine karşı klorheksidinden daha etkili antimikrobiyal etkileri olduğu bildirilmiştir (229). Yapılan bir başka *in vitro* çalışmada klinik olarak kullanılan konsantrasyona yakın oranlarda kullanılan EMD'nin, gram-negatif periodontal patojenlerin çoğalmasını engellediği ortaya konmuştur (230). Ayrıca EMD'nin taşıyıcı maddesi olan PGA'nın da periodontal patojenler üzerinde antimikrobiyal etkisi olduğu belirtilmiştir (220). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak, EMD kullanımını takiben herhangi bir allerjik reaksiyon gelişmemiştir.

Mikrobiyal dental plağın periodontal hastalıkların etyolojisinde primer rol oynayan faktörlerden biri olmasının yanı sıra rejeneratif tedavilerin sonuçlarını da olumsuz etkilediği bilinmektedir (231, 232, 233). Rejeneratif tedavide düşük Pİ değerlerine sahip hastalarda daha başarılı klinik sonuçlar elde edildiği bilinen bir durumdur (234). Cerrahi işlemler öncesinde ağız içerisinde bulunan periodontal patojenler kontrol altına alınmalı ve hastanın bu durumu devam ettirerek operasyon sonrasında oluşabilecek olumsuz etkilerin minimuma indirilmesi gerekmektedir (190). Bu nedenle

araştırmamıza dahil edilen tüm hastalara tedavi öncesi başlangıç periodontal tedavi uygulanmış ve yoğun bir ağız hijyen eğitimi verilmiştir. Bu işlemlerden sonra operasyona kadar 3 ay beklenmiş ve sağlanan ağız hijyen seviyelerini korumakta yeterli hassasiyeti göstermeyen hastalar araştırma dışında bırakılmıştır. Böylece ağız hijyenindeki eksiklik nedeniyle ortaya çıkabilecek klinik farklılıkların çalışmamızın tedavi sonuçlarına yansımalarının önüne geçilmiştir.

Operasyon sonrasında, iyileşme dönemi boyunca yaranın stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü rejeneratif periodontal tedavinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda yara stabilizasyonunun bozulmaması ve uygulanan materyallerin kök yüzeyine tutunmalarının sağlanabilmesi için hastalara TZP kullanılan çenede 2 hafta boyunca, EMD kullanılan çenede ise 4 hafta boyunca operasyon bölgesinde ara yüz temizliği yapmamaları gerektiği söylendi. Bu süre boyunca günde 2 kez kullanılmak üzere %0.2'lik klorheksidin içerikli ağız gargarası verilmiş ve haftada bir profesyonel diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Kontrol seansları 1 aydan sonra 3. aya kadar 2 haftada bir ve takip eden zamanda da ayda bir kez olarak düzenlenmiştir. Bu seanslarda profesyonel temizlik yapıp ağız hijyen motivasyonları da tekrar edilmiştir.

Çalışmamızda, ağız içerisindeki mikrobiyal dental plak miktarını ve ağız hijyen seviyesini belirlemek için Sillness ve Løe (185) Pİ kullanılmıştır. Her iki tedavi grubunda da 12. ayda yapılan ölçümlerde tüm ağız ve ara yüz Pİ ortalamaları başlangıca göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma gösterdi ($p < 0.01$) (Tablo 2). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 2). Bu değerler ışığında araştırmaya dahil olan tüm hastaların ideal ağız hijyeni seviyesini koruduğunu ve böylece ağız hijyenindeki eksikliklere bağlı olarak gelişebilecek olumsuz etkilerin tedavi sonuçlarına yansımalarının önüne geçildiğini söyleyebiliriz (234).

Çalışmamızda tedavinin ilk basamağı olarak hastalarımıza diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren başlangıç tedavisi uygulanmış, böylece mevcut dişeti iltihabı minimuma indirilerek tedavi sonuçlarını negatif yönde etkileme ihtimalinin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Araştırmamızda dişeti iltihabının klinik durumu DOKİ

ile belirlenmiştir. DOKİ ile oluk iç yüzeyindeki iltihabı gösteren kanama durumuyla beraber, dişetinin kıvam, görüntü ve rengindeki farklılıklar da kaydedilir. Operasyonu takiben 12. ayda yapılan değerlendirmelerde, tüm ağız ve ara yüz DOKİ ortalamaları başlangıca göre her 2 hasta grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0.01$) (Tablo 3). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 3). Elde edilen bu bulgular bize çalışmamızdaki her iki tedavi yönteminin de dişeti iltihabını ortadan kaldırdığını ve iltihaba ait klinik belirtilerin tedavi sonuçlarını etkilemediğini göstermektedir.

Periodontal rejeneratif tedavinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan yöntemler periodontal sondalama, iltihap derecesinin tespiti, radyografik inceleme, *re-entry* ve histolojik incelemedir (235). Dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, SD azalması, AK ve KK parametrelerindeki olumlu değişiklikler tedavinin başarısını ortaya koyar (236). Histolojik inceleme dışındaki diğer inceleme yöntemleri tek başlarına rejeneratif tedavinin sonuçlarını değerlendirmede yetersiz kaldıklarından, doğru bir değerlendirme için tüm bu ölçümlerin beraber kullanılması gerekmektedir.

Periodontal rejeneratif tedavi sonucunda elde edilen sonuçları değerlendirmek için yumuşak ve sert doku ölçümleri kullanılır. Çalışmamızda bu ölçümleri yapabilmek için diğer birçok çalışmada da güvenilirliği ortaya konmuş olan bireye özel akrilik stentler kullanılmıştır (19, 179). Bu stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığında oluklar açılmış ve her hastadaki her defekte yapılan ölçümlerin aynı noktalardan ve aynı açıyla yapılması sağlanmıştır. Buna rağmen sondalama sırasında uygulanan fazla kuvveti takiben sonda epitelyal ve/veya bağ dokusu atışmanına girebilir ve bu nedenle yapılan ölçümlerde hata oluşabilir (237). Çalışmada hata oranını minimum seviyede tutabilmek için tüm ölçümler daha önceden kalibre olan aynı klinisyen tarafından yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz yumuşak doku ölçümlerinden biri olan RDKS, operasyon sonrası dişetinin apikale doğru yer değiştirmesiyle meydana gelen dişeti çekilmesi miktarının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Dişeti çekilmesi başlangıç tedavisini takiben dişetinde bulunan iltihabın ve ödemin ortadan kalkması sonucu

