



T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA VE SIĞIR KAYNAKLI
KEMİK GREFTİ KOMBİNASYONU İLE TEK BAŞINA SIĞIR
KAYNAKLI KEMİK GREFTİ UYGULAMALARININ KLİNİK
VE RADYOGRAFİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. CEREN ULUOCAK
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL - 2011

I. TEŞEKKÜR

Çağdaş bir hastane ortamında modern ve geniş imkanlar sunarak eğitimime büyük katkı sağlayan Sayın Dekanımız **Prof. Dr. Türker Sandallı**'ya,

Tüm doktora eğitimim boyunca yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın ortaya çıkmasında ve hazırlanmasında büyük katkıları olan, bana periodontolojiyi öğreten ve bilimsel kişiliğinin yanı sıra hayata dair tecrübeleriyle de örnek olan değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Selçuk YILMAZ**'a ,

Bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, tecrübelerini disiplin ve mükemmeliyetçilikle birleştirip aktaran, doktora eğitimim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim ve üzerimde büyük emekleri olan Sayın Hocam **Prof. Dr. Bahar KURU**'ya;

Doktora eğitimim boyunca engin klinik bilgisini sabır ve içtenlikle paylaşan, benden yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, meslek ve hayat tecrübesini benimle paylaşan ve bana çok şey öğreten Sayın Hocam **Prof. Dr. Ülkü NOYAN**'a,

Doktora eğitimim boyunca hem bilimsel hem de manevi katkılarıyla bana güç veren, bilgilerini benimle paylaşan, bana içtenlikle yardım elini uzatan, tez çalışmamın her aşamasında büyük katkıları olan, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın **Yrd. Doç. Dr. Gökser ÇAKAR GÜRLÜMAN**'a,

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

Doktora eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen Sayın **Yrd. Doç. Dr. Hare GÜRSOY MERT** ve Sayın **Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN**'a;

Mutluluğumu paylaştıkça büyüten, hüznümü paylaştıkça azaltan sevgili dostlarım **Dt. Serpil Melek ALTAN KÖRAN**, **Dr. Nazlı MENEMENCİOğLU**, **Dt. Ogül Leman TUNAR**, **Dr. Müge TİRALİ TÜRKKAN** ve öğretim görevlisi **Dr. Ebru ÖZKAN** 'a;

Tez çalışmam sırasında, operasyon ve laboratuvar işlemlerinde yardımlarını esirgemeyen, benzer tez çalışmaları yürüttüğüm arkadaşlarım **Dt. Can YENİGÜN** ve **Dt. Güçlü ARMUTÇU**'ya;

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

Beklenmedik bir anda hayatıma giren, yaşamımın anlamına anlam katan, varlığıyla bana güç veren, sevgi ve desteğini her konuda ve her zaman hissettiğim sevgili nişanlım **Berkay KARDEŞ**'e;

Hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini hissettiğim, üzerimde çok emeği olan sevgili anneannem **Güzide BÜYÜKÇAYLI** ve sevgili teyzem **Fügen YILDIRIM**'a;

Beni yıldızlardan izleyen destekçilerim, sevgili dedelerim **Rüştü BÜYÜKÇAYLI**, **Fazıl ULUOCAK** ve sevgili babaannem **Fehime ULUOCAK**'a;

Beni bugünlere getirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi, şefkat, güven ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hayatımın vazgeçilmezleri canım annem **Füsun ULUOCAK** ve canım babam **Yavuz ULUOCAK**'a;

Sonsuz teşekkürler...

II. İÇİNDEKİLER

I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	III
III. Kısaltmalar ve Simgeler	V
1. Özet	1
2. <i>Summary</i>	2
3. Giriş ve Amaç	3
4. Genel Bilgiler	6
4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon	6
4.2. Periodontal Rejenerasyonda Kemik Greftleri ve Etki Mekanizmaları	8
4.3. Trombositler ve Büyüme Faktörleri	18
4.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP) ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	22
4.5. TZP Elde Edilmesinde Kullanılan Sistemler	31
4.6. TZP ile Yapılan Hayvan Çalışmaları	32
4.7. TZP ve Kombinasyonlarının Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	37
5. Gereç ve Yöntem	51
5.1. Hasta ve Defekt Seçimi	51
5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	52
5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı	53
5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	54
5.4.1. Plak İndeksi	55
5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	55
5.4.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	56
5.4.4. Sondalama Derinliği	56
5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	56
5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi	56
5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	60
5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü	61
5.7. Test Materyali	62

5.7.1.	TZP'nin Hazırlanması	63
5.8.	Operasyon Yöntemi	64
5.9.	Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü	65
5.10.	Operasyon Sonrası Bakım	65
5.11.	Verilerin Değerlendirilmesi	66
5.12.	İstatistiksel Analiz	67
6.	Bulgular	68
6.1.	Demografik Bulgular / Defekt Tipleri ve Dağılımları	68
6.2.	Klinik Bulgular	69
6.2.1.	Plak İndeksi	70
6.2.2.	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	71
6.2.3.	Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	71
6.2.4.	Sondalama Derinliği	72
6.2.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	73
6.2.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	74
6.2.7.	Radyografik Kemik Seviyesi	75
7.	Tartışma ve Sonuç	83
8.	Kaynaklar	103
9.	Özgeçmiş	120

III. KISALTMALAR ve SİMGELER

AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>
AK	Ataşman kazancı
DDKKA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DEDN	Defektin en derin noktası
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKM	Doğal kemik minerali
DOKİ	Dişeti oluşu kanama indeksi
EBF	Epidermal büyüme faktörü
EMD	<i>Enamel matrix derivative</i> (Mine matriks proteini)
FBF	Fibroblast benzeri büyüme faktörü
FBF-b	Bazik fibroblast benzeri büyüme faktörü
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HA	Hidroksiapatit
IBF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İKP	İnsandan kültüre edilen periost
KD	Kemik dolumu
KİDD	Kemik içi defekt derinliği
KK	Kemik kazancı
KM	Kollagen membran
KMP	Kemik morfogenetik proteini
MA	Mineralize allogreft
PBF	Polipeptit büyüme faktörü
PCCS	<i>Platelet Concentration Collection System</i>
Pİ	Plak indeksi
Rad KS	Radyografik kemik seviyesi
RAS	Rölatif ataşman seviyesi
RDKS	Rölatif dişeti kenarı konum seviyesi
RKS	Rölatif kemik seviyesi
SD	Sondalama derinliği
SKKG	Sığır kaynaklı kemik grefti

TFP	Trombositten fakir plazma
TGF- α	<i>Transforming growth factor-alfa</i> (transforme edici büyüme faktörü-alfa)
TGF-β	<i>Transforming growth factor-beta</i> (transforme edici büyüme faktörü-beta)
TKAF	Trombosit kaynaklı anjiojenik faktör
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
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 ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde trombositten zengin plazma (TZP) ve sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonu ile tek başına SKKG uygulamalarının klinik ve radyografik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza, yaş ortalaması 44.8 ± 9.64 olan 20 ileri kronik periodontitis hastasındaki 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı toplam 107 kemik içi defekt dahil edildi. Başlangıç tedavisinden sonra sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektler tedavi edildi. Defektlerden 55 tanesi TZP+SKKG (1. grup) ile tedavi edilirken, 52 tanesi SKKG (2. grup) ile tedavi edildi. Operasyondan önce ve 12 ay sonra, plak ve dişeti oluğu kanama indeksleri, rölatif dişeti kenarı konum seviyesi, SD, rölatif ataşman ve kemik seviyeleri ile radyografik kemik seviyesi ölçümleri yapıldı.

Bütün vakalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşti. Operasyondan sonraki 12. ayda her iki grupta da klinik ve radyografik parametrelerde başlangıca göre ileri derecede anlamlı iyileşme tespit edilirken ($p < 0.001$), incelenen tüm bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Defektin en derin noktası göz önüne alındığında, 1. ve 2. gruplarda sırasıyla, 3.67 ± 0.97 mm ve 3.55 ± 0.97 mm SD azalması, 2.38 ± 0.86 mm ve 2.26 ± 0.88 mm ataşman kazancı, 1.29 ± 0.85 mm ve 1.30 ± 0.63 mm dişeti çekilmesi ile 2.14 ± 0.82 mm ve 2.02 ± 0.82 mm klinik ve 2.09 ± 0.84 mm ve 2.00 ± 0.50 mm radyografik kemik kazancı saptandı.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, hem TZP+SKKG kombinasyonunun, hem de tek başına SKKG uygulamasının, ileri kronik periodontitisli hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerde, 12. ayda anlamlı klinik ve radyografik iyileşme sağladığını, ancak gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmadığını göstermektedir.

2. SUMMARY

Clinical and Radiographic Comparison of Platelet-Rich Plasma Combined with Bovine Derived Xenograft versus Bovine Derived Xenograft Alone

The aim of the present study was to compare the clinical and radiographic effectiveness of a procedure based on a combination of platelet rich plasma (PRP) and bovine derived xenograft (BDX) versus BDX application in the treatment of intrabony periodontal defects of advanced chronic periodontitis patients.

Twenty advanced chronic periodontitis patients with the mean age of 44.8 ± 9.64 who had radiographic intrabony defects with an associated probing depth (PD) of ≥ 5 mm and an intrabony component of ≥ 3 mm were included in the present study. A total of 107 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 and 2 wall defects were treated. While 55 of these defects were surgically treated with PRP+BDX (1st group), 52 ones were treated with BDX alone (2nd group). Prior to and 12 months after surgery, plaque and sulcus bleeding indices, PD, marginal recession, relative attachment, probing bone and radiographic bone levels were recorded.

Healing was uneventful in all cases. At 12 months postoperative, while both treatment modalities showed improved clinical and radiographic parameters as compared to baseline values ($p < 0.001$), no statistically significant differences were found between the two groups ($p > 0.05$). Considering the deepest site of the defects, group 1 and 2 showed a mean PD reduction of 3.67 ± 0.97 mm and 3.55 ± 0.97 mm, attachment gain of 2.38 ± 0.86 mm and 2.26 ± 0.88 mm, recession of 1.29 ± 0.85 mm and 1.30 ± 0.63 mm, clinical bone gain of 2.14 ± 0.82 mm and 2.02 ± 0.82 mm and radiographic bone gain of 2.09 ± 0.84 mm and 2.00 ± 0.50 mm, respectively.

Both treatment groups lead to a significantly favorable clinical and radiographic improvements in intrabony periodontal defects compared to baseline. No statistically significant differences in any of the investigated parameters were observed between the two groups.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmaların neden olduğu, çeşitli derecelerde periodontal ataşman kaybı, kemik yıkımı ve/veya dişeti çekilmesi ile beraber görülen iltihabi hastalıklardır (120). Bu hastalıkların tedavisi patojen mikroorganizmaların neden olduğu dişeti iltihabının ortadan kaldırılmasını, periodontal floranın patojen halden sağlıklı hale dönüştürülmesini, destek periodontal dokuların hastalık öncesi konumda tekrar oluşturulmasını ve hastalığın tekrar oluşmasının önlenmesini içermektedir (1, 83). Periodontal tedavinin esas amacı, fonksiyonel olarak organize olmuş periodontal ligamentin, daha önceden hastalanmış kök yüzeyinde, sement ve yeni alveol kemiği ile birlikte yeniden oluşturulması olarak tanımlanan gerçek rejenerasyonun sağlanmasıdır (9). Son yıllarda periodontal rejenerasyonun sağlanması amacıyla flep operasyonu ile birlikte kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği, biyolojik mediyatörler (*Enamel matrix protein derivative* (EMD) (mine matriks proteini), kemik morfogenetik proteini (KMP), polipeptit büyüme faktörü (PBF) ve trombosit zengin plazma (TZP)) veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.

Periodontal rejenerasyon hücre adezyonu, göçü, çoğalması ve farklılaşması gibi bir dizi biyolojik olay içeren multifaktöryel bir mekanizmadır (62). PBF'ler, lokal veya sistemik olarak hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen proteinler olarak kabul edilirler ve bu özellikleri nedeniyle periodontal rejenerasyonda potansiyel uygulamaya sahiptirler (62). Yara iyileşmesinde yer alan trombositler, PBF'ler için doğal bir kaynak oluştururlar (17). Herhangi bir nedenle dokudaki damar bütünlüğü bozulduğunda kan damar dışına yayılır. Trombositler hemostatik mekanizmayı başlatmak için önce açığa çıkan kollajene yapışır daha sonra granüllerinden adenosin fosfat, serotonin ve tromboksan açığa çıkararak pıhtı oluştururlar. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek fibrin ile daha da güçlenen trombosit tıkaçını meydana getirirler (25, 169). Agregasyon sırasında aktive olan trombositlerin alfa granüllerinden yara bölgesine PBF'ler salınır (62). Temel olarak günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IBF-1), *transforming growth factor-alfa* (TGF- α), *transforming growth factor-beta* (TGF- β), fibroblast benzeri büyüme faktörü (FBF), epidermal büyüme faktörü (EBF), trombosit

kaynaklı anjiojenik faktör (TKAF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF)'dür. Bu PBF'ler farklı yapı, fonksiyon ve özelliklere sahiptir. PBF'lerin *in vitro* olarak yapılan çalışmalarda hücre büyümesi ve farklılaşmasını, yapılan hayvan çalışmalarında ise periodontal rejenerasyonu teşvik ettikleri gösterilmiştir (100, 140). PBF'lerin periodontal rejenerasyon üzerindeki etkilerini inceleyen insan çalışmaları ise sınırlı sayıdadır ve bu konu hala araştırılmaktadır (16, 19, 31, 78, 115, 116).

TZP, hastanın kendi kanından elde edilen ve konsantre plazma içinde, normal kana göre yüksek oranda trombosit içeren, yumuşak ve sert doku iyileşmesinde kullanılan ve yara iyileşme zamanını kısaltan biyolojik bir mediyatördür (7). Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve \geq %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP'nin doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin alfa granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı, yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (25).

Son yıllarda TZP'nin klinik etkinliği, sinüs ve alveol kreti ogmentasyonları, implant uygulamaları, mandibula defektleri, furkasyon ve kemik içi defektleri kapsayan çalışmalarla araştırılmaktadır (13, 19, 20, 21, 32, 40, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 57, 74, 79, 84, 87, 96, 97, 102, 127, 130, 135, 136, 186, 187, 189, 190, 192). Literatürde TZP'nin tek başına uygulandığı çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; TZP'nin akıcı kıvamından dolayı geniş defektlerde stabilizasyon probleminin bulunduğu ve defekt içerisine uygulanan TZP'nin operasyon bölgesinde yeterli süre retansiyonunun sağlanamadığı görülmektedir. Bu nedenle, periodontal kemik içi defektlerde TZP'nin rejeneratif potansiyelini ve etkinliğini arttırmak üzere kemik greftleriyle kombine kullanımları gündeme gelmiştir (19, 20, 46, 47, 48, 49, 73, 96, 102, 127). TZP'nin tek başına ve/veya çeşitli kemik greftleri, YDR ve EMD ile kombinasyonlarının değerlendirildiği bu çalışmalarda özellikle periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin ilave etkisi ile farklı ve tartışmaya açık klinik ve radyografik sonuçlar elde edilmiştir (21, 31, 46, 47, 48, 49, 50, 74, 127, 130). Literatürde TZP ve kombinasyonlarının (TZP+kemik greftleri, TZP+YDR, TZP+YDR+kemik greftleri, TZP+kemik greftleri+EMD) kemik içi periodontal defektlere uygulanması ile ilgili

yapılan çalışmaların sonucunda, TZP'nin ilave kullanımını destekleyen araştırmacıların yanısıra (19, 20, 40, 73, 79, 87, 96, 127, 136, 186, 189, 190) TZP'nin rejenerasyona bir katkısının olmadığını savunan araştırmacıların da (21, 31, 46, 47, 48, 49, 50, 74, 130, 135) bulunduğu gör÷lmektedir. Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan farklılıklar, kombine kullanımda uygulanan materyallerin birbirlerinin etki mekanizmalarını maskeleydiği fikrini öne sürmüş ve TZP'nin rejeneratif kapasitesiyle ilgili net bir sonuca varmak için materyallerin rejenerasyona katkısının ayrı ayrı incelenmesi gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Literatürde, TZP ve sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonu ile tek başına SKKG uygulamalarının karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmada, TZP'nin ilave kullanımının klinik ve radyografik etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (50, 73, 186). Tüm bu sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, literatürde birbiriyle çelişen bulguların bulunmasından yola çıkarak, TZP'nin ilave kullanımının periodontal rejenerasyondaki etkinliği hakkında literatüre katkı sağlamak için çalışmamızda TZP+SKKG ve tek başına SKKG uygulamalarının klinik ve radyografik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, periodontal cep oluşumu, ataşman kaybı, kemik yıkımı ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde diş kayıplarına neden olabilen, diş destek dokularının iltihabi hastalığıdır (120).

Periodontal tedavinin amacı, patojen mikroorganizmaların neden olduğu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, hastalığın oluşmasına neden olan ve tedavi sonrası prognozu etkileyen cep derinliklerinin azaltılması, hastalık sonucu kaybedilen destek periodontal dokuların hastalık öncesi konumunda yeniden oluşturulması ve böylece hastanın doğal dişlerini sağlıklı ve fonksiyonel olarak kullanmasının sağlanmasıdır (1, 27, 83). Bu amaçla öncelikle periodontal hastalık sonucu bozulan alveol kemik morfolojisini düzeltmek ve dişeti dokularıyla tekrar uyumlu hale getirmek için rezektif cerrahi teknikler kullanılmıştır. Rezektif kemik cerrahisi, periodontal cebi elimine etmek amacıyla cebin kemik duvarlarını ve kemikte meydana gelmiş düzensizlikleri ortadan kaldırmak için kemiği cerrahi sırasında bulunduğu seviyede veya bunun daha apikalinde yeniden şekillendirmeyi amaçlar (156). Bu teknikler, cep eliminasyonu sonucu enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlasa da, özellikle ön bölgelerde estetik problemlerin oluşmasına ve tedavi sonrası ağız hijyeni iyi olmadığı takdirde, rezidüel ceplerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (1, 83). Histolojik olarak incelendiğinde ise, epitelyal dokuların mezenkimal hücrelerden daha hızlı çoğalması ve farklılaşması sonucu, kök yüzeyi ve alveol kemiği arasında yeni bağ dokusu ataşmanı oluşumunun engellendiği ve iyileşmenin uzun bağlantı epiteliyle gerçekleştiği görülmüştür (1, 83, 99, 123). Rejeneratif periodontal tedavi sonucunda elde edilen iyileşme modelinde istenilen, doğru hücre popülasyonu ve organizasyonu, periodontal ataşmanı meydana getiren yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin oluşturulması ve sert ve yumuşak dokular arasındaki uyumun yeniden sağlanmasıdır (1, 55). Gerçek periodontal rejenerasyon için farklılaşmamış mezenkimal hücrelerinin osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşmesi, fonksiyonel epitelyal ataşmanın oluşması, yeni bağ dokusu fibrillerinin kök yüzeyine yapışması, kök yüzeyinde sementin oluşması ve

alveol kemiği yüksekliğinin yeniden yapılanması gerekmektedir (9, 60, 64, 83, 184). Bu amaç doğrultusunda, yıllar içinde birçok rejeneratif yöntemle başvurulmuştur. Bu yöntemler, tarihsel gelişimleri göz önüne alınarak şöyle sıralanabilirler:

- Kemik greftlerinin (otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastikler) kullanımı,
- Hücre yönlendirici membranların YDR prensipleri doğrultusunda kullanımı,
- Hücre-hücre ilişkilerini düzenleyen biyolojik mediyatörlerin (EMD, KMP, PBF, TZP) kullanımı,
- Tüm bu materyallerin “kombine teknik” olarak birlikte kullanımı

Rejenerasyon amacıyla ilk kullanılan teknik, hastanın kendisinden elde edilen otojen greftlerin, aynı türden farklı genetik yapıya sahip bireylerden elde edilen allogreftlerin, farklı türlerden elde edilen ksenogreftlerin ve sentetik doldurucu bir malzeme olan alloplastik materyallerin tek başlarına kullanıldığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda sınırlı ataşman kazancı ve radyografik kemik dolumu görülmüş ve yapılan histolojik incelemelerde iyileşmenin uzun bağlantı epitel ile gerçekleştiği gösterilmiştir (1, 9, 99, 110, 117, 134, 138, 170). Genel olarak kemik greftlerinin kullanımını takiben ortalama %60-65 defekt dolumu beklenmesine rağmen çoğunlukla rezidüel defektlerin kaldığı görülmüştür (60). Bu durum araştırmacıları, rejenerasyon sonuçlarını iyileştirmek üzere farklı tekniklere yöneltmiştir.

Melcher (107) 1976 yılında periodontal cerrahi uygulamasını takiben, yara bölgesini dolduran hücrelerin (epitel, bağ dokusu, alveol kemiği ve periodontal membrandan kaynaklanan hücreler), meydana gelecek iyileşmenin niteliğini belirlediğini ileri sürmüştür. 1982 yılında ise Nyman ve ark. (123) epitel ve bağ dokusu hücrelerinin yara bölgesine girmesi engellendiğinde, periodontal dokuların rejenere olabileceğini ifade etmiştir. Operasyon sırasında kaldırılan flep ile kök yüzeyi arasına bariyer membran yerleştirilerek, dişeti ve bağ dokusu hücrelerinin yara bölgesine göçünü önleyen ve rejenerasyon potensiyeline sahip kemik ve periodontal ligament hücrelerinin defekt bölgesinde çoğalmasını sağlayan tekniğe YDR adı verilmektedir (1, 83). Kemik greftlerinin bariyer membranlarla kombine kullanıldığı çalışmalarda başarılı klinik ve

radyografik sonuçlar elde edilmiştir (38, 51, 88, 177). Ancak bu teknik, uygulama zorluğu, dokunun primer kapatılma güçlüğü, yumuşak doku yetersizliğine bağlı membranın açığa çıkması ve yara enfeksiyonu gibi olumsuzluklara sahiptir. Ayrıca kök yüzeyinde oluşan yeni sement dokusunun hücreli sement olması ve dentinden kolaylıkla ayrılabilmesi tekniğin dezavantajı olarak ifade edilmektedir (9, 18, 32, 60, 99). YDR tekniğinin sonucunda oluşan iyileşmenin gerçek rejenerasyon olduğunu gösteren histolojik çalışmaların yetersizliği, vakalar arasındaki klinik sonuçların farklılığı ve az sayıda uzun dönem sonuçların alınmış olması çeşitli soru işaretlerini de beraberinde getirmiştir (18, 82, 99, 177).

4.2. Periodontal Rejenerasyonda Kemik Greftleri ve Etki Mekanizmaları

Periodontal rejenerasyon amacıyla ilk olarak kemik greftleri kemik içi defektlere uygulanarak, rejenerasyon elde edilmeye çalışılmıştır. Kemik greftleri, aynı bireyden (otojen), aynı türe ait farklı bireylerden (allogreft), farklı türlerden (ksenogreft) ya da sentetik (alloplastik) olarak elde edilmektedir (83).

Bu greftler, osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere üç temel kemik oluşumu mekanizmasıyla rejenerasyonda rol oynarlar. Osteogenez, kemiğin oluşması ve gelişmesidir. Osteogenezde, greft içinde bulunan canlı hücreler yeni kemik oluşumunu gerçekleştirir. Yeni kemik rejenerasyonu, greft içerisinde taşınan endosteal osteoblastlar ve kemik iliği kök hücreleri ile meydana gelir. Osteojenik hücreler, yumuşak doku içerisinde kemik oluşumunu teşvik ederken, sert doku içerisinde de daha hızlı kemik oluşumunu aktive ederler (59, 83, 113). Osteoindüksiyon, kemik oluşumunun uyarılmasıdır. Osteoindüksiyonda kemik grefti içerisinde yer alan moleküller komşu hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini sağlayarak yeni kemik oluşumuna yol açarlar. Osteoindüktif greftler kemik rejenerasyonunu arttırmak için kullanılabilirler (59, 83). Osteokondüksiyon, kemik greftinin uygun iskeletsel yapı veya fiziksel matriks oluşturarak osteoblastların ve mezenkimal hücrelerin greft bölgesine tutunabilmesine yardımcı olan fiziksel bir özelliktir. Osteokondüktif greftler, yeni kemik oluşumuna yardım ederler ve mevcut kemikten kemik apozisyonuna izin verirler. Yumuşak dokular içerisine yerleştirildiklerinde kemik oluşumunu uyarmazlar.

Osteokondüktif greft yüzeyde kemik büyümesini teşvik etmek için kemik varlığına ve mezenkimal hücrelere gereksinim duyar (59, 83).

Periodontal kemik defektlerinde kullanılacak ideal bir kemik grefti osteogenezi, sementogenezi ve fonksiyonel periodontal ligament oluşumunu uyarmalı, herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmadan, zaman içinde varolan kemikle birleşerek, olgun kemik oluşturabilmelidir. Doku reaksiyonu göstermemeli, allerjik özellikleri olmamalı ve damarlanmayı bozmamalıdır. Manipülasyonu kolay olmalı, uygulanan biyolojik materyale destek sağlamalı, iyileşme süresince yer değiştirmemelidir. Uygulama sonrası ortodontik hareketleri engellememeli, operasyon sonrası minimal sekel bırakmalıdır. Sonucu tahmin edilebilir olmalı, kolay ve çok miktarda elde edilebilir olmalıdır (2, 113, 144).

Kemik greftleri elde edildikleri kaynaklara göre dört gruba ayrılırlar. Otojen kemik greftleri bireyin kendisinden elde edilen greftlerdir (83). Osteogenezi uyarmaları ve doku reaksiyonu göstermemeleri otojen kemik greftlerinin 'gold standart' kabul edilmelerine neden olmuştur. Osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon aşamalarından geçerek yeni kemiğe dönüşürler (59). Bu tip greftler, hücrelerin invazyonunu ve damarlanmasını sağlayan, defekt bölgesini destekleyen primer tip I kollajen içeren iki komponentten; kortikal kemik ve kansellöz kemik iliğinden oluşur (77, 83, 113). Ekstraoral olarak iliak kemikten, kalvaryumdan, tibiadan ve kaburgalardan; intraoral olarak ise dişsiz bölgelerden, çekim soketinden, tüber bölgesinden, ramus ve retromolar alanlarından elde edilir (83, 113). Ekstraoral olarak elde edilen otojen kemik grefti miktarı, intraoral olarak elde edilenden çok daha fazla olsa da, hastane şartları ve genel anestezi gereksinimi, alınan kemiğin korunma zorluğu, verici alanın morbidite riskinin yüksek oluşu ve kullanım sonrası kök rezorpsiyonunun oluşması intraoral olarak elde edilen otojen kemik greftlerinin tercih edilmesine neden olmuştur (55). İntraoral otojen kemiğin açılal defektlerde kullanımı sonucunda genellikle periodontal rejenerasyon görülse de (83), ikinci bir operasyon alanına ihtiyaç duyulması, yeterli miktarda greftin elde edilme güçlüğü ve hastada operasyon sonrası ağrı görülmesi bu greftlerin kullanımlarını kısıtlamaktadır (55, 83). Otojen kemik

greftlerindeki bu sınırlamalar allogreftler, ksenogreftler ve alloplastikler gibi greft materyallerinin kullanımını gündeme getirmiştir.

Allogreftler aynı türden farklı genetik yapıya sahip bireylerden elde edilen kemik greftleridir (83). Periodontal rejenerasyonda kullanılan allogreftler, steril şartlar altında donörün ölümünden sonraki 12 saat içinde kadavralardan alınan ve doku bankalarında saklanan greft materyalleridir (28). Allogreftlerin en önemli avantajı ikinci ameliyat bölgesine gereksinim duyulmadan istenen miktarda bulunmalarıdır (83). Bu greft tipi dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş ve demineralize dondurulmuş-kurutulmuş olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Partikül, jel ve *putty* olmak üzere üç farklı form halindedirler (77). Günümüzde en sık kullanılan allogreftler, dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA) ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleridir (DDKKA). DKKA mineralize formdadır ve osteokondüktiftir. DDKKA'ya uygulanan demineralizasyon işlemi, mineral fazı ayırır; kemik kollajeninin, bazı büyüme faktörlerinin ve özellikle kemik oluşumunu uyaran ve osteoindüktif kapasiteyi arttıran kemik morfogenetik proteinlerinin açığa çıkmasını sağlar (59). DDKKA'da yeni kemik oluşumu osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon aşamalarını geçerek meydana gelir (83). Allogreftlerin dezavantajı, diğer bir bireyden alındıkları için, alıcının immün cevabını uyarma ve hastalık taşıma riskidir (59). Uygun önlemler ve yeterli laboratuvar işlemleri (solventle dehidratasyon ve ışınlama tekniği) uygulandığında hastalık geçiş riskinin azaldığı bildirilmiştir (59). Kemiğin organik komponenti olan tip I kollajene sahip olmalarına karşın kemik rejenerasyonu için gerekli olan inorganik kalsiyumu üretemezler (77). Allogreftler osteojenik olmadığı için, otojen kemiğe göre kemik oluşumu daha uzun sürer ve elde edilen kemik hacmi daha azdır (59).

Alloplastik greft materyalleri sentetik olarak elde edilen, inorganik ve biyoyumlu materyallerdir (83). Osteokondüktiftirler, kemik onarımı ve büyümesi için iskelet yapı sağlayarak kemik defektlerinin yeniden yapılandırılmasında kullanılırlar (59). Kimyasal yapılarına, fiziksel formuna ve yüzey özelliklerine göre farklı rezorpsiyon özellikleri gösteren bu greftler, seramik ve seramik olmayan, absorbe olan ve olmayan olarak sınıflandırılır (77). Rezorbe olabilen seramikler; β -trikalsiyum fosfat (β -TKF) ve

hidroksiapatit (HA), rezorbe olmayan seramikler; yoğun HA ve poröz HA'dır. Seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller; paris alçısı, seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller ise biyoaktif seramikler ve kalsiyum kaplı polimerlerdir (55, 117). İstenilen miktarda elde edilebilmesi, hastalık taşıma riskinin bulunmaması ve ikinci operasyon bölgesi gerektirmemesi alloplastik greftlerin avantajlarıdır. Ancak 1996'da *American Academy of Periodontology (AAP) World Workshop*'da, sentetik greft materyallerinin öncelikli olarak defekt doldurucu olarak görev yaptıkları, istenilen tedavi rejenerasyon ise farklı materyallerin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (83).

Ksenogreftler, başlıca sığır kemiği ve doğal mercan olmak üzere farklı türlerden elde edilen kemik greftleridir. Farklı işleme teknikleri sayesinde, her iki kaynaktan da biyoyumlu ve yapısal olarak insan kemiğine benzer materyaller üretilmektedir. Bu materyaller, sentetik kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, yapısal bileşenlerinin insan kemiğine daha benzer olduğu görülmüştür (113).

