



T. C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA VE
SIĞIR KAYNAKLI KEMİK GREFTİ KOMBİNASYONU
UYGULAMASININ KLİNİK VE RADYOGRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. BURAK YILDIRIM
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selçuk YILMAZ

İSTANBUL - 2008

I. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim esnasında tüm bilgisini, tecrübelerini ve önerilerini içtenlikle paylaşan, tezimin proje aşamasından bitimine kadar her zaman yanımda hissettiğim ve hayata dair tecrübelerini benimle paylaşan, değerli hocam sayın Prof. Dr. Selçuk YILMAZ'a,

Engin klinik ve hayat tecrübesiyle, doktora eğitimimin her aşamasında bana bilgi ve deneyimlerini sunan hocalarım sayın Prof. Dr. Bahar KURU ve Prof. Dr. Ülkü NOYAN'a,

Bilgi ve deneyimlerini hiç bir zaman esirgemeyen, doktora eğitim sürecimin tamamında desteğini hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Gökser ÇAKAR'a,

Doktora eğitimim boyunca moral ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN, Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ ve Yrd. Doç. Dr. Hare MERT GÜRSOY'a,

Aynı çalışma ortamını paylaşmaktan keyif aldığım Periodontoloji Kliniği'ndeki tüm mesai arkadaşlarıma,

Ve hayatımın her anında yanımda olan ve hiç bir şeylerini benden esirgemeyen annem Füsun Yıldırım'a, babam Abdurrahman Yıldırım'a ve Çotur ailesine teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	II
III. Kısaltmalar ve Simgeler	IV
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. Trombositler ve Büyüme Faktörleri	10
4.3. Trombositten Zengin Plazma (TZP) ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	13
4.4. TZP Eldesinde Kullanılan Sistemler	20
4.5. TZP'nin kullanıldığı Hayvan Çalışmaları	21
4.6. Kemik Greftleri ve TZP ile Kombinasyonları	24
4.7. TZP ve Kombinasyonlarının Kullanıldığı Klinik Çalışmalar	27
5. Gereç ve Yöntem	39
5.1. Hasta ve Bölge Seçimi	39
5.2. Hasta Grubu ve Araştırma Planı	40
5.3. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	43
5.3.1. Plak İndeksi	43
5.3.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	43
5.3.3. Dişeti Kenarı Konum Değişikliği	44
5.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği	44

5.3.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	44
5.3.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	44
5.4.	Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	48
5.5.	Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü	49
5.6.	TZP'nin Hazırlanması	50
5.7.	Operasyon Yöntemi	51
5.8.	Enfeksiyon Kontrolü	53
5.9.	Operasyon Sonrası Bakım	53
5.10.	Verilerin Değerlendirilmesi	54
5.11.	İstatistiksel Analiz	55
6.	Bulgular	56
6.1.	Demografik Bulgular/Defekt Tipleri ve Dağılımları	56
6.2.	Klinik Bulgular	57
6.2.1.	Plak İndeksi	57
6.2.2.	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	58
6.2.3.	Dişeti Kenarı Konum Değişikliği	59
6.2.4.	Sondalanabilir Cep Derinliği	60
6.2.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	61
6.2.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	62
6.2.7.	Radyografik Kemik Seviyesi	63
7.	Tartışma ve Sonuç	67
8.	Kaynaklar	95
9.	Özgeçmiş	118

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

AK	Ataşman kazancı
DDKKA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DEDN	Defektin en derin noktası
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKKD	Dişeti kenarı konum değişikliği
DKM	Doğal kemik minerali
DOKİ	Dişeti oluşu kanama indeksi
EMD	<i>Enamel matrix derivative</i> (Mine matriks proteini)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KD	Kemik dolumu
KİDD	Kemik içi defekt derinliği
KK	Kemik kazancı
KMP	Kemik morfogenetik proteinleri
PBF	Polipeptit büyüme faktörü
PCCS	<i>Platelet Concentration Collection System</i>
Pİ	Plak indeksi
Rad KS	Radyografik kemik seviyesi
RAS	Rölatif ataşman seviyesi
RKS	Rölatif kemik seviyesi

SCD	Sondalanabilir cep derinliği
SKKG	Sığır kaynaklı kemik grefti
TFP	Trombositten fakir plazma
TGF-α	<i>Transforming growth factor-alfa</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor-beta</i>
TKAF	Trombosit kaynaklı anjiojenik faktör
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TZP	Trombositten zengin plazma
VEBF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
YDR	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
β-TKF	Beta-trikalsiyum fosfat
®	Kayıtlı marka
™	Ticari marka

1. ÖZET

Bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde trombositten zengin plazma (TZP) ve sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonunun etkinliğinin klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya, yaşları 37 ile 60 arasında değişen, 20 ileri kronik periodontitis hastasına ait sondalanabilir cep derinliği (SCD) ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan toplam 85 kemik içi defekt dahil edildi. Defektler, TZP+SKKG ile tedavi edildi. Operasyon öncesinde ve operasyondan 12 ay sonra, plak indeksi, dişeti oluğu kanama indeksi, SCD, dişeti kenarı konum değişikliği, rölatif ataşman seviyesi, rölatif kemik seviyesi ve radyografik kemik seviyesi ölçümleri yapıldı.

Tüm hastalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşti. Operasyondan sonraki 12. ayda klinik ve radyografik parametrelerde başlangıç seviyesine göre anlamlı iyileşme saptandı ($p < 0.0001$). Defektin en derin noktası gözönüne alındığında, 4.78 ± 1.20 mm SCD azalması, 4.24 ± 1.03 mm ataşman kazancı ve 0.54 ± 0.34 mm dişeti çekilmesi gözlemlendi. Klinik ve radyografik kemik kazancı değerleri sırasıyla 3.75 ± 0.97 mm ve 3.79 ± 1.02 mm olarak bulundu.

Bu bulgular, TZP ve SKKG kombinasyonu ile tedavinin kemik içi periodontal defektlerde, tedavi önce ve sonrası kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme sağladığını göstermektedir.

2. SUMMARY

Clinical and Radiographic Evaluation of Platelet-Rich Plasma and Bovine Derived Xenograft Combination in the Treatment of Intrabony Periodontal Defects

The present study evaluated the clinical and radiographic effectiveness of a regenerative procedure based on combined platelet rich plasma (PRP) and bovine derived xenograft (BDX) application in the treatment of intrabony periodontal defects.

Twenty advanced chronic periodontitis patients, aged 37–60 years, were included. A total of 85 intrabony defects with an associated probing depth (PD) of ≥ 6 and an intrabony component of ≥ 3 mm were selected. Defects were surgically treated with PRP/BDX. At baseline and 12 months after surgery, the following clinical and radiographic parameters were recorded: plaque and sulcus bleeding indices, PD, marginal soft tissue and relative attachment levels, probing bone and radiographic bone levels.

At 12 months postoperatively, clinical and radiographical parameters were improved when compared to baseline ($p < 0.0001$). The mean changes at the deepest sites were: PD reduction of 4.78 ± 1.20 mm, recession of 0.54 ± 0.34 mm, attachment gain of 4.24 ± 1.03 mm, clinical bone gain of 3.75 ± 0.97 mm, and radiographic bone gain of 3.79 ± 1.02 mm.

Treatment with a combination of PRP and BDX leads to a significantly favorable clinical and radiographic improvements in intrabony periodontal defects.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, çeşitli derecelerde periodontal ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile beraber görülen iltihabi hastalıklardır. Periodontal tedavinin esas amacı, kaybedilmiş alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentin morfolojik ve fonksiyonel olarak rejenerasyonunun sağlanmasıdır. Periodontal rejenerasyon, periodonsiyumun periodontal hastalık nedeniyle yıkıma uğramış dokularının yeniden yapılandırılması, bölgedeki dokuların hastalanmadan önceki yapısına benzer şekilde oluşumunun sağlanması ve sert ve yumuşak dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır (9, 55). Son yıllarda periodontal rejenerasyonun sağlanması amacıyla flep operasyonu ile birlikte kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği, biyolojik mediyatörler (Mine matrix proteinleri (*enamel matrix derivative*) (EMD), trombositten zengin plazma (TZP), kemik morfogenetik proteinleri (KMP), polipeptit büyüme faktörleri (PBF)) veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.

Periodontal rejenerasyon multifaktöryeldir ve hücre adezyonu, göçü, çoğalması ve farklılaşması gibi bir dizi biyolojik olayları içerir (56). PBF'ler, lokal veya sistemik olarak hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinler, trombositlerin alfa granüllerinden salınırlar ve esas kaynakları öncül megakaryositlerdir (15). Trombositler, yara iyileşmesinde yer alırlar ve PBF'ler için doğal bir kaynak oluştururlar. PBF'lerin rejenerasyondaki etkinlikleri ve güvenilirlikleri günümüzde hala araştırılmaktadır (18). Bazı PBF'lerin periodontal dokularda bulunduğu (56) ve *in vitro* olarak hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağladığı (45), hayvanlarda ise periodontal rejenerasyon gelişimini arttırdığı bilinmektedir (101, 129, 146, 179). PBF'lerin insanlarda periodontal rejenerasyona etkisi konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (72, 119).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) ve *transforming growth factor*-beta (TGF- β) günümüze kadar en fazla araştırılan büyüme faktörleridir (78, 79, 125, 148). TKBF, endotel hücrelerini uyararak yeni kan damarlarının oluşumunu, fibroblastların çoğalmasını uyararak kollagen oluşumunu ve mezenkimal kök hücrelerinin ve osteoblastların çoğalmasını uyararak osteoid oluşumunu sağlar (106, 148). TKBF, osteoblastları uyarması ve kemik matriksinde bulunmasından dolayı kemik mekanizmasındaki anabolik faktör olarak kabul edilir (72, 101). TGF- β ise tüm hücre tiplerinin matriks sentezini arttırır ve kemik hücreleri için kemotaktiktir (17). Ayrıca tip I kollajen ve fibronektin biyosentezini arttırarak matriks depozisyonunu uyarır (165, 170). Yara iyileşmesinde ve rejenerasyonda biyolojik öneme sahip olan bu PBF'ler, trombositlerin kan plazmasından özel olarak ayrıştırılması sonucunda otolog olarak elde edilebilirler. Bu şekilde elde edilen TZP içinde trombosit miktarının %338 oranında arttığı belirtilmektedir (104). TZP, günümüze kadar çeşitli kemik greftleriyle kombine olarak maksiller sinüs augmentasyonunda ve furkasyon ve kemik içi defektlerin tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (68, 77, 95, 96, 135). Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına, kemik greftleri ve/veya YDR ile kombine kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (12, 18, 19, 39, 40, 68, 73, 95, 126, 128, 135). TZP ile ilgili çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; etkin trombosit düzeyini sağlayan kitlerin kullanılmasının gerektiği ve 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 halen araştırma konusudur (18, 19, 39, 40, 41, 42, 68, 95, 104, 126).

Bu çalışmanın amacı, TZP ve sığır kaynaklı kemik greftinin (SKKG) kombine kullanımına dayanan rejeneratif bir uygulamanın periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik olarak etkinliğinin değerlendirilmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Periodontal tedavinin temel amacı, hastalık sonucu meydana gelen ataşman kaybını önlemek ve periodontal destek dokuların rejenerasyonunu sağlamaktır. Periodontal dokuların rejenerasyonunda, uygun hücre tipine ve bu hücreleri uyaran ve düzenleyen sinyallere ihtiyaç duyulur (7, 11, 163). Ekstraselüler matriks, hücrelerin sinyallere nasıl cevap vereceğini düzenler ve kontrol eder. Gerçek bir periodontal rejenerasyonun oluşması için fonksiyonel epitelyal ataşmanın oluşması, yeni bağ dokusu fibrillerinin kök yüzeyine yapışması, kök yüzeyinde yeni sementin ve alveol kemiği yüksekliğinin yeniden oluşması gerekmektedir (6). İstenen rejenerasyonu sağlayabilecek kök hücreler sadece periodontal ligamentte yer almaktadır (11, 51, 137). Bu nedenle konvansiyonel yöntemlerle yapılan tedaviler sonucu defekt bölgesinde mezenkimal hücrelerden daha hızlı çoğalan dişeti epiteli ve bağ dokusu hücreleri, periodontal ligament kaynaklı hücrelerin bu bölgede göçünü, farklılaşmasını ve çoğalmasını önleyerek uzun bağlantı epiteli ile iyileşmeye neden olurlar (99, 121). Periodonsiyumun rekonstrüksiyonu sadece bir dokunun rejenere edilmesi değil, periodonsiyumu oluşturan 3 temel doku olan periodontal ligament, alveol kemiği ve sementin yeniden oluşturulabilmesi amacına dayanır. Son yıllarda periodontal rejenerasyonun biyolojik yönünün daha anlaşılır hale gelmesi ve gelişen teknoloji ile çeşitli teknikler ve materyaller kullanılmaya başlanmış ve doku mühendisliği anlam kazanmıştır. Doku mühendisliği; hasara uğramış olan dokuların yerine çeşitli prosedürler kullanılarak yeni dokuların inşa edilmesini amaçlayan ve hücre biyolojisine, gelişimsel biyolojiye ve biyomateryal kullanımına dayanan biyomedikal bir bilim ve araştırma alanıdır. Bir dokunun yeniden inşa edilebilmesi için uygun

düzyeyde ve düzenli sinyallere, yeterli sayıda progenitör hücrelere, uygun bir ekstraselüler matriks veya taşıyıcı bir iskeleye ve yeterli kan desteğine ihtiyaç vardır (163). Başarılı bir doku mühendisliği, yeni dokuyu oluşturacak olan uygulanan ve/veya kültüre edilen hücreleri, hücreleri bir arada tutacak olan matriks veya yer tutucu görevini üstlenecek bir biyomateryali ve oluşacak doku çeşidini hücrelere bildirecek olan biyolojik sinyal moleküllerini içerir. Bunlar başarılı doku mühendisliğinin 3 temel taşıdır ve birbirleriyle olan ilişkileri oluşacak dokunun kalite ve kantitesini etkiler. Bu amaç doğrultusunda kemik ve kemik benzeri materyallerin osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerinden yararlanılmasına (50, 51, 114, 130, 143), defekt bölgesinde hücre yönlendirici membranların YDR prensipleri doğrultusunda kullanılmasına (43, 82, 121, 166, 168, 178), biyolojik mediyatörlerin genel etki mekanizmalarına dayanan hücre-hücre ilişkilerinin düzenlendiği (TZP, KMP) (14, 18, 38, 39, 40, 68, 73, 95, 126, 128, 184, 188) ve dış oluşumunun taklit edildiği tekniklerin (EMD) uygulanmasına başlanmıştır (41, 154, 155, 156, 157, 175, 180).