olabileceği gibi, cep eliminasyonunu amaçlayan cerrahi tekniklere bağlı olarak da meydana gelebilir. Dişeti çekilmesiyle beraber periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği mesafenin azaldığı ve buna bağlı olarak da rejenerasyon kabiliyetinin kısıtlandığı bildirilmiştir (200). Dişeti çekilmesi sonucunda yaşanacak estetik sıkıntıların yanısıra dişlerin kök yüzeylerinin açığa çıkmasıyla beraber hassasiyet problemleri de yaşanmaya başlanacaktır. Bu nedenle araştırmamızda dişeti çekilmesinin en az seviyede olmasını amaçlayarak oluk içi ensizyonlar yapılmıştır. Çalışmamızda 12. ayda DEDN’de, başlangıç değerleriyle kıyaslandığında EMD kullanılan grupta 1.35 ± 0.98 mm, TZP kullanılan grupta ise 1.33 ± 1.11 mm dişeti çekilmesi tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 4). Gruplar arasında ise dişeti çekilmesi yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde EMD kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarının 0.1 mm ile 1.7 mm arasında olduğu görülmektedir (40, 43, 46, 49, 50, 53, 54, 57, 59, 62, 65, 118, 119, 122, 123). Çalışmamızda EMD kullanılan grupta bulmuş olduğumuz 1.35 ± 0.98 mm değeri EMD kullanılan diğer çalışma bulgularının sınırları dahilindedir. Literatürde tek başına TZP kullanılan çalışmalar incelendiğinde dişeti çekilme miktarları 0.29 mm ile 0.83 mm arasında tespit edilmiştir (17, 20, 22, 24). Bizim araştırmamızda bu değer 1.33 ± 1.11 mm olarak bulunurken, TZP kullanılan diğer çalışma bulgularının sınırları dahilinde olmadığı görülmektedir. Araştırmalarda elde edilen dişeti çekilme miktarlarındaki farklılıklar, defekt tipleri, flep kalınlığı ve beslenmesi, uygulanan cerrahi teknik ve ensizyon tipi ile açıklanabilir (17, 20, 22, 24).

Periodontal hastalık sonucu oluşan periodontal cepler hastalığın ilerlemesiyle beraber derinleşir ve hastalık teşhisinde kullanılan önemli bir kriter haline gelirler. Tedavi öncesi ve sonrasında SD ölçümü yapılarak tedavinin etkinliği değerlendirilebilir. SD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Tedavi sonrasında tespit edilen SD değerinin, AK ve dişeti çekilmesi değerleri ile beraber incelenmesi gerekmektedir. Tedavi bittikten sonra elde edilen fizyolojik sınırlar içerisindeki SD, hastanın plak kontrolünü etkin olarak sağlayabilmesine ve periodontal sağlığın uzun dönem boyunca korunabilmesine olanak sağlar. Çalışmamızda, EMD’nin uygulandığı grupta ve TZP’nin uygulandığı grupta başlangıç SD değerlerinin, DEDN’de sırasıyla; 6.15 ± 1.01 mm ile 6.36 ± 1.30 mm olduğu, SD azalmasının ise yine aynı sırayla,

3.17±1.22 mm ile 3.18±1.26 mm olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 12. ayın sonunda yapılan ölçümlerde, her iki tedavi grubu da başlangıca göre ileri derecede anlamlı SD azalması gösterirken ($p<0.01$) (Tablo 5); 2 grup arasında SD azalması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5). Çalışmamızda her iki grupta da tedaviler sona erdiğinde tüm defekt bölgelerinde fizyolojik sınırlar dahilinde ve hastanın ağız hijyenini sağlayabileceği derinlikte SD elde edilmiştir.

Periodontal rejeneratif tedavi sonucunda elde edilen AK ve dişeti çekilmesi miktarlarının toplamı SD azalmasını verdiği için, bu üç parametreyi bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir (238). SD miktarındaki azalmanın içerisindeki AK miktarı bize rejeneratif tedavinin etkinliğiyle ilgili bilgi verir (239). Ataşman seviyesi klinik veya rölatif olarak ölçülebilir. Klinik ataşman seviyesi belirlenirken, mine-sement birleşiminden cep tabanına kadar olan mesafe ölçülür (22, 228). Fakat mine-sement birleşiminin her zaman net bir şekilde tespit edilememesinden dolayı ataşman seviyesi kişiye özel olarak hazırlanmış akrilik oklüzal stentler yardımıyla rölatif olarak da belirlenebilir. Çalışmamızda ataşman seviyesi periodontal sondun cep içerisinde dirençle karşılaştığı noktaya kadar sokulmasıyla, akrilik oklüzal stentlerin rehberliğinde, rölatif olarak ölçülmüştür. Stent kenarı, mine-sement birleşiminin göreceği görevi görüp, sabit bir referans noktası olarak alınmış ve bu noktadan cep tabanına kadar olan mesafe belirlenmiştir. Tedavi bitiminde RAS'daki değişimler, AK veya ataşman kaybı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda RAS değerleri incelendiğinde, her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre ileri derecede anlamlı AK gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 6). Onikinci ayda yapılan değerlendirmelerde AK, DEDN'de EMD grubunda 1.83±0.98 mm, TZP grubunda 1.84±1.26 mm olarak tespit edildi. Çalışmamızda 2 grup arasında AK yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD'nin kullanıldığı klinik çalışmalarda SD azalma miktarı 2.5 - 5.3 mm, AK ise 1.8 - 4.8 mm arasında değişmektedir (39, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 118, 119, 120, 121, 123, 240, 241). Çalışmamızda EMD grubunda elde edilen 3.17±1.22 mm SD azalması ile 1.83±0.98 mm AK değerleri, bu çalışmaların sınırları dahilindedir. Sanz ve ark. (53) yaptıkları çalışmada, test grubuna dahil edilen kemik içi

defektlere EMD uygulamışlardır. Başlangıç SD değeri 7.9 mm olan defektlere SD azalması 3.8 mm, AK 3.1 mm, dişeti çekilmesi ise 0.6 mm olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada başlangıç SD değeri bizim çalışmamızda EMD kullanılan gruptaki başlangıç SD değerinden daha yüksek olduğundan, hem SD azalması hem de AK değerlerinin daha yüksek bulunması beklenen bir durumdur. Ayrıca bu çalışmada kullanılmış olan papil koruyuculu ensizyon yönteminin de belirtilen parametrelerdeki kazançların daha yüksek olmasına katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Rösing ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada EMD kullanılan test grubunda, başlangıç SD 7.5 mm, SD azalma miktarı 4.1 mm ve AK 2.0 mm olarak bildirilmiştir. Çalışmada dişeti çekilme miktarı bildirilmemiştir. Bu çalışmada kullanılan papil koruyuculu ensizyon tekniğinin bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz teknikten farklı olması elde edilen değerlerin farklı olmasının nedeni olarak düşünülebilir. Froum ve ark. (118) test grubunda EMD ve çalışmamıza benzer cerrahi teknik kullandıkları çalışmalarında, başlangıç SD değerini 7.9 mm, SD azalması, AK ve dişeti çekilmesi değerlerini ise sırasıyla 4.9 mm, 4.2 mm ve 1.2 mm olarak tespit etmişlerdir. Bir diğer çalışmada (54) ise başlangıç SD değeri 8.1 mm olan defektler EMD ile tedavi edilip, 8. ayın sonunda tekrar değerlendirilmişlerdir. Yapılan klinik ölçümlerde SD azalması 3.8 mm, AK 3.1 mm ve dişeti çekilmesi 2.1 mm olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada başlangıç SD değerinin çalışmamızdaki EMD grubundan daha yüksek olması, çalışmamızdaki SD azalma ve AK değerlerinin daha düşük olmasını açıklayabilir. Dişeti çekilmesi miktarının ise bizim çalışmamızdaki değerden yüksek olduğu görülmektedir. Cortellini ve ark. (120) kemik içi defektlerin tedavisinde EMD kullandıkları çalışmalarında, başlangıç SD'yi 7.1 mm, SD azalmasını 4.6 mm, AK'yi 4.4 mm ve dişeti çekilmesini 1.6 mm bulmuşlardır. Bu çalışmada kullanılmış olan minimal invaziv cerrahi teknik, elde edilen SD azalması ve AK değerlerinin daha yüksek olmasının nedeni olarak gösterilebilir. Tedavi gruplarından birinde tek başına EMD kullanılan ve başlangıç SD değeri 9.2 mm olan bir başka çalışmada, tedaviden 12 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde, SD azalması 5.1 mm, AK 4.2 mm ve dişeti çekilmesi 0.9 mm olarak bulunmuştur (40). Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, başlangıç SD değerleri arasındaki belirgin farklılıklara (39, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 118, 119, 120, 121, 123, 240, 241), değerlendirme sürelerinin 6 ay (119, 240, 241), 8 ay (54, 57, 63), 12 ay (39, 43, 44, 46, 50, 52, 53, 59, 60, 62, 65, 118, 120, 121), 3 yıl (40, 48, 49), 5 yıl (47, 55), 6 yıl