Sığır kaynaklı ksenogreftler, etilen diamin ile 24 saat bekletilip organik komponentlerinden ayrıldıktan sonra (93), doğal kemik mineralinin açığa çıkartılmasıyla elde edilir (113). Geriye kalan inorganik yapı olan kalsiyum matriks sterilize edilerek kullanıma hazır hale getirilir (93). Bu şekilde hazırlanan greftlerin, alıcıda herhangi bir immün reaksiyona neden olma olasılığı (59, 77) ve hastalık taşıma riski (113) yoktur. Son yıllarda Creutzfeldt Jakob hastalığının gündeme gelmesi, ksenogreftlere solvent dehidratasyon ve gama ışınlama tekniklerinin de uygulanmasına neden olmuştur (173). Organik komponentlerinden ayrılmış ve sterilize edilmiş inorganik bölüm, makroporöz ve mikroporöz yapıları kortikal ve kansellöz kemikten oluşan HA bir iskelettir (113). Bu doğal HA yapı, kemik oluşumu için gerekli olan kalsiyumun kaynağıdır (77, 193) ve *remodelling* süresince fiziksel boyutlarını korur (77).

Sığır kaynaklı ksenogreftler, osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif greftlerdir (148, 194). SKKG, poröz yapısı ve insan kemiğine oranla daha fazla mineral komponent içermesi nedeniyle ostokondüktif bir iskelet sağlayarak, varolan kemiğe daha fazla entegre olur (113). Ksenogreftler, kemik onarımı ve büyümesi için iskelet sağladıkları

için kemik defektlerinin rekonstrüksiyonlarında, sinüs ve rezorbe olmuş alveol kreti ogmentasyonunda kullanılırlar (59).

Ksenogreftler tek başına kullanıldığında, defekt kenarlarındaki osteojenik hücrelerin rehberliğinde kemik büyümesi başlar ve greft bölgesine doğru kemik oluşumu meydana gelir. Kemik rejenerasyonunda daha etkili olabilmesi için osteojenik özelliğe sahip otojen kemik ile karıştırıldığında, kemik oluşumu greft içerisinde otojen kemik partiküllerinin olduğu herhangi bir yerden başlayabilir (161). Histolojik olarak bakıldığında, HA yapı ile yeni oluşan kemik arasında herhangi bir fibröz dokuya ya da boşluğa rastlanmamıştır (113).

Ksenogreftler, osteoklastlar tarafından kademeli olarak rezorbe edilirler (113). Ancak bazı çalışmalarda bu rezorpsiyonun oldukça yavaş olduğu belirtilmiştir. Schlegel ve Donath (146) yaptıkları klinik çalışmada mandibuladaki kemik defektlerini %100 SKKG ile doldurmuşlar ve bu işlemde 6 yıl sonra bile greft materyallerinin önemli ölçüde var olduğunu göstermişlerdir. Sartori ve ark. (142) SKKG ile maksiller sinüs ogmentasyonu yapılan bir hastayı 10 yıl boyunca takip etmişlerdir. Rezorpsiyon hızını ikinci yıla kadar aylık %3.55 olarak gözlemlemişlerdir. Bunu takip eden 8 yıl boyunca bu değer düşerek ilk rezorpsiyon hızından 6.12 kat daha yavaş gerçekleşmiş ve %0.58 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi ksenogreftler, diğer greftlerden farklı olarak tamamen rezorbe olmadan etrafında yeni kemik oluşumunu sağlamaktadır.

Ksenogreftlerin periodontal defektlerin rejeneratif tedavisindeki etkisi, 1980'li yılların başından beri araştırılmaktadır. Bu konuda yapılan hayvan çalışmalarının birinde Sonis ve ark. (159), köpeklerde deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerini SKKG uygulanan ve uygulanmayan olarak ikiye ayırılmış, 1., 3., 6. ve 12. aylarda klinik ve histolojik değerlendirmeler yapmıştır. Uygulanan SKKG'nin dokular tarafından iyi tolere edildiği, iltihaba veya allerjik reaksiyona neden olmadığı görülmüştür. Histolojik incelemelerde, SKKG grubunda 1. ayda yeni ataşmanın oluştuğu, 3. ayda SKKG'nin yerini yeni kemiğin aldığı saptanmıştır. 6. ve 12. aylarda ise histolojik olarak gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Klinik incelemede ise SKKG uygulanan ve uygulanmayan gruplarda 12. ayda sırasıyla 1.22 mm ve 0.81 mm sondalama derinliği

(SD) azalması görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar SKKG'nin kolay uygulanabilen bir materyal olduğunu ve yeni kemik oluşumunu uyarabileceği için periodontal tedavide etkili bir biçimde kullanılabileceğini belirtmiştir.

Solventle dehidrate edilen SKKG ve mineralize allogreft (MA)'in rejeneratif potansiyellerinin incelendiği başka bir hayvan çalışmasında Tudor ve ark. (173) deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerini üç gruba ayırmıştır. İlk gruba otojen kemik grefti, ikinci gruba MA ve üçüncü gruba solventle dehidrate edilen SKKG uygulanmıştır. Otojen kemik grefti kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Operasyondan sonra 12. haftada yapılan histolojik incelemede her iki test grubunun da tam kemik dolumu (KD) sağladığı ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mineralizasyon değerlerinin % 5 ile % 10 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar her iki biyomateryalin de benzer rejenerasyon potansiyeline sahip olduğunu belirtmiştir.

Literatür incelendiğinde, SKKG'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde kullanımının değerlendirildiği çok sayıda klinik çalışmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde Gupta ve ark. (70), 30 hastadaki, $SD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği (KİDD) ≥ 3 mm olan 40 kemik içi defektin tedavisi için, test grubuna tek başına SKKG ve kontrol grubuna tek başına flep operasyonu uygulamış, sonuçları operasyondan sonra 3. ve 6. ayda karşılaştırmalı olarak incelemiştir. SD azalması, test grubunda 3. ayda 2.80 mm, 6. ayda 4.05 mm; kontrol grubunda ise sırasıyla 1.75 mm ve 2.65 mm; ataşman kazancı (AK) değerleri, test grubunda 3. ayda 2.80 mm, 6. ayda 4.00 mm; kontrol grubunda ise sırasıyla 1.75 mm ve 2.60 mm olarak bulunmuştur. Test grubunda radyografik kemik kazancı (KK) değerleri, 3. ayda 2.02 mm, 6. ayda 3.27 mm; kontrol grubunda ise sırasıyla 0.82 mm ve 1.17 mm olarak belirtilmiştir. Test grubunda KD değerleri, 3. ayda %37.1, 6. ayda %56.5; kontrol grubunda ise sırasıyla %20.5 ve %28.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, tek başına SKKG kullanımının, flap operasyonuna göre anlamlı derecede daha yüksek SD, AK ve radyografik KK değerleriyle sonuçlandığı, kemik içi defektlerin tedavisinde uygun bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.

Richardson ve ark. (138) tarafından kemik içi defektlerin tedavisinde SKKG kullanımının DDKKA kullanımı ile karşılaştırıldığı çalışmada, 17 hastadaki, $SD \geq 5$ mm ve $KIDD \geq 3$ mm olan 22 periodontal kemik içi defekt değerlendirilmiştir. Defektlerin yarısına SKKG uygulanırken diğer yarısına DDKKA uygulanmıştır. Operasyondan 6 ay sonra klinik ölçümler tekrarlanmış ve *re-entry* uygulanmıştır. SD azalması SKKG kullanılan grupta 3.00 mm, DDKKA kullanılan grupta 2.00 mm olarak bulunmuştur. AK, SKKG grubunda 3.60 mm, DDKKA grubunda ise 2.60 mm olarak saptanmıştır. KD değerleri, gruplarda sırasıyla 3.00 mm (%56) ve 2.40 mm (%47) olarak bildirilmiştir. SKKG grubunda elde edilen SD azalması, AK ve KD miktarları DDKKA grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak her iki materyalin de periodontal rejeneratif tedavide başarıyla kullanılabilceği vurgulanmıştır.

Kemik içi defektlerin tedavisinde SKKG kullanımının sentetik HA kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, Scabbia ve Trombelli (143) 24 hastaya ait $SD \geq 6$ mm ve $KIDD \geq 4$ mm olan 24 kemik içi defektini tedavi etmiştir. Operasyondan 12 ay sonra, SKKG grubunda, 4.40 mm SD azalması, 4.00 mm AK ve 3.10 mm radyografik KK elde edilmiştir. HA grubunda ise bu değerler sırasıyla, 4.20 mm, 2.90 mm ve 2.50 mm olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda her iki materyalin de SD, AK ve radyografik KK değerleri dikkate alındığında kemik içi defektlerin tedavisinde uygulanabileceği ifade edilmiştir.

Camelo ve ark. (22) tarafından yapılan bir çalışmada, ileri periodontitisli hastalarda prognozu kötü 4 dişe ait kemik içi defektlerden başlangıç SD 9 mm ve 10 mm olan defektlere SKKG, 10 mm ve 11 mm olan defektlere ise SKKG ve kollajen membran (KM) kombinasyonu uygulanmış, sonuçlar klinik, radyografik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Operasyondan 6 ve 9 ay sonra klinik ve radyografik ölçümler tekrarlanmış, diş ve çevre kemik blok halinde çıkarılarak biyopsi yapılmıştır. SD azalması, SKKG kullanılan defektlerde, 4.00 mm ve 6.00 mm; SKKG ve KM'nin kombine kullanıldığı defektlerde ise 8.00 mm ve 5.00 mm olarak bulunmuştur. SKKG kullanılan defektlerde, AK değerleri 4.00 mm ve 5.00 mm iken, SKKG ve KM'nin

kombine kullanıldığı defektlerde 7.00 mm ve 4.00 mm olarak belirtilmiştir. Histolojik değerlendirmede, her iki tedavi grubunda da yeni sement, yeni periodontal ligament ve greft partiküllerinin yüzeyinde yeni kemiğin oluştuğu; bu rejeneratif etkinin açığa çıkmış kök yüzeyi boyunca yeni sementi oluşturduğu bildirilmiştir. Buna göre, greft grubundaki 2 defektte yeni sement yüksekliği 5.1 mm ve 5.2 mm, yeni kemik yüksekliği 4.2 mm ve 4.8 mm, kombine gruptaki 2 defektte ise bu değerler sırasıyla 7 mm ve 7.6 mm, 4.5 mm ve 5.3 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda SKKG'nin yeni kemik ve sement oluşturma kapasitesine sahip olduğu, kombine kullanımın ise bu kapasiteyi arttırdığı belirtilmiştir.

Aynı protokolle hazırlanmış Nevins ve ark. (118) tarafından yapılan başka bir çalışmada, operasyondan 9 ay sonra alınan sonuçlara göre, kemik içi defekt derinliği 5 mm ve 7 mm arasında değişen, başlangıç SD 8 mm ve 7 mm olan ve SKKG kullanılan 2 defektte, SD azalması 5 mm ve 6 mm; AK değerleri 5 mm ve 7 mm; başlangıç SD 9 mm ve 10 mm olan SKKG ve KM'nin kombine kullanıldığı 2 defektte ise, SD azalması her iki defektte de 6 mm; AK değerleri 6 mm ve 3 mm olarak belirtilmiştir. Greft grubundaki 2 defektte, yeni sement yüksekliği 3.4 mm ve 3.7 mm, yeni kemik yüksekliği 4.1 mm ve 3.1 mm, kombine gruptaki 2 defektte ise bu değerler sırasıyla 2.2 mm ve 1.9 mm, 3.0 mm ve 3.1 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda her iki tedavi yönteminin, yeni kemik ve sement oluşturmada artış sağladığı, histolojik incelemede ise her iki grupta da yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiği oluşumu gözlemlendiği belirtilmiştir.

Bir diğer çalışmada Hartman ve ark. (75), 4 hastada 12 kemik içi defektin tedavisinde tek başına SKKG kullanımını, SKKG ve KM kombinasyonu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirmiş, sonuçlar klinik ve histolojik olarak incelenmiştir. Operasyondan 6 ay sonraki klinik incelemelerde, greft grubunda ortalama 6.8 mm SD azalması ve 5.3 mm AK; kombine grupta ise 4.3 mm SD azalması ve 2.3 mm AK değerleri bildirilmiştir. Histolojik incelemede ise uygulama hatalarına bağlı olarak 4 defekt çalışma dışında bırakılmış, dahil edilen 8 defektten ikisinin periodontal rejenerasyon, ikisinin yeni ataşman oluşumuyla ve dördünün ise uzun bağlantı epiteliyle iyileştiği belirtilmiştir. Periodontal rejenerasyonla iyileşmenin görüldüğü defektlerin ikisi de greft grubuna

aittir, elde edilen kemik miktarları ise 2.65 mm ve 2.02 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda, tek başına SKKG kullanımının, SD azalması, AK ve rejenerasyon oluşumunda anlamlı etki sağladığı ve kombine kullanımın iyileşme üzerinde ilave bir katkısının olmadığı vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde SKKG'nin kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiği görülmektedir (22, 70, 75, 118, 138, 143, 159, 173).

Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte periodontal rejenerasyonun biyolojik yönü daha anlaşılır hale gelmiş, birçok yeni materyal keşfedilmiş ve yeni teknikler ortaya çıkmıştır. Tüm bu gelişmelerin ışığında, doku mühendisliği yaklaşımları anlam kazanmış ve periodontolojideki yerini almıştır.

Doku mühendisliği, gelişmiş yöntemleri ve bu yöntemlerle üretilen biomateryalleri kullanarak, hasara uğramış ya da kaybedilmiş dokuların yerine, yeni ve fonksiyonel dokuları inşa etmeyi amaçlayan, hücre biyolojisine, gelişimsel ve moleküler biyolojiye dayanan biyomedikal bir bilim ve araştırma alanıdır. Bir dokunun yeniden inşa edilebilmesi için uygun düzeyde ve düzenli sinyallere, yeterli sayıda progenitör hücrelere, uygun bir ekstraselüler matriks veya taşıyıcı bir iskeleye ve yeterli kan desteğine ihtiyaç vardır (157). Doku mühendisliğindeki başarı 3 temel faktöre dayanır. Bunlar, yeni dokuyu oluşturacak olan uygun hücreler, hücreleri bir arada tutacak olan matriks veya yer tutucu görevini üstlenecek olan bir biyomateryal ve oluşacak doku çeşidini hücrelere bildirecek olan biyolojik sinyal molekülleridir. Bu 3 faktörün birbirleriyle olan ilişkileri oluşacak dokunun kalite ve kantitesini etkiler (9, 157). Geçmişten günümüze, rejenerasyon başlığı altında hedeflenmiş olan sementogenez, osteogenez ve periodontal ligament fibrillerinin oluşturulması, periodontoloji alanındaki doku mühendisliğinin de hedefi haline gelmiş ve bu konuda önemli gelişmelere imza atılmıştır. Bu amaç doğrultusunda kemik ve kemik benzeri materyallerin osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerinden yararlanılmasının (55, 59, 83, 113, 138, 143) ve defekt bölgesinde hücre yönlendirici membranların YDR prensipleri doğrultusunda kullanılmasının (22, 38, 51, 75, 88, 118, 166, 177) yanında, biyolojik

mediyatörlerin genel etki mekanizmalarına dayanan hücre-hücre ilişkilerinin düzenlendiği (TZP, KMP) (16, 19, 44, 46, 47, 73, 79, 96, 127, 130, 185, 189) ve dış oluşumunun taklit edildiği tekniklerin (EMD) uygulanmasına başlanmıştır (49, 149, 150, 151, 171, 178, 188).

Biyoaktif ajan ve rejenerasyonu uyaran ekstraselüler matriks proteini olan EMD, içerdiği proteinler sayesinde hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayıp, matriks sentezini düzenleyerek, kök morfogenezi sırasında yeni sement ve destek dokuların oluşumunu taklit eder (149, 152, 172, 178). Literatür incelendiğinde, EMD'nin tek başına veya kemik greftleri ile beraber kullanıldığında, başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar verdiğini bildiren çok sayıda araştırma olmasına karşın (149, 150, 151, 152), materyalin jel yapısı nedeniyle yer tutucu özelliğinin olmamasından dolayı flebin çökmesinin ve defekt boşluğunun korunamamasının dokunun rejeneratif kapasitesini kısıtlayabileceği ve bu nedenle materyalin tek başına geniş kemik içi defektlerde kullanımının problem oluşturabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (139, 145, 176).

Bir diğer biyoaktif ajan olan KMP, osteoblast öncü hücreleri ve farklılaşmamış mezenkimal hücreler üzerinde mitojenik etki gösteren ve ekstraselüler matriks tip IV kollajeni bağlarken aynı zamanda monositler ve mezenkimal hücreler için kemoatraktan olarak da görev yapan, TGF- β ailesinin bir üyesidir (172). Günümüze kadar yapılan *in vitro* çalışmalarda, KMP uygulanan periodontal defektlerde alveol kemiği ve periodontal ligament oluşumunun meydana geldiği bildirilmiştir (90, 153, 185). KMP-3'ün (*osteogenin*) saflaştırılmış sığır kollajeni ve DDKKA ile periodontal kemik içi defektlerde kullanımının incelendiği tek *in vivo* çalışmada, histolojik analiz ve operasyondan 6 ay sonraki *re-entry* sonuçları DDKKA ve KMP-3 kombinasyonunun anlamlı derecede yeni atışman oluşturduğunu göstermiştir (16). Ancak bu çalışmada KMP-3'ün lokal veya sistemik yan etkileri araştırılmamıştır. KMP'lerin kemik içi veya furkasyon defektlerinin tedavisindeki ilave klinik etkinliğini değerlendiren randomize klinik çalışmalar ise mevcut değildir (172).

Periodontal rejenerasyondaki etkinliği ve güvenirliği günümüzde hala araştırılmakta olan bir diğer biyolojik mediatör ise PBF'dir (19). Bilinen tüm PBF'ler içinde sadece TKBF, elde edilen AK ve KD ile periodontal rejenerasyon üzerinde tatmin edici bir etki göstermiştir (78, 116). Son yıllarda, hastanın kendi kanından elde edilen trombosit konsantrasyonunun PBF kaynağı olarak kullanılabilceği düşüncesi gündeme gelmiştir.

4.3. Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Trombositler; ncl megakaryositlerin fragmentasyonundan oluşan küçük, düzensiz şekilli, ekirdeksiz hücrelerdir. Boyutları 2-4 µm ve total kan değerleri 150000-400000 µl'dir. Ortalama ömürleri 7 ila 10 gündür (7, 17). Trombositler, hemostaz, anjiogenez, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunda önemli rolleri olan doğal PBF kaynaklarıdır (17, 31, 54, 66).

Kompleks bir mekanizma olan yara iyileşmesi, birbiri içine geçmiş 4 basamaktan; hemostaz, iltihap, proliferasyon ve *remodelling*den oluşur (54). İlk basamak olan hemostaz, pıhtı oluşumunu, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu içerir. Herhangi bir nedenle dokudaki damar bütünlüğü bozulduğunda kan damar dışına yayılır ve trombositler açığa çıkan kollajene yapışarak, adenozin fosfat, serotonin ve tromboksan içeren granüller açığa çıkarır. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatır. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek fibrin ile daha da güçlenen trombosit tıkcacını oluşturur (25, 169). Trombositler agregasyon sırasında trombin, kalsiyum klorit, kollajen veya adenozin 5c-difosfat varlığıyla aktive olur (17). Aktive olmuş trombositlerin alfa granüllerinden yara bölgesine PBF'ler salınır. Kemik ve sement tarafından da yara bölgesine PBF'ler salınabilir (62).

PBF'ler, hücrelerin büyümesini, doku oluşturacak kadar çoğalmasını, farklılaşmasını ve fonksiyona girmesini otokrin veya parakrin yolla gerçekleştiren, hem lokal hem de sistemik olarak etki eden proteinlerdir (7, 34, 66). PBF'ler trombosit, endotelial hücre, makrofaj/monosit, kemik veya karaciğer kaynaklı olabilecekleri gibi, rekombinant olarak da elde edilebilirler. Yara iyileşmesinde hücre ilişkilerini düzenleyen, mezenkimal hücreleri uyaran ve biyolojik sinyalleşmede yer alan PBF'ler (7, 19, 73, 79, 96, 116, 127), normal gen regülasyonu ve yara iyileşmesi mekanizmasıyla beraber

hareket ederler (24). PBF'ler, hedef hücrelerin yüzey reseptörleriyle bağlantı kurarak hücre içi sinyalleşmeyi sağlar ve bunun sonucunda rejenerasyon için gerekli olan mRNA'nın ve proteinlerin transkripsiyonunu artırır (169). Periodontal rejenerasyon için sement ve destek alveol kemiği arasında tekrar oluşturulması gereken periodontal ligament fibroblastlarını proliferasyon, migrasyon ve kollajen biyosentezi için uyaran kritik mediyatörlerdir (128). Temel olarak günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; TKBF, IBF-1, TGF- α ve TGF- β , FBF, EBF, TKAF, VEBF'dir. Trombositlerde yer alan PBF'ler farklı yapı, fonksiyon ve özelliklere sahiptir.

TKBF, *in vitro* ve *in vivo* olarak periodonsiyum üzerine etkisi en çok araştırılan büyüme faktörüdür. TKBF, 30000 dalton ağırlığında, dimerik glikoprotein bir yapıdır. A ve B zincirleri olarak adlandırılan disülfid kaplı 2 polipeptit zincirden oluşan bir moleküldür. Homodimer TKBF-AA, TKBF-BB ve heterodimer TKBF-AB olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır (102, 147). Asıl kaynakları trombositlerin alfa granülleri olmasına karşın monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kemik matriksinden de izole edilmişlerdir (102, 128). TKBF, fibroblastlar üzerindeki mitojenik ve kemotaktik etkisi ve endotelial hücre proliferasyonu ile yara iyileşmesini başlatır (7, 32). TKBF'nin, mezenkimal kök hücreleri üzerinde mitojenik, endotelial hücreler üzerine de anjiyojenik etkisi vardır. TKBF, kemik hücresinin çoğalmasını ve kemik kollajen sentezini uyarırken aynı zamanda osteoklastların sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır ve böylelikle kemiğin *remodelling*'ini hızlandırır (81). Ayrıca periodontal ligament fibroblastları için de kemotaktik olan TKBF (105), lipopolisakkaritlerin dişeti fibroblastlarının proliferasyonu üzerindeki inhibe edici özelliğini de azaltmaktadır (18). Tek başına osteojenik özellikler göstermese de, diğer büyüme faktörleri ile birlikte kemik rejenerasyonunu artırabilir (147). TKBF-BB, IBF veya TGF- β ile birlikte kullanıldığında, osteoblastik aktivasyon üzerinde sinerjistik bir etki yaratarak, proliferasyonu arttırdığı (117); tek başına ise ekstrasellüler matriks sentezi ve mezenkimal farklılaşmaya belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (34).

Maymunlarda oluşturulan periodontal lezyonlara uygulanan TKBF ve IBF kombinasyonu sonucu, alveol kemiği yüksekliğinde anlamlı bir artış görülmüş, elde edilen rejenerasyonun plasebo ya da sadece flep uygulanan gruplara göre daha fazla

olduğu belirtilmiştir (140). Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise, sınıf II furkasyon defektlerine bariyer membranla uygulanan TKBF sonucunda anlamlı ataşman ve KD sağlandığı gözlenmiştir (131).

Rekombinant olarak elde edilen TKBF ile yapılmış çok az sayıda insan çalışması vardır. TKBF-BB ve IBF-1'in kombine uygulandığı periodontal kemik içi defektlerde, doza bağlı olarak belirgin kemik rejenerasyonu elde edilmiştir (78). İnsanlarda sınıf II furkasyon defektlerinde recombinant TKBF ve allogreft kombinasyonuyla klinik ve histolojik olarak yeni ataşman oluşturulabildiği bildirilmiştir (23, 115). Periodontal kemik defektlerinin tedavisinde, sentetik greft materyalleriyle birlikte kullanılan TKBF'nin dişeti çekilmesini azalttığı, AK ve KD'yı önemli lde arttırdığı grlmştir (116).

IBF'ler insüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellik gösteren mitojenik büyüme faktörleridir (34). IBF, iki farklı formda bulunan polipeptit yapıda bir moleküldür. IBF-1 ve IBF-2 birbirleri ve insülin ile homoloji gösterir (32). Plasenta, düz kas, kemik ve karaciğerden dokulara sentezlenir. Kemik hücreleri, inaktif formdaki IBF'ler için bir depo teşkil eder (128). Diğer büyüme faktörleri sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken, IBF'lerin birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir (147). Fibroblast kökenli dokuların rejenerasyonunda tetikleyici faktör olarak yer alırlar (34). Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IBF reseptörleri bulunmaktadır (106). IBF-1, periodontal ligament hücreleri için kemotaktiktir ve periodontal ligament kaynaklı fibroblastlar ve kemik sentezi üzerine etkilidir (100). Kemik hücrelerinde bulunan IBF'ler pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de tip I kollajen sentezi ile birlikte osteoblastlara farklılaşmasını uyarır (7, 34). Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ekstraselüler matriks miktarını arttırmış olurlar (34). Osteoblastların ve matriks sentezinin proliferasyonunu uyararak osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin etkilerini olumlu yönde artırır (17). Mezenkimal farklılaşma veya vaskularizasyonda etkileri yoktur (34).

Yapılan araştırmalarda, IBF'nin tek başına hücresel aktiviteyi etkilemediği, TKBF ile kombine kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir (45). IBF ile TKBF'nin kombine kullanıldığı bir çalışmada, periodontal rejenerasyonun gerçekleştiği ve implant yzeyinde kemik oluşumu meydana geldiğini belirtilmiştir (100). Ayrıca rekombinant TKBF-BB ve IBF-1 uygulanan kemik içi defektlerde anlamlı KD görüldüğu de ifade edilmiştir (78).

TGF, - α ve - β olarak sağlıklı ve neoplastik dokulardan izole edilen büyüme faktörüdür. TGF- α tek zincirli bir polipeptit, TGF- β ise disülfid bağlı iki amino asit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir (128). TGF- β , KMP'lerin de dahil olduğu büyüme ve farklılaşma faktörü ailesine aittir (147). TGF- β 'ler, birçok dokunun oluşumu ve gelişmesinde önemli rol oynayan çift yönlü çalışan sitokinlerdir (58). Hücre replikasyonu ve farklılaşması için ana düzenleyici olan TGF- β , hücre büyümesini uyarır ya da engeller (128). TGF- β , trombositlerden, makrofajlardan, kemikten ve pek çok doku tarafından sentezlenebilmektedir (102, 128). Sentezlendikten sonra, parakrin yolla özellikle fibroblast, kemik iliği hücreleri ve preosteoblastlara etki eder. Tüm bu hedef hücrelerin parakrin yolla komşu hücreye etki etmesi için sentezleme özelliğinin yanında, TGF- β otokrin yolla da kendini tetikler (58). TGF- β , genel olarak tüm hücre tiplerinin matris sentezini (169) ve anjiogenezi uyarır (17). Epitelyal hücreler üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir ve bu özelliğiyle rejenerasyona katkı sağlayabileceği düşünölmektedir (126). Osteoblast hücreleri üzerindeki kemotaktik etkisi ve osteoklastları inhibe edici özelliğiyle kemik oluşumunu uyarır ve yeni kemik oluşumunu artırır (17). TGF- β reseptörlerinin rejenere olan periodontal dokularda artış göstermesi sonucu, periodontal tamir ve yara iyileşmesinden sorumlu olduğu düşünölmektedir (7, 132). Kuru ve arkadaşları (94), periodontal cerrahi sonrasında dişeti oluğu sıvısında TGF- β 1 düzeyinin arttığını göstermiş ve bunun periodontal tamir işlemi sırasında tanısal bir *marker* olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

TGF- β sadece hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla test edilmiştir (31). Köpeklerde yapılan bir çalışmada TGF- β 'nin bir miktar alveol kemiği ve sement rejenerasyonu sağladığı (183), diğer bir çalışmada ise kollajen sünger yardımıyla ortama yavaş salınımı sonucu kemik oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir (154).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, TGF- β , β -TKF taşıyıcısıyla sıçan kafatasında oluşturulan kemik defektlerine uygulanmış ve sonuç olarak osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak yeni kemik oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (124). Diğer bir çalışmada ise, topikal uygulanan TGF- β 'nin, dişeti fibroblastlarının çoğalmasını, kan damarlarının oluşumunu ve ekstraselüler matriks moleküllerinin *remodellingini* uyardığı ve böylelikle sıçanlarda flep operasyonunu takiben dişeti yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (125). *In vitro* olarak kemiğin yanına enjekte edildiğinde, yeni kırıkta veya kemik oluşumunu arttırdığı, ancak bir kemik alanının uzağına implante edildiğinde, yeni kemik oluşumunu uyaradığı gösterilmiştir (18). TGF- β 'nin, epitel hücreleri üzerindeki inhibe edici özelliği ve periodontal ligament hücreleri üzerine olan olumlu etkisi düşünüldüğünde periodontal rejenerasyonda sağlanmak istenen seçici hücre çoğalmasını sağlayabildiği çeşitli *in vitro* çalışmalarla da gösterilmiştir (85, 86, 87, 126).

Üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olan TKAF ve VEBF, genel özellikleri itibariyle endotelial hücreler üzerinde anjiogenik etkiye sahiptir ve anjiogenezi uyarır (98). VEBF, endotelial hücrelerin farklılaşması ve bazal membran formasyonunda da görev alır (7). Çetinkaya ve ark. (41) tarafından yapılan çalışmada, VEBF'nin iyileşme ve yıkım aşamalarındaki salınımları incelenmiş ve iyileşme aşamasında sayıca ve çap olarak daha fazla kan damarı ve VEBF üretimi görüldüğü bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi, PBF'lerin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, yüksek konsantrasyonlarda periodontal rejenerasyonda kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

4.4. TZP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

TZP, hastanın kendi kanından elde edilen ve konsantre plazma içinde, normal kana göre yüksek oranda trombosit içeren, yumuşak ve sert doku iyileşmesinde kullanılan ve yara iyileşme zamanını kısaltan biyolojik bir mediyatördür (7). Hastanın kendi kanından elde edildiği için herhangi bir hastalık taşıma ya da immünolojik reaksiyon oluşturma riski yoktur (102, 103). Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri,

%4-5 oranında trombositler ve \geq %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP'nin doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantrasyonunu halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı, yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (25).