Günümüzde kök hücreleri kullanılmadan tam bir rejenerasyonun sağlanamayacağı düşüncesi hakim olsa da bu konudaki araştırmalar sürmektedir. Ancak kök hücrelerinin elde edilme güçlüğü ve mevcut dokulara olan etkisinin tam olarak açıklık kazanmamasından dolayı doku mühendisliğini oluşturan 3 ana komponentin sağlanabilmesi yönünde çalışmalar hız kazanmıştır. Bu amaç doğrultusunda yara iyileşmesinde hücrelerin bir arada tutularak doğru yönlendirilmesi, boşluğun yeterli süre korunarak arzu edilen hücre popülasyonunun göçüyle alanın doldurulması ve kayıp dokuların yerine yenilerinin teşekkül etmesi istenir (137, 163). Geçmişten günümüze hasara uğramış periodontal dokuların rejenerasyonunda sementogenez, osteogenez ve periodontal ligament

fibrillerinin oluşturulması amaçlanarak uygulanan doku mühendisliği yaklaşımları periodontolojide önemli gelişmelere neden olmuştur.

Rejenerasyon amacıyla kullanılan tekniklerden biri olan kemik greftleri, periodontal defektlere uygulanarak kemik rejenerasyonunun uyarılması amaçlanmaktadır. Hastanın kendisinden elde edilen otojen greftler (99, 113), aynı türden farklı genetik yapıya sahip bireylerden elde edilen allogreftler (134), farklı türlerden elde edilen ksenogreftler (143) ve sentetik doldurucu bir malzeme olan alloplastik (118) materyallerin tek başlarına kullanıldığı çalışmalarda sınırlı atışman kazancı ve radyografik kemik dolumu görülmüş ve yapılan histolojik incelemelerde iyileşmenin uzun bağlantı epiteli ile gerçekleştiği gösterilmiştir (7, 99, 113, 118, 134, 139, 143, 173). Genel olarak kemik greftlerinin kullanımını takiben ortalama %60-65 defekt dolumu beklenmesine rağmen çoğunlukla rezidüel defektlerin kaldığı görülmüştür (54). Bu durum araştırmacıları, rejenerasyon sonuçlarını iyileştirmek üzere kombine rejeneratif tekniklerle kemik defektlerinin tedavisine yönelik araştırma yapmaya sevk etmiştir. Böylece kemik greftleri, YDR, EMD, KMP ve PBF'lerle kombine olarak kullanılmaya başlanmıştır (18, 39, 40, 41, 42, 65, 68, 93, 94, 95, 102, 122, 157, 171, 175, 191). Kemik greftlerinin periodontal membranlarla kombine kullanıldığı çalışmalarda başarılı klinik ve radyografik sonuçlar elde edilmiştir. (34, 44, 82, 166, 178). Flep ile kök yüzeyi arasına yerleştirilen membran aracılığıyla dişeti ve bağ dokusu hücrelerinin göçünü önleyerek kemik ve periodontal ligament hücrelerinin defekt bölgesinde çoğalmasını amaçlayan bu YDR tekniği; uygulama zorluğu, dokunun primer kapatılma gücü, yumuşak doku yetersizliğine bağlı membranın açığa çıkma riski ve yaranın enfeksiyonu gibi tekniğe ait olumsuzluklara sahiptir. Ayrıca kök yüzeyinde oluşan yeni sement dokusunun genellikle hücreli tip olması ve dentinden kolaylıkla ayrılabilmesi tekniğin dezavantajı olarak ifade edilmektedir (6, 16, 55, 99). Gerçek periodontal rejenerasyonun oluştuğunu gösteren histolojik ve/veya *re-entry*

çalışmalarının eksikliği, dokunun kendi rejeneratif kapasitesiyle sınırlı bir iyileşmenin meydana gelmesi, vakalar arasında klinik sonuçlar açısından farklılıkların bulunması ve uzun dönem sonuçlarının az sayıda olmasından dolayı bu kombine uygulamalar beraberinde soru işaretlerini de getirmiştir (16, 76, 99, 166, 178).

EMD, dişin oluşumunu taklit ederek içerdiği proteinler sayesinde hücre çoğalması, farklılaşması ve matriks sentezi üzerinde etkili bir materyaldir (66, 67, 154, 157, 180). EMD'nin tek başına veya kemik greftleri ile beraber kullanıldığı çalışmalarda başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar elde edilmiştir (154, 155, 156, 157). EMD'nin uygulanması ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen araştırmacılar bu rejeneratif tekniğin tek başına geniş kemik içi defektlerde uygulanması sırasında yumuşak dokunun desteklenmesinde problem çıkabileceğini ifade etmişlerdir (145, 151, 177).

Bir diğer biyolojik mediyatör olan KMP'ler, direkt olarak hücrelerin kondrositik ve osteoblastik fenotiplere farklılaşmasını (184) ve sementin rejenerasyonunu (144) etkiler. Ayrıca KMP'ler ektopik bölgelerde kemik ve kırıldak oluşturabilen tek moleküldür (91). Günümüze kadar yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, KMP uygulanan periodontal defektlerde alveol kemiği ve periodontal ligament oluşumunun görüldüğünü desteklemektedir (14, 85, 159, 184).

PBF'ler yara iyileşmesinde hücre ilişkilerini düzenlemesi, mezenkimal hücreleri uyarması ve biyolojik sinyalleşmede yer almasından dolayı periodontal rejenerasyonu arttırıcı bir biyolojik mediyatör olarak kabul edilmektedir (18, 68, 73, 95, 119, 126). PBF'ler trombosit, endotelial hücre, makrofaj/monosit, kemik veya karaciğer kaynaklı olabilir. Rekombinant olarak elde edilen PBF'lerden başka hastanın kendisinden elde edilen ve

trombositlerden salınan PBF'ler de vardır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, sinüs ve alveol kreti ogmentasyonlarında ve periodontal kemik içi ve furkasyon defektlerinde yüksek oranda PBF içeren TZP kullanımının etkinliği araştırılmaktadır (18, 26, 27, 38, 39, 40, 41, 68, 77, 95, 96, 108, 119, 126, 160, 188).

4.2 Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Trombositler; öncül megakaryositlerin fragmantasyonundan oluşan küçük, düzensiz şekilli, çekirdeksiz hücrelerdir (15). Boyutları 2-4 μm ve total kan değerleri 150000-400000 μl 'dir. Ömürleri 7-10 gün olan trombositlerin granüllerinde PBF'ler bulunur. Trombositler, yara iyileşmesinde ve hemostazda önemli rol oynar (26, 49, 104). Trombositlerin aktive olmasıyla alfa granüllerinden PBF'ler yara bölgesine salınır. Temel olarak günümüze kadar incelenmiş büyüme faktörleri; TKBF, TGF- α ve - β , insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IBF-1), trombosit kaynaklı anjiojenik faktör (TKAF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF)'dür. PBF'lerin ana işlevi yara iyileşmesi sırasında hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma ve morfogenezini düzenlemektir (56). Etki mekanizmalarını, otokrin, parakrin veya endokrin yolla gerçekleştirirler. Büyüme faktörleri, hedef hücrelerin yüzey reseptörleriyle bağlantı kurarak hücre içi sinyalleşmeyi sağlar ve bunun sonucunda rejenerasyon için gerekli olan mRNA'nın ve proteinlerin transkripsiyonunu artırır (170). Hücresel düzeyde de değişiklikleri arttıran bu faktörler, *feedback* mekanizmasıyla kontrol edilir (152). Kompleks bir mekanizma olan yara iyileşmesinde ilk basamak olan hemostaz, pıhtı oluşumunu, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu içerir. Periodontal dokularda yaranın oluşmasıyla kan damarlarının bütünlüğü bozulur ve yerini pıhtı oluşumuna ve trombosit agregasyonuna bırakır (132, 152). Trombositler, açığa çıkan kollajen proteinlerine 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 tıkaçını oluşturur ve pıhtılaşma süreci tamamlanır. Trombositler agregasyon sırasında aktive olarak komşu dokulara ve yara bölgesine PBF'lerini salgılar. Kemik ve sement tarafından da yara bölgesine PBF'ler salınabilir (56). Trombositlerin aktive olabilmeleri için trombin, kalsiyum klorit, kollajen veya adenozin 5c-difosfat gerekmektedir (104).

Trombositlerde yer alan PBF'ler farklı yapı, fonksiyon ve özelliklere sahiptir. TKBF, 30000 dalton ağırlığında, A ve B zincirleri olarak adlandırılan disülfid kaplı 2 polipeptit zincirden oluşan bir moleküldür. Dimerik glikoprotein yapıdadır. Homodimer TKBF-AA, TKBF-BB ve heterodimer TKBF-AB olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır (107). Asıl kaynakları trombositlerin alfa granülleri olmasına karşın monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kemik matriksinden de izole edilmişlerdir (127). Tüm izoformlar, trombositlerin yara bölgesine adezyonu sonrası salınır. TKBF, *in vitro* ve *in vivo* olarak periodonsiyum üzerine etkisi en çok araştırılan büyüme faktörüdür. TKBF'nin primer etkisi hücre bölünmesinin başlamasında mitojen görevini üstlenmesidir (170). TKBF'nin, mezenkimal kök hücreleri üzerinde mitojenik ve endotelial hücreler üzerine de anjiojenik etkisi vardır (133). Ayrıca periodontal ligament fibroblastları için kemotaktik olan TKBF, kemik dokularında bulunan DNA ve protein sentezini uyarır (107). Bu büyüme faktörünün AA ve BB izoformları kemik hücrelerinin proliferasyonunu arttırırken (148), lipopolisakkaritlerin dişeti fibroblastlarının proliferasyonu üzerindeki inhibe edici özelliğini de azaltmaktadır (17). Kemik matriksinde bulunan bu büyüme faktörü, osteoblastların çoğalmasını uyarması nedeniyle kemik metabolizmasındaki anabolik faktör olarak kabul edilir (72, 101). Rekombinant olarak elde edilen TKBF

ile yapılmış az sayıda insan çalışması vardır. Buna göre, TKBF ile tedavi edilen periodontal kemik içi defektlerde anlamlı ataşman kazancı (AK) ve kemik dolumu (KD) görüldüğü bildirilmiştir (72, 119).

IBF, iki farklı formda bulunan polipeptit yapıda bir moleküldür. IBF-1 ve IBF-2 birbirleri ile homoloji gösterir ve plasenta, düz kas, kemik ve karaciğerden dokulara sentezlenir. Kemik hücreleri, inaktif formdaki IBF'ler için bir depo teşkil eder. Kemik hücrelerinde bulunan IBF'ler pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de tip I kollajen sentezi ile birlikte osteoblastlara farklılaşmasını uyarır. Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ekstraselüler matriks miktarını arttırmış olurlar (28). IBF-1, periodontal ligament hücreleri için kemotaktiktir ve periodontal ligament kaynaklı fibroblastlar ve kemik sentezi üzerine de etkilidir (107). Ayrıca osteoblastların ve matriks sentezinin proliferasyonunu uyararak osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin etkilerini olumlu yönde artırır (15). Lynch ve ark. (101) IBF ile TKBF'yi kombine kullandıkları çalışmalarında, implant yüzeyinde kemik oluşumu meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca rekombinant TKBF-BB ve IBF-1 uygulanan kemik içi defektlerde anlamlı KD görüldüğü de ifade edilmiştir (72).

TGF, - α ve - β olarak sağlıklı ve neoplastik dokulardan izole edilen büyüme faktörüdür. TGF- β , trombositler, kemik ve pek çok doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için ana düzenleyici olan TGF- β , çift fonksiyonlu özellik gösterir. Bu nedenle hücre büyümesini uyarır ya da engeller (127). TGF- β , kemik matriksinde yüksek oranda bulunur ve iltihap varlığında aktive olarak yara iyileşmesini hızlandırır (165). TGF- β genel özellikleri itibariyle anjiogenezi uyarır, yeni kemik oluşumunu artırır, osteoblast hücreleri üzerinde kemotaktik etki gösterir ve osteoklastları inhibe edici özelliğiyle kemik

oluşumunu uyarır (15). TGF- β 'nin, sıçan kafatasında oluşturulan kemik defektlerine beta-trikalsiyum fosfat (β -TKF) taşıyıcı ile uygulanması durumunda, osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyardığı ve yeni kemik oluşumuna yol açtığı (123); topikal uygulandığında ise dişeti fibroblastlarının çoğalmasını, kan damarlarının oluşumunu ve ekstraselüler matriks moleküllerinin *remodelling*ini uyardığı ve böylelikle sıçanlarda flep operasyonunu takiben dişeti yara iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (124). Ayrıca 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 (78, 79, 125).

Üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olan TKAF ve VEBF, genel özellikleri itibariyle endotelial hücreler üzerinde anjiojenik etkiye sahiptir ve anjiogenezi uyarır (97). Çetinkaya ve ark. (36) 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, büyüme faktörlerinin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, yüksek konsantrasyonda PBF'lerin periodontal rejenerasyonda kullanılabileceğini düşündürmektedir.

4.3. TZIP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

TZIP, hastanın kendi kanından elde edilerek trombosit konsantrasyonunu doğal seviyenin üzerine çıkarıp yara iyileşme koşullarını optimal düzeye getiren bir biyolojik mediyatördür. Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve \geq 1

oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (20).

Periodontal ligament nörovasküler kaynağa sahip bir yumuşak dokudur. Ekstraselüler matriks temel olarak, kollajen ve kollajen-olmayan proteinlerle birlikte fibroblastlar, makrofajlar, polimorfnüveli lökositler gibi farklı hücre türlerini içerir. Periodontal rejenerasyon için fonksiyonel periodontal ligamentin, sement ve alveol kemiği arasında kuronal yönde tekrar kurulması gerekir. Periodontal ligament fibroblastlarını göç, çoğalma ve kollajen sentezi için uyaran PBF'ler, yeni periodontal ligamentin oluşumunda kritik mediyatörlerdir. Periodontal rejenerasyonda kilit nokta, olaylar zincirinde bir bölümün veya bu olaylarda rol oynayan bir faktörün uyarılmasıyla, elde edilmesi hedeflenen dokunun yeniden oluşumu için gerekli koordinasyonun tüm sistem içinde sağlanmasıdır (28).