(122) ve 8 yıl (123) gibi değişik zaman dilimlerinde olmasına ve papil koruyucu ensizyon tekniği gibi farklı cerrahi teknikler kullanılmasına bağlanabilir (39, 40, 43, 44, 52, 53, 59, 60, 62, 65, 120, 121, 122, 240, 241).

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına TZP'nin kullanıldığı klinik çalışmalar incelendiğinde, SD azalma miktarı 2.1 - 3.9 mm, AK ise 1.5 - 3.2 mm arasında bulunmuştur (17, 20, 22, 24). Çalışmamızda TZP grubunda elde edilen 3.18 ± 1.26 mm SD azalması ve 1.84 ± 1.26 mm AK değerleri, yukarıda belirtilen çalışmaların sınırları dahilinde bulunmaktadır. Papli ve Chen (22) 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 başlangıç SD değeri bizim çalışmamızda TZP kullanılan gruptaki başlangıç SD değerinden yüksek olmasına rağmen, çalışmanın sonunda elde edilen SD azalma miktarı bizim çalışmamızdaki değerden düşük, AK ise beklenildiği gibi daha yüksektir. Bu çalışmadaki hasta sayısının oldukça az olması çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırma yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır; ayrıca çalışmada kullanılan papil koruyucu ensizyon tekniğinin sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir. Pradeep ve ark. (24) 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 yapılan klinik ölçümlerde 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 yapılan ölçümlerde SD azalması 3.9 mm ve AK 3.0 mm olarak tespit edilmiştir (20). Bu iki çalışmadaki (20, 24) başlangıç SD değerlerinin bizim çalışmamızdaki başlangıç SD değerinden daha yüksek olmasından dolayı, elde edilen AK ve SD azalması değerlerinin bizim çalışmamızdan yüksek olması normal karşılanacak bir durumdur. Ayrıca papil koruyucu ensizyon tekniğinin kullanılması (20, 22) ve TZP sistemindeki farklılıklar (20, 22) da elde edilen değerlerdeki farklılıkların nedenleri olarak düşünülebilir. İlgenli ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, başlangıç SD değeri 7.5 mm olan defektleri 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 kullanılan cerrahi tekniklerin ve değerlendirmeye alınan defektlerin morfolojilerinin farklı olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmada takip süresinin bizim çalışmamızdan farklı olarak 18 ay olması da ortaya çıkan farklılığın nedenlerinden biri olabilir. Çalışmada 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 EMD'nin çeşitli kemik greftleri (otojen greft, allogreft ve alloplastik kemik greftleri) ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda SD azalma miktarı 1.9 – 6.2 mm, AK ise 1.3 – 5.8 mm arasında tespit edilmiştir (37, 38, 41, 42, 45, 51, 56, 58, 61, 64, 228, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246). Çalışmamızda EMD grubunda elde edilen 3.17 ± 1.22 mm SD azalması ve 1.83 ± 0.98 mm AK değeri, bu çalışmaların sınırları dahilindedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin çeşitli kemik greftleri (otojen greft, allogreft ve alloplastik kemik greftleri) ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda ise SD azalma miktarı 2.9 - 5.2 mm, AK ise 2.5 - 4.6 mm arasında tespit edilmiştir (7, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 26, 27, 197). Çalışmamızda TZP grubunda bulmuş olduğumuz 3.18 ± 1.26 mm SD azalması, bu çalışmaların sınırları dahilinde bulunurken, 1.84 ± 1.26 mm AK değerinin literatürdeki çalışmalarda elde edilen değerlerden düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda kullanılmış olan materyal kombinasyonları ile bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz materyalin aynı olmaması nedeniyle, çalışmaların sonuçlarının doğrudan karşılaştırması mümkün olmamakla beraber aradaki farkın, araştırma dizaynı, TZP elde edilmesinde kullanılan sistemler, defekt duvar sayısı ve KİDD gibi defekt karakteristiği ve başlangıç SD ile ataşman seviyelerindeki farklılıkların yanı sıra TZP'nin akıcı kıvama sahip olması ve defekt bölgesinde tek başına stabilizasyonunu yeterli süre koruyamaması (17, 20, 22, 24), buna karşılık kemik greftlerinin osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri ile boşluğu koruyabilme özelliğinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz (84).

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+YDR+kemik grefti uygulamalarının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, Lekovic ve ark. (247) test grubundaki kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+rezorbe olabilen kollajen membran+SKKG kombinasyonunu kullanarak 4.9 mm SD azalması ve 2.8 mm AK elde etmişlerdir. Harris ve ark.'nın (248) kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+rezorbe olabilen kollajen membran+DDKKA kullandıkları çalışmalarında ise, SD azalma miktarı 5.7 mm, AK ise 5.0 mm olarak bulunmuştur. Çalışmamızda EMD grubunda elde edilen 3.17 ± 1.22 mm SD azalması ve 1.83 ± 0.98 mm AK değerlerinin, bu çalışmalarda bulunan değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+YDR (18), TZP+YDR+kemik grefti (7, 12, 14, 15, 19, 89, 199) ve TZP+EMD+kemik grefti (42) kombinasyonlarının kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, SD azalma miktarı 3.4 - 6.3 mm, AK 2.5 - 5.0 mm arasında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki 3.18 ± 1.26 mm SD azalma miktarı ve 1.84 ± 1.26 mm AK miktarının bu çalışmalarda elde edilen değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir. Görüldüğü gibi her iki tedavi grubunda elde edilen SD azalması ve AK değerleri literatürde yer alan çalışmalara göre daha düşüktür. Bahsedilen çalışmalarla bizim çalışmamızda farklı materyal kombinasyonları kullanıldığından doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla beraber görülen SD azalma ve AK miktarlarındaki farklı sonuçlar çalışmaların değişik metodolojilere sahip olmasına, çalışmaya katılan hastaların sigara kullanım oranlarına, kullanılan farklı cerrahi tekniklere, defekt duvar sayısı ve başlangıç KİDD gibi defekt karakteristiğine, başlangıç SD miktarına, doku cevabına, farklı değerlendirme zamanlarına, operasyon sonrası idame programlarındaki farklılıklara, kombine olarak kullanılan materyallerin etkilerinin birbirini maskeleyesine ve TZP kullanılan çalışmalarda farklı TZP kitlerinin kullanılmasıyla beraber hem EMD hem de TZP'nin jel kıvamında materyaller olup tek başlarına kullanıldıklarında flep altındaki boşluğu korumada sıkıntı yaşıyor olabilmelerine bağlanabilir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, araştırmamızda kullanılan EMD ve TZP'nin etkinliklerinin değerlendirilmesi açısından diğer araştırmalarla birebir karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Rejeneratif periodontal tedavinin sonuçlarını değerlendirirken yumuşak doku parametrelerinin klinik olarak tespitlerinin yanı sıra, defektin rejenerasyonu ile oluşması