TZP'nin içerdiği PBF'lerin, sert dokuda, osteogenitör hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşması sağlayarak, daha sert ve olgun bir kemik oluşmasına yardımcı olduğu; yumuşak doku iyileşmesinde ise yara bölgesine yönlendirdiği yoğun büyüme faktörleriyle, yara yüzeyinin daha güçlü olmasını sağladığı düşünülmektedir (7). PBF'lerin direkt olarak mezankimal kök hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar ve endotel hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanıp, bu hücrelerin proliferasyonu, matriks oluşumu, osteoid formasyonu ve kollajen biyosentezini meydana getirdikleri bildirilmiştir (102, 103). TZP yoluyla elde edilen PBF'lerin periodontal rejenerasyon için sement ve alveol kemiği arasında kuronal yönde tekrar kurulması gereken fonksiyonel periodontal ligamentin oluşumuna da, periodontal ligament fibroblastlarını göç, çoğalma ve kollajen sentezi için uyararak katkı sağladığı düşünülmektedir (116, 124).

TZP ile ilgili çalışmalarda birçok farklı görüş olsa da, TZP'nin iyi bir biyolojik adeziv olduğu görüşü kesinlik kazanmıştır (7). TZP, içeriğindeki büyüme faktörlerine ek olarak hücre göçünü destekleyen adeziv glikoproteinler, bağ dokusu ve kemik matriksi oluşturan ve osteokondüksiyon için hücre adezyonunu gerçekleştiren fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi proteinleri de içermektedir (86, 103, 169). TZP pıhtılaştıktan sonra, içerisindeki yoğun fibrin nedeniyle oluşan yapışık kıvam, kan pıhtısını ve greft materyalini stabilize edip, manipülasyonu kolaylaştırmakta ve operasyon süresini kısaltmaktadır (97, 104). Aynı zamanda kök yüzeyine tutunan TZP, flepten gelen epitel ve bağ dokusu hücrelerinin apikale göçünü önleyerek hücrelerin göçü için uygun bir çatı oluşturarak yara alanının stabilizasyonunu arttırmaktadır (182). Bunun yanı sıra kanayan kapillerlerin yüzeyini sıvayan yapışık kıvam, hemostatik ajan olarak da görev yapmaktadır (97, 104, 169).

Dokuya ulaşabilen büyüme faktörü miktarı, direkt olarak trombosit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır (66). TZP uygulamasıyla bölgedeki trombosit sayısı %338 oranında

arttırılmaktadır (7, 25, 102). Normal kana göre artmış olan trombosit dolayısıyla PBF konsantrasyonu, doğal hücrel cevaba göre çok daha büyük boyutta ve hızlı gerçekleşir. Trombositlerin ömürlerinin 7-10 gün gibi kısa bir süre olması, PBF'lerin etki sürelerini de direkt olarak etkilemektedir. PBF'ler, hücrelerin yara bölgesinde hızlıca artmalarını ve aktive olmalarını sağlarlar (102). Pıhtılaşmanın başlamasıyla, trombositlerden, 10 dakika içinde yaklaşık %95 oranında PBF salınımı gerçekleşir (7, 103). Fibrin ağının oluşumuyla kapanan yaranın ardından, trombositlerden TKBF ve TGF- β salınımı ile kemik rejenerasyonu başlar (102). TKBF, kemik iliğinde mezenkimal hücrelerin mitogenezini ve osteoblastların sayıca artışı uyarır ve endotel hücre mitozuna etki ederek, greft alanında kapillerlerin anjiogenezini başlatır (102, 128). TGF- β ise fibroblast ve öncül osteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını sağlar ve farklılaşarak olgun osteoblastlara dönüşmelerine katkıda bulunur (62, 102). Kan damarları 3. günde greft içine penetre olmaya başlar ve 14-17. günde greft tamamen kapiller ağ ile bütünleşir (102). İyileşme ve kemik rejenerasyonu oluşumu iki mekanizma ile devam eder. Birinci mekanizmada; kemik iliği kök hücrelerinin aktivasyonu ile osteoblastlardan TGF- β salgınır. Daha sık görülen ikinci mekanizmada ise; makrofajlar göç ile bölgeye gelip trombositlerle yer değiştirir ve 3. günden sonra PBF'lerin ana kaynağını oluşturur (62, 102, 128). TKBF'nin etkisi azalarak yerini makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiogenik faktörlere bırakır. Bu büyüme faktörleri TKBF ile aynı özelliklere sahiptir, ancak tek farkları makrofajlar tarafından salınmalarıdır. Kemik iliği hücreleri, otokrin bir etki ile kendi kendilerini uyararak, TGF- β salgılamaya devam eder. 4. haftada damarlanan greft, makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen değişimine son verir. Makrofajlar yara bölgesinden uzaklaşırken, olgunlaşmamış osteoid doku oluşmuştur. Kemik greftinin olgun lameller kemiğe dönüşmesinde ise KMP'ler rol oynamaktadır. Yeni oluşan kemik matriksinden salınan KMP'ler komşu kök hücrelerinin sayıca artarak osteoblastlara farklılaşmasını ve aktif olarak kemik matriksinin sentezini ve mineralizasyonunu sağlar (102,128).

Kawase ve ark. (85) yaptıkları *in vitro* çalışmada, TZP'nin, periodontal ligament ve osteoblast hücre kültürlerinde sentezlenen kollajene etkisini incelemişlerdir. Gönüllü hastalardan elde edilen TZP, deney gününe kadar -20°C'de saklanmıştır. TZP ile tedavi edilen hücreler tip I kollajen ve fibrin için immunositokimyasal olarak boyanmış ve

oluşan kültür ortamının viskozitesi görsel olarak değerlendirilmiştir. TZP hücre içeriğindeki trombin ELISA yöntemiyle; fibrinojen ise *imunodot-blotting* yöntemiyle incelenmiştir. TZP, 24 saat içinde tip-1 kollajenin şeklini değiştirmiş ve sentezlenmesini arttırmıştır. TZP, periodontal ligament ve osteoblastik MG63 hücre kültürlerinin her ikisinde de 30 dakikadan daha kısa sürede yarı katı bir jel şekline dönüşmüştür. Yeni oluşmuş jel şeklindeki TZP materyalinde fibrinojen ve çözülmemiş fibrin tespit edilmiş, her iki kültürde de trombin salınımı olduğu belirtilmiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP'nin, kollajen sentezi üzerinde arttırıcı ve düzenleyici bir etkisi olduğu, bu özelliğinden dolayı periodontal dokulardaki yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkisinin olabileceği bildirilmiştir.

Okuda ve ark. (126) yaptıkları çalışmada, TZP'deki TGF- β ve TKBF konsantrasyonlarının hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik etkilerini *in vitro* olarak incelemişlerdir. TZP, sigara içmeyen, 20 gönüllü hastadan temin edilmiş ve deney süresine kadar -20°C'de saklanmıştır. TZP'deki TGF- β 1 ve TKBF-AB miktarlarını tespit etmek amacıyla ELISA yöntemi kullanılmıştır. TZP'nin biyolojik etkileri osteoblastlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Hücresel mitojenik aktivitenin değerlendirilmesinde hücre sayımı veya 5-bromodeoksiürinin oluşumu kullanılmıştır. Ayrıca alkalen fosfataz salınımı immunositokimyasal olarak tespit edilmiştir. TZP'deki trombosit sayısı, normal plazmadan %238 daha fazla ve içeriğindeki TGF- β ve TKBF değerleri %346 ve %440 daha yüksek olarak bulunmuştur. Trombosit sayısı ile büyüme faktörleri seviyesi arasında anlamlı bir bağlantı olduğu ifade edilmiştir. TZP, osteoblast, fibroblast ve periodontal ligament hücrelerinin DNA sentezini ve hücre bölünmesini uyarırken, alkalen fosfataz değerlerini düşürmüştür ve epitel hücrelerinin bölünmesini baskılamıştır. Çalışmanın sonucunda TZP'de yüksek oranda TGF- β ve TKBF konsantrasyonu tespit edilmiş ve hücreler üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı TZP'nin periodontal rejenerasyonda yararlı olabileceği ifade edilmiştir.

Kawase ve ark. (86) yaptıkları bir diğer çalışmada, TZP'nin bilinen büyüme faktörlerinden TKBF-AB ve TGF- β 1'in insan periodontal ligament hücre kültürlerindeki hücre proliferasyonu, alkalen fosfataz aktivitesi ve kollajen sentezi

üzerindeki etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. Gönüllü bireylerden alınan kan, 2 aşamalı sistem ile santrifüj edilerek TZP, TKBF-AB ve TGF- β 1 elde edilmiştir. Elde edilen TZP, TKBF-AB ve TGF- β 1 saf halde veya kollajen ile kaplanmış peletlere uygulanmıştır. Hücresel DNA sentezi bromodeoksiürinin oluşumu ile değerlendirilmiştir. Alkalen fosfataz aktivitesinin tespitinde ise formalin ile fikse edilmiş hücrelerle beraber p-nitrofenil fosfat kullanılırken; hücresel DNA içeriği için bis-benzimitten yararlanılmıştır. Kollajen sentezinin değerlendirilmesinde özel boya bazlı bir kit kullanılmıştır. Araştırmanın sonucunda, TKBF-AB ve TGF- β 1 gibi TZP'nin de hücre çoğalmasını uyardığı, ancak kollajen kaplı kültürlerde büyüme faktörlerinin değil, sadece TZP'nin mitojenik etkisi olduğu bildirilmiştir. TZP'nin özellikle kollajen kaplı kültürlerde fibrin oluşumunu uyararak, hücresel adezyon ve kollajen sentezini uyardığı ve alkalen fosfat artışının ise sadece TZP'nin uygulandığı alanda olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, TZP içeriğindeki TGF- β 1'in periodontal ligament hücreleri üzerinde önemli bir büyüme faktörü olarak rol aldığını desteklerken, aynı zamanda periodontal ligament hücrelerine etki eden ve alkalen fosfataz aktivitesini arttıran etkinin, sadece TZP içeriğindeki bilinen büyüme faktörlerinden kaynaklanmadığı, bu büyüme faktörleri dışında, TZP'de bulunan fakat henüz tanımlanmamış bir veya birkaç komponentin de bu etkileri yapabileceği görüşünü savunmaktadır.

Annunziata ve ark. (6) TZP'nin periodontal rejenerasyonda yer alan periodontal ligament hücreleri, dişeti fibroblastları ve keratinositlere olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda, TZP'nin periodontal ligament hücrelerinde yer alan alkalen fosfataz ve tip I kollajen seviyeleri üzerindeki etkisine de bakılmıştır. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, TZP'nin her bir hücre grubunu farklı etkilediğini belirterek, periodontal ligament hücrelerinin anlamlı miktarda arttığını, dişeti fibroblastlarının kısıtlı bir artış gösterebildiğini, keratinositlerin azaldığını, alkalen fosfataz ve tip I kollajen seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, TZP kullanımıyla periodontal rejenerasyonda istenen epitel göçünün önlenemediği ve periodontal ligament hücreleri ile osteoblastların seçici olarak oluşumunu sağlayacak bir koordinasyonun sağlanabilme ihtimalinin bulunduğu vurgulanmıştır.

Ferreira ve ark. (53) *in vitro* olarak yaptıkları çalışmada, TZP'nin farklı konsantrasyonlarının osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Sağlıklı bir bireyden kan alındıktan sonra test ve kontrol olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Test grubunda, %50, %25, %12.5 ve %6.125'lik oranda seyreltilmiş olan TZP'ye %10'luk sığır serumu ilave edilirken, kontrol grubuna sığır serumu uygulanmamıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, osteoblast proliferasyonu %50'lik TZP'de en yüksek oranda bulunmuş, sığır serumunun TZP'ye ilavesinin osteoblast proliferasyonuna bir katkısı olmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, elde edilen sonuçlara dayanarak, TZP'nin osteoblast proliferasyonunu arttırdığını ifade etmişlerdir.

Cenni ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, TZP'nin insan dişeti fibroblastları ve trabeküler kemikten elde edilen osteoblastlar üzerine olan etkisini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Sığır trombinini ile aktive edilen TZP konsantrasyonları, hücrelerin bulunduğu kültüre ilave edilmiş ve 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan hemen sonra osteoblastların alkalen fosfataz aktivitesine bakılmış ve ayrıca 21 gün sonra osteoblast kültürlerinde alizarin boyası kullanılarak mineral nodüllerinin oluşumu değerlendirilmiştir. Aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, trombositten fakir plazma (TFP) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, aktive edilmiş trombosit konsantrasyonunda, fibroblast sayısındaki artış ve mineralizasyon, TFP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha fazla bulunmuştur. Ancak aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, osteoblast proliferasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi üzerine TFP'den farklı bir etki göstermemiştir. Araştırmacılar, *in vitro* olarak, hem fibroblast proliferasyonunun hem de osteoblast fonksiyonlarının aktive edilmiş trombosit konsantrasyonundan etkilenmediğini belirtmişlerdir.

El-Sharkawy ve ark. (52), TZP'nin içindeki PBF'lerin miktarı ile TZP'nin monosit kaynaklı sitokin salınımı ve lipoksin A₄ üzerindeki etkilerini *in vitro* olarak araştırmışlardır. Sistemik olarak sağlıklı bireylerden kan alındıktan sonra TKBF-AB, TKBF-BB, TGF-β1, IBF-I, bazik fibroblast benzeri büyüme faktörü (FBF-b), EBF, VEBF, interlökin-12 ve salınan T hücre seviyesi ELISA yöntemiyle değerlendirilirken, periferal kanda bulunan monositler TZP ile veya TZP'siz kültüre edilerek izole

edilmişlerdir. Ayrıca sitokin, kemokin, lipoksin A₄ seviyeleri ve monositlerin kemotaktik göçü analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, TZP içindeki büyüme faktörü sayılarının, normal kan plazması ve TFP'ye göre daha yoğun olduğu belirtilmiştir. TZP'de monosit kemotaktik proteini baskılanırken, normal kana göre lipoksin-A₄ seviyesinde azalma ve monosit kültürlerinde T-hücre salınımında artış gözlenmiştir. Ayrıca, TZP'nin doza bağlı olarak monosit kemotaksisini uyardığı ve monosit migrasyonu üzerine olan etkisinin T-hücreleri tarafından düzenlendiği ifade edilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin PBF'ler için zengin bir kaynak olduğunu, monosit kaynaklı sitokin ve/veya kemokinlerin salınımını arttırarak, enflamasyona karşı doku cevabını kontrol ettiğini ve böylece doku rejenerasyonu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini ifade etmişlerdir.

Han ve ark. (72) farklı TZP konsantrasyonlarında insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasını *in vitro* olarak incelemişlerdir. TZP, gönüllü iki kişiden alınan kanın iki aşamalı santrifüj işleminden geçirilmesiyle elde edilirken, insan periodontal ligament hücreleri sağlıklı premolar dişlerden sağlanmıştır. TZP içindeki TKBF-AB ve TGF, ELİSA yöntemiyle tespit edilmiştir. Aktive edilen TZP ve TKBF-AB+TGF kombinasyonu kültüre edilmiş olan insan periodontal ligament hücreleri üzerine farklı dozlarda eklenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, TZP'nin, TKBF-AB ve TGF için zengin bir kaynak olduğu, periodontal hücre yapışması ve proliferasyonunu uyardığı ve osteoblastik farklılaşmayı sağlayan alkalen fosfataz aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca TZP'nin uyarıcı özelliğinin doza bağlı olduğu ve bu dozun 50-100 ng/ml TGF varlığında oluşabildiği belirtilmiştir. Elde edilen bu bilgilerin ışığında araştırmacılar, TZP'nin periodontal rejenerasyonda önemli bir materyal olabileceğini belirtmişlerdir.

Uggeri ve ark. (175) *in vitro* olarak farklı trombosit konsantrasyonlarının (%100, %33, %11) fonksiyonel osteoblast parametrelerinden proliferasyon, alkalen fosfataz, kollajen sentezi ve kalsiyum depozisyonu üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, %100 ve %33'lük trombosit konsantrasyonunun %10'luk dana serumuna göre hücre proliferasyonunu daha fazla uyardığı ve mineralizasyonun tüm trombosit konsantrasyonlarında meydana gelebildiği belirtilmiştir. 11. günde değerlendirilen

kollajen sentezi ile ilk 7 günü içeren alkalen fosfataz aktivitesinin %33 ve %11'lik trombosit konsantrasyonları tarafından en yüksek seviyede uyarıldıkları bildirilmiştir. Ayrıca 7. günden sonra dekzametazon ve β -gliserofosfat tarafından alkalen fosfataz aktivitesinin arttırıldığı ifade edilmiştir. Araştırmacılar tüm bu sonuçları değerlendirdiğinde, proliferasyonun uyarılmasının trombosit konsantrasyonuna bağlı olduğunu, alkalen fosfataz ve kollajen sentezinin %33 ve %11'lik konsantrasyonlarda en yüksek seviyede gerçekleştiğini, ayrıca trombosit konsantrasyonlarının dekzametazon ve β -gliserofosfat varlığında hücre olgunlaşmasını uyardığını ifade etmişlerdir.

Creeper ve ark. (39), yaptıkları çalışmada, TZP'nin osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşma fonksiyonları üzerindeki etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Sistemik olarak sağlıklı bireylerden alınan kan, 10 dakika boyunca santrifüj edilerek, kırmızı kan hücrelerinin TZP ve TFP'den, 2. santrifüjle ise TZP ve TFP'nin birbirlerinden ayrılması sağlanmıştır. %100, %50, %20 ve %10'luk TZP ve TFP konsantrasyonları, insan osteoblast ve periodontal ligament hücre kültürlerine 30 dakika içinde uygulanmıştır. DNA sentezinin ve proliferasyonun değerlendirilmesi için [³H] timidin oluşumu ve kristal violet boyama kullanılmıştır. Migrasyon, hücrelerin konsantrasyon büyüklüğüne olan cevabıyla değerlendirilirken; farklılaşma *Alizarin* kırmızı boyaması ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, TZP ve TFP'nin osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinin migrasyonu üzerinde uyarıcı etkileri olduğu bildirilmiştir. TZP'nin kısa dönem uygulanmasıyla DNA sentezinin baskılandığı, ancak %50'lik konsantrasyonun uzun dönem uygulanmasıyla DNA sentezinin ve proliferasyonun arttırıldığı ve farklılaşmanın uyarıldığı belirlenmiştir. TFP, hem kısa hem de uzun dönem uygulamalarında, proliferasyon ve farklılaşmayı uyarmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, TZP'nin osteoblast ve periodontal ligament hücre fonksiyonları üzerinde pozitif etki gösterdiği, bu etkinin konsantrasyona bağlı gerçekleştiği ve optimum sonuçların elde edilebilmesi için orta dereceli konsantrasyonun yeterli olduğu tespit edilmiştir.

Pantou ve ark. (129) yaptıkları *in vitro* çalışmada, 3 farklı homolog TZP preperasyonunun, tek başına veya DDKKA kombinasyonu ile kültüre edilen periodontal

hücreler üzerindeki mitojenik etkilerini incelemişlerdir. Periodontal hücre kültürleri, ortodontik nedenle çekilmiş 3 maksiller premoların kökünden elde edilmiştir. Her bir TZP preperasyonu, 10 mg/ml DDKKA kombinasyonu ile birlikte veya tek başına 3 ayrı periodontal hücre sırasına eklenmiştir. Hücreler aynı zamanda kontrol grubu oluşturmak amacıyla, 25mg/ml FBF-b ile de tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, tüm TZP preperasyonları periodontal ligament proliferasyonuna neden olmuş, kontrol grubuna göre daha fazla mitojenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak tek başına veya DDKKA ile kültüre edilen periodontal ligament hücre grupları arasında mitojenik etki bakımından bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda TZP'nin tek başına veya DDKKA ile kombine kullanımının periodontal rejenerasyon için potansiyel bir yaklaşım olabileceğini ancak net bir sonuca ulaşmak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Christgau ve ark. (31), TZP'nin içindeki biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonunu tespit etmek ve bu konsantrasyon miktarlarının, periodontal rejenerasyon sonuçları ile bağlantısını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, her birinde 2 kemik içi defekt bulunan 25 hastada, operasyon öncesinde trombosit aferez tekniği ile laboratuvarında TZP elde edilmiştir. Defektlerin her ikisi de β -TKF ve rezorbe olabilen membran kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Test grubundaki defektlere ayrıca TZP ilavesi yapılmıştır. TZP'de bulunan trombosit sayısı, PBF'ler ve sitokin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Trombosit sayısı veya büyüme faktörü/sitokin seviyeleri ile TZP'ye bağlı potansiyel klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasındaki bağlantı 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP'de bulunan trombosit sayısının venöz kandakinden 7.9 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. TZP'nin içeriğinde TGF- β 1, IBF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEBF ve EBF bulunurken, interlökin-1 β , interlökin-4, -6, -10 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'ya rastlanmamıştır. Yapılan regresyon analizi sonucunda ise trombosit sayısı veya büyüme faktörü seviyeleri ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, TZP'nin yüksek konsantrasyonda TKBF-AB, TKBF-BB, TGF- β 1 ve IBF-1 içerdiğini fakat bu büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin net olmadığını belirtmişlerdir.

İlgili literatür değerlendirildiğinde, tüm *in vitro* çalışmalardaki ortak sonuç, TZP'nin zengin bir PBF kaynağı olduğu ve insan periodontal ligament ve osteoblast hücrelerindeki pozitif etkilerinin periodontal rejenerasyonu destekleyebileceği yönündedir. Konsantrasyon ve içerik olarak yapılan diğer çalışmalarda da TZP'deki trombosit sayısının ve PBF'lerin, venöz kandan 3-7.9 kat daha fazla olduğu (52, 54, 102, 126, 179, 180, 186) gösterilmiştir. Literatürde, TZP içeriğindeki trombosit sayısı ve PBF seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren araştırmaların yanısıra (102, 115), bu 2 parametre arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (31, 54, 179). Çalışmalar incelendiğinde ortaya çıkan farklılıkların, TZP elde edilmesinde kullanılan sistem farklılıklarına bağlı olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (6, 30, 39, 52, 53, 72, 85, 126, 175).

4.5. TZP Eldesinde Kullanılan Sistemler

TZP elde edilmesi için geliştirilen sistemler ilk olarak 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır. O dönemde kullanılan sistemlerin dezavantajı, TZP eldesi için yüksek miktarda hasta kanı gerektirmesidir. Bunun üzerine daha az hasta kanıyla TZP elde edilebilen sistemler geliştirilmiştir. Literatür incelendiğinde, çalışmalarda genel olarak 4 değişik sistemin kullanıldığı görülmüştür. Bu sistemlerden biri olan Tissel sistemi (Baxter Health Corp., Deefield, Illinois) allojenik bir materyalden TFP ve fibrin jeli üretme imkanı sağlar. Bu sistemde kullanılan allojenik materyal nedeniyle hastalık geçiş riski söz konusu olabilmektedir. Ticari olarak mevcut olan diğer iki sistem ise Curasan TZP Kit (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya) ve *Platelet Concentration Collection System*'dir (PCCS) (3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL). PCCS sisteminde sadece TZP elde edilirken, Curasan sisteminde TZP ve TFP birlikte elde edilmektedir. Ancak Curasan sisteminde, fibrinin jelleşmesini aktive etmek için sığır trombini kullanılmaktadır ve bu nedenle tıpkı Tissel sistemindeki gibi hastalık geçiş riski söz konusu olabilmektedir (180). Yapılan bir çalışmada, bu iki sistem karşılaştırıldığında, PCCS sistemi ile daha fazla trombosit, TGF- β ve IBF-1 elde edildiği ancak TKBF-AB konsantrasyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (180). Diğer bir sistem ise çalışmamızda kullandığımız Smart PreP sistemi (Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA) olup bu sistem ile aynı anda TZP, TFP ve otolog

trombin elde etmek mümkündür. Bu sistemde, trombositlerden PBF salınımını aktive eden trombin, direkt olarak hastadan alınan kandan otolog yolla elde edildiği için hastalık geçiş riski de ortadan kaldırılmıştır (46, 87, 169, 186). Ayrıca, Smart PreP kiti yapılacak işleme göre farklı miktarda kan alınmasına imkan sağlayarak, çene-yüz cerrahisinde ve plastik cerrahide kullanılabilecek kadar TZP elde edilmesini mümkün kılar (104). *Food and Drug Administration* (FDA) kurulu sadece benzer protokoller uygulayan ve yüksek konsantrasyonda TZP ve PBF (TKBF, IBF ve TGF) elde edilen PCCS ve Smart PreP sistemlerini onaylamaktadır (7, 17, 104, 180, 181).

Trombosit yoğunluğunun TZP'nin rejenerasyon kapasitesini direkt olarak etkilediği ve doku iyileşmesinin artırılabilmesi için trombosit konsantrasyonunun 1.000.000/ μ l olması gerektiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (17, 95, 102, 169). Farklı sistemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, elde edilen TZP ve PBF miktarlarına bağlı olarak rejeneratif tedavilerin sonuçları da etkilenmektedir (44, 73, 79, 87, 127). Sistemin hazırlanma aşaması, elde edilen trombosit ve PBF konsantrasyonları göz önüne alındığında PCCS ve Smart PreP en başarılı sistemler olarak gösterilmektedir (104).

4.6. TZP ile Yapılan Hayvan Çalışmaları

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

Fuerst ve ark. (56) tarafından yapılan pilot hayvan çalışmasında, 8 domuzun mandibulasının fasiyel yüzeyinde trefin ile 6 mm derinliğinde defektler oluşturulmuştur. Test grubundaki defektlere kollajen+TZP veya sadece kollajen uygulanmış, kontrol grubundaki defektlere ise herhangi bir materyal uygulanmadan bu defektler iyileşmeye bırakılmıştır. Dördüncü ve 8. haftalarda denekler sakrifiye edilerek kesitler alınmış, alınan bu kesitler *Levai-Laczko* boyası ile boyanarak, histolojik olarak yeni oluşan kemik dokusu değerlendirilmiştir. Başlangıç ile 8. hafta arasındaki farklara bakıldığında, kollajen+TZP ile sadece kollajen uygulanan gruplar arasında ve sadece

kollajen uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür. En yüksek KD değerleri sadece kollajen uygulanan grupta görülürken, en az dolum kontrol grubunda tespit edilmiştir. Histolojik olarak kollajen+TZP uygulanan grupta 4. hafta sonunda iltihabi reaksiyon görülmüş ve yeni oluşan kemik etrafında kollajen miktarında azalma olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, kollajenin tek başına kullanımının, kortikal kemik tamirinin erken safhalarını destekleyebileceği, TZP’de bulunan büyüme faktörlerinin ise KD değerlerine anlamlı bir katkısının olmadığı bildirilmiştir.

Pryor ve ark. (137) yaptıkları çalışmada, 30 sıçanın kafatasında 6 mm çapında 2 adet defekt oluşturmuş ve bu defektlere TZP+rezorbe olabilen kollajen sünger veya sadece kollajen sünger uygulamıştır. Standart çalışma protokolü doğrultusunda 4. ve 8. hafta sonunda biyopsi ve radyografileri alınan fareler sakrifiye edilmiş, elde edilen biyopsi ve radyografilerde KD incelenmiştir. Dördüncü haftanın sonunda, her iki grupta da %75 oranında KD tespit edilirken, tam dolumun %12,5 oranında olduğu gözlenmiştir. Sekizinci hafta sonuçlarına bakıldığında ise, TZP ilave edilen defektlerin %50’sinde tam dolum tespit edilirken, %20’sinde tam dolum elde edilememiştir. Araştırmanın sonucunda, TZP uygulanan grupta KD’nin diğer gruba göre daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı ve TZP’nin osteogenez üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ifade edilmiştir.

Aghaloo ve ark. (3) yaptıkları pilot hayvan çalışmasında, 15 tavşanın kafatasında 8 mm çapında 4’er defekt oluşturmuşlardır. Bu defektlere sırasıyla DKKA, DKKA+TZP, DDKKA ve DDKKA+TZP uygulanmıştır. Beşerli gruplara ayrılan tavşanlarda oluşturulan defektlerdeki kemik iyileşmesi, tedavi sonrası 1., 2., ve 4. aylarda tavşanlar sakrifiye edilerek radyografik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Radyografik incelemeler sonucunda, DKKA+TZP uygulanan grupta, sadece DKKA uygulanan gruba göre ve DDKKA+TZP uygulanan grupta sadece DDKKA uygulanan gruba göre artmış kemik yoğunluğu tespit edilmiş fakat bu fark, her iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histomorfometrik sonuçlar değerlendirildiğinde, 1. ve 4. aylarda, DKKA+TZP kullanılan grubunun sadece DKKA kullanılan gruba göre, 1. ve 2. aylarda DDKKA+TZP kullanılan grubunun sadece

DDKKA kullanılan gruba göre daha fazla kemik oluşum alanları gösterdiği belirtilmiş, ancak elde edilen bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular sonucunda 1., 2., ve 4. aylarda TZP'nin DKKA veya DDKKA ile kombine kullanımının kemik oluşumuna radyografik ve histomorfometrik açıdan anlamlı bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir.

Sanchez ve ark. (141) yaptıkları hayvan çalışmasında, peri-implant defektlerin tedavisinde, TZP'nin DDKKA ile kombine kullanımının histomorfometrik olarak etkinliğini incelemişlerdir. Dokuz köpeğin mandibulasına uygulanan 10'ar adet implantın mezial ve distalinde 3 duvarlı 90 adet kemik içi defekt oluşturulmuştur. Oluşturulan defektlere rastgele TZP+DDKKA veya DDKKA uygulanmış veya defekler tedavi edilmeden bırakılmıştır. Birinci, 2. ve 3. ayın sonunda yapılan histomorfometrik değerlendirmede implant yivlerinin içinde ve dışında oluşan kemik alanı ve kemik-implant arasındaki kontakt miktarı yüzde oranı ile hesaplanmıştır. Kemik ve implantın kontakt miktarlarında görülen anlamlı farklılık kombine grupta %33.8, DDKKA uygulanan grupta %28.5 ve tedavi edilmeyen defektlerde %27.9 olarak bulunmuş ancak iyileşme zamanı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ayrıca implant yivlerinin içinde oluşan kemik alanına göre TZP+DDKKA ile tedavi edilen ve tedavi edilmeden bırakılan defektlerin bulunduğu gruplar arasında ortalama %8.3 fark görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, TZP'nin DDKKA ile kombine kullanımının anlamlı bir rejeneratif etki sağladığı bildirilmiştir.