Yaranın kapatılmasını takiben, trombositlerden PBF salınımı ile yara bölgesinde kemik rejenerasyonu oluşumu başlar (189). Trombositlerin ömürleri 7-10 gün gibi kısa bir süre olduğu için bu durum, PBF'lerin etki sürelerini direkt olarak etkilemektedir. PBF'ler, hücrelerin yara bölgesinde sayıca artmasını ve aktive olmalarını sağlar (104). Yara bölgesine salınan bu PBF'lerden biri olan TKBF, kemik iliğinde mezenkimal hücrelerin mitogenezini ve osteoblastların sayıca artışını uyarır ve endotelial hücre mitozuna etki ederek, greft alanında kapillerlerin anjiogenezini başlatır (170). TGF- β ise fibroblast ve öncül osteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını sağlar ve farklılaşarak olgun osteoblastlara dönüşmelerine katkıda bulunur (56). Kan damarları 3. günde greft içine

penetre olmaya başlar ve 14-17. günde greft tamamen kapiller ağ ile bütünleşir. İyileşme ve kemik rejenerasyonu oluşumu iki mekanizma ile devam eder. Daha az görülen mekanizmada; kemik iliği kök hücrelerinin aktivasyonu ile osteoblastlardan TGF- β salgınır. Diğer mekanizmada ise; makrofajlar göç ile bölgeye gelip trombositlerle yer değiştirir ve 3. günden sonra PBF'lerin ana kaynağını oluşturur (115, 136). TKBF'nin etkisi azalarak yerini makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiyogenik 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 (104).

Kawase ve ark. (78) *in vitro* olarak yaptıkları bir çalışmada, periodontal ligament ve osteoblast hücre kültürlerinde sentezlenen kollajene TZP'nin etkisini incelemişlerdir. TZP, gönüllü hastalardan kan alınmasıyla elde edilerek kullanım aşamasına kadar -20°C'de saklanmıştır. TZP ile tedavi edilen hücreler tip I kollajen ve fibrin için immunositokimyasal olarak boyanmış ve oluşan kültür ortamı görsel olarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin, kollajen sentezi üzerinde arttırıcı ve düzenleyici bir fibrin pıhtısı olduğunu göstermiş ve fibrinojenin PBF'ler ile etkileşime girerek fibrine dönüşme olasılığından dolayı TZP'nin periodontal dokulardaki yara iyileşmesi üzerinde arttırıcı etkisinin olabileceğini bildirmiştir. Aynı araştırmacıların yaptıkları bir diğer çalışmada, büyüme faktörlerinden TGF- β 1 ve TKBF-AB'nin periodontal ligament hücre

kültürlerindeki alkalen fosfataz aktivitesine, hücre çoğalmasına ve kollajen sentezine olan etkisi *in vitro* olarak incelenmiştir (79). Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, TZP ve büyüme faktörlerinin hücre çoğalması üzerinde etkili oldukları ve TZP'nin mitojenik etkisinin sadece kollajen bulunan kültürlerde sağlanabildiği görülmüştür. TZP'nin özellikle kollajen kaplı kültürlerde pıhtı oluşumunu arttırıcı etki gösterdiği ve kollajen sentezi ile hücre çoğalmasını uyardığı ifade edilmiştir. Alkalen fosfataz aktivitesinin artışı da sadece TZP'nin uygulandığı yerde saptanmıştır. Araştırmacılar, periodontal ligament hücrelerine etki eden ve alkalen fosfataz seviyelerini arttıran faktörün TZP'de bulunan fakat henüz ifade edilememiş olan bir veya birkaç komponent olabileceğini ifade etmişlerdir.

Okuda ve ark. (125) yaptıkları *in vitro* çalışmada, TGF- β ve TKBF'nin TZP'deki konsantrasyonlarını ve büyüme faktörlerinin hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik etkilerini incelemişlerdir. TZP'deki TGF- β 1 ve TKBF-AB miktarlarını tespit etmek amacıyla ELİSA yöntemi kullanılmıştır. TZP'nin biyolojik etkileri osteoblastlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Hücresel mitojenik aktivitenin değerlendirilmesinde ise hücre sayımı veya 5-bromodeoksiürinin oluşumu kullanılmıştır. Ayrıca alkalen fosfataz salınımı immunokimyasal 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, osteoblastik DNA sentezini ve hücre bölünmesini uyarırken alkalen fosfataz değerlerini düşürmüş ve epitelyal hücrelerin bölünmesini baskılamıştır. TZP ayrıca dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücrelerinin DNA sentezini uyarmıştır. Bu çalışmanın sonuçları çerçevesinde TZP'de yüksek oranda TGF- β ve TKBF düzeylerinin tespit edildiği ve hücreler üzerine olan

olumlu etkilerinden dolayı TZP'nin periodontal rejenerasyonda yararlı olabileceği gösterilmiştir.

Annunziata ve ark. (3) TZP'nin periodontal rejenerasyonda yer alan periodontal ligament hücreleri, dişeti fibroblastları ve keratinositlerle olan ilişkisini incelemişlerdir. Ayrıca periodontal ligament hücrelerinde yer alan alkalen fosfataz ve tip I kollajen seviyelerine bakılmıştır. Araştırmacılar, çalışmanın sonunda her bir hücre grubunun TZP'ye farklı yanıtlar vererek; periodontal ligament hücrelerinin anlamlı miktarda arttığını, dişeti fibroblastlarının kısıtlı bir artış gösterebildiğini ve keratinositlerin azaldığını, alkalen fosfataz ve tip I kollajen seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Böylece periodontal rejenerasyonda istenen epitel göçünün önlenemediği ve periodontal ligament hücreleri ile osteoblastların seçici olarak oluşumunu sağlayacak bir koordinasyonun TZP ile sağlanabilme ihtimalinin bulunduğu vurgulanmıştır.

Ferreria ve ark. (47) TZP'nin farklı konsantrasyonlarının osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Sağlıklı bir erkek bireyden kan alındıktan sonra iki deney grubu oluşturulmuştur. Birinci grupta %50, %25, %12.5 ve %6.125'lik oranda seyreltilmiş olan TZP'ye %10'luk sığır serumu ilave edilirken diğer grupta sığır serumu uygulanmamıştır. Çalışmada, osteoblast proliferasyonu %50'lik TZP'de en yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca sığır serumunun TZP'ye ilavesinin osteoblast proliferasyonunda olumlu bir katkısı görülmemiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak TZP'nin osteoblast proliferasyonunu arttırdığını ifade etmişlerdir.

Cenni ve ark. (25) trombinle aktive edilmiş TZP'nin insan dişeti fibroblastları ve trabeküler kemikten elde edilen osteoblastlar üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Sığır trombinini ile aktive edilen TZP

konsantrasyonları, hücrelerin bulunduğu kültüre ilave edilmiş ve 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan hemen sonra osteoblastların alkalin fosfataz aktivitesine bakılmış ve ayrıca 21 gün sonra osteoblast kültürlerinde alizarin boyası kullanılarak mineral nodüllerinin oluşumu değerlendirilmiştir. Aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, trombositten fakir plazmayla (TFP) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, mineralizasyon ve fibroblast sayısındaki artış aktive edilmiş trombosit konsantrasyonunda, TFP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha fazla bulunmuştur. Ancak aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, osteoblast proliferasyonu ve alkalin 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. (45) TZP'de bulunan PBF'lerin miktarını ve TZP'nin monosit kaynaklı sitokinlere ve lipoksin-A₄'e olan etkisini incelemiştir. Sağlıklı bireylerden kan alınmasını takiben PBF'ler, interleükin-12 ve T-hücre salınımı ELİSA yöntemiyle; periferal kanda bulunan monositler ise kültüre edilerek tespit edilmiştir. Ayrıca sitokin, kemokin, lipoksin-A₄ ve monositlerin kemotaktik etkileri incelenmiştir. Değerlendirmeler sonucunda, PBF'ler normal kan plazması ve TFP'yle karşılaştırıldığında en yoğun olarak TZP'de görülmüştür. TZP'de monosit kemotaktik proteini baskılanırken, normal kana göre lipoksin-A₄ seviyesinde azalma ve monosit kültürlerinde T-hücre salınımında artış gözlenmiştir. Diğer bir bulgu da, TZP'nin doza bağlı olarak monosit kemotaksisini uyardığı ve monosit migrasyonu üzerine olan etkisinin T-hücreleri tarafından düzenlendiği şeklinde olmuştur. TZP'nin PBF'ler için zengin bir kaynak olduğunu ve monosit kaynaklı sitokin ve/veya kemokinler üzerinde

arttırıcı etkileri bulunduğunu gösteren araştırmacılar, TZP'nin doku rejenerasyonu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini ifade etmişlerdir.

Uggeri ve ark. (176) *in vitro* olarak farklı trombosit konsantrasyonlarının (%100, %33, %11) fonksiyonel osteoblast parametreleri (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, proliferasyonun uyarılmasının trombosit konsantrasyonuna bağlı olduğunu ve %33 ve %11'lik konsantrasyonlarda en yüksek seviyede alkalen fosfataz ve kollajen sentezinin gerçekteğini ifade etmişlerdir. Ayrıca dekzametazon ve β-gliserofosfat varlığında trombosit konsantrasyonlarının hücre maturasyonunu uyardığı bildirilmiştir.

TZP'de bulunan biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonlarını tespit etmek ve konsantrasyon miktarlarının periodontal rejenerasyonun sonuçlarına etkisini görmek amacıyla 25 hastada yapılan bir araştırmada, ELİSA tekniğı kullanılarak TZP'de bulunan trombosit sayısı, PBF'ler ve sitokin miktarları incelenmiştir (26). Buna göre TZP'de bulunan trombosit sayısının, venöz kanda bulunandan 7.9 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. TZP'nin içeriğinde; TGF-β1, IGF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEGF ve epidermal büyüme faktörü bulunurken, interlökin-1, -4, -6, -10 ve tümör nekroz faktörü-α'ya rastlanmamıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın

sınırları dahilinde, TZP’de yüksek seviyede PBF’lerin bulunduğunu ancak periodontal rejenerasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin çok net olmadığını ifade etmişlerdir.

Konsantrasyon ve içerik olarak yapılan diğer çalışmalarda da TZP’deki trombosit sayısının ve PBF’lerin, venöz kandan 3-5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (49, 104, 181).

Tüm bu çalışmalardaki farklılıkların TZP elde edilmesinde kullanılan sistem farklılıklarına bağlı olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (3, 25, 26, 45, 47, 78, 125, 176).

4.4. TZP Eldesinde Kullanılan Sistemler

TZP ilk olarak 1970’lerde geliştirilmesine rağmen kullanılan sistemlerin yüksek miktarda hasta kanı gerektirmesi kullanımlarını kısıtlayıcı etken olmuştur. Son yıllarda hızlı bir şekilde yeni cihazlar ve ekipmanlar geliştirilerek çok daha az miktarda kanla TZP üretilmeye başlanmıştır. Bu sistemlerden biri olan Tissel sistemi (Baxter Health Corp., Deefield, Illinois) allojenik bir materyalden TFP ve fibrin jeli üretme imkanı sağlar. Ticari olarak mevcut olan diğer iki sistem ise Curasan TZP Kit (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany) ve *Platelet Concentration Collection System*’dir (PCCS) (3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL). Curasan sisteminde TZP ve TFP elde edilirken fibrinin jelleşmesini aktive etmek için sığır trombinini kullanılmaktadır (181). PCCS sisteminde ise Curasan sisteminden farklı olarak sadece TZP elde edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bu iki sistem karşılaştırıldığında PCCS sistemi ile daha fazla trombosit, TGF- β ve IBF-1 elde edildiği bildirilmiştir (181). Diğer bir sistem olan Smart PreP sistemi (Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA) ile TZP, TFP ve otolog trombin elde edilmektedir. Smart PreP kitinde trombositlerden PBF salınımını aktive eden trombin, direkt

olarak hastadan alınan kandan elde edilirken, diğer kitlerde farklı ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bu sistem, yapılacak işleme göre farklı miktarda kan alınmasına imkan sağlamaktadır. Böylece makzillofasiyal, plastik ya da rekonstrüktif cerrahilerde kullanılacak kadar TZP elde etmek mümkün olmaktadır (106). *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 (15, 106, 181).

Günümüzde, trombosit yoğunluğunun TZP'nin rejenerasyon kapasitesini direkt olarak etkilediği bilinmekte ve buna dayanarak doku iyileşmesinin artırılabilmesi için trombosit konsantrasyonun 1.000.000/ μ l olması gerektiği düşünülmektedir (15, 92, 104). Farklı sistemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, elde edilen TZP ve PBF miktarlarına bağlı olarak rejeneratif tedavilerin sonuçları da etkilenmektedir (38, 68, 73, 80, 126). Sistemin hazırlanma aşaması ve elde edilen trombosit ve PBF konsantrasyonları göz önüne alındığında PCCS ve Smart PreP en başarılı sistemler olarak gösterilmektedir (106).

4.5. TZP'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları

Araştırmacılar, TZP'nin içerdiği PBF miktarlarını ve bunların periodontal dokulara olan etkilerini ve rejenerasyona olabilecek katkılarını çok sayıda hayvan çalışmasında incelemişlerdir.

Fuerst ve ark. (52) tarafından yapılan pilot hayvan çalışmasında, sekiz domuzun mandibulasında trefin ile oluşturulan defektlere kollajen+TZP veya sadece kollajen uygulanmış, kontrol amaçlı bir grup defekte ise herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 4. ve 8. haftalarda hayvanlar kurban edilerek histolojik olarak yeni oluşan kemik dokusu

incelenmiştir. Başlangıç ile 8. hafta arasındaki farklara bakıldığında, kollajen+TZP ile sadece kollajen uygulanan gruplar arasında ve sadece kollajen uygulanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar 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 reaksiyonlar görülmüş ve yeni oluşan kemik etrafında kollajen miktarında azalma olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, kollajenin tek başına kullanıldığı durumlarda kortikal kemik tamirinin erken aşamalarının desteklenebildiğini ve TZP'de bulunan büyüme faktörlerinin anlamlı bir arttırıcı etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar çalışmalarında az sayıda denek olduğunu ve oluşturulan defekt tiplerinin de çalışmanın sonucuna etki etmiş olabileceğini belirtmişlerdir.

Pryor ve ark. (141) 30 sıçanın kafatasında açtıkları defektlere TZP+absorbe olan kollajen sünger veya sadece kollajen sünger uygulayarak meydana gelen KD'yi incelemişlerdir. Standart bir prosedür doğrultusunda 4. ve 8. hafta sonunda biyopsi ve radyografileri alınan fareler sakrifiye edilmiştir. Elde edilen biyopsi ve radyografilerin 4. ve 8. hafta sonunda incelenmesi sonucunda araştırmacılar, TZP uygulanan grupta KD'nin diğer gruba göre daha fazla olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığını belirtmişler ve TZP'nin osteogenez üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir.