beklenen yeni kemik dokusunun klinik olarak tespiti tedavinin başarısını belirgin şekilde ortaya koyacağından oldukça önem taşımaktadır. Kemik dolununun klinik olarak belirlenebilmesi için kullanılan en etkili yöntemler; cerrahi olarak o bölgenin tekrar açılmasıyla kemik seviyesi ve defekt içerisindeki hacimsel değişikliklerin belirlenebildiği *re-entry* işlemi, *sounding* yöntemi (transgingival sondalama) ve standard radyografilerdir. *Re-entry* işlemi için hastaya ikinci defa cerrahi uygulaması gerekir, kök yüzeyinde oluşan ataşman tipini göstermez ve etik olarak uygulaması zordur. Ancak yeni kemik oluşumunu kesin olarak ortaya koyan bir yöntemdir. *Sounding* işlemi sırasında ise periodontal sonda alveol kemiğiyle temas haline geçinceye kadar periodontal cep içerisinde ilerletilir. *Sounding* ile ölçülen kemik seviyesi ölçümleri ile *re-entry* işlemi sırasında belirlenen yeni kemik seviyesi ölçümleri arasında paralellik olduğu görülmektedir (249, 250). Çalışmamızda rejenerasyon sonucu oluşan yeni kemiğin miktarını ölçmek için ikinci bir cerrahi gerektiren *re-entry* işlemi yerine dokuyu daha az travmatize eden *sounding* yönteminden yararlanılmıştır. Lokal anesteziyi takiben her hastaya özel olarak hazırlanan akrilik stentler üzerinde RDKS, SD ve RAS ölçümlerinin yapıldığı noktalardan, operasyondan hemen önce ve 12 ay sonra kemik dokusu seviyesindeki değişimleri incelemek için ölçümler yapılmıştır. Ölçümler sonucunda rölatif olarak bulunan bu değerler, RKS ölçümleri olarak nitelendirilmişlerdir. Araştırmamızın RKS bulguları değerlendirildiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası RKS ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma göstermiş ve her iki tedavi grubunda da 12. ayın sonunda anlamlı KK elde edilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 7). Gruplar arasında KK yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7). EMD ve TZP kullanılan gruplarda DEDN'de sırasıyla 1.53 ± 0.89 mm ve 1.60 ± 1.32 mm KK tespit edilmiştir.

Literatürde periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD kullanılan çalışmalar incelendiğinde Froum ve ark. (118) 12. ayın sonunda *re-entry* yöntemiyle 3.8 mm bulmuşlardır. Elde edilen değeri, farklı bir yöntem kullanılarak ulaşıldığı için çalışmamızın değeriyle karşılaştırmak mümkün değildir. Jepsen ve ark. (240) tarafından yapılan bir çalışmada tek başına EMD kullanılan grupta 6. ayın sonunda *sounding* ile belirlenen KK değeri 2.0 mm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen KK

değerinin bizim çalışmamızda EMD kullanılan grupta elde edilen değerden daha yüksek olması, çalışmadaki başlangıç SD ve KİDD değerlerinin daha yüksek olmasına, değerlendirme sürelerinin farklı olmasına ve mikrocerrahi ile papil koruyuculu ensizyon yöntemi gibi farklı cerrahi tekniklerin kullanılmasına bağlanabilir.

Literatürde tek başına TZP'nin kullanıldığı ve KK değerini bildiren sadece bir çalışmada tek başına TZP uygulanan grupta 1.9 mm KK tespit edilmiştir (24). Çalışmada 4.6 mm olarak bildirilen başlangıç KİDD ve 7.7 mm olarak bildirilen başlangıç SD değerleri, çalışmamızda TZP uygulanan gruptaki 3.89 ± 0.9 mm KİDD ve 6.36 ± 1.30 mm başlangıç SD değerlerinden daha yüksektir. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen KK miktarının daha düşük bulunması beklenen bir durumdur.

EMD'nin çeşitli kemik greftleriyle (otojen greft, allogreft, ksenogreft, alloplastik kemik greftleri) kombine kullanıldığı çalışmalarda 2.0 - 4.3 mm arasında KK tespit edilmiştir (38, 45, 141, 228, 240, 241, 243, 244). Çalışmamızda elde ettiğimiz KK miktarı literatürdeki diğer çalışmaların sınırlarından aşağıdadır. Bunun nedeni olarak EMD'nin jel kıvamında bir materyal olması ve bu özelliğinden dolayı flep altında, rejenerasyon için çok önemli bir basamak olan, boşluğu koruma özelliğinin bulunmamasını düşünebiliriz. Kemik greftlerinin osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri ile boşluğu koruyabilme özelliği de diğer çalışmalarda daha yüksek KK değerlerinin elde edilmesinin nedenleri olarak gösterilebilir (84). TZP'nin çeşitli kemik greftleriyle (otojen greft, allogreft, ksenogreft, alloplastik kemik greftleri) kombine kullanıldığı çalışmalarda ise 1.2 – 4.8 mm arasında KK tespit edilmiştir (19, 23, 24, 25, 196, 197). Çalışmamızda TZP kullanılan grupta elde edilen KK miktarı diğer çalışmaların sınırları dahilindedir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+YDR+kemik grefti uygulamalarının değerlendirildiği çalışmalar incelediğinde, Lekovic ve ark (247) EMD+rezorbe olabilen kollajen membran+SKKG kombinasyonunu kullanarak, 4.7 mm KD bildirmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen değer bu kadar yüksek olması, başlangıç SD değerinin daha yüksek olmasına, belirtilen değer *re-entry* işlemi ile ölçülmüş olmasına, çalışmaya sadece 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlerin dahil edilmiş olmasına ve SKKG gibi geç

rezorbe olabilen bir materyal kullanılmış olmasına rağmen değerlendirme süresinin 6 ay gibi erken bir zamanda olmasına bağlanabilir.