Grageda ve ark. (67) TZP'nin DKKA ile kombine kullanımının etkinliğini, maksiller sinüs augmentasyonu ile değerlendirmişlerdir. On koyunda yapılan sinüs augmentasyonlarında iki tarafa da DKKA uygulanmış ve sadece test grubu olarak seçilen sinüslere TZP ilave edilmiştir. Operasyon öncesinde TZP eldesi için alınan kanın ve elde edilen TZP'nin hematolojik test uygulanarak trombosit sayımı yapılmıştır. Koyunların yarısı 3. ay sonunda, geri kalanı ise 6. ay sonunda sakrifiye edilerek augmentasyon yapılan sinüsler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Üçüncü ve 6. ay sonunda total kemik alanı ve KD yüzdesi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Elde edilen TZP'nin trombosit miktarı, operasyon öncesi alınan kan örneğindeki 2 ila 5 katı fazla çıkmış ancak bu sonuç kemik

kazancıyla ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar elde edilen veriler sonucunda, TZP'nin canlı olmayan greftlerle kombine kullanımının kemik rejenerasyonunu artırıcı bir etkisinin olmadığını vurgulamıştır.

Goto ve ark. (63) yaptıkları hayvan çalışmasında, TZP'nin osteoblastik hücrelerle kombine uygulamasını ve transplantasyon sonrası etkilerini değerlendirmişlerdir. Farelerden elde edilen TZP ve TFP, osteoblast hücreleri ile kombine edilerek oluşturulan kemik defektlerine transplante edilmiştir. Transplantasyon öncesinde TZP'nin TFP'ye göre kemik siyaloprotein mRNA salınımını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca, TZP'nin alkalen fosfataz aktivitesini yükselttiği ve mineralize nodüllerin oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Transplantasyon sonrası TZP ile uygulanan osteoblastik hücrelerde, osteokalsin ve tip-1 kollajen salınımı ve mineralize doku oluşumu gözlenmiştir. Araştırmacılar, kemik defektlerine transplante edilen TZP ve osteoblast kompleksinin, osteoblastik farklılaşma ve kemik oluşumu üzerine anlamlı etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Tamura ve ark. (163) yaptıkları araştırmada, 8 tavşanın kafatasında aynı büyüklükte defektler oluşturmuş, test grubundaki defektlere β -TKF+TZP, kontrol grubundaki defektlere ise β -TKF+venöz kan kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışmaya katılan tavşanlar 3. ayın sonunda sakrifiye edilmiş ve tüm defektler klinik, histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda, her iki grupta da iyileşmenin meydana geldiği fakat gruplar arasında, yeni kemik ve doku miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, β -TKF'nin yeni oluşan mineralize doku bakımından başarılı sonuçlar verdiğini ancak TZP ile kombine kullanımının greft üzerine ilave bir katkı sağlamadığını ifade etmişlerdir.

Torres ve ark. (168) yaptıkları hayvan çalışmasında, 8 tavşanın parietal kemiğinde eşit büyüklükte 2 adet defekt oluşturmuş, bu defektlerin içine 4 mm yüksekliğinde ve 9 mm çapında titanyum kemik bağlayıcı silindir yerleştirmişlerdir. Defektlerden bir tanesine SKKG uygulanırken, diğer defekte TZP uygulanmıştır. Total kanda ve TZP'deki trombosit sayımı hesaplanmıştır. Dördüncü haftanın sonunda tavşanlar sakrifiye edilerek biyopsi alınmıştır. Kemik mineral yoğunluğu, vertikal kemik ogmentasyonu ve

kalan greft hacmini değerlendirmek amacıyla densitometrik, histolojik ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. Hematolojik testler, total kandaki trombosit sayımını ortalama $144.000/\text{mm}^3$ ve TZP'dekini $1.050.000/\text{mm}^3$ olarak gösterirken, densitometrik ve histomorfometrik analizler, ortalama kemik mineral yoğunluklarının ve kemik ogmentasyonunun TZP uygulanan silindirlerde SKKG uygulananlara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu belirlemiştir. Çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, TZP'nin kemik rejenerasyonunda SKKG kadar etkili olmadığı ve SKKG'nin iyi bir osteokondüktif materyal olduğu ifade edilmiştir.

Messori ve ark. (108) yaptıkları hayvan çalışmasında, 32 farenin kafatasında 8 mm çapında defektler oluşturmuşlardır. Kontrol grubundaki defektler, sadece kan pıhtısı ile doldurulurken, test grubundaki defektlere önce 0.35 ml TZP uygulanmış ve üzerleri 0.35 ml TFP ile kaplanarak tedavi edilmiştir. Her iki grupta da, örnek sayısının 8 olduğu iki alt grup oluşturulmuş ve bunlardan birinde denekler işlemden sonraki 4. haftada, diğerinde ise 12. haftada sakrifiye edilmiştir. Sonuçlar histometrik ve histolojik olarak değerlendirilmiş, oluşan yeni kemik miktarı, orjinal defektin toplam alanının yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Ayrıca total kandaki ve hayvanın kendi kanından elde edilen TZP'deki trombosit sayısı değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, tedavi edilen defektlerin hiçbiri tamamen kemik ile rejenere olmamıştır. TZP+TFP'nin birlikte kullanıldığı grupta, işlemden sonraki 4. ve 12. haftada, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kemik oluşumu gözlemlenmiştir. Trombosit sayımı, total kana oranla TZP'de 4 kat artış göstermiş fakat bu sonucun histometrik analizle korele olmadığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda, farelerin kafatasında oluşturulan kritik büyüklükteki defektlere yerleştirilen TZP ve üzerine uygulanan TFP'nin anlamlı oranda kemik iyileşmesini arttırdığı bildirilmiştir.

TZP'nin değerlendirildiği hayvan çalışmalarında, TZP'nin tek başına veya kemik greftleriyle kombine kullanımının rejenerasyon üzerinde başarılı etkileri olduğunu destekleyen çalışmaların yanında ilave bir katkı sağlamadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Farklı sonuçlar, farklı methodlarla elde edilen TZP ve farklı taşıyıcıların kullanılmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu konudaki olumlu sonuçlar ise, araştırmacılara TZP'nin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar yapması için ceraset vermiştir.

4.7. TZP ve Kombinasyonlarının Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

TZP'nin klinik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar, sinüs augmentasyonlarını, implant uygulamalarını, mandibula defektlerini, furkasyon ve kemik içi defektlerini kapsamaktadır. Araştırmacılar, TZP'nin tek başına ve/veya çeşitli kemik greftleri, YDR ve EMD ile kombinasyonlarının değerlendirildiği bu çalışmalarda farklı başarı oranları ve tartışmalı sonuçlar elde etmişlerdir.

Kassolis ve ark. (84) sinüs ve/veya kret augmentasyonunda TZP+DKKA kombinasyonunun etkinliğini, 15 hastadan oluşan vaka serisinde incelemişlerdir. Operasyondan 120-168 gün sonra radyografik, klinik ve histolojik olarak elde edilen sonuçlarda, uygulanan implantların %89'u radyografik ve klinik olarak başarılı bulunmuş ve *re-entry*'nin yapıldığı implant uygulamaları sırasında elde edilen biyopsilerde histolojik olarak greft materyali etrafında osteoid doku ve yeni kemik oluşumu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, sinüs ve kret augmentasyonunun TZP+DKKA ile başarılı bir şekilde gerçekleşebileceği ve implant uygulamaları için yararlı olabileceği ifade edilmiştir.

Galindo-Moreno ve ark. (57) yaptıkları vaka serisinde, sinüs augmentasyonu uyguladıkları 70 hastaya otojen greft+SKKG+TZP kombinasyonunu kullanmışlardır. Sinüs augmentasyonunu takiben immediyat veya gecikmiş olarak 263 implant uygulanmıştır. Protetik yükleme tamamlandıktan 24 ay sonra tüm operasyon bölgeleri klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiştir. Gecikmiş olarak uygulanan 16 implant bölgesinden implant operasyonu sırasında biyopsi alınmıştır. Yapılan incelemede, %34 canlı kemik, %49.6 bağ dokusu ve %16.4 oranında SKKG partikülü tespit edilmiştir. Araştırmacılar, otojen greft, SKKG ve TZP kombinasyonunun sinüs augmentasyonunda başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir.

Marx ve ark. (102) yaptıkları kontrollü klinik çalışmada, mandibulada tümör rezeksiyonu sonucu oluşmuş defektlerin bir kısmına sadece otojen iliak kemik grefti veya TZP ile kombine olarak otojen iliak kemik grefti uygulamışlar ve TZP'nin kemik oluşum miktarına olan etkisini incelemişlerdir. Uygulamadan 6 ay sonra, materyal

yerleştirilen bölgelerden alınan biyopsilerle iyileşme değerlendirilmiştir. Histomorfometrik analizler sonucunda, otojen greftin TZP ile kombine kullanıldığı defektlerde %74.0 oranında kemik oluşumu tespit edilirken, tek başına otojen greft kullanılan defektlerde bu oran %55.1'dir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar, TZP'nin otojen kemik grefti ile kombine kullanıldığında kemik oluşumunu artırıcı bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Lekovic ve ark. (97) TZP+SKKG+YDR kombinasyonunun sınıf-2 furkasyon defektlerinin tedavisindeki etkinliğini değerlendirdikleri klinik çalışmada, 52 adet mandibular sınıf-2 furkasyon defektinin yarısını TZP+SKKG+YDR kombinasyonu (test grubu) ve diğer yarısını ise sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Altıncı ayın sonunda, test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 4.07 mm ve 2.49 mm, AK 3.29 mm ve 2.68 mm, vertikal KK 2.56 mm ve 0.19 mm, horizontal KK 2.28 mm ve 0.08 mm bulunmuştur. İncelenen tüm parametreler sonucunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve bu farkın TZP kullanılan grup lehine olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun mandibular sınıf-2 furkasyon defektlerinde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini ancak her komponentin etkinliğinin ayrı ayrı incelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

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

Papli ve Chen (130), TZP ile YDR uygulamasını karşılaştırdıkları prospektif vaka serisinde, 5 hastada $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 10 adet çift taraflı kombine kemik içi defekti tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce, 8., 26. ve 52. haftalarda SD, AK ve radyografik KK değerlendirilmiştir. 52. haftanın sonunda TZP ile YDR gruplarında sırasıyla SD azalması 3.0 mm ve 3.6 mm, AK 2.2 mm ve 3.0 mm, radyografik KK 3.24 mm ve 2.7 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda klinik iyileşme de değerlendirilmiş, TZP ile tedavi edilen bölgelerde papillerin daha iyi korunduğu, operasyon sonrası ağrının daha az olduğu ve tam yara iyileşmesinin YDR'den 1 hafta

daha kısa zamanda gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar klinik ve radyografik olarak gruplar arasında anlamlı farklar bulunmamasına karşın, TZP'nin manipülasyonunun ve uygulanabilirliğinin daha kolay olduğunu ancak etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için hasta sayısının artırıldığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır.

İlgenli ve ark. (79) yaptıkları çalışmada, 22 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm olan 28 kemik içi defektin 16'sına TZP+DDKKA ve 12'sine yalnızca TZP uygulamış, klinik ve radyografik sonuçları operasyondan önce ve operasyondan 18 ay sonra değerlendirmiştir. Çalışmada ayrıca defekt açısının klinik ve radyografik sonuçlara olan etkisini incelemek amacıyla paralel teknikle çekilmiş periapikaller dijitalize edilip bilgisayarda geometrik standardizasyon sağlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, TZP+DDKKA ve TZP gruplarında yapılan klinik değerlendirmelerde sırasıyla SD azalması 4.6 mm ve 2.1 mm, AK 4.6 mm ve 1.5 mm, radyografik KK 3.8 mm ve 0.6 mm olarak bulunmuştur. Kombine tekniğin kullanıldığı grupta radyografik olarak dar olan defektlerde AK ve SD azalmasının daha fazla olduğu görülmüş ve bu sonuçların defekt açısı ve defekt derinliğiyle korele olduğu tespit edilmiştir. Aynı korelasyona tek başına TZP kullanılan grupta rastlanılmamıştır. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+DDKKA kombinasyonunun, tek başına TZP kullanımına göre daha etkili olduğunu ve kombine kullanımdaki bu başarının TZP'nin matriks artırıcı etkisi ve greftin osteokondüktif yapısının birleşiminden kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

Pradeep ve ark. (136), TZP'nin kemik içi defektlerin tedavisindeki klinik sonuçlarını değerlendirdikleri *split-mouth* dizayn kontrollü çalışmada, 14 hastada bulunan çift taraflı $SD \geq 6$ mm ve $KIDD \geq 4$ mm olan 28 kemik içi defektini TZP+SKKG+Peptit-15 (test grubu) ve tek başına TZP (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan önce ve 9 ay sonra SD, ve AK değerlendirilmiş, ayrıca defekt dolumu ve alveol kemiği yüksekliğindeki değişim bilgisayarlı tomografi ile hesaplanmıştır. Dokuzuncu ayın sonunda yapılan değerlendirmede, test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.5 mm ve 3.5 mm SD azalması, 4.00 mm ve 3.21 mm AK, 2.62 mm ve 1.97 mm KK ve 2.89 mm ve 1.96 mm radyografik KK değerleri saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları dahilinde kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin

SKKG+Peptit-15 ile kombinasyonunun TZP'nin tek başına kullanımına göre daha başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini, ancak daha fazla hasta ve defekt sayısı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

TZP'nin akıcı kıvama sahip ve dolayısıyla manipülasyonu zor bir materyal olması, defekt bölgesini tek başına yeterli süre koruyamaması ve osteoindüktif etkisinin eksikliği TZP ile çeşitli kemik greftlerinin kombine kullanımında daha başarılı sonuçların elde edilmesini amaçlamıştır.

TZP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğinin incelendiği çalışmaların birinde, Czuryzkiewicz-Cyrana ve ark. (40) kronik periodontitis teşhisi konmuş 26 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 3$ mm olan toplam 72 kemik içi defekte TZP+otojen kemik grefti kombinasyonu uygulamışlardır. Tedaviden 12 ay sonra yapılan değerlendirmede, 3.7 mm SD azalması, 3.47 AK ve %9.24 radyografik KK tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre TZP+otojen kemik grefti kombinasyonunun kemik içi defektlerin tedavisinde başarı ile kullanılabileceği ancak KK'ya olan etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir.

Hanna ve ark. (73), kontrollü çalışmalarında, 13 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 2 ve 3 duvarlı toplam 26 kemik içi defekte tek başına SKKG (kontrol grubu) ve TZP+SKKG kombinasyonu (test grubu) uygulamışlardır. Tedavi sonrası 6. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 3.54 mm ve 2.53 mm, AK 3.15 mm ve 2.31 mm olarak belirlenmiş, gruplar arasında test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları içinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin SKKG ile kombinasyonunun SKKG'nin tek başına kullanımına göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Xiang-ying ve ark. (186), 10 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan toplam 17 kemik içi defektin 9 tanesini TZP+SKKG (test grubu) ve diğer 8 defekti sadece SKKG (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan sonra 12. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 4.78 mm ve 3.48 mm, AK 4.52 mm ve 2.85 mm ve KD 4.56 mm (%73) ve 2.88 mm (%47) olarak belirlenmiştir. Çalışmanın

sonuçları değerlendirildiğinde, tüm klinik parametrelerde test grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kazançlar saptanmıştır. Araştırmacılar, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonunun, tek başına SKKG kullanımına oranla daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini fakat hasta sayısının arttırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Döri ve ark. (50) yaptıkları çalışmada, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş 30 hastadaki 15 kemik içi defekti TZP+SKKG kombinasyonu (test grubu), diğer 15 defekti ise tek başına SKKG (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 1 yıl sonra yapılan klinik ölçümlerde, test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 5.2 mm ve 5.3 mm SD azalması, 4.6 mm ve 4.7 mm AK elde edilmiştir. TZP+SKKG ile tedavi edilen vakaların %80'inde ve sadece SKKG ile tedavi edilen vakaların ise %87'sinde AK ≥ 3 mm olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilen verilere dayanarak, kemik içi defektlerin tedavisinde her iki tedavi yaklaşımının da anlamlı SD azalması ve AK sağladığı, ancak TZP kullanımının tek başına SKKG uygulamasının klinik etkinliğini arttırmadığı belirtilmiştir.

Yılmaz ve ark. (189), generalize agresif periodontitis teşhisi konmuş 32 yaşındaki hastaya ait toplam 12 kemik içi defekti TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda 4.8 mm SD azalması, 4.1 mm AK ve 3.9 mm KK tespit edilmiştir. *Re-entry* sonuçlarıyla beraber değerlendirilen klinik ve radyografik ölçümler, TZP+SKKG kombinasyonunun umutsuz prognoza sahip olduğu düşünülen dişlerin bile stabilizasyonunu başlangıca göre önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Elde edilen bulgular sonucunda araştırmacılar, TZP+SKKG kombinasyonunun generalize agresif periodontitis teşhisi konmuş bireylerin periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde alternatif bir materyal olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (190) yaptıkları bir diğer çalışmada, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş 20 hastada bulunan SD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm olan toplam 85 kemik içi defekti TZP+SKKG ile tedavi etmişlerdir. Tedaviden sonraki 1. ve 2. haftalarda erken iyileşme indeksi kullanılarak post-operatif yara iyileşmesi de değerlendirilmiştir. Operasyondan

sonra 12. ayda alınan ölçümler sonucunda 4.78 mm SD azalması, 4.24 mm AK, 3.75 mm KK ve 3.79 mm radyografik KK elde edilmiştir. Tedaviden sonraki 1. haftada değerlendirilen ortalama erken iyileşme indeks değeri 1.78 olarak tespit edilirken; 2. haftada bu değer 1.38'e düşmüştür ve operasyondan 2 hafta sonra tedavi edilen defekt alanlarında %95 oranında primer yara kapanması gözlenmiş olsa da yara alanlarının tamamen iyileşmesi post-operatif 3. haftada gerçekleşmiştir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, derin kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonunun, periodontal rejenerasyonda umut vaat eden bir tedavi yaklaşımı olduğunu belirtmiş ancak TZP ve SKKG'nin etkinliklerinin ayrı olarak incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Yılmaz ve ark. (192) TZP ve TFP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş 20 hastada bulunan SD ≥ 5 mm ve KİDD ≥ 3 mm olan toplam 79 kemik içi defektin 41 tanesini TZP+SKKG kombinasyonu (1.grup) ile tedavi ederken, 38 tanesini TFP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan sonra 12. ayda alınan ölçümler sonucunda 1. ve 2. grupta sırasıyla 3.87 mm ve 3.76 mm SD azalması, 2.51 mm ve 2.81 mm AK, 2.18 mm ve 2.09 mm KK, 2.11 mm ve 2.19 mm radyografik KK tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, tüm klinik parametrelerde her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edilirken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, bu çalışmanın TFP kullanımını klinik ve radyografik olarak inceleyen ilk klinik çalışma olmasından dolayı TZP kullanımının periodontal rejenerasyondaki yeri ile ilgili net bir sonuca varılmaya çalışılan tartışmalara bir ışık tuttuğunu ancak TZP ve TFP kullanımının periodontal rejeneratif tedavideki etkinlikleri hakkında kesin bir sonuca varabilmek için TFP'nin incelendiği daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Piemontese ve ark. (135) yaptıkları kontrollü klinik çalışmada, 60 ileri kronik periodontitis hastasına ait SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 3 mm olan 60 kemik içi defekti iki eşit gruba ayırmış ve gruplardan birini TZP+DDKKA (test grubu), diğer gruptaki defektleri ise DDKKA+serum (kontrol grubu) ile tedavi etmiştir. Operasyonda 12 ay sonra, test ve

kontrol gruplarında sırasıyla 4.3 mm ve 2.6 mm SD azalması, 3.5 mm ve 2.3 mm AK, 3.3 mm ve 2.7 mm KK tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin DDKKA ile kombine kullanılmasının kemik içi defektlerin tedavisinde SD azalması ve AK yönünden daha başarılı sonuçlar verdiğini, ancak sert doku klinik ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması sonucunda TZP'nin KK'ya ilave bir katkısı olmadığını ifade etmişlerdir.

Okuda ve ark. (127), 70 kronik periodontitisli hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve radyografik KİDD ≥ 3 mm olan 70 kemik içi defektin 35'ine TZP+HA (test grubu), diğer 35 defekte ise tek başına HA (kontrol grubu) uygulamıştır. Operasyondan 12 ay sonra test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.7 mm ve 3.7 mm SD azalması, 3.4 mm (%70.3) ve 2.0 mm (%45.5) AK ve 3.5 mm ve 2.7 mm radyografik KK tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, tüm klinik parametrelerde her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edilirken, gruplar arası sonuçlar değerlendirildiğinde test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, araştırmacılar, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+HA kombinasyonunun, tek başına HA kullanımına göre daha başarılı klinik sonuç verdiğini ifade etmişlerdir.

Demir ve ark. (44), 29 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve KİDD belirtilmeyen 29 kemik içi defekte TZP+biyoaktif cam (test grubu) veya sadece biyoaktif cam (kontrol grubu) uygulayarak TZP'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliğini incelemişlerdir. 9. ayın sonunda TZP+biyoaktif cam uygulanan grupta 3.6 mm SD azalması, 3.3 mm AK ve 3.47 mm KK tespit edilirken, sadece biyoaktif cam uygulanan grupta ise bu değerler sırasıyla 3.29 mm, 2.86 mm ve 3.36 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar her iki uygulamanın da başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve TZP'nin biyoaktif cama ilave edilmesinin anlamlı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Harnack ve ark.'nın (74) yaptıkları prospektif kontrollü klinik çalışmada, 22 hastada bulunan $SD \geq 5$ mm olan 2 duvarlı 44 kemik içi defektin yarısı TZP+ β -TKF kombinasyonu (test grubu) ve diğer yarısı tek başına β -TKF (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. Operasyondan 6 ay sonra *re-entry* uygulanmıştır. Altıncı ayda yapılan *re-*

entry işleminden önce alınan ölçümlerde, test ve kontrol gruplarında sırasıyla 3.8 mm ve 2.9 mm SD azalması, 4.9 mm ve 4.3 mm AK bulunmuştur. *Re-entry* işlemi sırasında test grubunda 1.1 mm KD, kontrol grubunda ise 1.6 mm KD tespit edilmiştir. Değerlendirilen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, TZP'nin β -TKF ile kombine kullanımının, β -TKF'nin tek başına kullanımı sonucunda elde edilen klinik sonuçları artırıcı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.

Lekovic ve ark. (96), yaptıkları çalışmada, ileri periodontitis tehşisi konmuş 21 hastada bulunan ve $SD \geq 6$ mm olan 42 kemik içi defektin yarısını TZP+SKKG+YDR, diğer yarısını ise TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 6 ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerin yanında defektlere *re-entry* uygulanarak KD tespit edilmiştir. TZP+SKKG+YDR ve TZP+SKKG gruplarında sırasıyla SD azalması 4.19 mm ve 3.98 mm, AK 4.12 mm ve 3.78 mm, KD ise 4.96 mm ve 4.82 mm olarak bulunmuştur. Elde edilen parametreler değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, uygulanan her iki tedavi yönteminin de kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde etkili olduğunu ancak YDR'nin TZP+SKKG kombinasyonuna ilave bir katkısının olmadığını bildirmişlerdir.

Camargo ve ark. (19) yaptıkları *split-mouth* çalışmada, 18 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm olan 2 ve 3 duvarlı 36 kemik içi defekti TZP+SKKG+YDR (test grubu) ve tek başına YDR (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Tedaviden sonra 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.98 mm ve 3.62 mm SD azalması, 4.37 mm ve 2.62 mm AK ve 4.78 mm ve 2.31 mm KD olarak tespit edilmiştir. İncelenen tüm parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmanın sınırları dahilinde, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR'ye TZP+SKKG ilavesinin klinik olarak oldukça başarılı sonuçlar gösterdiği fakat bu başarının TZP veya SKKG'den gelen bir katkı olup olmadığının anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir.

Camargo ve ark. (20), 28 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm olan 2 ve 3 duvarlı 56 kemik içi defektin yarısını TZP+SKKG+YDR (test grubu) ile, diğer yarısını ise sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi ettikten sonra, 6. ayın sonunda *re-entry* ile birlikte klinik değerlendirmeler yapmışlardır. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla SD azalması 5.06 mm ve 2.99 mm, AK 4.52 mm ve 1.47 mm, KD 5.12 mm ve 1.66 mm olarak tespit edilmiştir. Operasyon sonrası 6. ayda incelenen parametreler açısından TZP+SKKG+YDR grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun kemik içi defektlerde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak her materyalin etkinliğinin ayrı olarak incelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Döri ve ark. (46), $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 3$ mm olan 24 kemik içi defekti bulunan 24 hastada yaptıkları çalışmada, kemik içi defektlere TZP+SKKG+YDR ve SKKG+YDR uygulayarak TZP'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Başlangıçta ve 12. ayın sonunda alınan klinik ölçümler karşılaştırılmış ve 12. ayın sonunda TZP+SKKG+YDR uygulanan grupta SD azalması 5.5 mm ve AK 4.6 mm bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 5.7 mm ve 4.5 mm olarak bulunmuştur. Bir yılın sonunda, incelenen tüm klinik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar sadece SKKG+YDR ile tedavinin optimal tedavi sonucunu verdiğini ve TZP'nin bu kombinasyona eklenmesinin olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir.

Camargo ve ark. (21), sistemik olarak sağlıklı 23 hastada yaptıkları çalışmada, $SD \geq 6$ mm, $KİDD \geq 3$ mm olan defektleri TZP+SKKG+YDR (test grup) ve SKKG+YDR (kontrol grup) ile tedavi etmişlerdir. Altı ay sonunda test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 4.88 mm ve 4.16 mm SD azalması, 4.38 mm ve 3.56 mm AK ve 4.81 mm ve 3.96 mm KD tespit edilmiştir. İncelenen tüm klinik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sınırları dahilinde araştırmacılar, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP kullanımının SKKG+YDR'nin klinik etkinliğini arttırmadığını ifade etmişlerdir. Ancak hasta sayısının artırıldığı benzer çalışmalar planlandığında, test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın ortaya çıkabileceğini de vurgulamışlardır.

Keleş ve ark. (87), kronik periodontitis tehşisi konmuş 15 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 30 kemik içi defekti TZP+YDR ve bioaktif cam+YDR kombinasyonları uygulayarak tedavi etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'den daha yüksek trombosit konsantrasyonu elde ettiklerini düşündükleri için TZP yerine trombosit peleti terimini kullanmışlardır. Tedaviden 6 ay sonra yapılan ölçümlerde, TZP+YDR kullanılan grupta SD azalması 4 mm, AK 4.1 mm ve radyografik KK 5.9 mm olarak bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 4 mm, 4.1 mm ve 4.9 mm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, uygulanan her iki tedavinin de etkili olduğu ve TZP'nin aynı zamanda greft materyali olarak kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Christgau ve ark. (31), TZP'de bulunan biyolojik mediyatörlerin yara iyileşmesi ve periodontal rejenerasyon sonuçlarına etkisini görmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 25 hastadaki 25 kemik içi defekti YDR+ β -TKF, diğer 25 defekti ise YDR+ β -TKF+TZP kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. TZP'de bulunan trombosit sayısı, PBF'ler ve sitokin seviyeleri ELİSA yöntemi kullanılarak bulunmuştur. Trombosit sayısı veya PBF/sitokin seviyeleri ile TZP'ye bağlı potansiyel klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasındaki ilişki 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, TZP'de bulunan trombosit sayısı, venöz kanda bulunandan 7.9 kat daha fazla hesaplanmış, TZP'nin içeriğinde; yüksek seviyede TGF- β 1, IBF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEBF ve EBF bulunurken, interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekroz faktör- α , interlökin-4 ve interlökin-10'a rastlanmamıştır. Yapılan regresyon analizi sonucunda trombosit sayısı veya PBF seviyeleri ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir bağlantı görülmüştür. Araştırmacılar, TZP'nin yüksek seviyede TGF- β 1, IBF-1, TKBF-AB ve TKBF-BB içerdiğini fakat bu PBF'lerin periodontal rejenerasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin net olmadığını ifade etmişlerdir.

Christgau ve ark. (32), 25 hastadaki $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 50 kemik içi defekti iki gruba ayırmış ve gruplardan birine β -TKF+YDR+TZP uygularken diğer gruptaki defektlere β -TKF+YDR uygulamışlardır. Klinik ve radyografik parametreler tedaviden sonraki 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Operasyondan 12 ay sonra β -TKF+YDR+TZP ve β -TKF+YDR uygulanan gruplarda SD azalması sırasıyla 6.3 mm

ve 6.9 mm, AK 5.0 mm ve 5.2 mm ve radyografik KK yüzdesi %77.9 ve %80.7 olarak bildirilmiştir. İncelenen SD, AK ve KK parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üçüncü, 6. ve 12. aylarda her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı kemik yoğunluğu görülmüş ancak sadece 6. ayda TZP'nin yer aldığı grupta kontrol grubuna oranla kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Operasyon sonrası membran ekpozisyonu test grubunda %48 iken kontrol grubunda %80 olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin YDR uygulamasına bir katkı sağlamadığını, ancak operasyon sonrası membran ekpozisyonunu azaltabileceğini ve kemik yoğunluğunu arttırabileceğini bildirmişlerdir.

Berkman ve ark. (13) yaptıkları çalışmada, 25 hastanın maksiller anterior bölgesinde bulunan SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 30 kemik içi defekti eşit sayıda üç gruba ayırarak tek başına β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Onikinci ayın sonunda β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR gruplarında sırasıyla 3.4 mm, 2.9 mm ve 3.4 mm SD azalması, 2.1 mm, 2.5 mm ve 2.5 mm AK ve 1.6 mm, 1.2 mm ve 1.9 mm radyografik KK görülmüştür. Altıncı, 9. ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyografik ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Elde edilen bulgular sonucunda, maksiller anterior bölgedeki kemik içi defektlerin tedavisinde uygulanan üç tedavi de etkili bulunmuş fakat TZP'nin β -TKF'ye veya β -TKF+YDR kombine kullanımına klinik olarak ilave bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir.