Aghaloo ve ark. (1) yaptıkları pilot hayvan çalışmasında, 15 tavşanın kafatasında oluşturdukları 4'er defekte sırasıyla dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA), DKKA+TZP, demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA) ve DDKKA+TZP uygulamışlardır. 8 mm çapında eşit olarak hazırlanan tüm defektler tedavi sonrasında radyografik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Radyografik ve

histomorfometrik sonuçlara göre kombine uygulanan materyaller, greftlerin tek başına uygulamalarıyla karşılaştırıldığında daha fazla kemik yoğunluğu ve kemik oluşum alanı göstermiştir. Araştırmacılar, TZP'nin greftlerle kombine kullanımının greftler üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Sanchez ve ark. (149) köpekler üzerinde yaptıkları araştırmada, histomorfometrik olarak peri-implant defektlerin tedavisinde TZP'nin DDKKA ile kombine edilmesinin 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 tedavi edilmeden bırakılmıştır. 1., 2. ve 3. ayın sonunda yapılan histomorfometrik değerlendirmede implant yivlerinin içinde ve dışında oluşan kemik alanı ve kemik-implant arasındaki kontakt miktarı yüzdelik oranlar şeklinde tespit edilmiştir. 3 grupta da iyileşme zamanı farklılık göstermemesine rağmen, kemik ve implantın kontakt miktarlarında görülen anlamlı farklılık kombine grupta %33.8, DDKKA uygulanan grupta %28.5 ve tedavi edilmeyen defektlerde %27.9 olarak bulunmuştur. 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. Araştırmacılar, histomorfometrik incelemelerin sonucunda TZP'nin DDKKA ile kombinasyonunun anlamlı bir rejeneratif etki sağladığını bildirmişlerdir.

Grageda ve ark. (61) maksiller sinüs ogmentasyonunda TZP'nin DKKA ile kombinasyonunun etkinliğini araştırmışlardır. 10 koyunda yapılan sinüs ogmentasyonlarında iki tarafa da DKKA uygulanmış ve sadece test grubu olarak seçilen sinüslere TZP ilave edilmiştir. Koyunların yarısı 3. ay sonunda, geri kalanı ise 6. ay sonunda sakrifiye edilerek ogmentasyon

yapılan sinüsler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Analizler doğrultusunda KD yüzdesi ve total kemik alanı değerlendirildiğinde, 3. ve 6. ay sonunda herhangi bir farklılık görülmemiştir. Araştırmacılar, TZP'nin canlı olmayan greftlerle uygulandığında kemik rejenerasyonunu arttırıcı bir etkisinin olmadığını savunmaktadır.

Goto ve ark. (60) TZP'nin osteoblastik hücrelerle kombine uygulanmasını ve transplantasyon sonrası etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, farelerden elde ettikleri TZP ve TFP'yi osteoblast hücreleri ile kombine ederek oluşturdukları kemik defektlerine transplante etmişlerdir. Transplantasyon öncesinde TZP'nin TFP'ye göre kemik siyaloprotein mRNA salınımını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca, TZP'nin alkalin fosfataz aktivitesini yükselttiği ve mineralize nodüllerin oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Transplantasyonu takiben TZP'yle uygulanan osteoblastik hücrelerde mineralize doku oluşumu ve osteokalsin ve tip I kollajen salınımı görülmüştür. Araştırmacılar, kemik defektlerine transplante edilen TZP ve osteoblast kompleksinin osteoblastik farklılaşmayı uyararak olumlu ve yararlı etkilerinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Görüldüğü gibi, TZP'nin kullanıldığı hayvan çalışmalarında genellikle materyalin kemik greftleri ile kombine kullanımının daha başarılı rejenerasyon sonuçları verdiği saptanmıştır.

4.6. Kemik Greftleri ve TZP ile Kombinasyonları

Defekt bölgesinde yeterli süre kemik ve periodontal ligament hücrelerinin çoğalabileceği boşlukların korunması, komşu dokuların direkt ve/veya indirekt uyarılması, biyolojik mediyatörlerin kullanılmasıyla hücre-hücre ilişkilerinin düzenlenmesi TZP'nin greftlerle kombine kullanımının daha etkili olacağı fikrini öne çıkarmıştır. TZP greft materyalleriyle beraber

kullanıldığında mükemmel bir matriks arttırıcı faktör olmasına rağmen kemik içi defektlerde tek başına kullanıldığında sınırlı miktarda iyileşme göstermiştir (73, 128, 140). TZP'nin akıcı kıvamda olması, osteoindüktif etkisinin eksikliği, defekt bölgesini tek başına yeterli süre koruyamaması ve manipülasyonunun zor olmasından dolayı TZP ile kombine olarak çeşitli kemik greftleri uygulanmaktadır (35, 38, 68, 73, 126, 135, 140, 186).

Günümüze kadar bu amaçla otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik greftler kullanılmaktadır. Greft uygulamanın asıl amacı greftlerin osteojenik potansiyellerinden, osteoindüktif kapasitelerinden veya osteokondüktif özelliklerinden yararlanılarak yeni kemik ve bağ dokusu ataşmanının oluşumunun arttırılması ve/veya desteklenmesidir (174). Osteojenik mekanizma, direkt osteoblastlara etki edilerek kemiğin elde edilmesidir. Osteoindüktif materyaller, mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını uyararak kemiğin oluşumunu sağlarlar. Osteokondüktif etki ise defekt bölgesinin korunması ile kemik apozisyonuna izin verilmesidir (71). 'Gold standart' olarak tanımlanan ve hastanın kendisinden elde edilen otojen kemik greftleri her zaman en ideal materyal olarak tanımlanmıştır (173). Hücrelerin invazyonunu ve damarlanmasını sağlayan ve defekt bölgesini destekleyen primer tip I kollajen içeren iki komponentten oluşur (71). Hızlı rezorpsiyon gösterebilen ve canlılığını kısa süre koruyabilen bu greftler, elde edilmeleri için çoğu zaman ikinci bir operasyon bölgesi gerektirir. Hastalık taşıma riskinin elimine edildiği otojen greftler, elde edilme miktarlarının kısıtlı olmasından dolayı derin ve çok sayıdaki periodontal defektlerde kullanım alanı bulamamaktadır.

Allogreftler, aynı türün farklı genetik yapıdaki bireylerinden alınan dokulardır (174). 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 haline getirilirler. Allogreftlerin en önemli avantajı ikinci ameliyat bölgesine gereksinim duyulmadan istenen miktarda bulunmalarıdır. Kemiğin organik komponenti olan tip I kollajene sahip olmalarına karşın kemik rejenerasyonu için gerekli olan inorganik kalsiyumu üretemezler (71). Ayrıca hastalık transferi risklerinin bulunması diğer bir dezavantajdır.

Ksenogreftler farklı türlerden elde edilen, organik yapının tamamen çıkarılarak insan kansellöz kemiğine benzer hale getirilmiş olduğu trabeküler hidroksiapatit materyallerdir. Geriye kalan inorganik kısım kalsiyum kaynağı olarak doğal bir matriks oluşturur (190). Protein yapının çıkarıldığı bu greft tipi, osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif etkiye sahiptir (153). Ayrıca bu inorganik materyal uygulamayı takiben *remodelling* süresince fiziksel boyutlarını korur (112). Oluşturulan yapı sayesinde immünolojik reaksiyonlar da önlenmiş olur. Ksenogreftler genellikle sığır veya mercan kaynaklıdır.

Osteokondüktif etki gösteren sentetik yapıdaki alloplastik materyaller, osteojenik ve/veya osteoindüktif bir etkiye sahip değildir (8). Alloplastik materyaller osteokondüktif etkileri sayesinde kemik defekti çevresinde bulunan kan damarlarının, damar çevresi dokuların ve osteoprogenitör hücrelerin defekt içinde oluşumuna izin verir (109). İstenilen miktarda elde edilebilmesi, hastalık taşıma riskinin bulunmaması ve ikinci operasyon bölgesi gerektirmemesi alloplastik greftlerin avantajlarıdır. Kimyasal yapılarına, fiziksel formuna ve yüzey özelliklerine göre farklı rezorpsiyon özellikleri gösteren bu greftler, seramik ve seramik olmayan, absorbe olan ve olmayan olarak sınıflandırılır (71).

Klinisyenlerin ilk tercihi her zaman büyük avantajlarından dolayı otojen kemik greftleri olsa da miktar olarak yeterli olmadığı durumlarda

ksenogreftler sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (90, 190). İnorganik sığır kaynaklı kemik greftleri (SKKG), alloplastiklerde olmayan kemiğin mekanik ve yapısal komponentlerini sunmaktadır. Bunun nedeni materyalin doğal hidroksiapatit formda olması ve kemik oluşumu için gerekli olan kalsiyum kaynağına sahip olmasıdır (71). Ancak ksenogreftlerin, otojen kemik greftlerinin organik ve hücre sel yapısına sahip olmaması rejenerasyon için istenen standartları tam olarak sağlayamamasına neden olur. Bu yüzden kemik rejenerasyonunda etkili olabilmesi için canlı kemikle desteklendiği osteojenik bir ortama uygulanması gerekmektedir (71).

Günümüzde, birkaç tekniğin kombine kullanımı ile daha başarılı sonuçların elde edileceği gerçeği kabul edilmektedir. Uygun hücreleri içeren biyomateryaller ile birlikte hücrelerin gelişimine ve farklılaşmasına olanak veren düzenleyici faktörler ve ekstraselüler matris komponentlerinin kombinasyonlarının kullanılmasıyla tam bir periodontal rejenerasyon hedefine ulaşılmaya çalışılmaktadır.

4.7. TZP ve Kombinasyonlarının Kullanıldığı Klinik Çalışmalar

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda TZP'nin etkinliği, sinüs/kret ogmentasyonlarında, mandibula defektlerinde, furkasyon defektlerinde ve kemik içi defektlerde tek başına ve/veya kemik greftleri, YDR ve EMD ile kombine olarak değerlendirilmektedir.

Kassolis ve ark. (77) 15 hastada yaptıkları çalışmada sinüs ve/veya kret ogmentasyonunda TZP+DKKA kombinasyonunun etkinliğini 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 klinik ve histolojik sonuçlar doğrultusunda, sinüs ve kret ogmentasyonunun TZP+DKKA ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceği ve implant uygulamaları için yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Mazor ve ark. (108) tek taraflı sinüs ogmentasyonu yaptıkları çalışmalarında, 105 hastada otojen greft+ksenogreft+TZP uygulamış ve immediyat olarak 276 implant yerleştirmişlerdir. Hastaların takibi 16-32 ay sürmüş ve operasyon sonrası 6. ayda tüm implantlar ekspozite edilirken krestal kemik kaybı görülmemiştir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada, implantların ekspozite edilme zamanı TZP kullanılmamış olan diğer sinüs ogmentasyonu operasyonlarıyla kıyaslandığında, 3 ay daha kısa zamanda uygulama imkanı sağlaması yönüyle avantajlı bulunmuştur.

Galindo-Moreno ve ark. (53) sinüs ogmentasyonu uyguladıkları 70 hastada otojen greft, SKKG ve TZP'yi kombine olarak kullanmışlardır. Sinüs ogmentasyonunu takiben immediyat veya gecikmiş olarak 263 implant uygulanmıştır. Protetik yükleme tamamlandıktan 24 ay sonra tüm operasyon bölgeleri klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiş ve gecikmiş olarak uygulanan 16 implant bölgesinden biyopsi alınmıştır. 24. ayda yapılan incelemede, %34 canlı kemik, %49.6 bağ dokusu ve %16.4 oranında SKKG partikülü tespit edilmiştir. Araştırmacılar, otojen greft, SKKG ve TZP'nin kombine olarak sinüs ogmentasyonunda başarılı bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Shanaman ve ark. (160) lokalize kret ogmentasyonunun YDR+TZP+allogreft kombinasyonu ile yapıldığı 3 kişilik vaka serisinde, operasyon sonrası 6. ayda implant uygulanması amacıyla tekrar açılan bölgelerden biyopsiler alarak histolojik analiz yapmıştır. Klinik ve radyografik sonuçların ayrıca değerlendirildiği çalışmada, alveol kretinde

vertikal (ortalama 2-3 mm) ve horizontal yönde kazanç elde edildiği ve implant uygulamasına olanak sağlandığı belirtilmiştir. Histolojik olarak YDR+TZP+allogreft kombinasyonunun yeni kemik oluşumunu desteklediği, ancak TZP'nin oluşan kemiğin kalitesini arttırmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, TZP'nin greftle karıştırılmasının greftin stabilitesini arttırdığını ve yerleştirilmesini kolaylaştırdığını bildirmişlerdir.

Marx ve ark. (104) TZP'nin kemik oluşum miktarına olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, mandibulada tümör rezeksiyonu sonucu oluşmuş defektlere sadece otojen iliak kemik grefti veya TZP ile kombine olarak otojen iliak kemik grefti uygulamışlardır. Uygulamadan 6 ay sonra, materyal yerleştirilen bölgelerden alınan biyopsilerle iyileşme değerlendirilmiştir. Histomorfometrik analizler sonucunda, otojen greftin TZP ile kombine kullanıldığı defektlerden alınan biyopsilerde trabeküler kemik oluşumu yüzdesi (%74.0) tek başına otojen greft kullanılan defektlere (%55.1) göre daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar, TZP'nin otojen kemik grefti ile kombine kullanıldığında kemik oluşumunu arttırıcı bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Lekovic ve ark. (96) mandibuler sınıf-2 furkasyon defektlerinin tedavisinde TZP+SKKG+YDR kombinasyonunun klinik olarak etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, 52 adet furkasyon defektini 2 gruba ayırarak test ve kontrol gruplarını oluşturmuşlardır. Test grubu TZP+SKKG+YDR, kontrol grubu ise sadece flep operasyonu ile tedavi edildikten sonra 6. ayın sonunda *re-entry* ile birlikte klinik değerlendirmeler yapılmıştır. 6. ay sonunda klinik olarak test grubunda kontrol grubundan daha başarılı sonuçlar bulunmuştur. 6. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla sondalanabilir cep derinliği (SCD) azalması 4.07 mm ve 2.49 mm, AK 3.29 mm ve 2.68 mm, vertikal kemik kazancı

(KK) 2.56 mm ve 0.19 mm, horizontal KK 2.28 mm ve 0.08 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun mandibular sınıf-2 furkasyon defektlerinde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak her bir komponentin etkinliğinin incelenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Papli ve Chen (128) TZP ile YDR uygulamasını karşılaştırdıkları prospektif vaka serisinde, 5 hastada 10 adet çift taraflı kombine kemik içi defektlerin tedavisini incelemişlerdir. 12. ayın sonunda TZP ile YDR gruplarında sırasıyla SCD 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. Klinik iyileşmenin de değerlendirildiği çalışmada 12. ay sonunda TZP ile tedavi edilen bölgelerde papilin daha iyi korunduğu ve tam yara iyileşmesinin YDR'den ortalama 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 ifade etmişlerdir.