Literatürde TZP+YDR+kemik greftleri kombinasyonu kullanılan çalışmalarda 1.9 - 5.1 mm arasında KK tespit edilmiştir (7, 12, 19). Çalışmamızda bulmuş olduğumuz 1.60 ± 1.32 mm KK değeri bu değerlerden daha düşüktür. Kullanılan materyal kombinasyonlarının farklı olmasından dolayı bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerleri bu araştırmalardan elde edilen değerlerle doğrudan karşılaştırmamız mümkün olmamaktadır. Ancak bu araştırmalarda elde edilen KK miktarının bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerden yüksek olmasının nedeni olarak kullanılmış olan kemik greftleri ve YDR tekniği düşünülebilir. Ayrıca TZP eldesinde farklı sistemlerin kullanılıyor olması (Smart-Prep ve Curasan) araştırmaların sonuçları arasında farklılıklar oluşturabilir. Kemik içi defektlerin TZP+YDR+SKKG kombinasyonu kullanılarak tedavi edildiği bir çalışmada (19), operasyon öncesi SD 8.1 mm, AK 4.5 mm ve KK 5.1 mm olarak bildirilmiş, KİDD değeri ise belirtilmemiştir. Operasyon öncesi çalışmaya ait SD, AK ve KK değerleri, çalışmamızın TZP grubuna ait değerlerden yüksektir. Çalışmada kullanılan greft ve YDR tekniğinin pozitif etkilerinin olabileceği düşüncesinin yanı sıra çalışmaya katılan defektlerin sadece 2 ve 3 duvarlı olması, buna karşın bizim çalışmamıza ise 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı defektlerin katılması, değerler arasında oluşan farkı açıklayabilir. Ancak çalışmanın sonucunda AK değeri KK değerinden düşük çıkmıştır, bu beklenmeyen bir durumdur.

Literatür incelendiğinde, EMD ile rezorbe olan (40, 50, 59, 65, 121) ve olmayan (50, 53, 54, 55, 123, 124, 126) membranlar kullanılarak yapılan YDR tekniğinin karşılaştırıldığı birçok çalışma görülmektedir. EMD'nin rezorbe olmayan membranlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, YDR grubunda SD azalması 3.2 - 5.9 mm, AK ise 2.0 - 4.9 mm arasında bulunurken, EMD'nin rezorbe olabilen membranlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, YDR grubunda bu değerlerin sırasıyla 3.2 - 5.8 mm ve 2.5 - 3.9 mm arasında olduğu görülmektedir. Crea ve ark. (40) çalışmalarında, 39 adet 3 duvarlı kemik içi defekti EMD ve rezorbe olmayan ePTFE membran kullanarak YDR yöntemiyle tedavi etmişlerdir. Üç sene sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde her iki tedavi yönteminin de bu tip defektlerin tedavisinde başarılı

olduğu, EMD ile tedavi edilen grupta daha iyi sonuçlar alındığı ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Pontoriero ve ark. (50) ise çalışmalarında, 40 adet kemik içi defekti 4 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Gruplardan biri EMD ile, bir başka grup rezorbe olmayan ePTFE membran ile ve geri kalan 2 grup da rezorbe olabilen sentetik membranlar ile tedavi edilmiş ve operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde tüm tedavi gruplarında eşit derecede klinik başarı sağlandığı bildirilmiştir. YDR tekniği, operasyon sırasında uygulama zorluğu ve dokunun iyileşmesiyle ilgili çeşitli problemleri de beraberinde getirmektedir. Membranın şekillendirilmesi ile dokunun primer olarak kapatılmasında yaşanan zorluklar ve özellikle posterior bölgelerde membranın adaptasyonunun zor olması bu yöntemin dezavantajları arasında sayılabilir. Ayrıca iyileşme döneminde membranın ekspoz olmasına meydana gelebilecek olan bakteri kolonizasyonu ve enfeksiyon da bu teknikte yaşanan önemli sıkıntılardandır (70, 72, 82, 85, 87, 88, 89). Literatürde YDR yöntemiyle EMD'nin kemik içi defektlerdeki etkinliğinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda (40, 50, 53, 54, 55, 59, 65, 121, 123, 124, 126), her iki tedavi yöntemiyle de SD azalması, AK ve KK gibi klinik parametrelerde benzer sonuçlar elde edildiğinin ortaya konmasının yanı sıra, EMD kullanımının YDR yöntemine göre uygulama kolaylığı, yara iyileşmesindeki hızlandırıcı etkileri ve birden çok kemik içi periodontal defektin tedavisinde rahatlıkla uygulanabilmesi gibi çeşitli avantajları olduğu da belirtilmiştir. Tüm bu bilgilerin ışığında EMD kemik içi defektlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan ve klinik başarısı kanıtlanmış bir materyal haline gelmiştir (66, 79). Son yıllarda ortaya çıkan bir başka biyoaktif ajan olan TZP ise literatürde genellikle kemik greftleriyle kombine edilerek kullanılmış (7, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 26, 27, 197) ve tek başına TZP'nin kullanıldığı çalışmaların sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu materyalin rejenerasyondaki etkinliği ve rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Literatür incelendiğinde EMD ile TZP'nin klinik etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Literatüre katkı sağlamak amacıyla, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde EMD ile TZP'nin uygulandığı 12 aylık takip süresinin sonunda elde edilen klinik bulguları karşılaştırdığımızda, her 2 tedavi grubunda da SD azalması, AK ve KK değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edilmiş ancak 2 grup arasında incelenen tüm parametreler açısından anlamlı bir fark

bulunamamıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, uygulanan her iki biyoaktif ajan da çok sayıda kemik içi defektlerin görüldüğü kronik periodontitisli hastaların tedavisinde alternatif bir rejeneratif tedavi modeli olarak düşünülebilir. Ancak bu çalışmanın sınırları dahilinde TZP'nin rejeneratif kapasitesiyle ilgili kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Bu konuda kesin bir karara varabilmek için TZP'nin rejeneratif tedavideki klinik etkinliğiyle beraber trombosit sayısı ve PBF konsantrasyonu ile olan ilişkinin katıldığı çalışmaların yanı sıra yeni periodontal ligament, sement ve kemik oluşumlarının histolojik olarak da gösterildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bunlardan yola çıkarak, araştırmamızın TZP'nin kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde klinik ve histolojik olarak etkinliği kanıtlanmış olan EMD ile karşılaştırmasını inceleyen ilk çalışma olmasıyla, TZP'nin rejeneratif etkinliğini ortaya çıkarmak için bir ışık tuttuğunu ancak bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda klinik ve histolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Karring T, Lindhe J, Cortellini P. Regenerative Periodontal Therapy. Ed: Lindhe J, Lang PN, Karring T. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4. Basım, ss 650-704, 2004.
2. Bartold PM, Shi S, Gronthos S. Stem cells and periodontal regeneration. Periodontol 2000, 40: 164-72, 2006.
3. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UM. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontol 2000, 41: 30-47, 2006.
4. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. Bone, 19: 23-37, 1996.
5. Lynch SE, de Castilla GR, Williams RC. 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.
6. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate periodontal attachment in monkeys. J Periodontal Res, 27: 285-290, 1992.
7. 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.
8. 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.
9. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. J Periodontol, 74: 1282-1292, 2003.
10. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. J Peridontol, 76: 2205-2215, 2005.
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. A re-entry 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.
13. Czuryzkiewicz-Cyrana J, Banach J. Autogenous bone and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of intrabony defects. *Adv Med Sci*, 51: 26-30, 2006.
 14. Döri F, Huszár 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.
 15. Döri F, Huszár T, Nikolidakis D, Tihanyi D, Horváth A, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with Beta tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 79: 660-669, 2008.
 16. 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.
 17. Ilgenli T, DüNDAR 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshiex 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.
 22. Papli R, Chen S. Surgical treatment of infrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable barrier membrane: a prospective case series. *J Periodontol*, 78: 185-193, 2007.