Döri ve ark. (48) yaptıkları çalışmada, 28 hastada bulunan SD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 3 mm olan 28 kemik içi defekti randomize olarak YDR+ β -TKF+TZP (test grubu) ve YDR+ β -TKF (kontrol grubu) kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler operasyondan önce ve 12. ayda yapılmıştır. Onikinci ayda yapılan ölçümlerde, test grubunda 5.8 mm SD azalması ve 4.1 mm AK tespit edilirken; kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 5.4 mm ve 4 mm olarak belirtilmiştir. Test grubunda tedavi edilen alanların %86'sı, kontrol grubunda ise tedavi edilen alanların %79'u ≥ 4 mm AK göstermiştir. Oniki aylık tedavi süreci sonunda değerlendirilen klinik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde her iki tekniğin de başarılı klinik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Döri ve ark. (47) bir diğer çalışmada, 30 hastadaki $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 4$ mm olan 15 kemik içi defekti TZP+doğal kemik minerali (DKM)+YDR kombinasyonu, diğer 15 defekti ise DKM+YDR kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde, her iki grupta 5.5 mm SD azalması görülürken, TZP+DKM+YDR ile tedavi edilen grupta 4.5 mm, DKM+YDR ile tedavi edilen grupta ise 4.6 mm AK tespit edilmiştir. İncelenen klinik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, her iki tedavi tekniğinin de anlamlı SD azalması ve AK sağladığını fakat TZP'nin ilave kullanımının DKM+YDR kombinasyonu ile elde edilen sonuçları arttırmadığını ve meydana gelen rejenerasyonun YDR'ye bağlı gerçekleştiğini ifade etmişlerdir.

Yamamiya ve ark. (187), kronik periodontitis teşhisi konmuş 30 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve radyolojik $KİDD \geq 4$ mm olan toplam 30 kemik içi defektin yarısını insandan kültüre edilen periost (İKP)+TZP+HA (test grubu), diğer yarısını ise TZP+HA (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Operasyondan 12 ay sonra test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 3.9 mm ve 2.7 mm AK, ve 4.9 mm ve 3.2 mm radyografik KK elde edilmiştir. İncelenen tüm klinik parametreler açısından test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçları doğrultusunda araştırmacılar, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde İKP+TZP+HA kombinasyonunun, TZP+HA kombinasyonuna göre daha başarılı klinik sonuçlar gösterdiğini ve bu farkın İKP'nin içerisindeki osteojenik hücrelerden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir.

Döri ve ark. (49) yaptıkları diğer bir klinik çalışmada, 26 hastada bulunan $SD \geq 6$ mm ve $KİDD \geq 3$ mm olan 26 kemik içi defektin yarısını TZP+EMD+DKM kombinasyonu, diğer yarısını ise EMD+DKM kombinasyonu uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, TZP+EMD+DKM ve EMD+DKM gruplarında sırasıyla SD azalması 5.7 mm ve 6 mm, AK 4.8 mm ve 5 mm olarak bulunmuştur. Ayrıca, TZP+EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların %77'sinde ve

EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların %100'ünde ≥ 4 mm AK tespit edilmiştir. Elde edilen parametreler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, her iki tedavi tekniğinin de anlamlı SD azalması ve AK sağladığını ancak TZP'nin EMD+DKM kombinasyonuna ilave bir katkı sağlamadığını belirtmişlerdir.

İlgili literatürler değerlendirildiğinde, TZP'nin etkinliğinin incelendiği *in vitro* çalışmalarda periodontal rejenerasyonun sağlanmasında oldukça başarılı sonuçlar elde edilirken, yapılan klinik çalışmalarda net bir sonuca ulaşamamıştır. Fonksiyonel, ideal ve gerçek rejenerasyonu hedefleyen günümüz periodontal tedavi yaklaşımı doğrultusunda, periodontal dokular arasındaki doğal yapının yeniden oluşturulabilmesi, doğal biyolojik potansiyelin kullanılabilmesi ve hastalık sonucu kaybedilmiş dokuların orijinal yapı ve oranlarında yeniden kazanılması için yapılan çalışmalar kombine uygulamalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. TZP'nin içeriğindeki PBF'lerin mezenkimal hücreler üzerine olan etkileri ve kemik greftlerinin yer tutucu özellikleri biraraya geldiğinde, hedeflenen periodontal rejenerasyonun elde edileceği düşünülmektedir. TZP ve kombinasyonlarının (TZP+kemik greftleri (otojen greft, allogreft, ksenogreft ve alloplastik kemik greftleri), TZP+YDR, TZP+kemik greftleri+YDR, TZP+kemik greftleri+EMD) periodontal kemik içi defektlere uygulanması ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda, TZP'nin ilave kullanımını destekleyen araştırmalar olduğu gibi (19, 20, 40, 73, 79, 87, 96, 127, 136, 186, 189, 190), TZP'nin ilave kullanımının rejenerasyona bir etkisinin olmadığını savunan araştırmaların da bulunduğu görülmektedir (21, 31, 46, 47, 48, 49, 50, 74, 130, 135). Son yıllarda yayınlanan TZP ile ilgili çalışmaların sonucunda ortaya çıkan farklı sonuçlar, TZP ve kombinasyonlarında uygulanan materyallerin birbirlerinin etki mekanizmalarını maskeleydiği fikrini öne çıkarmış ve araştırmacıları, TZP'nin rejenerasyondaki etkinliğini net olarak belirleyebilmek için kombine çalışmalarda kullanılan materyallerin rejeneratif kapasitelerinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalara yönlendirmiştir. Literatürde TZP+SKKG kombinasyonu ve periodontal rejenerasyondaki etkinliği histolojik çalışmalarla kanıtlanmış olan SKKG'nin karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmada, TZP'nin ilave kullanımının klinik ve radyografik etkinliği ile ilgili tartışmaya açık sonuçlar bildirilmiştir (50, 73, 186). Tüm bu sonuçlar bir bütün olarak

değerlendirildiğinde, literatürde TZP kullanımıyla ilgili çelişkili bulguların varlığı ve TZP'nin ilave kullanımının rejeneratif tedavideki etkinliği hakkında net bir sonuca varılmamış olması çalışmamızın planlanmasına ışık tutmuştur.

Bu nedenle bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonu ile, tek başına SKKG kullanımının, ileri kronik periodontitisli hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta ve Defekt Seçimi

Araştırmaya dahil olan 20 hasta, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne dişeti kanaması, dişlerinde yer değiştirme ve sallanma şikayetleri nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucu ileri kronik periodontitis teşhisi konan hastalar arasından seçildi (26). Yaşları 32 ile 65 arasında değişen 12 kadın, 8 erkek hastanın her birine öncelikle, başlangıç periodontal tedavi uygulandı (91) ve bu tedaviden 3 ay sonra periodontal cerrahi endikasyonu için hastalar yeniden değerlendirmeye alındı. Hastaların ve araştırma bölgesinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

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

5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

Seçim kriterlerine uygun olan hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri hakkında bilgi verildi. Ağız hijyeni eğitimi kapsamında önce modeller üzerinde daha sonra hastaların kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi (133). Periodontal tedavi yöntemleri, ileri periodontal cerrahi işlemler ve rejeneratif işlemler sırasında kemik defektlerinin tedavisi amacıyla uygulanacak materyaller ve alternatif tedaviler hakkında detaylı bilgiler verildi. Hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı.

Başlangıç periodontal tedavisi kapsamında her hastaya ultrasonik cihazlar¹ ve *Gracey* küretleri² kullanılarak, diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri yapıldı (91). Bu işlemleri takiben temizleme patları kullanılarak tur ucuna takılan kıl fırça ve lastik kon yardımıyla cila işlemi uygulandı. Her seansta hastaların mikrobiyal dental plağı uzaklaştırmak için öğretilen yöntemleri doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı. Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktalarının varlığı, sentrik oklüzyonda, alt çenenin lateral ve protruziv hareketlerinde saptanarak, oklüzal uyumlama yapıldı. Ağızda mevcut olan çürük dişlerin ve endodontik konsültasyon sonrasında tespit edilen devital dişlerin tedavileri gerçekleştirildi.

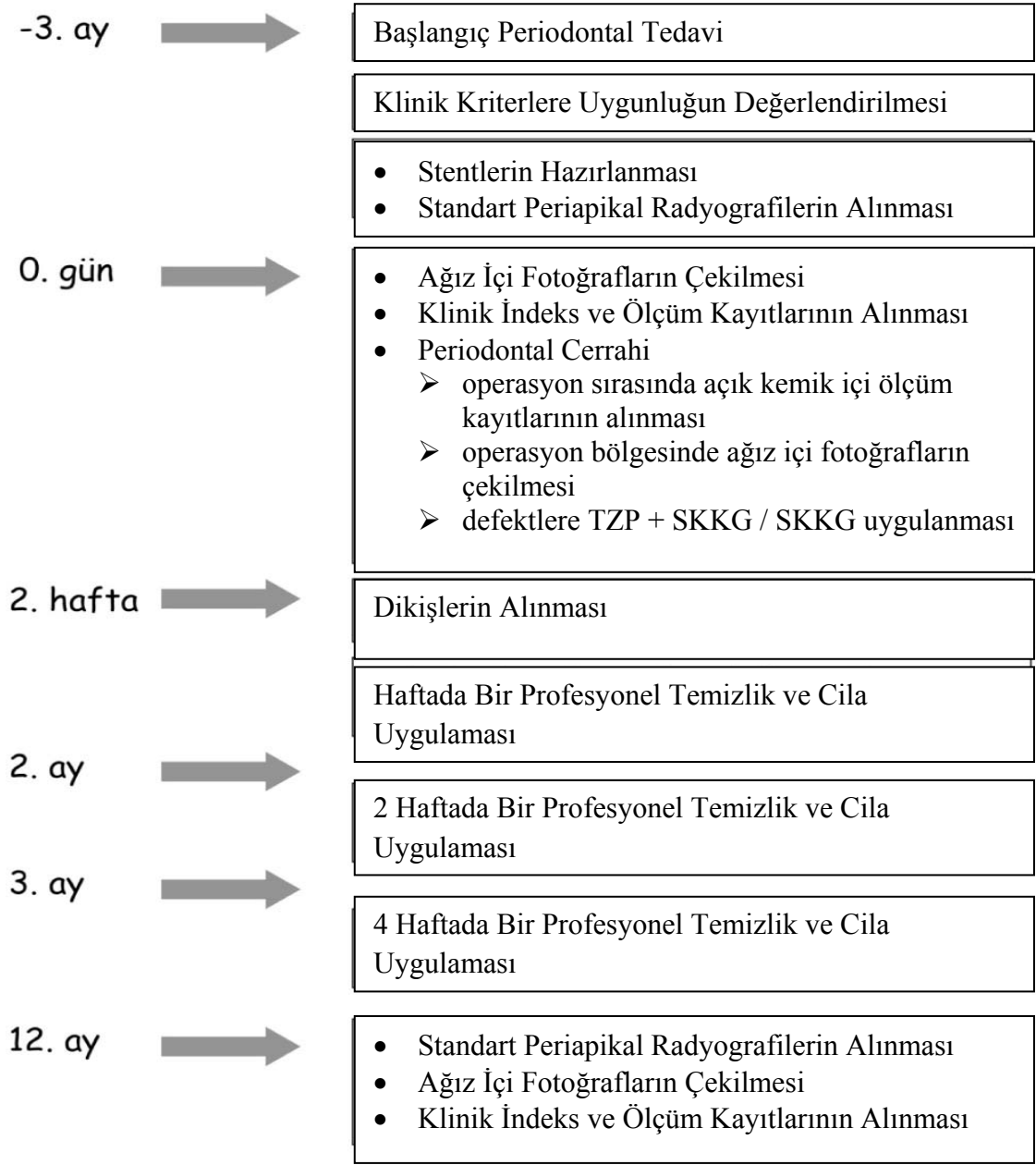
Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 3 ay sonra, genel klinik kriter uygunlukları yeniden değerlendirildi ve ağız hijyeni uygulamasını sağlayabilen, çalışma programına uyum gösterebilecek ve *re-call* devamlılıklarının olacağını bildiren hastalarda cerrahi safhaya geçildi.

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

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

5.3. Hasta Grubu ve Araştırma Planı

Bu araştırma 2 grupta planlandı. Birinci grubu oluşturan 20 hasta TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi edilirken, 2. grubu oluşturan aynı 20 hasta tek başına SKKG uygulaması ile tedavi edildi. Bu kombine uygulamalar hastaların alt ve üst çenelerinde aynı seansta gerçekleştirildi. Araştırmanın uygulama planı Şekil 1’de görülmektedir. Bu plana göre, başlangıç tedavilerinden sonra klinik kriterlere uygunlukları değerlendirilen hastaların her iki çenelerine uygun okluzal stentler hazırlandı. Operasyondan önce standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler yapıldı. Operasyon sırasında hem ağız içi fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. Operasyonu takibeden 1. haftada, hastalar kontrol ve profesyonel temizlik-cila işlemleri uygulaması için çağırıldı, dikişler operasyondan 2 hafta sonra alındı. Hastalar 12 aylık takip süresince ilk 2 ay haftada bir, 3. aya kadar 2 haftada bir ve çalışmanın geri kalan kısmında 4 haftada bir kontrole çağırıldı. Onikinci ayda standart radyografi, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümlerin dahil olduğu işlemler tekrarlandı.



Şekil 1. Araştırma Planı

5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan klinik ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için, ölçümler belirli bir düzen içinde yapıldı ve bu düzene göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 12 ay sonra kaydedildi (Şekil 2-4). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm

çapında 15 mm'lik periodontal sonda³ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve ölçümlerdeki hataların en aza indirgenmesi amacıyla hastalardan alınan aljinat ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Bu stentler, alt ve üst çenede tedavi edilecek dişler ile bu dişlerin mezial ve distalinde yer alan en az birer komşu dişin oklüzal yüzeylerini ve kural 1/3'lerini içine alacak şekilde bukkal ve linguale uzatılarak yapıldı. Periodontal sondanın tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında aynı açılma ve pozisyonda yerleştirilebilmesi için stentlere her dişin hem vestibül hem de oral yüzeylerinde mezialden, orta noktadan ve distalden olmak üzere 6 adet oluk açıldı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler şu şekilde özetlenebilir:

5.4.1. Plak İndeksi (PI) (Sillness-Löe, 1964):

Pamuk tamponla izole edilen dişler hava ile kurutulduktan sonra her dişin mezial, distal, vestibül orta nokta ve oral orta nokta olmak üzere toplam 4 yüzeyi, gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi ve 0-3 arasında indeks değerleri verildi (155) (Şekil 2).

5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ) (Mühlemann-Son, 1971):

Dişetin klinik durumunu incelemek için, her dişin hem vestibül hem de oral yüzeylerinde mezial, orta nokta ve distal olmak üzere toplam 6 noktada değerlendirme yapıldı. Belirtilen noktalarda periodontal sonda dişlerin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru dişeti oluşunda dikkatle ve travma yapmayacak şekilde hareket ettirildi. Dişetlerinin klinik görünümüne ve sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi (112) (Şekil 2).

³ PCP 15 UNC, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika.

5.4.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi (RDKS):

Dişeti kenarının konumu, oklüzal stent üzerindeki oluklar yardımı ile her dişin hem vestibül hem de oral tarafında mezial ve distal köşe açısından ve orta noktalardan olmak üzere toplam 6 noktadan değerlendirme yapıldı. Dişeti kenarı ile stentin apikal kenarı arasındaki mesafe periodontal sonda ile ölçüldü (Şekil 2, 5).

5.4.4. Sondalama Derinliği (SD):

Oklüzal stentler ve üzerinde açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi. Her dişin vestibül ve oral yüzeylerinde mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısı olmak üzere toplam 6 noktadan cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 2, 5).

5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi (RAS):

Oklüzal stentler üzerindeki oluklara periodontal sonda yerleştirilerek, her dişin vestibül ve oral yüzeylerinde mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısı olmak üzere toplam 6 noktadan stentin apikal kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 3, 5).

5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi (RKS) (*Sounding*):

Lokal anestezi altında, SD ve RAS ölçümlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stentin apikal kenarı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 3, 5).

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"/>

Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (Mühlemann & Son)

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

Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi (Stente Göre)

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

Sondalama Derinliği

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

Şekil 2. 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 3. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

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

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

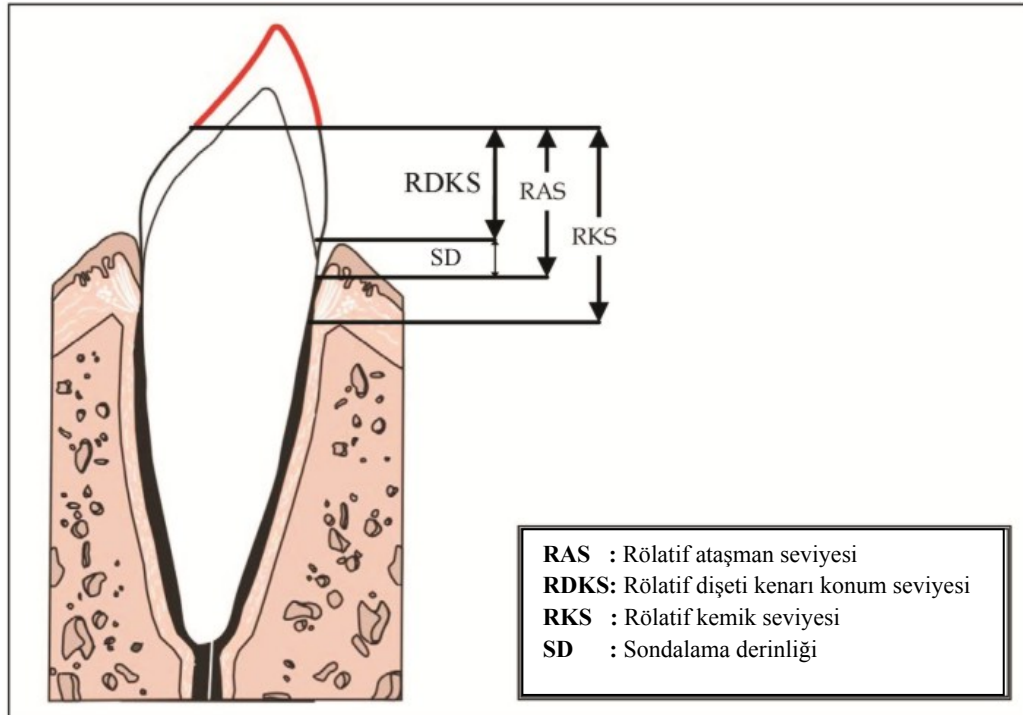
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	V
P														P
L														L
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	

Defekt Duvar Sayısı

3+2+1 Duvarlı 3+2 Duvarlı 3+1 Duvarlı 3 Duvarlı 2+1 Duvarlı 2 Duvarlı

--	--	--	--	--	--

Şekil 4. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler



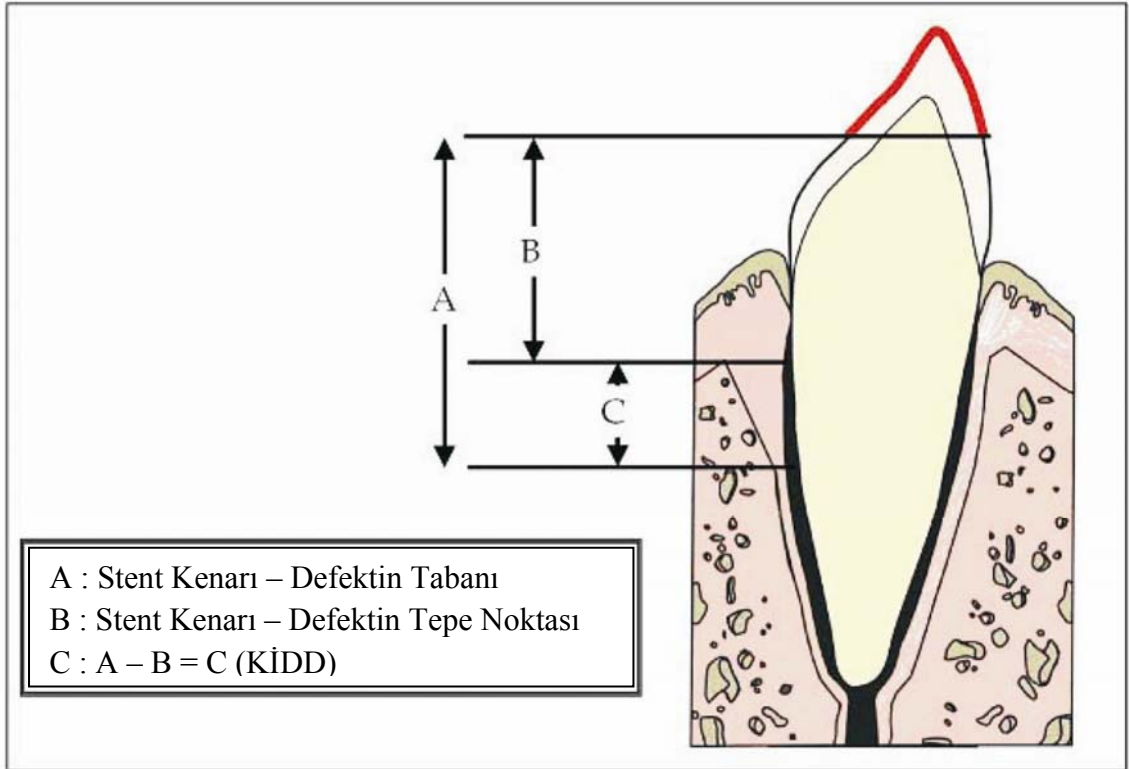
Şekil 5. Araştırmada kullanılan ölçümler

5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

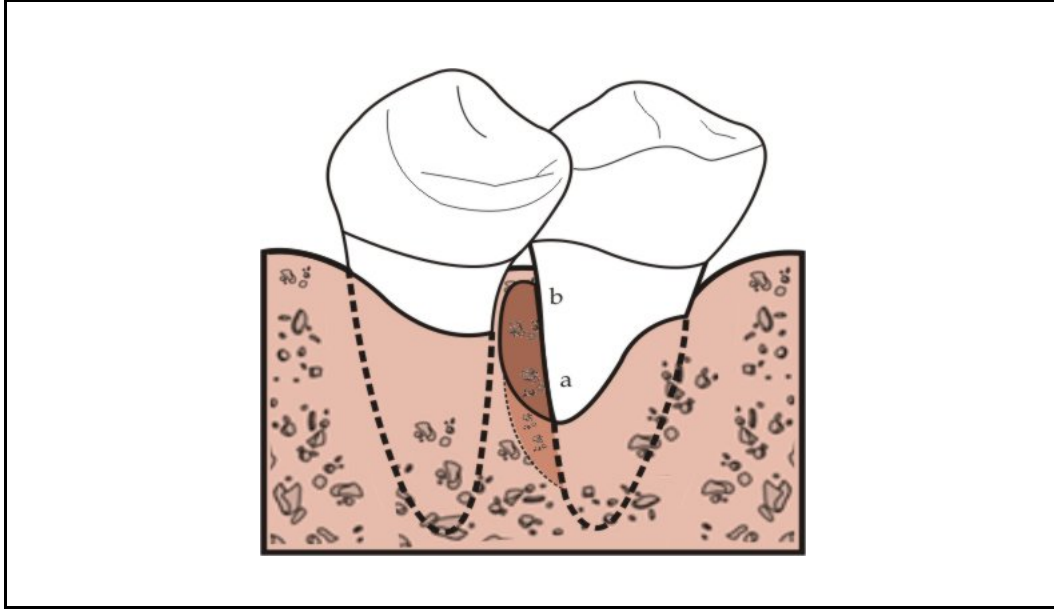
Operasyon sırasında mukoperiostal fleplerin kaldırılmasını ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben KİDD aşağıda anlatılan şekilde hesaplandı (35).

1. Stent apikal kenarı ile defekt tabanı arasındaki mesafe (A);
2. Stent apikal kenarı ile defektin tepe noktası arasındaki mesafe (B);
3. $A-B=C$ (KİDD) (Şekil 6).

KİDD'nin hesaplanmasını takiben kemik içi defekt tipi ve derinliği kayıt formuna aktarıldı (Şekil 3, 4).



Şekil 6. Araştırmada kullanılan kemik içi ölçümler



Şekil 7. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları
(Arayüz = $(a+b)/2$, DEDN= a veya b)

5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi (Rad KS) Ölçümü

Araştırma kapsamına alınan hastalarda cerrahi işlem öncesinde, cerrahi işlemden hemen sonra (*immediate* radyografi) ve 12 ay sonra standart periapikal radyografiler çekildi. Araştırma kapsamında tüm defektlerde aynı ışınlama süresi ve aynı cins film⁴ kullanıldı. Periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık *grid*'ler⁵ ile milimetrik ölçüm yapma olanağı sağlandı. Radyografik değerlendirmede, dişin en apikalinden defektin en derin noktasına (DEDN) olan mesafe milimetrik karelerle sayıldı ve operasyon öncesi ve operasyondan 12 ay sonraki değerler arasındaki fark Rad KS olarak hesaplandı (114).

⁴ Kodak, Ultra Speed, Readymatic, X-Omet, Fransa.

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

5.7. Test Materyali

Çalışmamızda kullanılan kemik greft materyali SKKG⁶, Bio-Oss[®] adı altında piyasada bulunmaktadır (Resim 1). Diğer materyal olan TZP⁷ ise hastanın kendi kanından Smart PreP[®] sistemi kullanılarak elde edilmiştir (Resim 2).



Resim 1. SKKG (Bio-Oss[®])



Resim 2. TZP'nin hazırlanmasında kullanılan Smart PreP[®] sistemi

⁶ Bio-Oss[®] Geistlich Pharma AG, Division Biomaterials Bahnhofstrasse 40 CH-611 Wolhusen, İsviçre.

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

5.7.1 TZP'nin Hazırlanması

Periodontal cerrahi sırasında uygulanacak TZP'nin hazırlanması amacıyla, operasyondan yaklaşık 1 saat önce 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 işlemden geçirildi. Araştırmada kullanılan özel bir santrifüj makinasında (Resim 3) gerçekleştirilen santrifüj işleminin bitiminde, kabın en üst kısmında TFP, ortasında TZP ve en alt kısmında ise çok küçük miktarda kırmızı kan hücreleri ayrılmış 3 tabaka halinde elde edildi. Ucunda *stopper* olan özel bir enjektör yardımı ile önce kabın en üst kısmında elde edilen TFP çekildi ve bunun hemen altındaki tabakada bulunan yaklaşık 3 ml'lik TZP, en alttaki kırmızı kan hücreleriyle 3-4 defa karıştırılarak toplandı. Elde edilen bu TZP, uygulamadan hemen önce trombositlerden büyüme faktörü salınımının aktivasyonu amacıyla otolog trombin ile özel bir uygulama tabancası içinde karıştırıldı. Otolog trombin hazırlanması amacıyla, yine hastanın antekübital veninden alınan 10 ml kan kullanıldı. Bu kan 1 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırıldı ve bir dizi işlemi takiben oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takip eden santrifüj işlemi sonrasında 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 defekt bölgesine aynı anda uygulanmasına olanak tanındı.



Resim 3. Santrifüj Makinası

5.8. Operasyon Yöntemi

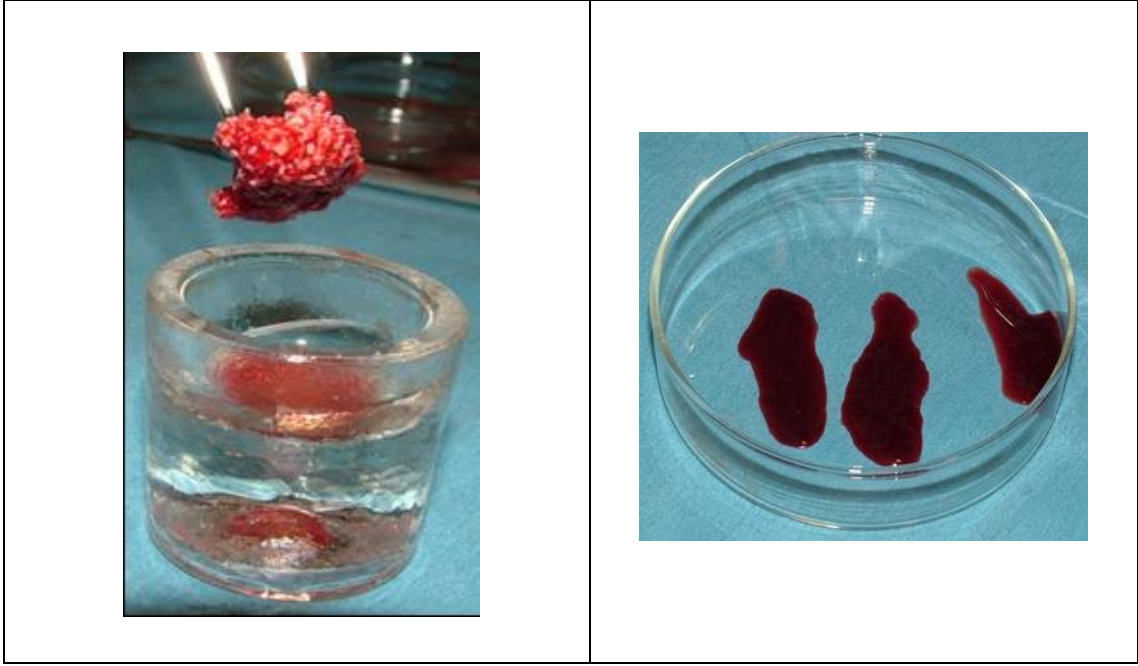
Operasyon bölgelerine vestibül ve palatinalde lokal infiltratif anestezi⁸ uygulandı ve hemostaz sağlandı. Tüm cerrahi alanlara, mümkün olduğunca en az dişeti kaybı prensibiyle serbest dişeti kenarını takip eden oluk içi ensizyonlar modifiye edilerek uygulandı. Ensizyonlar, interproksimalde papillerin korunmasına imkan sağlayacak ve iç kenar epitelini içine alacak şekilde gerçekleştirildi. Rahatlatıcı dikey ensizyonlar kullanılmadı. Mukoperiostal flebin dikkatle kaldırılmasını takiben kök yüzeylerindeki ve kemik defektlerindeki tüm granülasyon dokuları temizlendi. Defekte bakan kök yüzeyleri ultrasonik alet ve küretlerle düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Operasyon bölgesi iyice kurutulup, bölgenin tükürük ve/veya kanla kontaminasyonu engellendi. Kemik içi defekt bölgesine serum fizyolojik ile karıştırılan SKKG (Resim 4) veya TZP+SKKG (Resim 5) kombinasyonu ve üzerini membran şeklinde örtecek olan TZP membranı (Resim 6) yerleştirildi. Flapler 3-0 ipek dikişlerle⁹ primer olarak kapatıldı.



Resim 4. Serum fizyolojik ile karıştırılmış SKKG

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

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



Resim 5. TZP+SKKG kombinasyonu

Resim 6. TZP membranı

5.9. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrasında hastalara, enfeksiyon kontrolü amacıyla 1 hafta süre ile sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹⁰ (1000 mg, 2x1) ve 4 hafta süre ile klorheksidin diğlukonat¹¹ içeren ağız gargarası (%0.2, 2x1) önerildi.