İlgenli ve ark. (73) 22 hastanın, 16 kemik içi defektini TZP+DDKKA, 12 defektini ise yalnızca TZP ile tedavi etmiş ve klinik sonuçları değerlendirmişlerdir. Çalışmada ayrıca defekt açısının klinik ve radyografik sonuçlara olan etkisini incelemek amacıyla paralel teknikle çekilmiş periapikaller dijitalize edilip bilgisayarda geometrik standardizasyon sağlanmıştır. 18. ayda TZP+DDKKA ve TZP gruplarında yapılan klinik değerlendirmelerde sırasıyla SCD 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 SCD azalmasının daha fazla olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, greftlerin TZP üzerinde klinik sonuçları arttırıcı bir etki yarattığını ve bunun nedeninin TZP'nin matriks arttırıcı

etkisinin ve greftin osteokondüktif yapısının sinerjistik bir etki oluşturmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

Pradeep ve ark. (140) TZP'nin kemik içi defektlerin tedavisindeki klinik sonuçlarını değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında, 14 hastada bulunan çift taraflı kemik içi defekti TZP+SKKG+Peptit-15 (test grubu) ve tek başına TZP (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası 9. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla SCD azalması 4.5 mm ve 3.5 mm, AK 4 mm ve 3.21 mm, KK 2.62 mm ve 1.97 mm ve radyografik KK 2.89 ve 1.96 mm olarak belirlenmiştir. 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 geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Czuryszkiewicz-Cyrana ve ark. (35) kronik periodontitisli 26 hastada yaptıkları çalışmada, toplam 72 kemik içi defekte TZP+otojen kemik grefti kombinasyonu uygulamışlardır. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmede, 3.7 mm SCD azalması, 3.47 AK ve %9.24 radyografik KK tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+otojen kemik grefti kombinasyonunun kemik içi defektlerde başarılı klinik sonuçlar gösterdiğini, ancak KK'ya olan etkisinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.

Piemontese ve ark. (135) 60 kemik içi defekti bulunan 60 ileri kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırmış ve gruplardan birine TZP+DDKKA (test grubu) uygularken diğer gruptaki defektlere sadece DDKKA (kontrol grubu) uygulamışlardır. Tedavi sonrası değerlere bakıldığında 12. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.3 mm ve 2.6

mm SCD 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 SCD azalması ve AK yönünden daha başarılı sonuçlar verdiğini, ancak KK'ya ilave bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (188) vaka raporlarında, toplam 12 kemik içi defekti bulunan generalize agresif periodontitisli bir hastayı TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda 4.8 mm SCD azalması, 4.1 mm AK ve 3.9 mm KK tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP ile SKKG kombinasyonunun generalize agresif periodontitisli hastanın geniş kemik içi defektlerinde başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve umutsuz prognoza sahip olduğu düşünülen dişlerin dahi prognozunun olumlu yönde etkilendiğini belirtmişlerdir.

Hanna ve ark. (68) randomize kontrollü çalışmalarında, 13 hastada bulunan çift taraflı kemik içi defektleri TZP+SKKG (test grubu) ve sadece SKKG (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası 6. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla SCD azalması 3.54 mm ve 2.53 mm, AK 3.15 mm ve 2.31 mm olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları doğrultusunda 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 17 kemik içi defekti TZP+SKKG (test grubu) ve tek başına SKKG (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası 12. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla SCD 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. Araştırmacılar, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin SKKG ile

kombinasyonunun SKKG'nin tek başına kullanımına göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve daha geniş hasta gruplarında daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Okuda ve ark. (126) 70 kemik içi defekti bulunan 70 kronik periodontitis hastasında yaptıkları kontrollü klinik çalışmalarında, 35 defekte TZP+hidroksiapatit, diğer 35 defekte ise tek başına hidroksiapatit uygulamışlardır. Operasyondan 12 ay sonra test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.7 mm ve 3.7 mm SCD 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. Çalışmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde, TZP+hidroksiapatit uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir rejeneratif iyileşme görülürken, iki grup arasında radyografik değerlendirmede farklılığa rastlanmamıştır. Sonuç olarak, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin hidroksiapatit ile kombine kullanımının hidroksiapatitin tek başına kullanılmasından daha başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

Demir ve ark. (38) 29 hastada bulunan 29 kemik içi defekte TZP+biyoaktif cam veya sadece biyoaktif cam uygulayarak TZP'nin etkinliğini incelemişlerdir. 9. ayın sonunda TZP+biyoaktif cam uygulanan grupta 3.6 mm SCD azalması, 3.3 mm AK ve 3.47 mm KK tespit edilmiş; 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 bildirmişlerdir.

Keleş ve ark. (80) 15 hastada bulunan çift taraflı 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. 6. ayın sonunda TZP+YDR kullanılan grupta SCD' de azalma *median* olarak 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.

Camargo ve ark. (19) kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG+YDR kombinasyonunun klinik olarak etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, 28 hastada bulunan 56 kemik içi defekti 2 gruba ayırarak test ve kontrol gruplarını oluşturmuşlardır. Test grubunu TZP+SKKG+YDR, kontrol grubunu ise sadece flep operasyonu ile tedavi ettikten sonra 6. ayın sonunda *re-entry* ile birlikte klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Operasyondan 6 ay sonra test ve kontrol gruplarında sırasıyla SCD 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. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun kemik içi defektlerde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak her bir komponentin etkinliğinin incelenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Camargo ve ark. (18) 18 hastada bulunan 36 kemik içi defekti TZP+SKKG+YDR ve tek başına YDR uygulayarak tedavi etmişlerdir. 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.98 mm ve 3.62 mm SCD azalması, 4.37 mm ve 2.62 mm AK bildirilmiştir. 6. ayın sonunda defektlere *re-entry* uygulandığında test grubunda 4.78 mm, kontrol grubunda 2.31 mm KD tespit edilmiştir. Çalışmanın sınırları dahilinde, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR'ye TZP+SKKG ilavesinin klinik olarak oldukça başarılı sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir.

Lekovic ve ark. (95) 42 kemik içi defekti bulunan 21 hastada yaptıkları çalışmada bir gruba TZP+SKKG+YDR uygularken, diğer grubu TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde TZP+SKKG+YDR ve TZP+SKKG gruplarında sırasıyla SCD azalması 4.19 mm ve 3.98 mm, AK 4.12 mm ve 3.78 mm olarak bildirilmiştir. 6. ayın sonunda defektlere *re-entry* uygulandığında TZP+SKKG+YDR grubunda 4.96 mm; TZP+SKKG grubunda ise 4.82 mm KD tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, uygulanan her iki tedavinin de etkili olduğu ve YDR'nin TZP+SKKG kombinasyonuna ilave bir katkısının olmadığı belirtilmiştir.

Döri ve ark. (39) 24 kemik içi defekti bulunan 24 hastada yaptıkları çalışmada, kemik içi defektlere TZP+SKKG+YDR ve SKKG+YDR uygulayarak TZP'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birer adet kemik içi defekti bulunan hastalar 2 farklı kombinasyonla tedavi edilerek, başlangıçta ve 12. ayın sonunda klinik olarak değerlendirilmiştir. 12. ayın sonunda TZP+SKKG+YDR uygulanan grupta SCD azalması 5.5 mm ve AK 4.6 mm bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 5.7 mm ve 4.5 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar sadece SKKG+YDR ile tedavinin optimal tedavi sonucunu verdiğini ve TZP'nin bu kombinasyona eklenmesinin olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Döri ve ark. (40) paralel olarak dizayn ettikleri bir diğer çalışmalarında, en az bir kemik içi defekti bulunan 30 ileri kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırmış ve gruplardan birine TZP+doğal kemik minerali (DKM)+YDR uygularken diğer gruptaki defektlere DKM+YDR uygulamışlardır. 12. ayda yapılan ölçümlerde her iki grupta da 5.5 mm SCD azalması görülürken sırasıyla 4.5 mm ve 4.6 mm AK tespit edilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin DKM+YDR kombinasyonu üzerinde klinik

sonuçları arttırıcı bir etki oluşturmadığına dikkat çekmiş ve bu durumun TZP'nin kök yüzeyine yapışarak hücre göçünü önleme fonksiyonunun YDR tarafından gerçekleşmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Berkman ve ark. (12) 25 hastanın ön bölgesinde bulunan 30 kemik içi defekti eşit sayıda üç gruba ayırarak beta-trikalsiyum fosfat (β -TKF), β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR ile tedavi etmişlerdir. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6., 9. ve 12. ayda klinik ve radyografik incelemeler yapılmıştır. 12. ayın sonunda β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR gruplarında sırasıyla 3.4 mm, 2.9 mm ve 3.4 mm SCD azalması, 2.1 mm, 2.5 mm ve 2.5 mm AK ve 1.6 mm, 1.2 mm ve 1.9 mm KK görülmüştür. Tüm klinik ve radyografik sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda uygulanan tüm tedavilerin etkili olduğu, ancak TZP'nin β -TKF'ye veya β -TKF+YDR kombine kullanımına klinik olarak olumlu bir katkısının olmadığı belirtilmiştir.

Christgau ve ark. (27) 25 hastadaki 50 kemik içi defekti iki gruba ayırarak ve gruplardan birine β -TKF+YDR+TZP uygularken diğer gruptaki defektlere β -TKF+YDR uygulamışlardır. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde β -TKF+YDR+TZP ve β -TKF+YDR gruplarında SCD 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. Klinik parametrelerde gruplar arasında sadece 6. ayda TZP'nin yer aldığı grupta kemik yoğunluğu daha fazla tespit edilmiştir. Ayrıca TZP'nin bulunduğu grupta %48 ve diğer grupta %80 post-operatif membran ekspozyonu görülmüştür. Araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin YDR uygulamasına ilave bir katkı sağlamadığını, ancak post-operatif membran ekspozisyonunu azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Christgau ve ark. (26) TZP'de bulunan biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonlarını tespit etmek ve konsantrasyon miktarlarının periodontal rejenerasyon sonuçlarına etkisini görmek amacıyla yaptıkları bir diğer araştırmada, 25 hastadaki 25 kemik içi defekti YDR+ β -TKF, diğer 25 defekti ise YDR+ β -TKF+TZP kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Trombosit sayısı veya PBF/sitokin miktarı ile klinik ve radyografik periodontal rejenerasyon sonuçları 12. ayda değerlendirilmiştir. TZP'de bulunan trombosit sayısı, venöz kanda bulunandan 7.9 kat daha fazla tespit edilmiştir. TZP'nin içeriğinde; yüksek seviyede TGF- β 1, IBF-1, TKBF-AB, TKBF-BB, VEBF ve epidermal büyüme faktörü bulunurken, interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekroz faktör- α , interlökin-4 ve interlökin-10'a rastlanmamıştır. Trombosit sayısı ve/veya PBF'ler ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir bağlantı görülmüştür. Araştırmacılar, TZP'de yüksek seviyede PBF bulunmasının ve interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekroz faktör- α , interlökin-4 ve interlökin-10 bulunmamasının TZP'nin periodontal rejenerasyon üzerindeki olumlu etkilerinden sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.

Döri ve ark. (42) 28 hastada bulunan 28 kemik içi defekti randomize olarak YDR+ β -TKF+TZP ve YDR+ β -TKF kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Araştırmacılar 12. ayın sonunda YDR+ β -TKF+TZP uygulanan grupta 5.8 mm SCD azalması ve 4.4 mm AK tespit etmiş; YDR+ β -TKF uygulanan grupta ise bu değerleri sırasıyla 5.4 mm ve 4 mm olarak belirtmiştir. Araştırmacılar her 2 tedavinin de başarılı klinik sonuçlar verdiğini, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Bir diğer çalışmalarında ise Döri ve ark. (41) en az bir kemik içi defekti bulunan ileri kronik periodontitisli 26 hastada, TZP+EMD+DKM ve EMD+DKM uygulayarak TZP'nin ilave etkisini değerlendirmişlerdir.

Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, TZP+EMD+DKM ve EMD+DKM gruplarında sırasıyla SCD azalması 5.7 mm ve 6 mm, AK 4.8 mm ve 5 mm olarak görülmüştür. Ayrıca, TZP+EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların %77'sinde ve EMD+DKM ile tedavi edilen vakaların ise %100'ünde ≥ 4 mm AK tespit edilmiştir. Araştırmacılar, iki grup arasında hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmamış ve TZP'nin EMD+DKM kombinasyonu üzerinde olumlu bir etki göstermediğini ifade etmiştir.

Literatür incelendiğinde TZP'nin içeriğindeki PBF'ler nedeniyle periodontal rejenerasyonun sağlanmasında oldukça başarılı olduğu *in vitro* çalışmalarda görülmüş; yapılan klinik çalışmalarda ise 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 günümüz çalışmaları kombine uygulamalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. TZP'nin içeriğindeki PBF'lerin mezenkimal hücreler üzerine olan etkileri ve kemik greftlerinin yer tutucu özellikleri düşünüldüğünde doku mühendisliği prensiplerinin bir kısmının sağlandığı görülmektedir. Ancak bugün gelinen noktada TZP'nin periodontal rejenerasyonda hedefi yakalayan bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilmesi için klinik, histolojik ve radyografik kriterlere uygunluğunu ortaya koyan daha pek çok çalışma ile desteklenmesinin gerektiğidir.

Bu nedenle bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP ile SKKG kombinasyonundan oluşan bir rejeneratif yaklaşımın klinik ve radyografik olarak etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta ve Bölge Seçimi

Araştırmada yer alan hastalar, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne periodontal şikayetleri nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucunda ileri kronik periodontitis teşhisi konan hastalar arasından seçildi (21). Hastaların ve araştırma bölgesinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olması,
2. Son 6 ayda periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması,
3. İlaç allerjisi olmaması,
4. Sigara içmemesi veya günde 10 adetten az içmesi,
5. Normal kan değerlerine sahip olması,
6. Radyografik olarak tespit edilen vertikal kemik kayıplarının bulunması,
7. Başlangıç tedavisini takiben ≥ 6 mm SCD bulunması,
8. Seçilen dişin fasiyal yüzünde en az 2 mm keratinize dişeti bulunması,
9. Cerrahi işlem sırasında ≥ 3 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğe sahip 3+2+1, 3+2 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerin tespit edilmesi.