23. 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.
24. 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.
25. Yassibag-Berkman Z, Tuncer O, Subasioglu T, Kantarci 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.
26. 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.
27. 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.
28. Aoba T, Fukae M, Tanabe X, Shimizu M, Moreno EG. Selective adsorption of porcine amelogenins onto hydroxyapatite and their inhibitory activity on hydroxyapatite growth in supersaturated solutions. *Gale Tiss Int*, 41: 281-289, 1987.
29. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonnas WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol*, 40: 1-14, 1995.
30. Eisenmann DR. Amelogenesis. Ed: Ten Gate AR. *Oral Histology*. 4. Basim, ss 218-238, CV Mosby Co, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
31. Slavkin HC, Bessem C, Fincham AG, Bringas P Jr, Snead ML, Zeichner-David M. Human and mouse cementum proteins are immunologically related to enamel proteins. *Biochem Biophys Acta*, 991: 12-18, 1989.
32. Slavkin HC, Bringas P Jr, Bessem C, Santos V, Nakamura M, Hsu MY, Snead ML, Zeichner-David M, Fincham AG. Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J Periodont Res*, 24: 28-40, 1989.
33. Slavkin HC. Gene regulation in the development of oral tissues. *J Dent Res*, 67: 1142-1149, 1988.

34. Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: cementogenesis revisited. *J Periodontol*, 47: 249-255, 1976.
35. Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 24: 685-692, 1997.
36. Van der Pauw M, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 71: 31-43, 2000.
37. Bokan I, Bill JS, Schlagenhaut U. Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*, 33: 885-893, 2006.
38. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB, Madzarevic M. The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*, 28: 1016-1022, 2001.
39. Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol*, 34: 87-93, 2007.
40. Crea A, Dassatti L, Hoffmann O, Zafiropoulos GG, Deli G. Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: A 3- year prospective randomized clinical study. *J Periodontol*, 79: 2281-2289, 2008.
41. Döri F, Arweiller N, Gera I, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or β -tricalcium phosphate. *J Periodontol*, 76: 2236-2243, 2005.
42. 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.
43. Fickl S, Thalmair T, Kerschull M, Böhm S, Wachtel H. Microsurgical access flap in conjunction with enamel matrix derivative for the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 36: 784-790, 2009.
44. Francetti L, Del Fabbro M, Basso M, Testori T, Weinstein R. Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A Prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol*, 31: 52-59, 2004.

45. Gurinsky BS, Mills MP, Melloning JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 75: 1309-1318, 2004.
46. Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26: 855-860, 1999.
47. Heden G, Wennström JL. Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol*, 77: 295-301, 2006.
48. Heijl L, Heden G, Svardström G, Östgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24: 705-714, 1997.
49. Parodi R, Santarelli GAE, Gasparetto B. Treatment of intrabony pockets with Emdogain: Results at 36 months. *Int J Periodontol Rest Dent*, 24: 56-63, 2004.
50. Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 26: 833-840, 1999.
51. 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.
52. Rösing KC, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: A 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol*, 76: 129-133, 2005.
53. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, Rasperini G, Merli M, Cortellini P, Suvan J.E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: Results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol*, 75: 726-733, 2004.
54. Sculean A, Donos N, Blaes A, Lauermann M, Reich E, Brex M. Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol*, 70: 255-262, 1999.
55. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. Five year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 31: 541-549, 2004.

56. Sculean A, Pietruska M, Schwartz F, Willershausen B, Arweiler NB, Ausschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone and combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol*, 32: 111-117, 2005.
57. Sculean A, Reich E, Chiantella GC, Brex M. Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain): A report of 32 cases. *Int J Periodont Rest Dent*, 19: 157-163, 1999.
58. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histological evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25: 139-147, 2005.
59. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol*, 27: 603-610, 2000.
60. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adrian P, Dubravec D, Fonzar A, Fourmouis I, Mayfield L, Rossi R, Silvestri M, Tiedman C, Topoll H, Vangsted T, Walkamm B. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 9: 317-325, 2002.
61. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. Autogeneous 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.
62. Wachtel 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.
63. Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjöström L, Winell A, Östgren A, Gestrelus S. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24: 697-704, 1997.
64. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 74: 1725-1735, 2003.
65. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded

- polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73: 3-12, 2002.
66. Palmer RM, Cortellini P. Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus report of the sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 35 (Suppl 8): 83-86, 2008.
 67. Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. Ed: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical Periodontol*. 9. Basim, ss 68, WB Saunders, Philadelphia, 2002.
 68. Caton JG, Nyman S, Zander HA. Histometric evaluation of periodontal surgery 2 Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol*, 7: 224-231, 1980.
 69. Caton JG, Nyman S. Histometric evaluation of periodontal surgery 1 the modified Widman flap procedure. *J Clin Periodontol*, 7: 212-223, 1980.
 70. 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.
 71. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 40-58, 1999.
 72. 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.
 73. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans: Part I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol*, 44: 599-613, 1973.
 74. Froum S, Weinberg MA, Tarnow DP. Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J Periodontol*. 69: 698-709, 1998.
 75. Froum SJ, Gomez C, Breault MR. Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *NY State Dent J*, 68: 14-22, 2002.
 76. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ. The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol*, 49: 495-512, 1978.
 77. Meffert RM, Thomas JR, Hamilton KM, Brownstein CN. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. *J Periodontol*, 56: 63-73, 1985.

78. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Annals of Periodontology* 8, 227–265, 2003.
79. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 35 (Suppl 8): 117–135, 2008.
80. Garrett S, Bogle G. Periodontal regeneration with bone grafts. *Curr Opin Periodontol*, 168-177, 1994.
81. Hawley CE, Miller J. A histologic examination of a free osseous autograft. Case report. *J Periodontol*, 46: 289-293, 1975.
82. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
83. Moskow BS, Karsh F, Stein SD. Histological assesment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
84. 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.
85. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9: 290, 1982.
86. Stavropoulos A, Karring T. Long-term stability of periodontal conditions achieved following guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: case series results after 6-7 years. *J Clin Periodontol*, 11: 939-944, 2004.
87. Caffesse RG, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000, 1: 69-79, 1993.
88. Caffesse RG, Nasjleti CE, Anderson GB, Lopatin DE, Smith BA, Morrison EG. Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J Periodontol*, 62: 21-29, 1991.
89. 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.
90. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 47: 256–260, 1976.

91. Taba M Jr, Jin Q, Sugai JV, Giannobile WV. Current concepts in periodontal bioengineering. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 8: 292–302, 2005.
92. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol*, 63: 515-525, 1992.
93. Terranova VP, Wikesjö UM. Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *J Periodontol*, 58: 371-380, 1987.
94. MacNeil RL, Somerman MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000*, 19: 8-20, 1999.
95. Pitaru S, McCulloch CAG, Narayanan SA. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodont Res*, 29: 81-94, 1994.
96. Soydan N. Diş Hekimleri için Gelişim ve Büyüme. İÜDF Yayınları, İstanbul, pp 90-95, 1993.
97. Ten Gate AR: Development of the periodontium. Ed: Ten Gate AR, *Oral Histology*. 4. Basım, ss 257-275, CV Mosby Co, St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
98. Ten Gate AR. The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000*, 13: 9-19, 1997.
99. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, Hammarstrom L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol*, 24: 678-684, 1997.
100. Hoang AM, Gates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol*, 71: 1270-1277, 2000.
101. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 28: 181-188, 2001.
102. Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 24: 669-677, 1997.
103. Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. Cytostatic action of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) on human oral squamous cell carcinoma- derived SCC25 epithelial cells. *J Periodont Res*, 35: 291-300, 2000.
104. Haase HR, Bartold PM. Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol*, 72: 341-348, 2001.