5.10. Operasyon Sonrası Bakım

Operasyon sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların operasyon alanlarında dikişler alınana kadar diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları istendi. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila yapıldı. 2 haftalık sürede hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. Operasyondan 2 hafta sonra hastalara, cerrahi işlem görmüş bölgelerde de arayüz

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

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

temizliğine başlayabilecekleri belirtildi. Operasyondan sonraki 2. haftadan itibaren 2. aya kadar olan dönemde hastalara haftada bir, 2. ay ile 3. ay arasında 2 haftada bir, 3. ayın bitiminden takip süresi olan 12. ayın sonuna kadar ise 4 haftada bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı, gerekli görüldüğü durumlarda ağız hijyeni eğitimleri tekrarlandı (8). 12 aylık takip süreci boyunca hastalara sondalama işlemi ve/veya subgingival temizlik yapılmadı.

5.11. Verilerin Değerlendirilmesi

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. ay değerleri plak birikimi, dişeti kanaması, SD'de azalma, AK, dişeti çekilmesi, klinik ve radyografik KK açısından değerlendirildi. Çalışma sonuçları değerlendirilirken yararlanılan tüm parametreler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Her hastada mevcut birden fazla defekt varsa ölçümlere ait değerlerin ortalaması alınarak hasta bazına indirildi.

PI, 4 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 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 (Şekil 2).

DOKİ, 6 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 6 nokta değerleri; vestibül ve oral mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısından yapılan ölçümlerin, ara yüz değerleri ise; vestibül ve oral mezial ve distal köşe açısı noktalarından yapılan ölçümlerin (4 nokta) ortalaması alınarak hesaplandı (Şekil 2).

SD, DEDN ve 2 nokta ölçümleri olarak ayrı ayrı değerlendirildi. DEDN değeri, defektin bulunduğu interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral ölçüm (1 nokta) olarak belirlendi (Şekil 2 ve 7). 2 nokta değeri ise, defektin olduğu dişin vestibülde ve oralde mezial veya distal köşe açılarından yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

RDKS, RAS ve RKS de benzer şekilde DEDN ve 2 nokta ortalaması ölçümleri olarak değerlendirildi (Şekil 2, 3 ve 7).

5.12. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *NCSS 2007* paket programı kullanıldı. Veriler hasta bazında değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra 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 ortalamaları 44.8 ± 9.64 olan 12 kadın ve 8 erkek, toplam 20 ileri kronik periodontitisli hasta tedavi edildi. Bu hastalarda, TZP+SKKG kobinasyonu uygulanan 1. grupta, ortalama KİDD $4,42 \pm 1,17$ mm olan 55 kemik içi defekt değerlendirilirken; tek başına SKKG uygulanan 2. grupta ortalama KİDD $4,02 \pm 1,20$ mm olan 52 kemik içi defekt değerlendirildi. Başlangıç periodontal tedavisinden sonra yapılan klinik ölçümlerde, araştırma kriterlerine uymayan veya operasyon sırasında yapılan tespitlerde ≥ 3 mm KİDD derinliği bulunmayan kemik içi defektler değerlendirmeye alınmadı. Araştırmamızda, 3+2+1 duvarlı 3, 3+2 duvarlı 12, 3+1 duvarlı 5, 3 duvarlı 7, 2+1 duvarlı 19 ve 2 duvarlı 61 defekt değerlendirildi. Bu defektlerin diş tiplerine göre dağılımına bakıldığında, 24 Kesici/kanin, 33 Küçük azı ve 50 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi. Bu defektlerin hastalara göre dağılımı Tablo 1a'da, morfoloji ve lokalizasyon dağılımları ise Tablo 1b ve Tablo 1c'de görülmektedir.

Tablo 1a. Kemik içi defektlerin hastalara göre dağılımı

Defekt Sayısı	2	3	4	5	6	7	8	9
Hasta Sayısı	2	2	3	4	3	2	3	1

Tablo 1b. Kemik içi defektlerin morfolojilerine göre dağılımı

	Kemik Duvar Sayısı					
TZP+SKKG	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	3+1 Duvarlı	3 Duvarlı	2+1 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	2	6	2	3	12	30
SKKG	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	3+1 Duvarlı	3 Duvarlı	2+1 Duvarlı	2 Duvarlı
Diş Sayısı	1	6	3	4	7	31

Tablo 1c. Kemik içi defektlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı

	Defekt Lokalizasyonu		
TZP+SKKG	Kesici / Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	15	18	22
SKKG	Kesici / Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	9	15	28

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 renklemelerin geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubuna ait bir vakanın klinik ve radyografik görüntüleri Resim 7a-i ve 8a-j'de sunulmuştur.

Tedavi gruplarına ait klinik indeks ve ölçümlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri, fark ortalamaları ile standart sapma değerleri Tablo 2-8 arasında görülmektedir.

6.2.1. Pİ

Pİ değerlerine bakıldığında her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p < 0.001$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Pİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 2'de görülmektedir.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
Pİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.33±0.17	0.33±0.17	0.973^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.17±0.06	0.17±0.06	
	Fark	0.15±0.15	0.15±0.15	0.865^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
Pİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.48±0.25	0.48±0.25	0.926^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.24±0.09	0.24±0.09	
	Fark	0.24±0.25	0.24±0.25	0.855^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** $p < 0.001$

AD : anlamlı değil

6.2.2. DOKİ

DOKİ değerlerine bakıldığında 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 ($p<0.001$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). DOKİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 3'de görülmektedir.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
DOKİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.43±0.13	0.43±0.13	0.898^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.19±0.10	0.19±0.10	
	Fark	0.24±0.13	0.24±0.13	0.932^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
DOKİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.56±0.17	0.56±0.17	0.903^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.27±0.13	0.27±0.13	
	Fark	0.28±0.19	0.28±0.19	0.917^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** $p < 0.001$

AD : anlamlı değil

6.2.3. RDKS

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde 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 ($p<0.001$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). RDKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve

gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4’de görülmektedir. Dişeti çekilmesi olarak ifade edilen RDKS değişimi Grafik 1’de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
RDKS	Tedavi Öncesi	4.95±1.89	4.46±1.38	
	Tedavi Sonrası	6.24±1.96	5.76±1.53	
DEDN	Fark	-1.29±0.85	-1.30±0.63	0.664^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
RDKS	Tedavi Öncesi	5.04±1.66	4.71±1.31	
	Tedavi Sonrası	6.36±1.84	5.96±1.43	
2 Nokta	Fark	-1.32±0.90	-1.25±0.74	0.821^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** p < 0.001

AD : anlamlı değil

6.2.4 SD

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı SD azalması bulundu ($p < 0.001$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). SD’ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 5’de görülmektedir. SD’deki azalmayı ifade eden SD değişimi Grafik 1’de sunulmuştur.

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

		TZP+ SKKG	SKKG	P
SD	Tedavi Öncesi	6.70±1.21	6.53±1.08	0.454^{AD}
	Tedavi Sonrası	3.02±0.85	2.97±0.83	
DEDN	Fark	3.67±0.97	3.55±0.97	0.626^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
SD	Tedavi Öncesi	6.10±1.08	5.70±1.21	0.075^{AD}
	Tedavi Sonrası	2.98±0.68	2.79±0.80	
2 Nokta	Fark	3.11±0.98	2.91±1.13	0.391^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** p < 0.001

AD : anlamlı değil

6.2.5. RAS

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı AK gözlemlendi ($p < 0.001$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). RAS'a ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 6'de görülmektedir. AK olarak ifade edilen RAS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
RAS DEDN	Tedavi Öncesi	11.65±2.17	11.00±1.88	
	Tedavi Sonrası	9.27±2.10	8.73±1.78	
	Fark	2.38±0.86	2.26±0.88	0.358^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
RAS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	11.14±1.92	10.41±1.90	
	Tedavi Sonrası	9.34±1.99	8.75±1.60	
	Fark	1.79±0.87	1.65±1.04	0.359^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** p < 0.001

AD : anlamlı değil

6.2.6. RKS

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı KK gözlemlendi (p<0.001). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (p>0.05). RKS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 7'de görülmektedir. KK olarak ifade edilen RKS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
RKS	Tedavi Öncesi	12.52±2.11	11.90±1.88	
	Tedavi Sonrası	10.37±2.08	9.87±1.83	
DEDN	Fark	2.14±0.82	2.02±0.82	0.294^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	
RKS	Tedavi Öncesi	12.10±1.94	11.36±1.83	
	Tedavi Sonrası	10.51±2.01	9.83±1.60	
2 Nokta	Fark	1.59±0.84	1.53±1.08	0.550^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** p < 0.001

AD : anlamlı değil

6.2.7. Rad KS

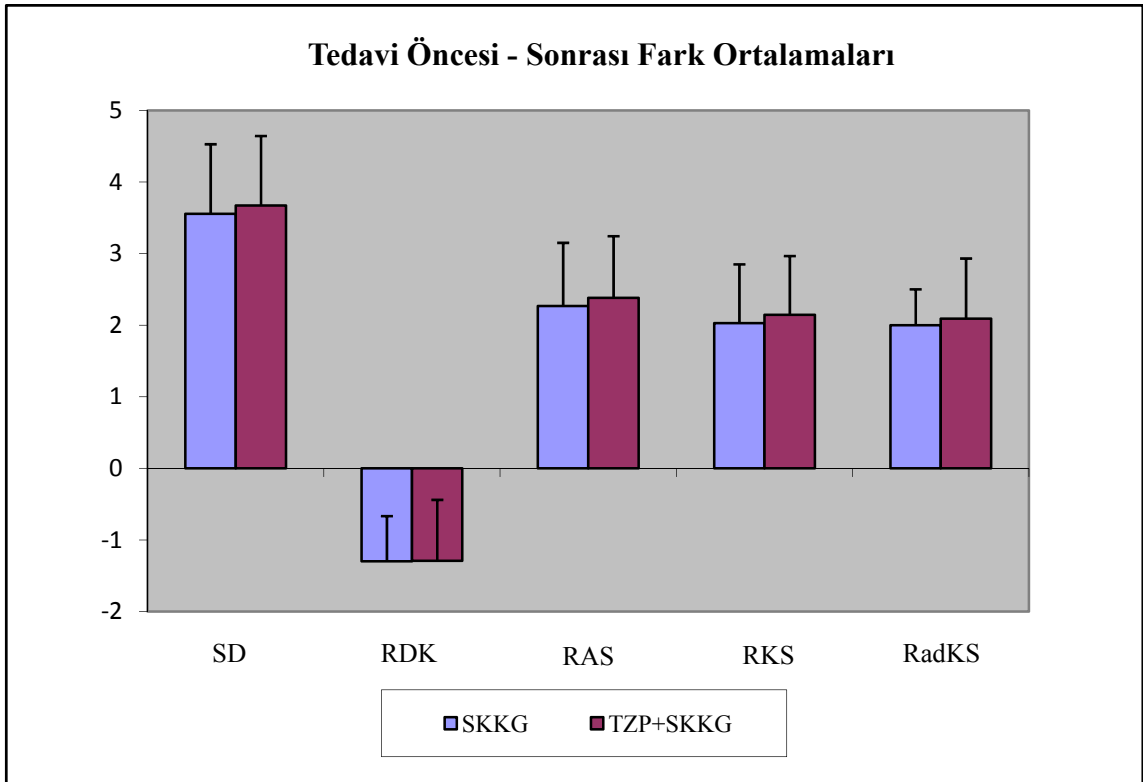
Tedavi sonrası her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı Rad KS değişimi [Radyografik kemik kazancı (Rad KK)] bulundu ($p < 0.001$). Rad KK değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Rad KS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmaları ve farklarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 8'de görülmektedir. Rad KK olarak ifade edilen Rad KS değişimi Grafik 1'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	SKKG	P
Rad KS	Tedavi Öncesi	6.34±2.58	5.76±1.52	0.154^{AD}
	Tedavi Sonrası	4.25±2.58	3.74±1.58	
	Fark	2.09±0.84	2.00±0.50	0.838^{AD}
	P	0.001^{***}	0.001^{***}	

*** p < 0.001

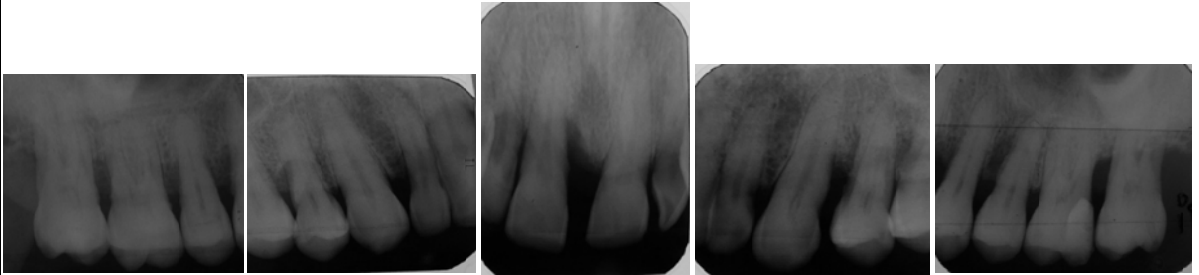
AD : anlamlı değil



Grafik 8. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN ölçümlerinde SD, RDKS, RAS, RKS ve Rad KS değerlerindeki fark ortalamaları



Resim 7.a



Resim 7.b



Resim 7.c



Resim 7.d



Resim 7.e



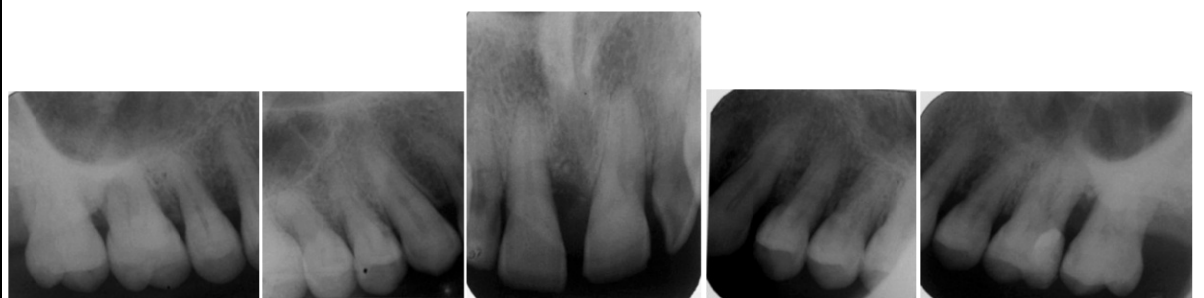
Resim 7.f



Resim 7.g



Resim 7.h

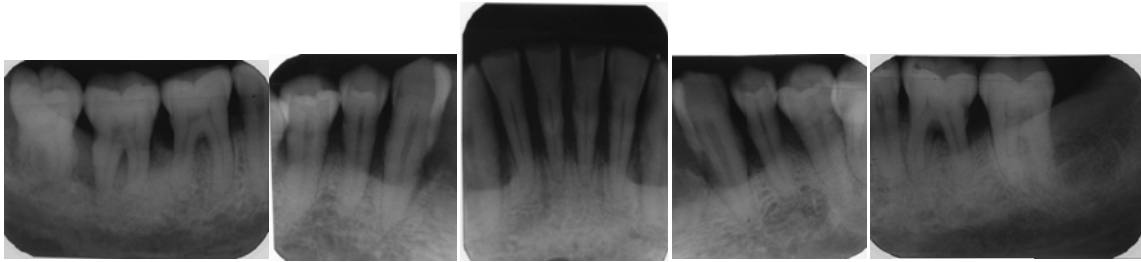


Resim 7.i

Resim 7.a	Operasyon öncesi bölgenin klinik görüntüsü
Resim 7.b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 7.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 7.d	Operasyon sırasında yapılan kemik içi defekt ölçümleri
Resim 7.e	Tek başına SKKG'nin defektlere uygulanması
Resim 7.f	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 7.g	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin klinik görüntüsü
Resim 7.h	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler
Resim 7.i	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin radyografik görüntüsü



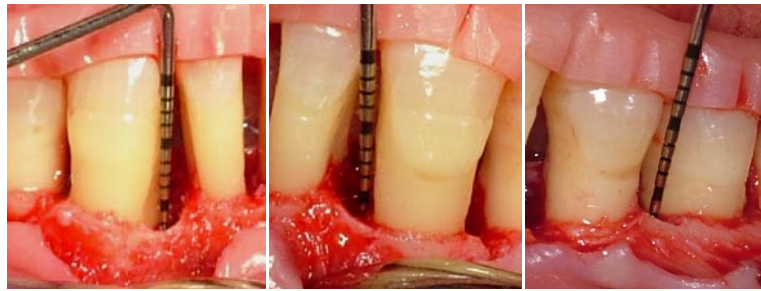
Resim 8.a



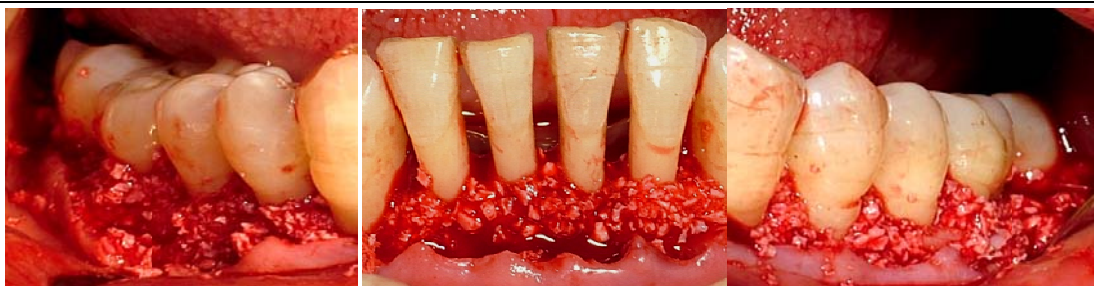
Resim 8.b



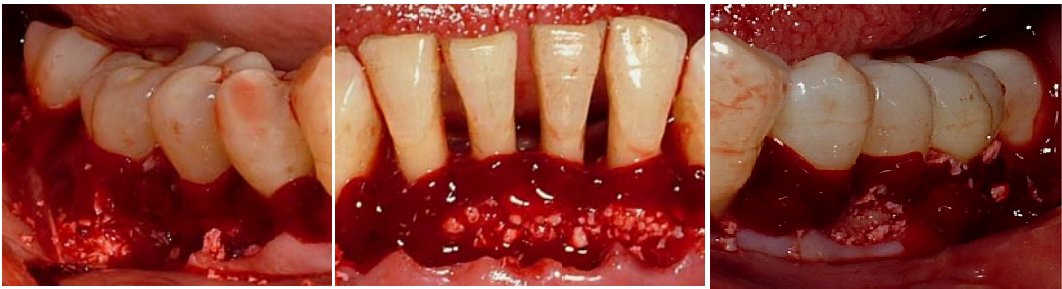
Resim 8.c



Resim 8.d



Resim 8.e



Resim 8.f



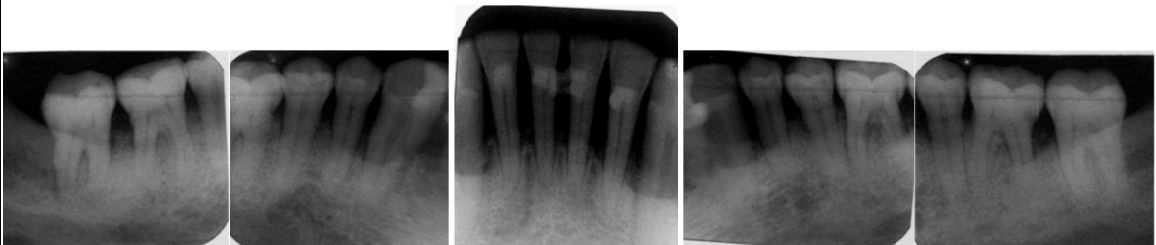
Resim 8.g



Resim 8.h



Resim 8.i



Resim 8.j

Resim 8.a	Operasyon öncesi bölgenin klinik görüntüsü
Resim 8.b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 8.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 8.d	Operasyon sırasında yapılan kemik içi defekt ölçümleri
Resim 8.e	TZP ve SKKG kombinasyonunun defektlere uygulanması
Resim 8.f	TZP membranının uygulanması
Resim 8.g	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 8.h	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin klinik görüntüsü
Resim 8.i	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler
Resim 8.j	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin radyografik görüntüsü

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal tedavi, hastalığa sebep olan mikrobiyal dental plağın ortadan kaldırılmasını ve dolayısıyla içinde barındırdığı patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınmasını, histolojik olarak dişin destek dokuları olan alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin önceden hastalıklı olan kök yüzeyi üzerinde yeniden oluşturulmasını hedefler (1, 60). Bu amaç doğrultusunda, rejenerasyona yönelik ilk kullanılan teknik olan kemik greftleri otojen kemik grefti, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olmak üzere dörde ayrılırlar. İdeal bir greft materyali osteoindüktif, biyouyumlu, kullanımı kolay ve istenilen miktarda bulunabilme özelliklerine sahip olmalıdır. Otojen kemik greftlerinin, kemik rejenerasyonu için gerekli olan; osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyeller ile osteojenik hücelere sahip olması, bu tip greftlerin başarısında rol oynayan önemli faktörler olarak gösterilmektedir (83). Ancak ‘*gold standart*’ olarak kabul edilmelerine rağmen otojen kemik greftlerinin ikinci bir cerrahi bölge gerektirmeleri, donör bölge morbiditesi ve greftin istenilen miktarda elde edilememesi gibi dezavantajları mevcuttur (83, 113). Otojen kemik greftlerinin kullanımı ile ilgili bu dezavantajlar göz önünde bulundurularak, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastikler geliştirilmiştir. Bu greftlerden olan ksenogreftler, otojen kemik greftlerinin alternatifi haline gelen farklı türlerden elde edilen ve organik yapıları tamamen çıkarılarak insan kansellöz kemiğine benzer hale getirilmiş trabeküler HA materyallerdir (193). Genellikle sığır veya mercan kaynaklıdır. Ksenogreftlerin osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif özelliklere sahip olduğu ve geç rezorbe olduğu bilinmektedir (138). Bu özellikleri sayesinde periodontal rejenerasyon için gerekli olan epitel göçünü engelleyen, yer tutucu özelliğini defekt boşluğunda yeterli süre ve miktarda koruyabilmektedir. Bunların yanında defekt bölgesine uygulanmasının kolay olduğu, cerrahi bölgede kanama olsa dahi defekte yerleştirdikten sonra adezyon özelliği göstererek stabil kaldığı bildirilmiştir (138). Günümüzde rejenerasyon amacıyla SKKG’lerin tek başına kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (22, 50, 70, 73, 75, 118, 138, 143, 186).

Geçmişten günümüze kadar çeşitli rejeneratif tekniklerle kısmen rejenerasyon sağlanmış olsa da (15, 80), biyolojik olaylar, faktörler ve rejenerasyonun sağlanmasında

rol oynayan hücrelerin kompleks yapısından dolayı ideal bir periodontal rejenerasyon çoğu zaman oluşturulamamıştır. Son yıllarda kaybedilen periodontal dokuların kazanılması amacıyla doku mühendisliğinin temelini oluşturan progenitör hücrelerden, sinyal moleküllerinden ve hücreleri bir arada tutan iskelelerden yararlanılmaya başlanmıştır (10). Bu amaçla doku mühendisliği prensipleri çerçevesinde sinyal molekülleri olarak PBF içeren TZP ve iskeleler olarak da kemik greftleri kullanımı gündeme gelmiştir (19, 20, 21, 46, 47, 48, 49, 50, 73, 74, 79, 96, 127, 135, 186, 189, 190). PBF'lerin periodontal ligament ve osteoblast hücreleri için sinyal molekülleri olduğu, bu hücrelerin proliferasyonunu arttırırken, epitel hücrelerinin çoğalmasını baskıladıkları, ayrıca ekstraselüler matriks sentezi ve doku farklılaşmasını arttırıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (6, 85, 86, 126). Bu bilgilerin ışığında, yüksek konsantrasyonda PBF içeren ve hastanın kendi kanından elde edilen TZP tek başına veya çeşitli kemik greft materyalleri ile kombine kullanılmaya başlanmıştır.

Yara iyileşmesi, trombositlerin, yara bölgesinde açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışması ve bunun sonucunda meydana gelen pıhtı oluşumuyla başlar (25). Yara bölgesinde bulunan aktive olmuş trombositlerden salgılanan PBF'ler ise hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma ve morfogenezini düzenler (62). Son yıllarda geliştirilen TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki eritrosit/trombosit oranlarını tersine çevirerek, bölgedeki trombosit sayısını % 338 arttırdığı (7, 25, 102) ve böylece PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve doku rejenerasyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir (25). TZP, içeriğinde bulunan büyüme faktörlerinin yanında, sahip olduğu fibrin yapısı nedeniyle de greft materyalinin manipülasyonunu kolaylaştırmaktadır (97, 104). Ayrıca otolog olarak, istenilen miktarda elde edilebilme ve böylece birden çok defekte aynı anda uygulanabilme özellikleriyle rejeneratif tedavide kullanılabilecek alternatif bir biyomateryaldir.

İlerlemiş kronik periodontitisli hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına TZP uygulanması, TZP'nin greft materyalleriyle kombine kullanıldığı çalışmalara göre daha başarısız klinik sonuçlar vermiş (79, 136) ve kemik greftlerinin, TZP üzerinde klinik sonuçları arttırıcı bir etki yarattığı ifade edilmiştir (79). TZP'nin greft materyalleri ile kombine kullanıldığında matriks arttırıcı bir faktör olduğu, ancak

tek başına uygulandığında iyileşmenin sınırlı miktarda görüldüğü belirtilmiş, bu durumun TZP'nin osteoindüktif etkisinin yetersiz kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (79). Ayrıca TZP'nin akıcı kıvamlı yapısının, mukoperiostal flep altında yeterli boşluğu koruyabilme kapasitesini sınırlandırarak klinik başarıyı etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle araştırmacılar TZP'yi otojen greft, allogreft, ksenogreft ve alloplastik greftler ile sinerjistik etkilerinden yararlanmak için kombine olarak kullanmaya başlamışlardır (13, 44, 73, 79, 127, 190). TZP'nin kemik greftleriyle kombine kullanımını destekleyen çalışmaların yanısıra (19, 20, 73, 97, 127, 186, 189, 190) TZP'nin ilave kullanımının rejenerasyona ek bir katkısının olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (40, 44, 46, 47, 48, 50, 74, 87, 96, 135). Tüm bu bilgilerin ışığında, içerisinde PBF bulunan TZP'nin kemik greftleriyle kombine kullanımındaki olumlu ya da olumsuz sonuçların kaynağının anlaşılması, materyallerin etkilerinin birbirini maskeleyebileceği ihtimalinin ortadan kaldırılması ve TZP etkinliğinin net olarak anlaşılması amacıyla, araştırmamızda, TZP+SKKG kombinasyonu ile kontrol grubu olarak kullanılan tek başına SKKG uygulaması çok sayıda periodontal kemik içi defekti bulunan ileri kronik periodontitisli hastaların tedavisinde klinik ve radyografik olarak karşılaştırıldı.

Periodontal tedavide hedeflenen başarıyı kullanılan materyaller kadar hastaya ait faktörler de etkilemektedir. Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden kaynaklanan farklılıkların ve kontrolsüz diyabet, immün sistem yetmezliği veya otoimmün hastalıklar gibi sistemik problemlerin tedavi sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (29, 83). Doku cevabını ve enfeksiyon riskini arttıran hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroid veya immünmodülatör ilaçların rejenerasyon sonuçlarını değiştirebileceği düşünülmektedir (83, 92). Tüm bu hastalıkların ve ilaçların, rejeneratif periodontal tedavi sonuçları üzerindeki olası etkisinin ortadan kaldırılması ve mümkün olan en homojen popülasyonun oluşturulabilmesi için araştırmamıza, klinik ve radyografik olarak ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Periodontal rejenerasyonun başarısında defekt karakteristiği olarak nitelendirilen defekt açısı ve derinliği, defekt duvar sayısı, rejenerasyon istenen bölgede oluşturulan boşluk

hacmi, ligament ve kök yüzeyi mesafesi ve sağlıklı periodonsiyum miktarı önemli bir yer taşımaktadır (79, 92, 184). Derin ve dar defektlerde, sığ ve geniş defektlere göre daha fazla AK ve KK sağlandığı görülmüştür (38, 165, 167). Duvar sayısı azaldıkça, destek dokunun azalmasına bağlı olarak kemik kaynaklı hücrelerin azaldığı ve periodontal ligament hücrelerinin defekt içine göç edemediği belirtilmiştir (65). Yapılan çalışmalarda, 3 duvarlı defektlerin en iyi rejeneratif potansiyele sahip oldukları, 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerin ise rejenerasyon kapasitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (13, 19, 73, 87, 96). Bunun yanısıra defekt morfolojisinin, AK'yı etkilemediğini ileri süren çalışmalar da vardır (76, 195). Tüm bu bilgilere dayanarak, çalışmamıza 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı olan ve ≥ 3 mm derinliğe sahip kemik içi defektler dahil edilmiştir.

Rejeneratif periodontal cerrahinin amaçlarından biri de, cebin eliminasyonu sırasında mümkün olduğu kadar yumuşak dokuyu korumak, yapışık dişeti dikey boyutu kaybını ve dolayısıyla kök yüzeyi açılmasını önlemektir (29, 149). Defekt alanına materyalin uygulanması sonrası yeterli yumuşak dokuyla defektin primer olarak kapatılabilmesi, defekt alanının kontaminasyonunu engellerken, iyileşme potansiyelini ve elde edilen KK'yı olumlu yönde etkilemektedir. Literatürde TZP uygulaması sırasında en sık kullanılan ensizyon tipi, serbest dişeti kenarı boyunca oluk içinden yapılan ensizyondur (13, 19, 44, 46, 47, 73, 79, 96, 130, 136). TZP'nin uygulandığı çalışmalardan ancak sadece bir çalışmada papil koruyuculu ensizyon yöntemi kullanılmış (130) ancak araştırmacılar, kullandıkları bu ensizyon tipinin oluk içi ensizyona göre herhangi bir üstünlüğünü bildirmemişlerdir. Çalışmamızda da, TZP ile yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi operasyon alanlarında oluk içi ensizyon tipi tercih edilmiş, böylece tedavi etkinliğinin karşılaştırılması sırasında, ensizyon yönteminden kaynaklanabilecek farklılıkların engellenmesi amaçlanmıştır.