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri, ağız hijyeni eğitimi, yapılacak olan periodontal tedaviler ve periodontal cerrahi işlemler sırasında kullanılacak materyaller hakkında

detaylı bilgiler verilerek sözlü ve yazılı onayları alındı. Hastalara kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını öğretildi (131). Günde iki kez, sabah ve akşam dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben arayüz temizliği yapmaları öğütlendi.

Her hastaya diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren başlangıç periodontal tedavisi (86) uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlarla¹ ve Gracey küretlerle² gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça, lastik kon ve temizleme patları ile dişler cilalandı. Bu dönemde hastaların öğretilen mikrobiyal dental plağı uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı.

Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları saptanıp, bu alanlar ortadan kaldırıldı. Çalışma bölgesinde çürük dişler mevcutsa, tedavileri gerçekleştirildi. Ayrıca endodontik konsültasyon sonrasında tespit edilen devital dişler tedavi edildi. Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından yaklaşık 8 hafta sonra, genel klinik kriter uygunlukları yeniden değerlendirildi ve uygunluğuna karar verilen hastalarda cerrahi safhaya geçildi.

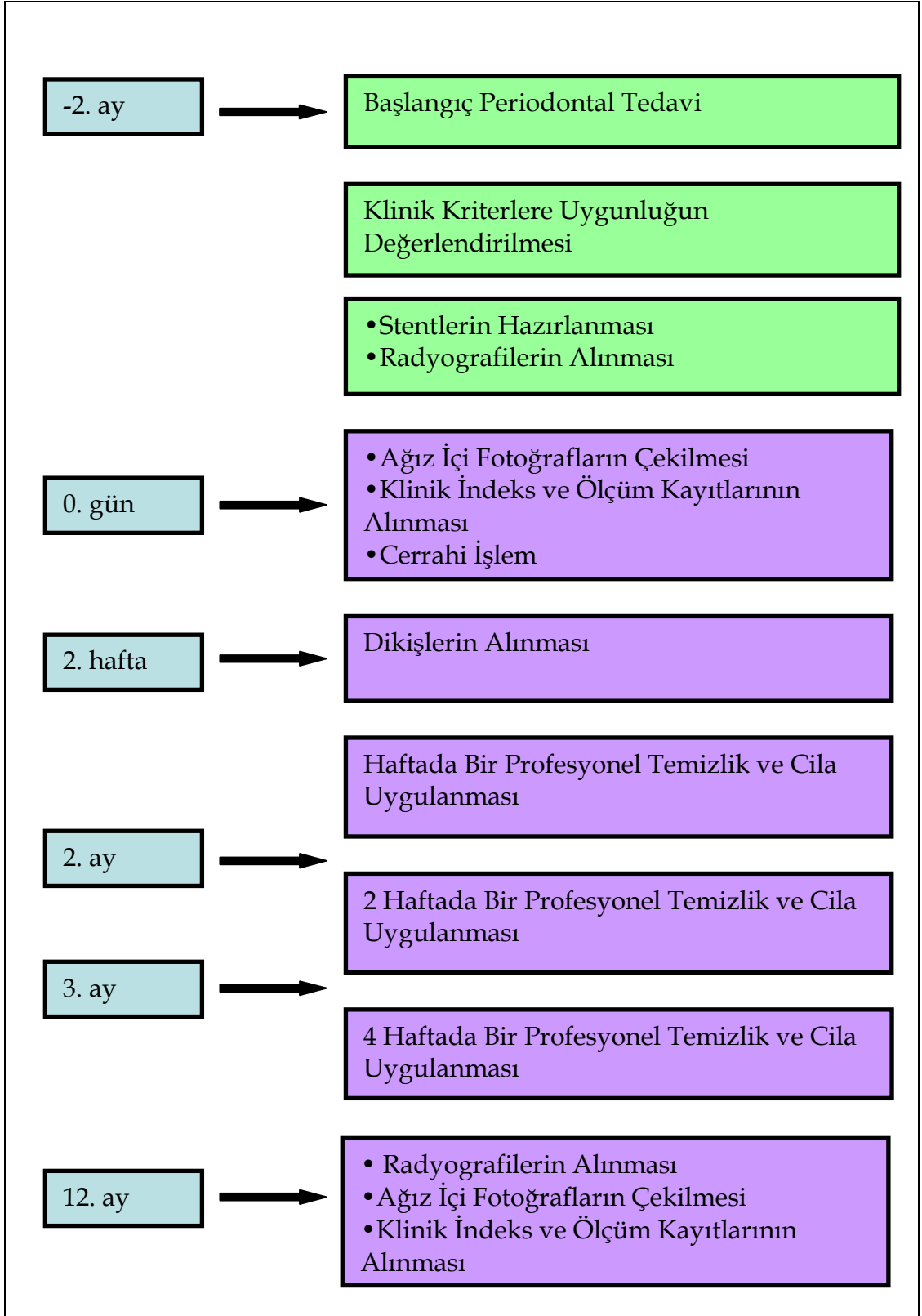
5.2. Hasta Grubu ve Araştırma Planı

Seçim kriterlerine uyan 20 ileri kronik periodontitisli hastadaki toplam 85 kemik içi defekt araştırmaya dahil edildi. Araştırmanın uygulama planı Şekil 1’de görülmektedir. Bu plana göre, başlangıç tedavilerinden sonra klinik kriterlere uygunlukları değerlendirilen hastaların oklüzal stentleri

¹ Cavitron® SPS™, 30K™TFI®-10, Dentsplay, USA.

² Gracey, SG 3/4, Minifive, SAS 3/4, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

hazırlandı. Okluzal stentlerin tedavi edilecek dişi ve bu dişe komđu olan meziyal ve distaldeki en az bir dişi kapsamasına dikkat edildi. Operasyondan önce standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler yapıldı. Operasyon sırasında hem fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. Hastalara 12 aylık takip süresince belirli aralıklarla profesyonel temizlik ve cila işlemleri yapıldı. 12. ayda standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümler tekrarlandı.



Şekil 1. Araştırma planı

5.3. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan 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, 3, 4). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda³ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla sabit rehber noktası olarak akrilik okluzal stentler kullanıldı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler řu şekilde özetlenebilir:

5.3.1. Plak İndeksi (PI) (Sillness-Löe, 1964): Dişler pamuk tamponlarla izole edilerek hava ile kurutulduktan sonra, dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi ve meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzde 0-3 arasında indeks değerleri verildi (161) (Şekil 2).

5.3.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ) (Mühlemann-Son, 1971): Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal papil bölgesi ve orta noktalarından olmak üzere toplam 6 noktadan tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru yöneltilerek cep içerisinde hafif ve dikkatli olarak hareket ettirildi. Dişetlerinin klinik görünümüne ve sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi (116) (Şekil 2).

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

5.3.3. Dişeti Kenarı Konum Değişikliği (DKKD): Her dişin hem bukkal hem de oral tarafında mezial ve distal köşe açısından ve orta noktalarından olmak üzere akrilik stent üzerindeki oluklar yardımı ile, stent apikal kenarı ile dişeti kenarı arasındaki mesafeler periodontal sonda ile ölçüldü (Şekil 2, 5).

5.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD): Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi. Cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı (Şekil 2, 5).

5.3.5. Rölatif Ataşman Seviyesi (RAS): Oklüzal stentler üzerinde SCD ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe kaydedildi. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta noktalar olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı (Şekil 3, 5).

5.3.6. Rölatif Kemik Seviyesi (RKS) (*Sounding*): Lokal anestezi altında, SCD 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 & Loe)

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

Dişeti oluğu kanama indeksi (Mühlemann & Son)

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

Dişeti kenarı konum değişikliği (stente göre)

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

Sondalanabilir cep derinliği (stente göre)

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

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
V															V

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
V															V

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
V															V

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
V															V

Şekil 3. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

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

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

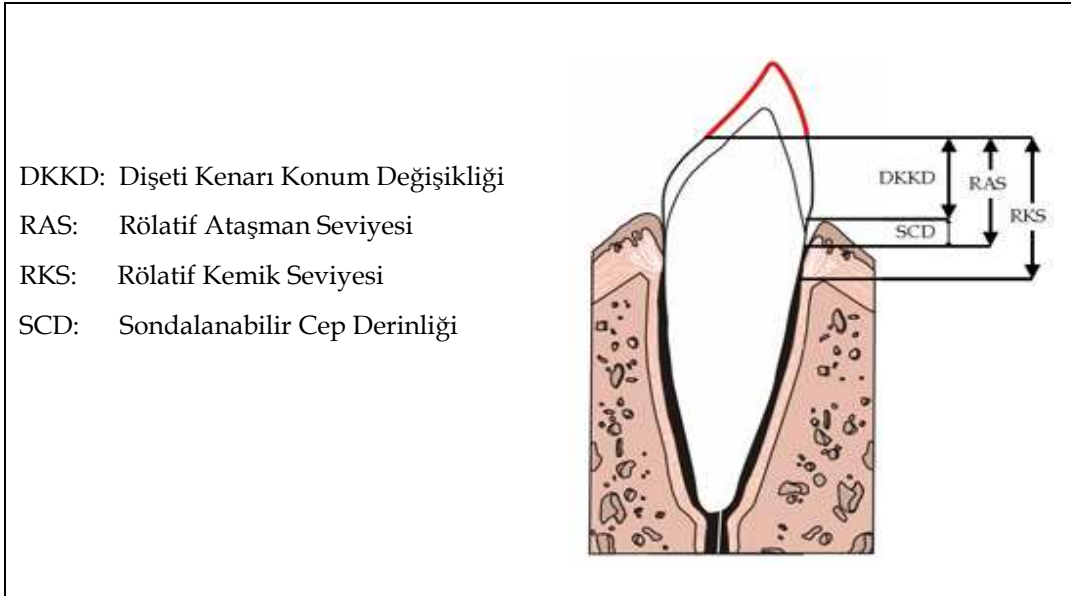
Defekt Duvar Sayısı:

3 + 2 + 1 duvarlı

3 + 2 duvarlı

2 duvarlı

Şekil 4. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler



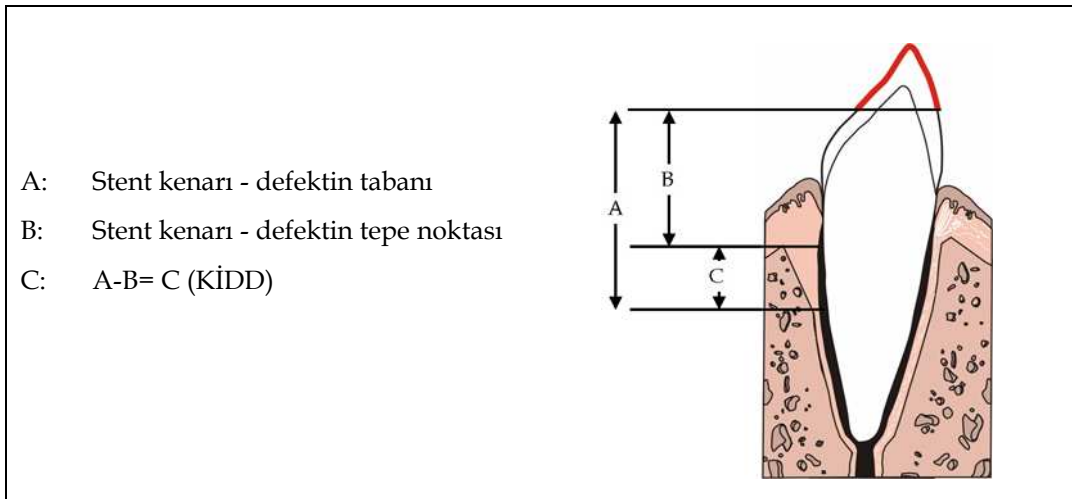
Şekil 5. Araştırmada kullanılan ölçümler

5.4. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

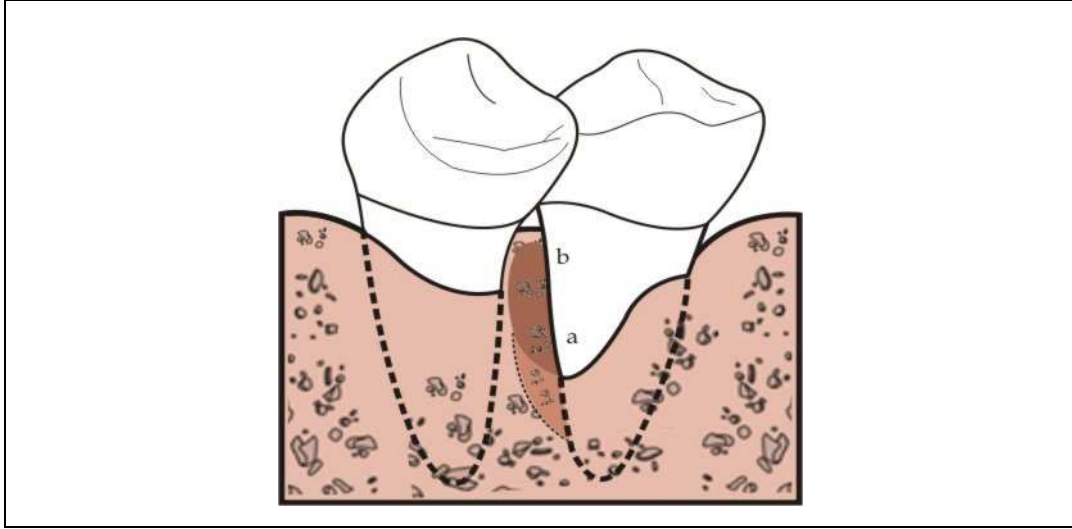
Operasyon sırasında, mukoperiostal fleplerin kaldırılması ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben kemik içi defekt derinliği (KİDD) aşağıda ifade edildiği şekilde hesaplandı (30):

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

Defekt derinliğinin 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)

5.5. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü

Araştırma kapsamına alınan hastalarda cerrahi işlem öncesinde, cerrahi işlemden hemen sonra ve 12 ay sonra standart radyografiler çekildi. Radyografiler operasyon öncesi ve sonrasında birbirinden bağımsız 2 klinisyen tarafından çift kör olarak değerlendirildi. Radyografik kemik seviyesi (Rad KS) değerlendirilirken klinisyenlerin radyografiler üzerindeki anatomik ve kemik defekti ile ilgili yapılar hakkında hemfikir olmaları sağlandı. Periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık *grid*'ler⁴ ile milimetrik ölçüm yapma olanağı sağlandı. Araştırma kapsamında tüm defektlerde aynı cins film⁵ kullanıldı. Radyografik değerlendirmede dişin en apikalinden defektin en derin noktasına (DEDN) olan mesafe milimetrik karelerle sayıldı ve operasyon öncesi ve operasyondan 12 ay sonraki değerler arasındaki fark Rad KS olarak hesaplandı (117).