105. Schwartz Z, Carries Jr. DL, Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol*, 71: 1287-1296, 2000.
106. Garrett JS, Crigger M, Egelberg J. Effects of citric acid on diseased root surfaces. *J Periodont Res*, 13: 155-163, 1978.
107. Lowenguth RA, Blieden TM. Periodontal regeneration: root surface demineralization. *Periodontol 2000*, 1: 54-68, 1993.
108. Polson AM. The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J Clin Periodontol*, 13: 995-999, 1986.
109. Proye MP, Poison AM. Effect of root surface alterations on periodontal healing. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9: 428-440, 1982.
110. Register AA. Bone and cementum induction by dentin de-mineralized in situ. *J Periodontol*, 44: 49-54, 1973.
111. Schallhorn RG, McClain PK. Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 4: 9-31, 1988.
112. Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol*, 27: 466-472, 2000.
113. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*, 24: 658-668, 1997.
114. Pimentel SP, Sallum AW, Saldanha JB, Casati MZ, Nociti Jr FH, Sallum EA. Enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration in the presence of nicotine: a histomorphometric study in dogs. *J Clin Periodontol*, 33: 900-907, 2006.
115. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, Jones A. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol*, 74: 1043-1055, 2003.
116. Nemcovsky CE, Zahavi S, Moses O, Kebudi E, Artzi Z, Beny L, Weinreb M. Effect of enamel matrix protein derivative on healing of surgical supra-infrabony periodontal defects in the rat molar: a histomorphometric study. *J Periodontol*, 77: 996-1002, 2006.
117. Yamamoto S, Masuda H, Shibukawa Y, Yamada S. Combination of bovine-derived xenografts and enamel matrix derivative in the treatment of intrabony

- periodontal defects in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27: 471-479, 2007.
118. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry. *J Periodontol*, 72: 25-34, 2001.
 119. Sculean A, Reich E. Treatment of intrabony defects using Emdogain®. Case reports. *J Ger Dent*. 53rd year, 6/1998.
 120. Cortellini P, Nieri M, Pini Prato G, Tonetti MS. Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol*, 35: 605-613, 2008.
 121. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 30: 386-393, 2003.
 122. Harrel SK, Wilson Jr TG, Nunn ME. Prospective assessment of the use of enamel matrix derivative with minimally invasive surgery: 6- year results. *J Periodontol*, 81: 435-441, 2010.
 123. Sculean A, Schwartz Z, Miliauskaite 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: 1879-1886, 2006.
 124. 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 Periodont Res*, 34: 310-322, 1999.
 125. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodont Rest Dent*, 19: 9-19, 1999.
 126. Windisch P, Sculean A, Klein F, Toth V, Gera I, Reich E. Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol*, 73: 409-417, 2002.
 127. Yukna AR, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*, 71: 752-759, 2000.
 128. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 357: 2482-2494, 2007.

129. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil*, 9: 227-238, 2007.
130. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276: 75-81, 1997.
131. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*, 83: 835-870, 2003.
132. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF α and other growth factors in vivo: Analysis by Mrna phenotyping. *Science*, 247: 708-712, 1988.
133. Sitaras NM, Sariban E, Pantazis P, Zetter B, Antoniades HN. Human iliac afferent endothelial cells express both genes encoding the chains of platelet derived growth factor (PDGF) and synthesize PDGF-like mitogen. *J Cell Physiol*, 132: 376-380, 1987.
134. Antoniades HN, Hunkapiller MW. Human platelet-derived growth factor (PDGF): Amino-terminal amino acid sequence. *Science*, 220: 963-965, 1983.
135. Deuel TF, Huan JS, Proffitt RT, Baenziger JU, Chang D, Kennedy BB. Human platelet-derived growth factor. *J Biol Chem*, 256: 8896-8899, 1981.
136. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 91: 4-15, 2004.
137. 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.
138. Nevins ML, Camelo M, Nevins M. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 458-467, 2000.
139. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 469-484, 2002.
140. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res*, (suppl 2): 565-572, 1993.
141. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor 1 in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology*, 124: 1247-1253, 1989.
142. Dereka XE., Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24: 260-267, 2006.

143. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox C.H. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*, 62: 710-716, 1991.
144. Burgess AW. Epidermal growth factor and transforming growth factor A. *Br Med Bull*, 45: 401-424, 1989.
145. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-in human platelets. *J Biol Chem*, 258: 7155-7160, 1983.
146. Centrella M, Massagué J, Canalis E. Human platelet derived transforming growth factor- β stimulates parameters of bone growth in fetal rat calvariae. *Endocrinology*, 119: 2306-2312, 1986.
147. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK. Human transforming growth factor- β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature*, 316: 701-705, 1985.
148. Derynck R, Lindquist PB, Lee A, Wen D, Tamm J, Craycar JL. A new type of transforming growth factor- β , TGF- β 3. *J Embo*, 7: 3737-3743, 1987.
149. Duke PT, Hansen P, Iwata KK, Pieler C, Foulkes JG. Identification of another member of the transforming growth factor type β gene family. *Proc Natl Acad Sci*, 85: 4715-4719, 1988.
150. Pierce GF, Tarpley J, Yanagihara D, Deuel TF. PDGF-BB, TGF β 1 and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol*, 140: 1375-1388, 1992.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Shigeno K, Nakamura T, Inoue M. Regenerative repair of the mandible using a collagen sponge containing TGF-beta1. *Int J Artif Organs*, 25:1095-1102, 2002.

155. Wikesjo UME, Razi SS, Sigurdsson TJ. Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 25: 475-481 1998.
156. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 31: 527-533, 2004.
157. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246: 1306-1309, 1989.
158. Çetinkaya BÖ, Keleş GÇ, Ayas B, Sakallıoğlu EE, Açıkgöz G. The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. *J Periodontol*, 78: 1129-1135, 2007.
159. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17: 184-190, 2002.
160. Marx RE, Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Publishing Company Books, 2005.
161. Boyapati L, Wang H. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent*, 15: 160-170, 2006.
162. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human class 2 furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 213-225, 2003.
163. 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.
164. Wikesjö UME, Nilveus RE, Selvig KE. Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *J Periodontol*, 63: 158-165, 1992.
165. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomasen A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet derived growth factor-BB: requirement of an active bone marrow. *Am J Surg*, 158: 345-350, 1989.
166. 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 Periodontal Res*, 40: 489-495, 2005.
167. 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.

168. 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.
169. 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.
170. Uggeri J, Belletti S, Guizzardi S, Poli T, Cantarelli S, Scandroglia R, Gatti R. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J Periodontol*, 78: 1985-1991, 2007.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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 Periodontol Res*, 41: 455-462, 2006.
175. 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.
176. 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.
177. Lee HW, Reddy MS, Geurs N, Palcanis KG, Lemons JE, Rahemtulla FG, Ho KJ, Chen DT, Davis CR, Feldman DS. Efficacy of platelet-rich plasma on wound healing in rabbits. *J Periodontol*, 79: 691-696, 2008.
178. 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.
179. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Aleksic Z, Kenney EB. Effectiveness of a combination of 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.