Tedavi sonuçlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesinde zaman faktörü önemlidir. Rejeneratif periodontal tedavi sonrası, yumuşak ve sert doku parametrelerinde oluşan değişimin belli bir süre geçtikten sonra değerlendirilmesi gerekmektedir (15, 60). Yeni ataşman ve kemik oluşumunun sağlanabilmesi için geçmesi gereken süre 6 ila 12 ay olarak belirlenmiştir (26). İlgili literatürler incelendiğinde, tek başına SKKG

kullanımının diğer kemik greftleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik ve radyografik değerlendirmelerin 6. ve 12. aylarda yapıldığı görülmektedir (138, 143). Literatürde TZP'nin değerlendirildiği araştırmalarda ise klinik ve radyografik değerlendirme sürelerinin 6., 9., 12. ve 18. aylarda olduğu bildirilmektedir (13, 19, 20, 21, 31, 32, 40, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 73, 74, 79, 87, 96, 97, 127, 135, 136, 186, 187, 189, 190). Bu araştırmalardan birinde Berkman ve ark. (13), 25 hastada bulunan maksiller anterior bölgedeki 30 kemik içi defekti TZP+ β -TKF, TZP+ β -TKF+YDR ve tek başına β -TKF ile tedavi etmiş, operasyondan önce ve operasyondan sonraki 6., 9., ve 12. aylarda klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır. İncelenen klinik ve radyografik ölçümler açısından bu 3 döneme ait parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İyileşme sonuçlarının operasyondan sonraki 3., 6. ve 12. aylarda klinik ve radyografik olarak değerlendirildiği bir başka araştırmada Christgau ve ark. (32), 25 hastada toplam 50 kemik içi defekti β -TKF+YDR (kontrol grubu) ve β -TKF+YDR+TZP (test grubu) ile tedavi etmiştir. Üçüncü, 6. ve 12. aylarda, her 2 grupta da istatistiksel olarak anlamlı kemik yoğunluğu görülmüştür. Ancak sadece 3. ve 6. aylarda hesaplanan kemik yoğunluğunun test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde araştırmacılar, TZP'nin YDR ile elde edilen iyileşme sonuçları üzerinde erken dönemde ilave bir etkisinin olduğunu ancak bu etkinin, 12 aylık uzun dönem iyileşme sonuçlarına yansımadığını vurgulamışlardır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda (52, 86) TZP'nin erken yara iyileşmesini hızlandırıcı bir etkisinin olduğunu belirtmesiyle, TZP'nin SKKG ile kombinasyonunun 6 aylık takip süresince incelendiği çalışmalar olduğu gibi (19, 20, 21, 73, 96), bu kombine tedavinin daha uzun dönem etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla araştırma süresinin 12 aya kadar uzatıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (46, 47, 48, 50, 186). SKKG'nin geç rezorbe olan bir greft materyali olması ve TZP'nin klinik etkinliğinin daha uzun bir süreçte incelenmesi amacıyla, çalışmamızdaki klinik ve radyografik ölçümler operasyon sonrası 12. ayda gerçekleştirilmiştir.

Sigara, periodontal tedavilere karşı doku cevabını azaltan, yara iyileşmesini geciktiren dolayısıyla periodontal hastalıklardaki ataşman ve kemik kaybının artışına neden olan bir risk faktörüdür (166). Sigaranın içerdiği nikotinin, sistemik olarak, periferik kandaki nötrofil fonksiyonunu engellediği, fibroblastlara bağlanarak kollagen sentezi ve protein

sekresyonu için gerekli olan hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği ve antikor üretimini azalttığı saptanmıştır (61). Lokal olarak ise kan damarları üzerinde vazokonstriktif etki, dişeti kan akımında yavaşlama ve dişetine ulaşan kan elemanlarının ve oksijen miktarının azalmasıyla birlikte doku artıklarının uzaklaştırılmasında negatif etki oluşturabilmektedir (61). Yapılan epidemiyolojik, *in vitro* ve klinik çalışmalar, sigaranın konak savunmasında değişikliklere neden olarak periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilediğini kanıtlar niteliktedir (4). Yapılan bir çalışmada sigara kullanımının kanamayı azaltarak dişeti iltihabını maskeleyiği belirtilmiştir (12). Dişeti iltihabının en önemli göstergelerinden biri olan kanamanın maskelenmesi, sigaranın keratinizasyonu artırması ve yüzeysel damarları büzerek kanlanmanın azalmasına neden olmasından kaynaklanır (109). Alveol kemiği kaybına neden olan faktörlerin değerlendirildiği 10 yıllık takibin yapıldığı bir çalışmanın sonucunda, sigara kullanımı ile alveol kemiği kaybı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (14). Tonetti ve ark. (166), sigaranın YDR sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdikleri 12 aylık takibi olan çalışmalarında, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR işlemi takiben sigara içmeyen bireyler lehine 3.1 mm daha fazla AK elde edildiğini bildirmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir. Başka bir çalışmada, Yılmaz ve ark. (191), TZP+SKKG kombinasyonu kullanılan kemik içi defektlerin tedavisinde sigaranın iyileşme üzerine olan etkisini incelemiştir. Onikinci ayın sonunda sigara içen grupta SD azalması, AK ve KK sırasıyla 3.97 mm, 3.26 mm ve 2.83 mm olarak bulunurken, sigara içmeyen grupta 4.63 mm, 4.06 mm ve 3.63 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, sigaranın TZP+SKKG ile yapılan rejeneratif tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Sigaranın tüm bu olumsuz etkileri ve benzer çalışmalar göz önüne alınarak çalışmamıza günde ≤ 10 adet sigara içen bireyler veya hiç sigara içmeyen bireyler tedavi edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, TZP'nin elde edilmesinde farklı metodların kullanıldığı görülmektedir (179, 180). TZP'nin ilk kullanım alanlarından biri olan plastik cerrahiye göre periodontal defektler daha küçük boyutlarda olduğu için, ilk yıllarda kullanılan yüksek miktarda kan alınmasını gerektiren kitlerin aksine artık daha az miktarda kan alınmasını sağlayan ve daha kolay uygulanabilen kitler bulunmaktadır. TZP kitleri arasındaki esas farklılıklar, elde edilen trombosit ve PBF miktarlarıdır. Kitler arasındaki

farklılıkların uygulanan tedavinin sonuçlarını direkt etkilediği düşünülmektedir (44). Marx ve ark.'nın (102, 103) yaptıkları çalışmalarda, TZP'nin yara iyileşmesinde arttırıcı etki gösterebilmesi için trombosit sayısının başlangıç değerinin yaklaşık 4-5 katına veya 1.000.000 µl değerinin üzerine çıkması gerektiği bildirilmiştir. Weibrich ve ark. (180), iki farklı kit olan PCCS ve Curasan sistemleriyle PBF seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, PCCS kitinde IBF ve TGF-β'yi dominant olarak tespit ederken, diğer TZP kiti olan Curasan'da TKFB-AB'yi dominant olarak tespit etmişlerdir. Christgau ve ark. (31), TZP ve PBF konsantrasyonlarının, rejeneratif tedavi sonuçları ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, yüksek miktarda TZP ve PBF'nin klinik ve radyografik sonuçlarla zayıf bir bağlantısı olduğunu göstermişlerdir. TZP kitleri arasındaki bir diğer fark ise son aşamada kullanılan trombosit aktifleyici ajanlardır. Bazı araştırmacılar (5, 102) trombosit aktifleyicisi olarak sığır trombinini veya kalsiyum kloriti kullanırken, diğer bazı araştırmacılar hastadan elde edilen otolog trombinini önermişlerdir (44, 84). Su ve ark. (160), iki farklı trombosit aktifleyici ajanı karşılaştırdıkları çalışmalarında, insan trombinini uygulandığında sığır trombinine göre daha yüksek düzeyde TGF-β ve TKBF elde edildiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda da istenen seviyede trombosit ve PBF miktarı sağlayabilen, hastadan elde edilen otolog trombinin aktifleyici ajan olarak kullanıldığı FDA onaylı Smart PreP® kiti kullanılmıştır. Araştırmamıza dahil edilen her hastada, TZP'nin hazırlanması ve uygulanması aşamasında, trombositlerin aktive olarak PBF salgılanmasına yol açtığının göstergesi olan jel oluşumu gözlenmiştir.

Kronik periodontitisin oluşmasında rol alan öncelikli etken mikrobiyal dental plakta yer alan mikroorganizmalar ve ürünleridir (43). Mikrobiyal dental plağın, periodontal cerrahinin ve rejeneratif tedavilerin sonuçlarına olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (92, 167). Düşük Pİ değerlerine sahip olan hastalarda, rejeneratif tedavilerin klinik başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Operasyon öncesinde ağız ortamındaki tüm periodontal patojenlerin kontrol altına alınması ve bu durumun iyi bir plak kontrolü ile korunması, operasyon sonrasında iyileşme üzerindeki olası olumsuzlukları ortadan kaldırmaktadır (11). Bu nedenle çalışmamız dahilindeki tüm hastalara tedaviye başlamadan önce başlangıç peridontal tedavi uygulanmış ve tüm tedavi süreci boyunca ağız hijyen eğitimleri tekrarlanarak hijyen seviyeleri kontrol

edilmiştir. Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra operasyona kadar geçen 3 aylık sürede ağız hijyen seviyelerini korumada başarılı olamayan hastalar, araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Böylece tedavi etkinliğini incelemeyi amaçlayan çalışmamızda, ağız hijyeni yetersizliği nedeniyle oluşabilecek klinik farklılıkların önüne geçilmiştir.

Rejeneratif periodontal tedavinin başarısını etkileyen bir diğer faktör, operasyon sonrası iyileşme döneminde yaranın stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolüdür. Bu nedenle, yara alanının stabilizasyonunu sağlamak ve cerrahi bölgede oluşabilecek travmaları önlemek amacıyla hastalara operasyon sonrası ilk 2 hafta, operasyon bölgesinde ara yüz temizliği yapmamaları önerilmiştir. Bu sürede hastalara haftada bir yapılan profesyonel diş yüzeyi temizliği ile birlikte 4 hafta boyunca günde 2 kez %0.2'lik klorheksidin içerikli ağız gargarası verilmiş ve iyileşmenin mikrobiyal dental plaktan etkilenmesi önlenmeye çalışılmıştır. Rejenerasyona yönelik periodontal tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, operasyon sonrası dönemde belirli bir düzen içinde kontrol seansları uygulanarak, mikrobiyal dental plağın iyileşme üzerindeki olumsuz etkisi önlenmektedir (69). İlk ay içinde haftada bir olan kontrol seansları, 2. ay ile 3. ay arasında 2 haftada bir, bundan sonra da ayda bir kez olarak düzenlenmiş ve bu seanslarda profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulanmış, gerekli görüldüğü durumlarda ağız hijyeni eğitimi tekrarlanmıştır.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların mikrobiyal dental plak miktarının ve ağız hijyeni seviyesinin tespiti için Sillness-Löe (155) Pİ kullanılmıştır. Bu indekste dişeti kenarı ile temasta olan supragingival dental plak miktarı ölçülmektedir. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası tüm ağız ve ara yüz Pİ ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma gösterdi ($p < 0.001$) (Tablo 2). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 2). Bu bulgular, araştırmamıza dahil edilen tüm hastaların, araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini sağlayabildiklerini ve ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuzlukların tedavinin sonuçlarını etkileme riskinin ortadan kalktığını göstermektedir (42).

Çalışmamızda başlangıç tedavisi süresince tüm hastalara diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmış böylece dişeti iltihabı en az düzeye indirilmeye çalışılarak, iltihaba ait klinik belirtiler ve bunların tedavi sonuçlarını etkileme olasılığının azaltılması amaçlanmıştır. Dişeti iltihabının klinik belirtilerinden olan kanama aynı zamanda iltihabın şiddetinin belirlenmesinde de önemli bir kriterdir. Çalışmamızda dişeti iltihabının değerlendirilmesinde Mühlemann-Son (112) DOKİ'den yararlanılmıştır. Bu indeksle, periodontal sonda ile muayene sonucu iltihabı gösteren objektif bir belirti olan dişeti kanaması, dişetin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler de kaydedilir. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde her iki tedavi grubunda da tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma gösterdiği tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 3). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3). Bu bulgular, iltihaba ait klinik belirtilerin tedavinin sonuçları üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar Pİ değerindeki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu durum mikrobiyal dental plağın eliminasyonunun dişeti iltihabının azalmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, iltihap derecesinin tespiti, periodontal sondalama, radyografik inceleme, *re-entry* ve histolojik incelemedir (119). Gerçek rejenerasyon sadece histolojik incelemeyle belirlenebilse de, bilimsel ve etik nedenlerle her hastaya histolojik inceleme yapılamaz. Bu nedenle incelemeler yumuşak ve sert doku ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Yumuşak doku parametreleri cep derinliğindeki değişimlerin belirlendiği ölçümler; ataşman seviyesi ölçümleri ve dişeti çekilmesi miktarlarıdır. Sert doku parametresi ise kemik seviyesi ölçümleridir. Tedavinin başarısı periodontal tedavi sonucu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması ve bu ölçümlerle belirlenen SD azalması, AK ve KK ile ispat edilebilir (36).

Çalışmamızda, periodontal sonda ile yapılan yumuşak ve sert doku ölçümlerinde, standart bir şekilde kayıt yapılabilmesi için güvenilirliği birçok çalışmada belirlenmiş olan bireysel akrilik stentler rehber alınmıştır (33). Bu yöntem ile cep içinde yapılan ölçümlerde, iltihap ve dişeti çekilmesinin ve sondanın uygulama açısının yarattığı

istenmeyen sonuçlar minimize edilmeye çalışılmıştır (89). Ancak yine de sondalama kuvveti, sondanın yerleştirilme açısı, tipi ve bağ dokusuna girme miktarına bağlı olarak hata payı görülebilmektedir (89, 99). Çalışmaya katılan her hasta için özel akrilik stent hazırlanmış, yüzeyinde periodontal sondanın oturacağı kalınlıkta oluklar açılmış, ölçümlerin her defasında aynı noktadan ve aynı eğimle yapılması amaçlanmıştır. Farklı bireylerin ölçümlerinden kaynaklanan hataların en aza indirgenmesi için periodontal sonda ile yapılan tüm ölçümler kalibre olan aynı klinisyen tarafından yapılmış ve diğer bir klinisyen ölçümleri kaydetmiştir.

Çalışmamızda kullanılan yumuşak doku ölçümlerinden biri olan RDKS, periodontal tedavi sonrası, dişetin apikale göçüyle meydana gelen dişeti çekilme miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Dişeti çekilmesi, başlangıç tedavisi sonrası dokudaki iltihabın ortadan kalkmasına veya cep eliminasyonunu hedefleyen rezektif cerrahide yumuşak dokunun kesilmesine bağlı olarak gelişen bir durumdur. Dişeti çekilme miktarının artması bir yandan periodontal tedavinin amaçlarından biri olan SD azalmasını arttırmakta, diğer yandan AK'yı olumsuz yönde etkileyerek rejenerasyon kapasitesini kısıtlamaktadır (29). Ayrıca kök yüzeylerinin açığa çıkmasına, krun boyunun uzamasına, estetik ve hassasiyet sorunlarının yaşanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda mevcut dişetini korumaya yönelik oluk içi ensizyonlar tercih edilmiştir. Çalışmamızda 12. ayın sonunda, DEDN'de elde edilen dişeti çekilmesinin TZP+SKKG uygulanan 1. grupta 1.29 ± 0.85 mm ve tek başına SKKG uygulanan 2. grupta 1.30 ± 0.63 mm olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 4). Ancak gruplar arasında dişeti çekilmesi yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4). Literatürde tek başına SKKG kullanılan çalışmalar incelendiğinde dişeti çekilme miktarları 0 mm ile 1.5 mm arasında tespit edilmiştir (22, 50, 73, 75, 118, 143, 186). Ancak bazı çalışmalarda dişeti çekilme miktarları hakkında bilgi verilmemiştir (70, 138). Çalışmamızda elde edilen $1,30 \pm 0,63$ mm'lik dişeti çekilmesi değeri, tek başına SKKG kullanılan diğer çalışma bulgularının sınırları dahilindedir. Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarlarının 0.24 mm ile 1.72 mm arasında olduğu görülmektedir (50, 73, 96, 186, 190, 192). Çalışmamızda TZP+SKKG kullanılan grupta elde edilen $1,29 \pm 0,85$ mm dişeti çekilmesi, TZP kullanan diğer çalışma

bulgularının sınırları dahilindedir. Araştırmalar arasında dişeti çekilme miktarının farklılık göstermesi, defekt tipi, flep kalınlığı ve beslenmesi, uygulanan cerrahi teknik ve PBF'nin eldesinde kullanılan TZP kiti farklılıklarının standardize edilememesiyle açıklanmaktadır (44, 101).

Yumuşak doku parametrelerinden biri olan SD, destek dokularda meydana gelen yıkıma bağlı olarak gelişir ve artar. Bu nedenle SD, hastalığın teşhisinde ve rejeneratif tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. SD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Başarının doğru olarak yorumlanabilmesi için SD azalması, dişeti çekilmesi ve AK değerleriyle birlikte incelenmelidir. Tedaviyi takiben fizyolojik sınırlar dahilinde SD elde edilmesi, hastanın etkin mikrobiyal dental plak kontrolü sağlayabilmesine ve elde edilen sağlıklı dokunun daha uzun dönem stabil kalabilmesine olanak sağlar. Çalışmamızda, TZP+SKKG'nin uygulandığı 1. grup ve SKKG'nin uygulandığı 2. grup başlangıç SD değerlerinin, DEDN'de sırasıyla; 6.70 ± 1.21 mm ile 6.53 ± 1.08 mm olduğu, SD azalmasının ise yine aynı sırayla, 3.67 ± 0.97 mm ile 3.55 ± 0.97 mm olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 12. ayın sonunda, her 2 tedavi grubu da başlangıca göre ileri derecede anlamlı SD azalması gösterirken ($p < 0.001$) (Tablo 5); 2 grup arasında SD azalması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 5). Tedavi sonrası kalan SD miktarları incelendiğinde, bu değerlerin DEDN'de 1. grupta 3.02 ± 0.85 mm, 2. grupta 2.97 ± 0.83 mm olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda, tedavi sonrası 12. ayda her 2 grupta da fizyolojik sınırlar dahilinde SD elde edildiği, hastanın ağız hijyeninin sağlanmasında ve idame ettirilmesinde ideal ortamın sağlandığı görülmektedir.

SD değişimi miktarına AK'nın katkısı, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtır. Bu yönüyle ataşman seviyesi ölçümleri, rejeneratif tedavinin değerlendirilmesinde önem taşır (158). Tedavi sonrası ataşman seviyesinde meydana gelen değişim, genellikle klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (33, 55). Klinik ataşman seviyesinin ölçümü mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi temsil eder (26, 33). Fakat mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği, bu sınırın çoğunlukla subgingival

alandaki olması ve bazı dişlerin anatomik yapısına bağlı olarak peridontal sondanın dikey konumlandırılmaması yüzünden etkilenir (33). Bu nedenle çalışmamızda ataşman seviyesinin belirlenmesinde oklüzal stentler kullanılarak, stent kenarı sabit referans noktası olarak kabul edilmiş ve bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek, tedavi bitimindeki RAS değişimleri, AK veya kaybı olarak nitelendirilmiştir. Çalışmamızda RAS değerleri incelendiğinde, her iki tedavi grubunda da başlangıca göre ileri derecede anlamlı AK gözlemlendi ($p < 0.001$) (Tablo 6). Onikinci ayda yapılan değerlendirmelerde AK, DEDN'de TZP+SKKG grubunda 2.38 ± 0.86 mm, SKKG grubunda 2.27 ± 0.88 mm olarak bulundu. Çalışmamızda 2 grup arasında AK yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

İlgili literatür değerlendirildiğinde, tek başına SKKG kullanılan çalışmalarda, SD azalma miktarı 2.53 - 6.80 mm ve AK 2.31 – 7.00 mm arasında tespit edilmiştir (22, 50, 70, 73, 75, 118, 138, 143, 186). Richardson ve ark. (138) tarafından yapılan çalışmada sadece SKKG kullanılan grupta başlangıç SD 8.9 mm, SD azalma miktarı 3 mm ve AK 3.6 mm olarak bildirilmiştir. Çalışmada dişeti çekilme miktarı bildirilmemiştir. Bu çalışmadaki başlangıç SD değeri çalışmamızdan yüksek olmasına karşın SD azalma miktarı düşük ve AK değeri çalışmamızdan yüksektir. SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin sonuçlarının 6 ay gibi kısa bir sürede değerlendirilmesinin ve çalışmaya sadece 2 ve 3 duvarlı defektlerin dahil edilmesinin çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklara neden olabileceği düşünülmektedir Camelo ve ark. (22) vaka raporlarında sadece SKKG kullandıkları grupta 2 hastayı tedavi etmişlerdir. Operasyon öncesi SD değerleri 9 ve 10 mm, SD azalma miktarları 4 ve 6 mm, dişeti çekilmesi 0 ve 1 mm, AK 4 ve 5 mm olarak bildirilmiştir. Benzer bir protokolle hazırlanan, klinik ve radyografik bulguların yanında, histolojik incelemelerin de yapıldığı bir başka çalışmada, başlangıç SD değerleri 8 ve 7 mm, SD azalma miktarları 5 ve 6 mm ve AK 5 ve 7 mm olarak bulunmuş, dişeti çekilme miktarı bildirilmemiştir (118). Çalışmamızda elde edilen SD ve AK değeri, her iki çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur ancak bu çalışmalarda sadece iki hastaya ait sonuçların verilmesi çalışmamızla direkt karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Scabbia ve ark. (143) kontrol grubunda kemik içi defektlere SKKG uygulamış ve hastaları 12 aylık süre sonunda değerlendirmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda başlangıç SD değeri 7.5 mm, SD azalması 4.4 mm ve AK 4 mm olarak

bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarının değerlendirilmesi için beklenen süre bakımından çalışmamızla benzerlik gösteren bu çalışmada, başlangıç SD değerlerinin çalışmamızdaki SKKG grubundan daha yüksek olması, çalışmamızdaki SD azalma miktarı ve AK değerinin daha düşük olmasını açıklayabilir. Hanna ve ark. (73), 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektleri tedavi ettikleri çalışmalarında başlangıç SD'yi 7 mm, SD azalmasını 2.53 mm ve AK'yi 2.31 mm bulmuşlardır. Başlangıç SD değeri ve AK çalışmamızdan daha yüksek, SD azalması ise çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur. Başlangıç SD değerlerinin yüksek olduğu durumlarda SD azalma miktarının daha fazla olması beklenmektedir. Ancak SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin sonuçlarının 6 ay gibi kısa bir sürede değerlendirilmesinin, çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Xiang-ying ve ark. (186), çalışmamıza benzer cerrahi teknikte yaptıkları çalışmada, 12 aylık takip sonrası kontrol grubunda tek başına SKKG uygulamış, başlangıç SD değerini 8.22 mm, SD azalmasını 4.78 mm ve AK'yi 4.52 mm olarak bulmuştur. Kontrol grubunda tek başına SKKG kullanılan ve başlangıç SD değeri 8.5 mm olan bir başka çalışmada, tedaviden 12 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde, SD azalması 5.3 mm ve AK 4.7 mm olarak tespit edilmiştir (50). Çalışmamızdaki SD azalma miktarı ve AK değerinin bu çalışmaya göre daha düşük olması beklenen bir sonuçtur çünkü bu çalışmada SKKG grubuna ait başlangıç SD değerleri daha yüksektir. Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, başlangıç SD değerleri arasındaki belirgin farklılıklara (22, 50, 73, 75, 118, 138, 143, 186), SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin sonuçlarının 6 ay gibi kısa bir sürede değerlendirilmesine (70, 73, 75, 138) çalışmaya dahil edilen defektlerin az sayıda ve sadece 2 ve 3 duvarlı defektlerden oluşmasına (22, 70, 73, 138, 186) ve çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasına bağlanabilir (22, 73, 75, 118, 186).

Literatür incelendiğinde, TZP+SKKG kullanılan çalışmalarda, SD azalma miktarı 3.54 - 5.20 mm ve AK 2.51 - 4.60 mm arasında tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz benzer hasta grubunda TZP+SKKG kombinasyonunu kullanan sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir (50, 73, 96, 186, 190, 192). Lekovic ve ark. (96) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda kemik içi defektlere TZP+SKKG uygulamış ve hastaları 6 aylık süre sonunda değerlendirmiştir. Bu çalışmada başlangıç SD değeri 7.96 mm, SD azalması 3.98 mm ve AK 3.78 mm olarak bulunmuştur. Test grubunda

TZP+SKKG kombinasyonunu kullanan ve başlangıç SD değeri 8.22 mm olan bir başka çalışmada, tedaviden 12 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde, SD azalması 4.78 mm ve AK 4.52 mm olarak tespit edilmiştir (186). Döri ve ark. (50) yaptıkları çalışmada, kontrol grubunda TZP+SKKG kullanmış ve hastaları 12 aylık süre sonunda değerlendirmiştir. Bu çalışmadaki başlangıç SD değeri 8.6 mm, SD azalması 5.2 mm ve AK 5.3 mm olarak bulunmuştur. Tüm çalışmalardaki başlangıç SD değerlerinin çalışmamızdaki TZP+SKKG grubundaki değerlerden daha yüksek olması nedeniyle, çalışmamızdaki SD azalma miktarı ve AK değerinin daha düşük olması beklenen bir sonuçtur. Hanna ve ark.'nın (73) yaptıkları çalışmada başlangıç SD 7.3 mm, SD azalması 3.54 mm ve AK 3.15 mm olarak bildirilmiştir. Başlangıç SD değeri ve AK çalışmamızdan daha yüksek, SD azalması ise çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur. Başlangıç SD değerlerinin yüksek olduğu durumlarda SD azalma miktarı daha fazla olabilir. Ancak çalışmanın 6 ay gibi çok kısa bir sürede tamamlandığının göz önünde bulundurulması gerekir. Çalışmamızla aynı TZP sistemini kullanan bu çalışmaya sadece 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektler dahil edilmiştir. SD azalma miktarının çalışmamızdan daha düşük olmasının nedenleri daha uzun süreli takip sonunda SD azalma miktarının artabilecek olması ve 2 duvarlı defektlerin bu grupta daha fazla sayıda bulunması olabilir. Yılmaz ve ark. (190), 20 hastada bulunan toplam 85 kemik içi defekti TZP+SKKG ile tedavi etmişlerdir. Başlangıç SD değeri 7.09 mm olan bu çalışmada 12 aylık tedavi sonunda SD azalması 4.78 mm ve AK 4.24 mm olarak bulunmuştur. Bu çalışma uygulanan cerrahi teknik ve TZP sistemi, çalışmanın takip süresi ve hasta sayısı bakımından çalışmamızla birebir benzerlik göstermesine rağmen, 2 çalışmanın sonuçları arasındaki farklar, çalışmamızdaki başlangıç SD değerinin, bu çalışmadaki değerden daha düşük olmasından ve çalışmamıza dahil edilen 2 duvarlı defekt sayısının, bu çalışmada ise 3+2 kombine duvarlı defekt sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda TZP+SKKG grubunda elde edilen 2.38 mm'lik AK değeri, bu çalışmaların alt sınırındadır. Başlangıç SD ve KİDD dışında AK'yı etkileyen faktörler; çalışma dizyni, defekt duvar sayısı, periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi, doku cevabı, farklı değerlendirme zamanları ve operasyon sonrası idame program farklılıkları olarak sıralanabilir (11, 44, 50). Bu farklılıklar, çalışmalardan elde edilen parametrelerin birebir karşılaştırılmasını engellemektedir.

TZP'nin çeşitli kemik greftleri (otojen greft, allogreft ve alloplastik kemik greftleri) ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarla ilgili literatür incelendiğinde, SD azalma miktarının 3,60 - 4.70 mm, AK'nın ise 2.1 - 4.90 mm arasında olduğu tespit edilmiştir (13, 40, 44, 74, 79, 127, 135, 136, 187). Çalışmamızda TZP+SKKG grubunda elde edilen 3.67 ± 0.97 mm SD azalması ve 2.38 ± 0.86 mm AK bu çalışmaların sınırları dahilindedir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin diğer rejeneratif materyallerle kombine kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, TZP+YDR (87), TZP+YDR+kemik grefti (13, 19, 20, 32, 46, 47, 48, 96) ve TZP+EMD+kemik grefti (49) uygulamalarını değerlendiren çalışmalarda, SD azalma miktarları 3.4 - 6.3 mm, AK 2.5 - 5 mm arasında tespit edilmiştir. Çalışmamızda TZP+SKKG'nin kullanıldığı 1. grupta elde edilen 3.67 ± 0.97 mm SD azalması bu çalışmaların sınırları dahilindedir. Çalışmalarda görülen SD azalma miktarlarındaki farklı sonuçlar, çalışmaların değişik metodolojilere sahip olmasına, çalışmaya dahil edilen hastaların sigara kullanım oranlarına, TZP elde edilmesinde kullanılan sistem farklılıklarına, defekt duvar sayısı ve başlangıç kemik içi defekt derinliği gibi defekt karakteristiğine, başlangıç SD miktarına ve kombine olarak kullanılan materyallerin etkilerinin birbirini maskeleyesine bağlanabilir. Çalışmamızın 1. grubunda elde edilen 2.38 mm'lik AK değeri, bu çalışmaların alt sınırının altındadır. AK'yi etkileyen başlıca faktörler, çalışmalardaki başlangıç SD ve KİDD değerleri arasındaki farklılıklardır. Bunun dışında, defekt duvar sayısı, periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi, doku cevabı, farklı değerlendirme zamanları ve operasyon sonrası idame program farklılıkları elde edilen AK değerini etkilemektedir (11, 44, 50). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, araştırmamızda kullanılan TZP+SKKG kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirmesi açısından diğer araştırmalarla birebir karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve elde edilen farklı sonuçları açıklamaktadır.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken, sert doku kazancını gösteren parametrelerden biri, defektin rejenerasyonu sonucunda oluşması beklenen KD ve KK miktarlarıdır. KD'nin klinik olarak belirlenebilmesi için en etkili yöntem *re-entry* işlemi ile cerrahi olarak o bölgenin açılıp, kemik seviyesi ve hacimsel boyut değişimlerinin

belirlenmesidir. *Re-entry* ikinci bir cerrahi işlem gerektirdiği için etik olmamakla birlikte yeni kemik oluşumunu kesin olarak ortaya koyan bir yöntemdir. Kemik seviyesi ölçümleri bakımından *re-entry* işlemi ile paralellik gösteren diğer bir yöntem ise *sounding* yöntemidir (68). Bu yöntem KK'yı periodontal sondanın alveol kemiğiyle temasa geçinceye kadar periodontal cep içerisinde ilerletilmesi ile belirler. Çalışmamızda yeni kemik oluşumunu incelemek için *re-entry* yerine dokuyu daha az travmatize eden *sounding* yönteminden faydalanılmış ve elde edilen ölçümler periapikal radyografilerle desteklenmiştir. Lokal anestezi altında alınan ölçümler, her hastaya özel olarak hazırlanan akrilik stentler rehber alınarak RDKS, SD ve RAS ölçümlerinin yapıldığı noktalardan operasyondan hemen önce ve 12 ay sonra gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda rölatif olarak elde edilen bu değerler, RKS ölçümleri olarak isimlendirilmiştir. Araştırmamızın RKS bulguları değerlendirildiğinde her 2 tedavi grubunda da tedavi sonrası RKS ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma göstermiş ($p < 0.001$) ve her iki tedavi grubunda da 12. ayın sonunda anlamlı KK elde edilmiştir (Tablo 7). Birinci ve 2. grupta DEDN'de sırasıyla 2.14 ± 0.82 mm ve 2.02 ± 0.82 mm KK tespit edilmiştir. Çalışmamızda iki grup arasında KK yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Kemik içi defektlerin tedavisinde SKKG'lerin tek başına kullanıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde, *re-entry* ile KD ve *sounding* yöntemiyle KK miktarını belirten birer çalışmanın olduğu görülmektedir (138, 186). Richardson ve ark. (138), sonuçlarını *re-entry* yöntemiyle 6. ayın sonunda aldıkları ve sadece 2 ve 3 duvarlı defektlerin dahil edildiği çalışmalarında, tek başına SKKG kullandıkları grupta KD miktarını 3 mm bulmuşlardır. Elde edilen değeri, farklı bir yöntem kullanılarak ulaşıldığı için çalışmamızın değeriyle karşılaştırmak mümkün değildir. Xiang-ying ve ark. (186) tarafından yapılan bir çalışmada ise tek başına SKKG kullanılan kontrol grubunda, 12 ayın sonunda *sounding* ile belirlenen KK değeri 2.88 mm olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmaya sadece 2 ve 3 duvarlı defektler dahil edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen 2.02 ± 0.82 mm KK miktarı bu çalışmaların her ikisine göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni, çalışmalara ait başlangıç SD ve KİDD değerlerinin çalışmamızdan daha

yüksek olması ve araştırmamızda tedavi edilen defektlerin 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı defektlerin tümünü kapsamaktadır.