⁴ X-ray Grid, Meyer Haake, GmbH, Adenauerallee 21 D-61440 Oberursel, Almanya.

⁵ Kodak, Ultra Speed, Readymatic, X-Omet.

5.6. TZP'nin Hazırlanması

Periodontal cerrahi sırasında uygulanacak TZP'nin⁶ (Resim 1) hazırlanması amacıyla, operasyondan yaklaşık 1 saat önce hastanın antekübital veninden 20 ml venöz kan alındı. Alınan kan 2 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırıldı ve santrifüj edilerek TZP eldesi için üretici firmanın önerileri doğrultusunda bir dizi işlemden geçirildi. Santrifüj işlemi sonrasında, santrifüj kabının bir kısmında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, diğer kısmında ise trombositler ve plazma ayrılmış halde elde edildi. Ucunda *stopper* olan özel bir enjektör yardımı ile bu kaptaki plazma çekildi ve plazmanın altında kalan tabakadaki yaklaşık 3 ml'lik trombosit konsantrasyonu yine ayrı bir enjektör ile alındı. 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. Elde edilen TZP, SKKG⁷ (Resim 2) ile kombine edilerek kullanıldı. Bu kombinasyonun üzerine TZP ile otolog trombinin karıştırılması suretiyle elde edilen jel kıvamındaki TZP membranı yerleştirildi.

⁶ **Smart PreP**[®] Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika.

⁷ **Bio-Oss**[®] Geistlich Pharma AG, Division Biomaterials Bahnhofstrasse 40 CH-6110 Wolhusen, İsviçre.



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



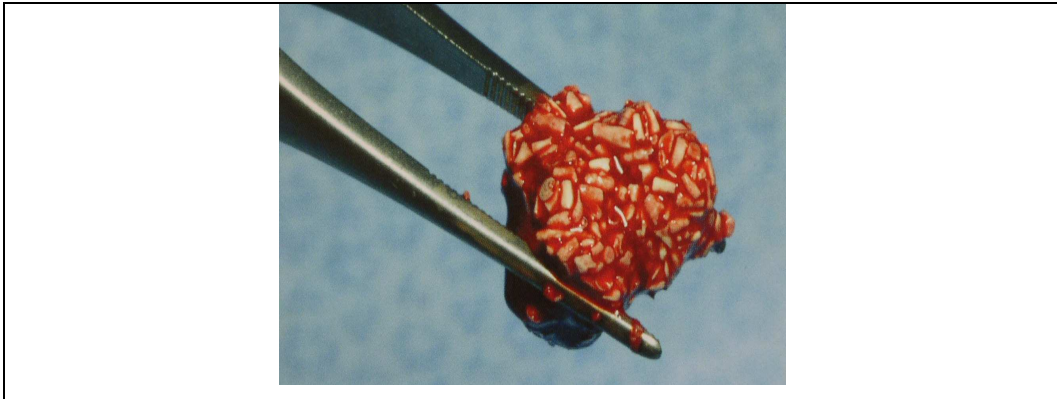
Resim 2. SKKG

5.7. 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 yapıldı. Ensizyonlar, interproksimalde papillerin korunmasına imkan sağlayacak şekilde gerçekleştirildi. Dikey rahatlatıcı

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

ensizyonlar sadece gerektiğinde kullanıldı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzündeki cep epiteli artıkları uzaklaştırıldı. Damarlanmaya hasar verebilecek flep inceltme tekniklerinden kaçınıldı ve maksimum doku korunması hedeflendi. Daha sonra kemiğe yapışık granülasyon dokuları temizlendi, kök yüzeyleri hafif kuvvetler uygulanarak küretlerle düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Operasyon öncesinde hazırlanan TZP ile SKKG steril bir gode içinde karıştırıldı. Kemik içi defekt iyice kurutularak TZP ile SKKG kombinasyonu, bölgenin tükürük ve/veya kanla kontaminasyonu engellenerek defektlere uygulandı (Resim 3). Daha sonra cerrahi bölgelere TZP membranları yerleştirildi (Resim 4). Yara kenarları 3-0 ipek dikişlerle⁹ primer olarak kapatıldı.



Resim 3. TZP+SKKG kombinasyonu

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



Resim 4. TZP membranı

5.8. Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası hastalara, sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹⁰ günde 2 kez 1000 mg olmak üzere 7 gün süre ile ve % 0.2'lik klorheksidin diglukonat¹¹ içeren ağız gargarası günde 2 kez olmak üzere 4 hafta süre ile verildi.

5.9. Operasyon Sonrası Bakım

Cerrahi sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların, cerrahi sonrasında operasyon bölgesi dışındaki alanlarda rutin ağız bakımı işlemlerine devam etmelerine, ancak operasyon bölgesinde 2 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamalarına dikkat çekildi. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bu 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 yapılmış bölgede de arayüz temizliği yapabilecekleri belirtildi. Bundan sonraki 2. aya kadar haftada bir, 3. aya

¹⁰ **Augmentin** Fako İlaçları A.Ş., Türkiye.

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

kadar 15 günde bir ve takip süresi sonuna kadar da ayda bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı (4).

5.10. Verilerin Değerlendirilmesi

Başlangıç (operasyon öncesi) ve 12 aylık (operasyon sonrası) değerler plak birikimi, dişeti kanaması, SCD azalması, dişeti çekilmesi, AK ve klinik ve radyografik KK açısından değerlendirildi. Çalışma sonuçları değerlendirilirken kullanılan tüm parametreler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı.

Pİ, 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).

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

SCD, RAS ve RKS ise, DKKD'ye benzer şekilde 2 nokta ve DEDN ölçümleri olarak değerlendirildi (Şekil 2, 3, 7).

5.11. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler *Graph Pad Prisma V.3* paket programı ile yapıldı. Veriler hasta bazında değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular / Defekt Tipleri ve Dağılımları

Çalışmamızda yaş ortalamaları 47.05 ± 7.48 olan 11 kadın ve 9 erkek, toplam 20 ileri kronik periodontitisli hasta tedavi edildi. Bu hastalarda ortalama derinliği 4.4 ± 1.55 mm olan 85 kemik içi defekti değerlendirildi. Başlangıç tedavisinden sonra yapılan klinik ölçümlerde, araştırma kriterlerine uymayan veya operasyon sırasında yapılan tespitlerle ≥ 3 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğe sahip olmayan kemik içi defektler değerlendirilmeye alınmadı. 3+2+1 duvarlı 19, 3+2 duvarlı 36 ve 2 duvarlı 30 defekt değerlendirildi. Bu defektlerin diş tiplerine göre dağılımına bakıldığında, 32 kesici/kanin, 23 küçük azı ve 30 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi. Bu defektlerin hastalara göre dağılımı Tablo 1a'da, morfoloji ve lokalizasyon dağılımı ise Tablo 1b'de görülmektedir.

Tablo 1a. Kemik içi defektlerin hastalara göre dağılımı

Defekt Sayısı	1	2	3	4	5	8	10	11
Hasta Sayısı	5	2	3	3	3	1	1	2

Tablo 1b. Kemik içi defekt morfolojilerine ve lokalizasyonlarına göre dağılım

TZP+SCKG	Kemik Duvar Sayısı			Defekt Lokalizasyonu		
	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	2 Duvarlı	Kesici Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	19	36	30	32	23	30

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 dişlerde ve dilde renklenmelerin geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubuna ait bir vakanın klinik ve radyografik görüntüleri Resim 5a-5j' de sunulmuştur.

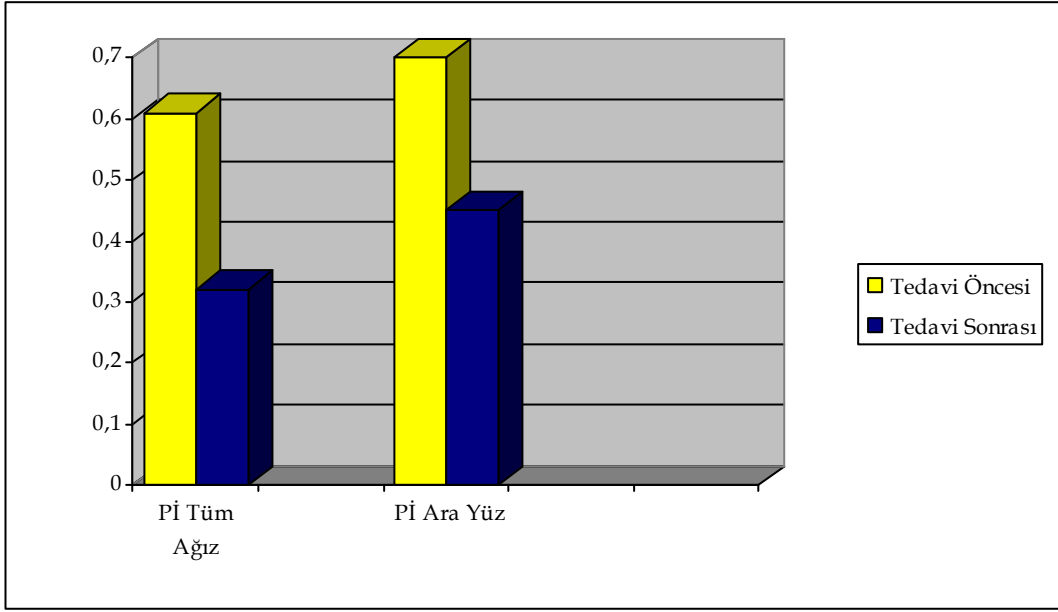
Tedavi grubuna ait klinik indeks ve ölçümlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri, fark ortalamaları ile standart sapma değerleri Tablo 2-9 arasında görülmektedir.

6.2.1. Pİ

Pİ değerlerine bakıldığında tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlerde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre çok ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.0001$). Pİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Pİ değerlerindeki değişimler Grafik 1'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	P
Pİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.61±0.21	
	Tedavi Sonrası	0.32±0.09	
	Fark	0.29±0.14	0.0001
Pİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.70±0.20	
	Tedavi Sonrası	0.45±0.11	
	Fark	0.25±0.11	0.0001



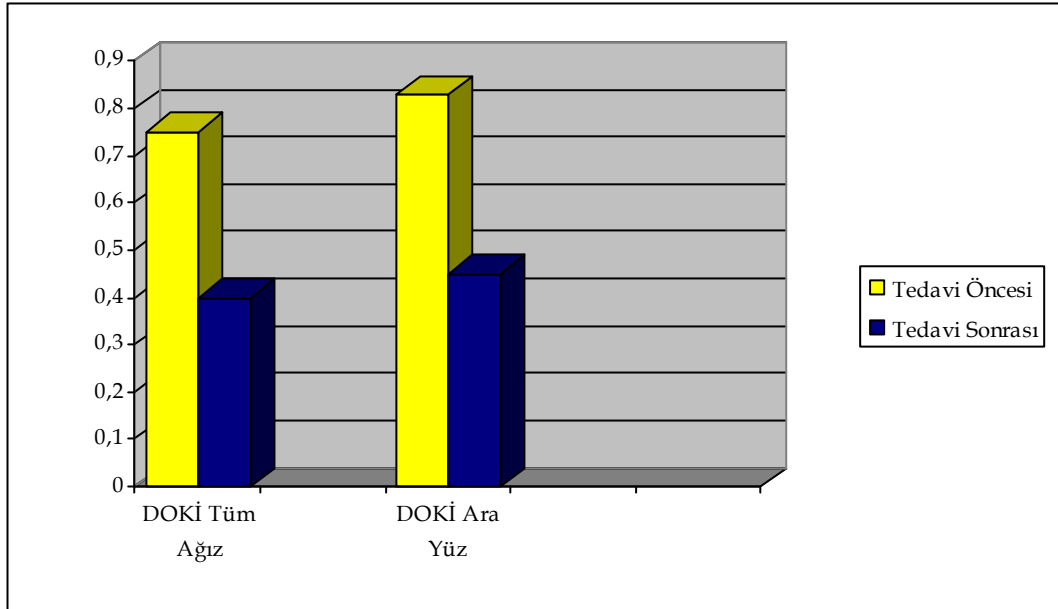
Grafik 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pİ değerlerindeki değişimler

6.2.2. DOKİ

Tüm ağız ve ara yüz olmak üzere değerlendirilen tüm yüzeylerde DOKİ değerlerinin, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre çok ileri derecede anlamlı azalma gösterdiği tespit edildi ($p < 0.0001$). DOKİ'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 3'de görülmektedir. DOKİ değerlerindeki değişimler Grafik 2'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	P
DOKİ Tüm Ağız	Tedavi Öncesi	0.75±0.30	
	Tedavi Sonrası	0.40±0.15	
	Fark	0.35±0.17	0.0001
DOKİ Ara Yüz	Tedavi Öncesi	0.83±0.32	
	Tedavi Sonrası	0.45±0.16	
	Fark	0.38±0.19	0.0001



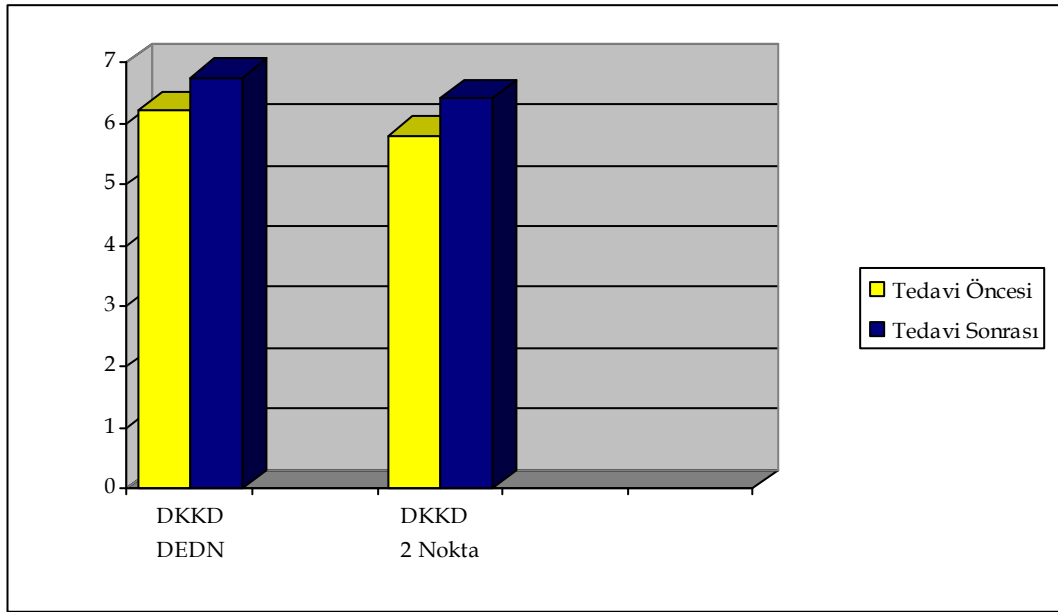
Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değerlerindeki değişimler