180. 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.
181. 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 Implants Res*, 18: 376-382, 2007.
182. Carranza FA Jr: Clinical diagnosis. Ed: Carranza FA Jr, Newman MG, *Clinical Periodontology*. 8. basım, ss 344-362, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
183. Perry DA, Schmid MO. Plaque control. Ed: Carranza FA Jr., Newman MG, *Clinical Periodontology*. 8. basım, ss 496-498, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
184. Klaus H, Rateitschak EM, Wolf HF, Hassell TM. Initial therapy. Ed: Rateitschak KH, *Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology*, 2. basım, ss 145-206, Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1989.
185. Silness J, L oe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta Odontol Scand*, 22: 121-135, 1964.
186. M uhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding: a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*, 15: 107-112, 1971.
187. Garrett JS. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*, 1: 621-666, 1996.
188. Axelsson P, Lindhe J. The effect of a preventive program on dental plaque, gingivitis and caries in school children. Results after one and two years. *J Clin Periodontol*, 1: 126-138, 1974.
189. Reddy MS, Jeffcoat MK: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 87-103, 1999.
190. Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: A contemporary re-evaluation. *Periodontol 2000*, 19: 104-114, 1999.
191. 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.
192. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna R. Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*, 19: 74-86, 1999.

193. Trombelli L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect?. *Periodontol.* 2000, 37: 88-105, 2005.
194. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 489-496, 2004.
195. Whitman DH, Berry RL. A technique for improving the handling of particulate cancellous bone and marrow grafts using platelet gel. *J Oral Maxillofac Surg*, 56: 1217-1218, 1998.
196. 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.
197. Xiang-ying O, Jing Q. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin Med J*, 119 (18): 1511-1521, 2006.
198. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Divnic-Resnik T, Pavlovic M, Kenney EB. A Surgical Re-Entry 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.
199. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol*, 34: 254-261, 2007.
200. Caton JG, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol* 2000, 1: 9-15, 1993.
201. Caton JG. Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2: 215-222, 1997.
202. Kornman KS, Roberson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol* 2000, 22: 22-43, 2000.
203. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64: 1157-1165, 1993.
204. Wikesjö UME, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 21-39, 1999.
205. Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1: 245-247, 1989.
206. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*, 28: 377-388, 2001.

207. Kinane DF, Chesnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Rev Oral Biol Med*, 11: 356-365, 2000.
208. Rosen PS, Marks MH, Reynolds MA. Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *J Periodontol*, 67: 1159-1163, 1996.
209. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 22: 229-234, 1995.
210. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 31: 945-950, 2004.
211. Noyun DB. Sigara içen ve içmeyen generalize agresif periodontitisli hastalarda mine matriks proteinlerinin biyoaktif cam esaslı ve sığır kaynaklı greft materyali ile kombine kullanımının değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul, 2006.
212. Parodi R, Liuzzo G, Patrucci P, Brunel G, Santarelli G, Birardi V, Gasparetto B. Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: A 12 month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 584-595, 2000.
213. Kalpidis CDR, Ruben MP. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: A literature review. *J Periodontol*, 73: 1360-1376, 2002.
214. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent*, 20: 127-139, 2000.
215. Weibrich G, Kleis WKG, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The Harvest Smart PReP™ system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit: Comparison of a semiautomatic method with a more complex method for the preparation of platelet concentrates. *Clin Oral Implants Res*, 14: 233-239, 2003.
216. 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.
217. Su CY, Chiang CC, Lai WF, Lin KW, Burnouf T. Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor-1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion*, 44: 945, 2004.
218. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*, 24: 693-696, 1997.

219. Yılmaz S, Kuru B, Altuna-Kırac E. Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol*, 30: 197-206, 2003.
220. Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*, 71: 1715-1721, 2000.
221. Blomlöf J, Blomlöf L, Lindskog S. Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis-affected root surfaces. *J Clin Periodontol*, 24: 534-537, 1997.
222. Blomlöf J, Lindskog S. Root surface texture and early cell and tissue colonization after different etching modalities. *Eur J Oral Sci*, 103: 17-24, 1995.
223. Blomlöf J. Root cementum appearance in healthy monkeys and periodontitis-prone patients after different etching modalities. *J Clin Periodontol*, 23: 12-18, 1996.
224. Blomlöf JPS, Blomlöf LB, Lindskog SF. Smear layer formed by different root planing modalities and its removal by an ethylenediaminetetraacetic acid gel preparation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17: 242-249, 1997.
225. Blomlöf J, Jansson L, Blomlöf L, Lindskog S. Longtime etching at low pH jeopardizes periodontal healing. *J Clin Periodontol*, 22: 459-463, 1995.
226. Sculean A, Berakdar M, Willershausen B, Arweiler NB, Becker J, Schwarz F. Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with enamel matrix protein. *J Periodontol*, 77: 1167-1172, 2006.
227. Rasperini G, Ricci G, Silvestri M. Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. *Int J Periodont Rest Dent*, 19: 579-587, 1999.
228. 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.
229. Sculean A, Ausschill TM, Donos N, Brex M, Arweiler NB. Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol*, 28: 1074-1078, 2001.
230. Spahr A, Lyngstaads SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the enamel matrix derivative (Emdogain) on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*, 29: 62-72, 2002.

231. Darveau RP, Taner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000, 14: 12-32, 1997.
232. Kornman KS. Microbiology and the etiology of periodontal diseases. Ed: Wilson TG Jr, Kornman KS. *Fundamentals of Periodontics*. ss 47-57, Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996.
233. Listgarten MA. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 15: 485-487, 1988.
234. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. Periodontal regeneration of intrabony defects. V. Effects of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*, 21: 606-610, 1994.
235. Newman MG, McGuire J. Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 15: 116-127, 1995.
236. Cortellini P, Pini GP, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*, 64: 254-260, 1993.
237. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *J Periodontol*, 66: 495-505, 1995.
238. Froum SJ, Coran M, Thaller B, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Periodontal healing following open debridement flap procedures. I. Clinical assessment of soft tissue and osseous repair. *J Periodontol*, 53: 8-14, 1982.
239. 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.
240. Jepsen S, Topoll H, Rengers H, Heinz B, Teich M, Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervoe-Storm PM. Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 35: 420-428, 2008.
241. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 71: 1110-1116, 2000.
242. 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.

243. Kuru B, Yılmaz S, Argin K, Noyan Ü. Enamel matrix protein derivative alone or combination with bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin Oral Investig*, 10: 227-234, 2006.
244. 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 Periodont*, 73: 423-432, 2002.
245. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 73: 401-408, 2002.
246. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22: 259-267, 2002.
247. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 72: 583-589, 2001.
248. Harris RJ, Harris LE, Harris CR, Harris AJ. Clinical evaluation of a combined regenerative technique with enamel matrix derivative, bone grafts, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27: 171-179, 2007.
249. Ben-Yehouda A, Machtei EE. Sounding depth measurements: A method for evaluating various surgical techniques. *J Periodontol*, 62: 565-569, 1991.
250. Greenberg J, Laster L, Listgarden MA. Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. *J Periodontol*, 47: 514-517, 1976.

9. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi Hasan Ali Yücel İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Özel İtalyan 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.