TZP'nin kullanıldığı literatür değerlendirildiğinde, araştırmamızın sonuçlarını direkt olarak karşılaştırabileceğimiz benzer hasta grubunda TZP+SKKG kombinasyonu uygulayan Lekovic ve ark. (96), 6. ayın sonunda KD değerini 4.82 mm olarak bildirmişlerdir. Çalışmada, KIDD değeri belirtilmemiştir. Bu çalışmada KD değerinin bu kadar yüksek olması, ölçümün *re-entry* işlemi ile yapılmış olmasına bağlanabilir. Ayrıca SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin 6 aylık sonuçlarının değerlendirilmesi ve kullanılan TZP sisteminin farklı olması, çalışmamızla olan farklılıkların nedeni olarak gösterilebilir. Xing-ying ve ark. (186) kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG uyguladıkları çalışmalarında 12 ayın sonunda KK değerini 4.56 mm olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada daha yüksek KK elde edilmiş olması, çalışmadaki KIDD ve başlangıç SD değerlerinin, çalışmamızdaki TZP+SKKG grubu değerlerinden daha yüksek olması ve bu çalışmaya sadece 2 ve 3 duvarlı defektlerin dahil edilmesi ile açıklanabilir. Yılmaz ve ark. (192), TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi ettikleri kemik içi defektlerde 12 ayın sonunda 2.18 mm KK elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen KK değerleri çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bunun nedeni çalışmaya ait tüm başlangıç parametrelerinin birbirine yakın olması ve çalışmaya dahil edilen defekt duvar sayılarının birbiriyle paralellik göstermesidir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin kemik greftleriyle (otojen greft, allogreft ve alloplastik kemik greftleri) kombine kullanıldığı çalışmalarda 1.1 mm - 3.47 mm arasında KK tespit edilmiştir (44, 74, 135, 136). Çalışmamızın TZP+SKKG grubunda elde edilen KK miktarı, diğer çalışmaların sınırları dahilindedir.

Kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+YDR+kemik greftleri kombinasyonu kullanılan araştırmalarda 1.9 mm - 5.12 mm arasında KK tespit edilmiştir (13, 19, 20, 96). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, ortaya çıkan klinik sonuç farklılıkları, TZP ve kemik grefti kombinasyonuna eklenen YDR tekniğine, araştırmalarda kullanılan farklı greft materyalleri özelliklerine ve TZP elde edilmesinde başka sistemlerin tercih edilmesine (Smart-Prep ve Curasan) bağlanabilir. Kemik içi defektlerin TZP+SKKG+YDR ile

tedavi edildiği bir çalışmada, 6. ayın sonunda *re-entry* ile KD tespit edilmiştir (96). Çalışmada operasyon öncesi SD 8.12 mm, AK 4.52 mm ve KK 5.12 mm olarak bildirilmiş, KİDD değeri ise belirtilmemiştir. Operasyon öncesi çalışmaya ait tüm parametreler, çalışmamızın TZP+SKKG grubuna ait değerlerden yüksektir. Bu çalışmada sadece 2 ve 3 duvarlı defektler tedavi edilmesine karşın çalışmamıza 3+2+1, 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı defektler dahil edilmiştir. Bu çalışmada uygulanan YDR'nin KK üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu düşünülebilir ancak çalışmanın sonucunda AK değeri KK değerinden düşük çıkmıştır, bu beklenmeyen bir durumdur.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken sert doku değişimlerinin klinik olarak ölçülmesinin yanı sıra radyografik olarak da belirlenmesi önemlidir. Kemik yoğunluğu ve seviyesi tedavi öncesinde ve sonrasında alınan radyografilerle belirlenebilmektedir. Bu yöntem daha önce bahsedilen *re-entry* ve *sounding* yöntemlerine göre çok daha basit ve daha az travmatiktir. Radyografilerden elde edilen değerlendirmeler incelendiğinde, bu değerlerin RKS değerleri ile aynı doğrultuda oldukları ve birbirlerini destekledikleri görülmektedir (188). Çalışmamızda radyografiler, uzun kon paralel teknik kullanılarak alınmıştır. Literatürde çalışmamıza benzer bir şekilde uzun kon paralel tekniği kullanan çalışmalar bulunmaktadır (13, 32, 79, 87, 127, 130, 143, 189). Çalışmamızda radyografik ölçümler tedavi öncesi ve sonrasında *grid*'li radyografiler üzerindeki milimetrik karelerin defekt tabanından mine-sement sınırına kadar sayılması ile hesaplanmıştır. Rad KK TZP+SKKG uygulanan 1. grupta ortalama 2.09 ± 0.84 mm, tek başına SKKG uygulanan 2. grupta ortalama 2.00 ± 0.50 mm olarak bulunmuştur. Her iki tedavi grubunda da operasyon sonrası 12. ayda istatistiksel olarak ileri derece anlamlı Rad KK değerleri elde edilmiştir. ($p < 0.001$) (Tablo 8). Bu bulgu, klinik olarak *sounding* yöntemi ile DEDN'de 1. ve 2. grupta sırasıyla; 2.14 ± 0.82 mm ve 2.02 ± 0.82 mm olarak elde edilen KK değerleriyle paralellik göstermektedir. Ancak her iki grup arasında Rad KS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

İlgili literatür değerlendirildiğinde, araştırmamıza ait Rad KK sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz benzer hasta grubunda tek başına SKKG kullanan 2 adet çalışma vardır (70, 143). Scabbia ve ark. (143), tedavi sonrası 12. ayda tek başına SKKG

uygulanan grupta başlangıç SD 7.5 mm olan kemik içi defektlerde, 4.4 mm SD azalması, 4.00 mm AK ve 3.1 mm Rad KK elde etmişlerdir. Çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, belirtilen tüm klinik ve radyografik parametrelerin, çalışmamızda tek başına SKKG uygulanan gruba göre daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bu fark çalışmada KİDD'nin ≥ 4 mm olmasıyla açıklanabilir. KİDD değeri çalışmamızla aynı olan ve test grubunda tek başına SKKG'nin uygulandığı bir başka çalışmada ise RadKK 3.27 mm olarak hesaplanmıştır. Çalışmada elde edilen bulgunun çalışmamızdakinden yüksek olmasının sebebi, geç rezorbe olan bir kemik greft materyali olan SKKG'nin uygulandığı bu çalışmada, sonuçların 6.ayda alınması ve çalışmaya dahil edilen defektlerin sadece 2 ve 3 duvarlı defektleri kapsamasıdır (70).

Literatür değerlendirildiğinde, benzer hasta grubunda TZP+SKKG kombinasyonu uygulayan çalışmamızın Rad KK sonuçlarını direkt olarak karşılaştırabileceğimiz 2 adet çalışma vardır (190, 192). Yılmaz ve ark. (190), KİDD ≥ 3 mm olan 85 kemik içi defekti TZP+SKKG ile tedavi etmişlerdir. Başlangıç SD değeri 7.09 mm olan bu çalışmada 12 aylık tedavi sonunda SD azalması 4.78 mm, AK 4.24 mm ve Rad KK 3.79 mm olarak bulunmuştur. Başlangıç SD değerinin ve tedavi sonrası elde edilen AK değerinin yüksek olmasından dolayı çalışmada Rad KK'nin yüksek bulunması öngörülen bir durumdur. Ayrıca bu fark, çalışmamıza dahil edilen 2 duvarlı defekt sayısının, bu çalışmada ise 3+2 kombine duvarlı defekt sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Yılmaz ve ark. (192), uygulanan cerrahi teknik, TZP sistemi, çalışmanın takip süresi ve hasta sayısı bakımından çalışmamızla birebir benzerlik gösteren bir diğer çalışmada, KİDD değeri çalışmamızla aynı ve başlangıç SD değeri 6.93 mm olan kemik içi defektlerde, 12 ayın sonunda TZP+SKKG ile tedavi edilen grupta 3.87 mm SD azalması, 2.51 mm AK ve 2.11 mm Rad KK elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen Rad KK değerleri çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bunun nedeni çalışmaya ait başlangıç SD değerlerinin birbirine yakın olması ve her iki çalışmaya da 3+2, 3+1, 3, 2+1 ve 2 duvarlı defektlerin dahil edilmiş olmasıdır.

İlgili literatür incelendiğinde, periodontal rejeneratif tedavide TZP'nin greft materyalleriyle kombine kullanımı sonucunda elde edilen SD azalması, AK ve KK gibi klinik parametrelerin gösterdiği iyileşme miktarının, YDR ve EMD ile elde edilen

iyileşmeyle benzerlik göstermesi teknikler arasında uygulanabilirlik, güvenilirlik ve maliyet açısından bir kıyaslama olanağı sağlamaktadır. Literatürde, TZP'nin ilave kullanımını inceleyen araştırmalar (19, 20, 40, 73, 79, 87, 96, 127, 136, 186, 189, 190, 192) değerlendirildiğinde, TZP'nin SKKG ile kombinasyonu başarılı bir rejeneratif tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, akıcı kıvama sahip ve manipülasyonu zor olan TZP'nin, TZP'ye iskelet görevi gören, manipülasyonu daha kolay olan ve histolojik çalışmalarla periodontal rejenerasyondaki etkinliği kanıtlanmış SKKG ile kombine kullanımının, flep çöküntüsünü engellediği, boşluğu koruyarak pıhtı organizasyonunu arttırdığı ve TZP ile sinerjistik etki yaparak kullanım kolaylığı sağladığı görülmüştür. Literatürde incelendiğinde TZP+SKKG kombinasyonu ve SKKG'nin karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmada, TZP'nin ilave kullanımının klinik ve radyografik etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (50, 73, 186). Literatüre katkı sağlamak amacıyla, ileri kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonu (1.grup) ile SKKG'nin tek başına (2.grup) uygulandığı 12 aylık takip süresinin sonunda elde edilen bulguların klinik ve radyografik olarak karşılaştırıldığı çalışmamızda, her 2 grubumuzda da SD azalması, AK, KK ve Rad KK değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edilmiş ancak 2 grup arasında incelenen tüm parametreler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, araştırmamızda uygulanan her iki cerrahi yöntem ve her iki grupta uygulanan materyaller çok sayıda açılal kemik yıkımlarının görüldüğü kronik periodontitisli hastaların tedavisinde alternatif bir rejeneratif tedavi modeli olarak düşünülebilir. Ancak çalışmamızın sınırları dahilinde, TZP'nin rejeneratif kapasitesiyle ilgili kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Kesin bir konsensus oluşturabilmek için TZP'nin rejeneratif tedavideki klinik ve radyografik etkinliğinin yanında trombosit sayısı ve PBF konsantrasyonu ile ilişkisinin de dahil edildiği ve sonuçların histolojik olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

8. KAYNAKLAR

1. Academy report. Position paper. Periodontal regeneration. *J Periodontol*, 76: 1601-162, 2005.
2. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19(1): 59-65, 2004.
3. 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.
4. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*, 71(12): 1874-1881, 2000.
5. 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.
6. 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.
7. Arora NS, Ramanayake T, Ren Y, Romanos GE. Platelet rich plasma: A literature review. *Imp Dent*, 18(4): 303-308, 2009.
8. 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.
9. 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.
10. Bartold PM, Xiao Y, Lyngstaadas SP, Paine ML, Snead ML. Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 41: 123-135, 2006.
11. Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: a contemporary reevaluation. *Periodontol 2000*, 19: 104-114, 1999.
12. Bergström J, Boström L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J Clin Periodontol*, 28(7): 680-685, 2001.

13. Berkman ZY, Tuncer Ö, Subaşıoğlu T, Kantarcı A. Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J Periodontol*, 78: 801-809, 2007.
14. Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol Scand*, 44(5): 263-269, 1986.
15. 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.
16. Bowers G, Felton F, Middleton C. Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol*, 62: 690-702, 1991.
17. Boyapati L, Wang H. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent*, 15: 160-170, 2006.
18. Cafesse RG, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 1: 69-79, 1993.
19. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney E.B. 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.
20. 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.
21. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Resnik TD, Pavlovic M, Kenney EB. A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol*, 80: 915-923, 2009.
22. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss® and Bio-Gide®. *Int J Periodont Rest Dent*, 18: 321-331, 1998.

23. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodont Rest Dent*, 23: 213-225, 2003.
24. Caplan AL: Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin Orthop*, 379: 67-70, 2003.
25. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 133: 1383-1386, 2002.
26. Carranza FA Jr. Clinical diagnosis. In: Carranza FA Jr, Newman MG. *Clinical Periodontology*, 8th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 344-362, 1996.
27. Carranza FA, Takei HH. Rational for Peridontal Treatment. In: Newman MG, Taeki HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical Periodontology*, 10th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 630-635, 2006.
28. Carranza FA, Takei HH, Cochran DL. Reconstructive periodontal surgery. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical Periodontology*, 10th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 978-980, 2006.
29. Caton JG. Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2: 215-222, 1997.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautary-Lemay C, de Gruchy K. Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol*, 58: 115-118, 1987.
34. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 40-58, 1999.
35. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*, 64: 254-260, 1993.

36. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*, 64: 261-268, 1993.
37. 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.
38. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: Scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol*, 76: 341-350, 2005.
39. Creeper F, Lichanska AM, Marshall RI, Seymour GJ, Ivanovski S. The effect of platelet-rich plasma on osteoblast and periodontal ligament cell migration, proliferation and differentiation. *J Periodont Res*, 44: 258-265, 2009.
40. 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.
41. Çetinkaya B.Ö, 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.
42. Dahlen G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19: 802-809, 1992.
43. Darveau RP, Taner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14: 12-32, 1997.
44. 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.
45. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24: 260-267, 2006.
46. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 78: 983-990, 2007.
47. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol*, 34: 254-261, 2007.

48. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Tihanyi D, Horvart A, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Healing of intrabony defects treated with beta-tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 79: 660-669, 2008.
49. 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.
50. Döri F, Kovacs V, Arweiler NB, Huszar T, Gera I, Nikolidakis D, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral. A pilot study. *J Periodontol*, 80: 1599-1605, 2009.
51. Eickholz P, Krigar DM, Pretzl B, Steinbrenner H, Dorfer C, Kim TS. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. II. Long-term results in infrabony defects. *J Periodontol*, 7: 957-965, 2004.
52. 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.
53. 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.
54. Frechette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: Growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*, 84: 434-439, 2005.
55. Froum SJ, Gomez C, Breault MR. Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *NY State Dent J*, 68: 14-22, 2002.
56. 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.
57. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbero JE, Aguilar M, Sanchez-Fernandez E, Cutando A, Wang HL. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Implant Res*, 18; 376-382, 2007.
58. Gao J, Jordan TW, Cutress TW. Immunolocalization of basic fibroblast growth factor in human periodontal ligament tissue. *J Periodontol Res*, 31: 260-264, 1996.

59. Garg AK. Bone Biology, Harvesting, and Grafting For Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Review of Bone-Grafting Materials. Quintessence Publishing, Chicago, pp 20-56, 2004.
60. Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*, 1: 621-666, 1996.
61. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*, 67: 1041-1049, 1996.
62. Giannobile W. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19: 23-37, 1996.
63. Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M, Yonamine Y, Izumi Y. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. *J Periodontal Res*, 41: 455-462, 2006.
64. 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.
65. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioabsorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64: 1157-1165, 1993.
66. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: A systemic review and standardized research protocol. *Imp Dent*, 13(4): 301-309, 2004.
67. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, Caplanis N, McMillan PJ. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol*, 31: 2-17, 2005.
68. Greenberg J, Laster L, Listgarden MA. Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. *J Periodontol*, 47: 514-517, 1976.
69. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy. A review. *J Periodontol*, 63: 118-130, 1992.
70. Gupta R, Pandit N, Malik R, Sood S. Clinical and radiographic evaluation of an osseous xenograft for the treatment of intrabony defects. *J Con Dent Assoc*, 73(6): 513, 2007.
71. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000*, 47: 172-192, 2008.
72. Han J, Meng HX, Tang JM, Li SL, Tang Y, Chen ZB. The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Cell Proliferation*, 40: 241-252, 2007.

73. 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.
74. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J. Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery-a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin Oral Investig*, 13: 179-187, 2009.
75. Hartman GA, Arnolds RM, Mills MP, Cochran DL, Mellonig JT. Clinical and histologic evaluation of anorganic bovine bone collagen with or without a collagen barrier. *Int J Periodont Rest Dent*, 24: 127-135, 2004.
76. Heden G, Wennstrom J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26: 855-860, 1999.
77. Hoexter DL. Bone regeneration graft materials. *J Oral Implantol*, 28: 290-294, 2002.
78. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol*, 68: 1186-1193, 1997.
79. İlgenli T, Dündar N, Kal Bİ. Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in intrabony defects: A clinical and radiographic evaluation. *Clin Oral Investig*, 11: 51-59, 2007.
80. Jacoby LF, Mengel R. Conventional surgical procedures. *Periodontol 2000*, 9: 38-54, 1995.
81. Jensen SS, Brogгинi N, Weibrich G, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone regeneration in standardized bone defects with autografts or bone substitutes in combination with platelet concentrate: A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs: *Int J Oral Maxillofac Implants*, 20(5): 703-712, 2005.
82. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirirat M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*, 11: 41-52, 1984.
83. Karring T, Lindhe J, Cortellini P. Regenerative periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th Edition. Munksgaard, Copenhagen, pp 652-683, 2003.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Kılıç A, Efeoğlu E, Yılmaz S. Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxyapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *J Clin Periodontol*, 24: 372-383, 1997.
89. Kim HY, Yi SW, Choi SH, Kim CK. Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *J Periodontol*, 71: 729-735, 2000.
90. King GN, King N, Cruchley AT, Wozney JM, Hughes FJ. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J Dent Res*, 76: 1460-1470, 1997.
91. Klaus H, Rateitschak EM, Wolf HF, Hassell TM. Initial therapy. In: Rateitschak KH, *Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology*, 2nd Edition. Thieme Medical Publishers, New York, pp 145-206, 1989.
92. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000*, 22: 22-43, 2000.
93. Kruger G.O. *Text Book of Oral and Maksillofacial Surgery*. The C V Mosby Company , 1984.
94. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 31: 527-533, 2004.
95. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Höcker P, Körmöczi GF, Buchta C. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang*, 91: 135-139, 2006.

96. 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.
97. 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.
98. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246: 1306-1309, 1989.
99. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
100. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH. 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.
101. Machtei EE. Outcome variables for the study of periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2: 229-239, 1997.
102. 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.
103. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 489-496, 2004.
104. Marx RE, Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Books, 2005.
105. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM. Mitogenic, chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol*, 63: 515-525, 1992.
106. McCauley LK, Somerman MJ. Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dent Clin North Amer*, 42: 361-387, 1998.
107. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 47: 256-260, 1976.

108. Messora MR, Nagata MJH, Mariano RC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Fucini SE, Garcia VG, Bosco AF. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma: a histologic and histometric study in rat calvaria. *J Periodontol Res*, 43: 217-223, 2008.
109. Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumferences in smokers and non-smokers. *J Periodontol*, 72(10): 1318-23, 2001.
110. Moskow BS, Karsh F, Stein SD. Histological assessment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
111. Murakami S, Takamaya S, Ikezawa K. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res*, 34: 425-430, 1999.
112. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding: a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*, 15: 107-112, 1971.
113. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*, 19: 74-86, 1999.
114. Nery EB, Olson JV, Henkin JM, Halbleisch JH. Film holder device for radiographic assessment of periodontal tissues. *J Periodontol Res*, 20: 97-105, 1985.
115. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in human purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol*, 74: 1282-1292, 2003.
116. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, Paquette DW, Han TJ, Reddy MS, Lavin PT, Genco RJ, Lynch SE. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*, 76: 2205-2215, 2005.
117. Nevins ML, Camelo M, Nevins M. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodont Rest Dent*, 20: 458-467, 2000.
118. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss Collagen: Human histologic report. *Int J Periodont Rest Dent*, 23: 9-17, 2003.
119. Newman MG, McGuire J. Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int J Periodont Rest Dent*, 15: 116-127, 1995.

120. Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Newman MG, Taeki HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical Periodontology*, 10th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 100-110, 2006.
121. Nyman MG, Sanz M, Nisengard RC, Haake SK. Host-bacteria interactions in periodontal diseases. In: Carranza FA, Newman MG, *Clinical Periodontology*, 8th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 121-131, 1996.
122. Nyman S, Lindhe J, Rosling. Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 2: 80-86, 1975.
123. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander, H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9: 290,1982.
124. Okuda K, Nakajima Y, Irie K. Transforming growth factor- β 1 coated β -tricalcium phosphate pellets stimulate healing of experimental bone defects of rat calvariae. *Oral Dis*, 1: 92-97, 1995.
125. Okuda K, Murata M, Sugimoto M. TGF- β 1 influences early gingival wound healing in rats: An immunohistochemical evaluation of stromal remodelling by extracellular matrix molecules and PCNA. *J Oral Pathol Med*, 27: 463-469, 1998.
126. 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.
127. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. *J Periodontol*, 76: 890-898, 2005.
128. Öztürk MK, Bozkurt FY. Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8/2, 2005.
129. Pantou AL, Markopoulou CE, Dereka XE, Vavouraki H, Mamalis A, Vrotsos I.A. The effect of platelet-rich plasma combined with a bone allograft on human periodontal ligament cells. *Cell Tissue Bank*, 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]
130. Papli R, Chen S. Surgical treatment of intrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable membrane: A prospective case series. *J Periodontol*, 78: 185-193, 2007.

131. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol*, 66: 462-77, 1995.
132. Parkar MA, Kuru L, Fgiouzeli M, Olsen I. Expression of growth factor receptors in normal and regenerative human periodontal cells. *Arch Oral Biol*, 46: 679-688, 2001.
133. Perry DA, Schmid MO. Plaque control. In: Carranza FA Jr, Newman MG, *Clinical Periodontology*, 8th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 496-498, 1996.
134. Piatelli A, Scarano A, Corigliano M, Piatelli M. Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: A histological and histochemical study in man. *Biomaterials*, 17: 1127-1131, 1996.
135. 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.
136. 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, 2008.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived growth factor and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodont Res*, 27: 285-290, 1992.
141. 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.

142. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res*, 14: 369-372, 2003.
143. Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol*, 31: 348-55, 2004.
144. Schallhorn RG. Present status of osseous grafting procedures. *J Periodontol*, 48: 570, 1977.
145. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol*, 73: 423-432, 2002.
146. Schlegel AK, Donath K. BIO-OSS- a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants*, 8: 201-209, 1998.
147. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 469-84, 2002.
148. Schwarz Z, Weesner T, Van Dijk S, Cochran DL, Mellonig JT, Lohmann CH, Carnes DL, Goldstein M, Dean DD, Boyan BD. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol*, 71: 1258-1269, 2000.
149. 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 Periodontol Res*, 34: 310-322, 1999.
150. Sculean A, Reich E, Chiantella GC, Brex M. Treatment of intrabony defects using Emdogain(r). A report of 32 cases. *Int J Periodont Rest Dent*, 19: 157-163, 1999.
151. 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. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 32: 111-117, 2005.
152. Sculean A, Schwarz F, 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: 1879-86, 2006.

153. Selvig KA, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjo UME. Ultrastructure of tissue repair following rhBMP-2 stimulated periodontal regeneration. *J Periodontol*, 73: 1020-1029, 2002.
154. Shigeno K, Nakamura T, Inoue M. Regeneratif repair of mandible using a collagen sponge containing TGF- β 1. *Int Artif Organs*, 25: 1095-1102, 2002.
155. Silness J, L e H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta Odontol Scand*, 22: 121-135, 1964.
156. Sims TN, Ammons W Jr. Resective Osseous Surgery. In: Newman MG, Taeki HH, Carranza FA. *Clinical Periodontology*, 8th Edition. WB Saunders, Philadelphia, pp 786-803, 1996.
157. Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol 2000*, 41: 9-15, 2006.
158. Smith BA, Echeverri M, Caffesse RG. Mucoperiostal flaps with and without removal of the pocket epithelium. *J Periodontol*, 58: 78-85, 1987.
159. Sonis ST, Williams RC, Jeffcoat MK, Black R, Shklar G. Healing of spontaneous periodontal defects in dogs treated with xenogeneic demineralized bone. *J Periodontol*, 56: 470-9, 1985.
160. 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.
161. Tadjoeidin ES, De Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol*, 30: 261-270, 2003.
162. Takamaya S, Murakami S, Miki Y, Ikezawa K, Tasaka S, Tershima A, Asana T, Okada H. Effect of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res*, 32: 667-675, 1997.
163. 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(2): 315-321, 2007.
164. Terranova VP, Odziemiec C, Tweden KS, Spadone DP. Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells: Effect of basic fibroblast growth factor. *J Periodontol*, 60: 293-301, 1989.
165. Tonetti MS, Pini Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol*, 64: 934-40, 1993.

166. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 22: 229-234, 1995.
167. Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*, 23: 548-56, 1996.
168. Torres J, Tamimi FM, Tresguerres IF, Alkhraisat MH, Khraisat A, Lopez-Cabarcos E, Blanco L. Effect of solely applied platelet-rich plasma on osseous regeneration compared to Bio-Oss: a morphometric and densitometric study on rabbit calvaria. *Clin Implant Dent Relat Res*, 10(2): 106-112, 2007.
169. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69: 664a-664h, 2003.
170. Trombelli L, Heitz-Mayfield L, Needleman I, Moles D, Scabbia A. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol*, 29: 117-135, 2002.
171. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol*, 33: 69-75, 2006.
172. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 35 (Suppl. 8): 117-135, 2008.
173. Tudor C, Srour S, Thorwarth M, Stockmann P, Neukam FW, Nkenke E, Schlegel KA, Felszeghy E. Bone regeneration in osseous defects-application of particulated human and bovine materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105: 430, 2008.
174. Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP. Neovascularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol*, 60: 460-466, 1989.
175. Uggeri J, Belletti S, Guizzardi S, Poli T, Cantarelli S, Scandroglio R, Gatti R. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J Periodontol*, 78: 1985-1991, 2007.
176. Velasques-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.

177. Vouros I, Aristodimou E, Konstantinidis A. Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft. A clinical and radiographic study. *J Clin Periodontol*, 10: 908-917, 2004.
178. Watchel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30: 496-504, 2003.
179. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G. Growth factor levels in platelet- rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count., *J Craniomaxillofac Surg*, 30: 97-102, 2002.
180. Weibrich G, Kleis WKG, 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.
181. 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.
182. 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.
183. Wikesjö UME, Razi SS, Sigurdsson TJ. Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant transforming growth factor- β 1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 25: 475-481, 1998.
184. Wikesjö UME, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 21-39, 1999.
185. Wikesjö UME, Xiropaidis AV, Thomson RC, Cook AD, Selvig KA, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 30: 705-714, 2003.
186. 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.
187. Yamamiya K, Okuda K, Kawase T, Hata KI, Wolff LF, Yoshie H. Tissue – engineered cultured periosteum used with platelet-rich plasma and hydroxyapatite in treating human osseous defects. *J Periodontol*, 79: 811-818, 2008.

188. Yılmaz S, Kuru B, Altuna-Kırac E. Enamel matrix proteins in the treatment of horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol*, 30: 197-206,2003.
189. 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.
190. 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(6): 432-440, 2009.
191. Yılmaz S, Çakar G, Ipci SD, Kuru B, Yıldırım B. Regenerative treatment with platelet-rich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and non-smokers: 12-month clinical and radiographic results. *J. Clin. Periodontol.*, 37: 80-87, 2010.
192. Yılmaz S, Kabadayı C, Ipci SD, Çakar G, Kuru B. Treatment of Intrabony Periodontal Defects With Platelet Rich Plasma Versus Platelet Poor Plasma Combined With a Bovine Derived Xenograft: A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*, 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]
193. Yukna RA, Krauser JT, Callan DP, Evans GH, Cruz R, Martin M. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects: 6-month results. *J Periodontol*, 69: 655-663, 1998.
194. Zhang M, Powers RM Jr, Wolfinbarger L Jr. A Quantitative assessment of osteoinductivity of human demineralized bone matrix. *J Periodontol*, 68(11): 1076-84, 1997.
195. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluorethylene membranes in the treatment of infrabony pockets. A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73: 3-12, 2002.

9. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi Nurettin Teksan İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Özel Eyüboğlu Koleji'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.