6.2.3. DKKD

Tedavi sonrası 12. ayda değerlendirilen tüm yüzeylerde dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü bir değişim ile dişeti çekilmesi gözlemlendi ve tüm yüzeylerde bu fark çok ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). DKKD'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 4'de görülmektedir. Dişeti çekilmesi olarak ifade edilen rölatif DKKD değerlerindeki değişimler Grafik 3 ve 8'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	P
DKKD DEDN	Tedavi Öncesi	6.22±1.92	
	Tedavi Sonrası	6.76±1.90	
	Fark	-0.54±0.34	0.0001
DKKD 2 Nokta	Tedavi Öncesi	5.80±1,82	
	Tedavi Sonrası	6.42±1.80	
	Fark	-0.62±0.32	0.0001



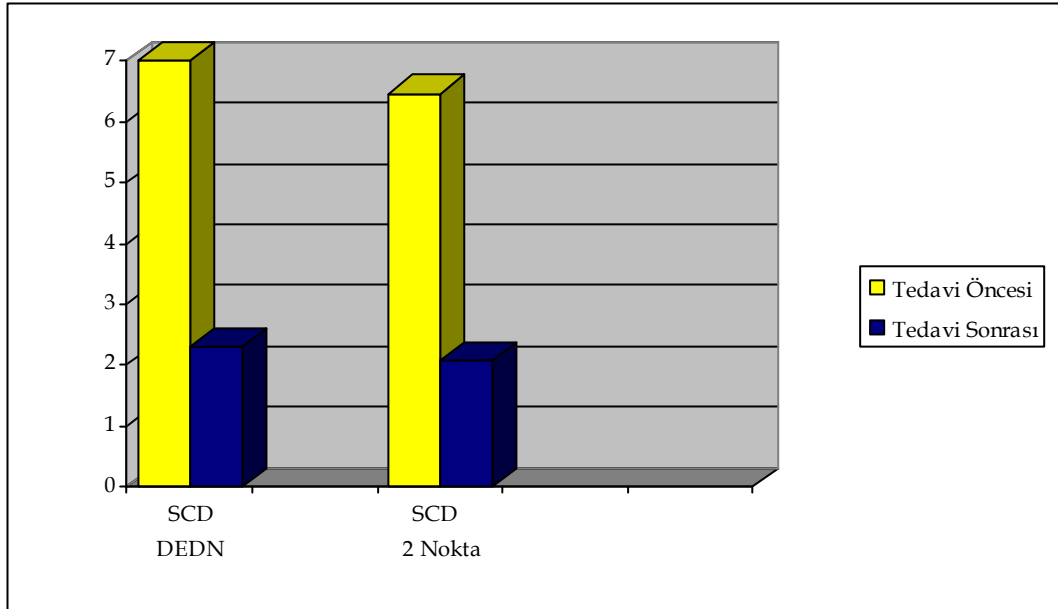
Grafik 3. Tedavi öncesi ve sonrası DKKD değerlerindeki değişimler

6.2.4. SCD

Tedavi sonrası 12. ayda en fazla DEDN'de olmak üzere, değerlendirilen tüm yüzeylerde, tedavi öncesine göre çok ileri derecede anlamlı SCD azalması bulundu ($p<0.0001$). SCD'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 5'de görülmektedir. SCD değerlerindeki değişimler Grafik 4 ve 8'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	P
SCD DEDN	Tedavi Öncesi	7.09±1.58	
	Tedavi Sonrası	2.29±0.69	
	Fark	4.78±1.20	0.0001
SCD 2 Nokta	Tedavi Öncesi	6.47±1.34	
	Tedavi Sonrası	2.06±0.55	
	Fark	4.39±1.16	0.0001



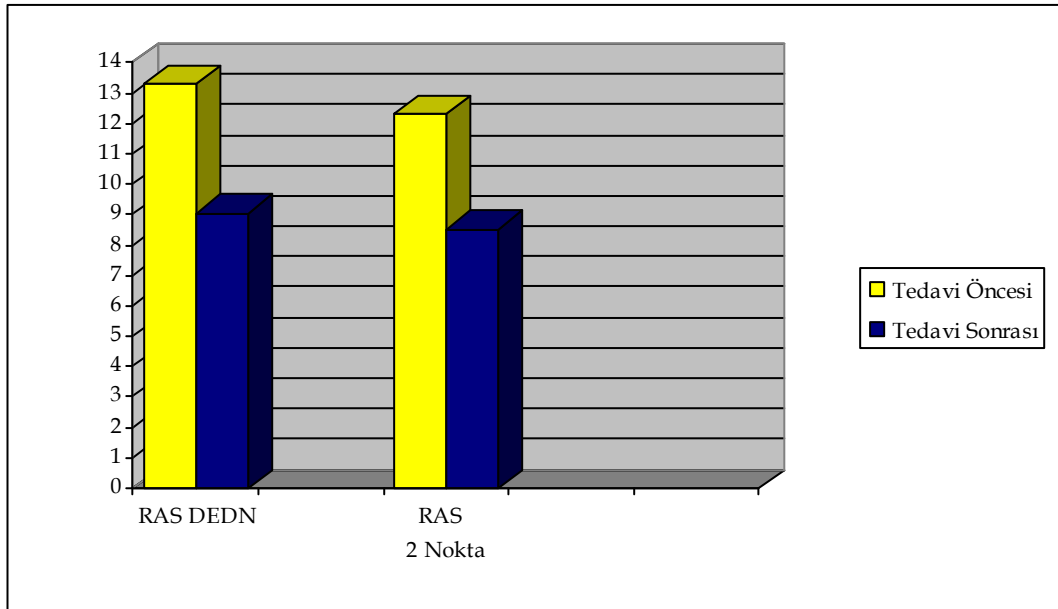
Grafik 4. Tedavi öncesi ve sonrası SCD değerlerindeki değişimler

6.2.5. RAS

Tedavi sonrası 12. ayda DEDN ve 2 noktadan yapılan değerlendirmelerde çok ileri derecede anlamlı AK saptandı ($p < 0.0001$). RAS'a ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 6'da görülmektedir. AK olarak ifade edilen RAS değerlerindeki değişimler Grafik 5 ve 8'de sunulmuştur.

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

		TZP+SKKG	P
RAS DEDN	Tedavi Öncesi	13.28±2.32	
	Tedavi Sonrası	9.05±2.03	
	Fark	4.24±1.03	0.0001
RAS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	12.30±2.18	
	Tedavi Sonrası	8.51±1.93	
	Fark	3.79±0.97	0.0001



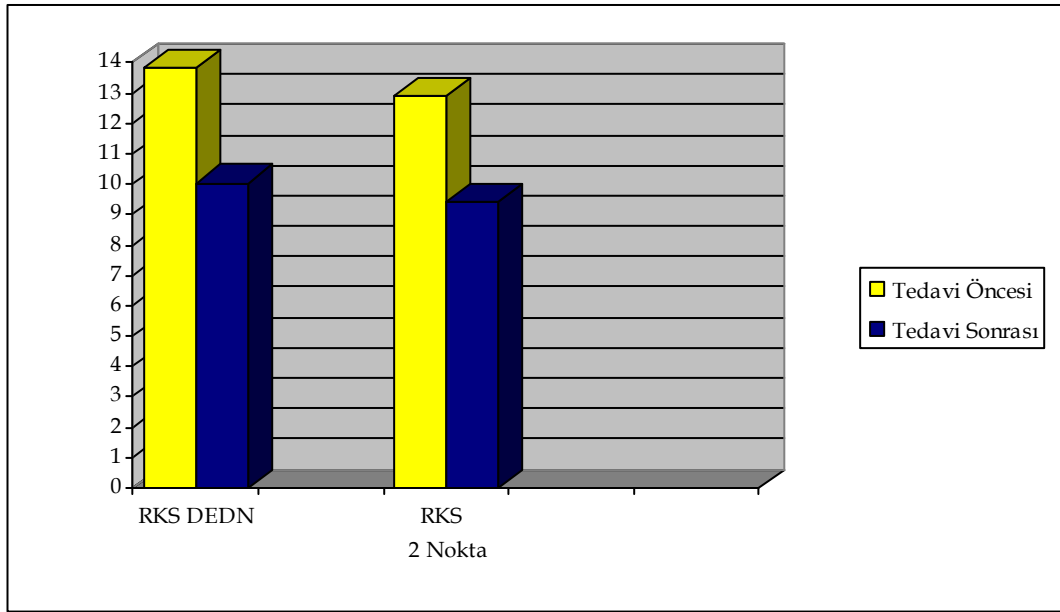
Grafik 5. Tedavi öncesi ve sonrası RAS değerlerindeki değişimler

6.2.6. RKS

Tedavi sonrası 12. ayda en fazla DEDN’de olmak üzere, çok ileri derecede anlamlı KK tespit edildi ($p<0.0001$). RKS’ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 7’de görülmektedir. KK olarak ifade edilen RKS değerlerindeki değişimler Grafik 6 ve 8’de görülmektedir.

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

		TZP+SKKG	P
RKS DEDN	Tedavi Öncesi	13.8±2.28	
	Tedavi Sonrası	10.02±2.07	
	Fark	3.75±0.97	0.0001
RKS 2 Nokta	Tedavi Öncesi	12.91±2.20	
	Tedavi Sonrası	9.41±1.99	
	Fark	3.49±0.95	0.0001



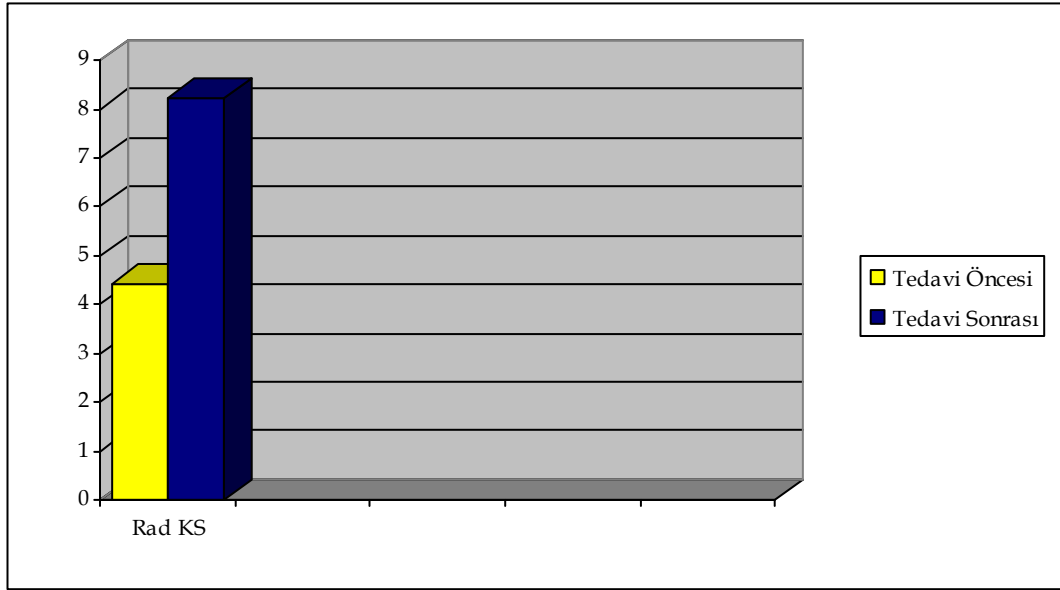
Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası RKS değerlerinin değişimi.

6.2.7. Rad KS

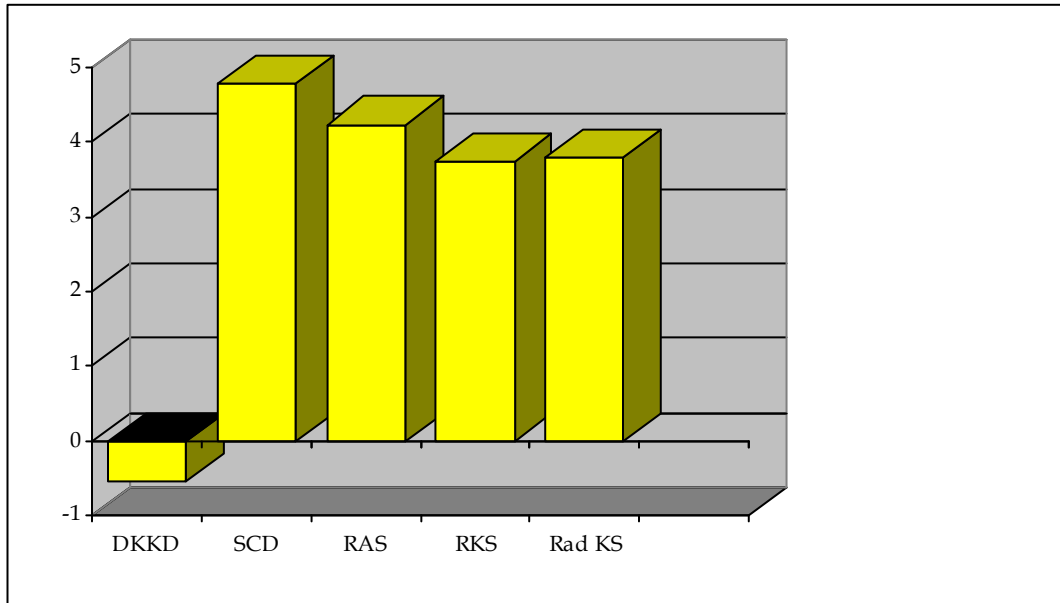
Tedavi sonrası 12. ayda çok ileri derecede anlamlı radyografik KK bulundu ($p<0.0001$). Rad KS'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 8'de görülmektedir. Rad KS değerlerindeki değişimler Grafik 7 ve 8'de sunulmuştur.

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

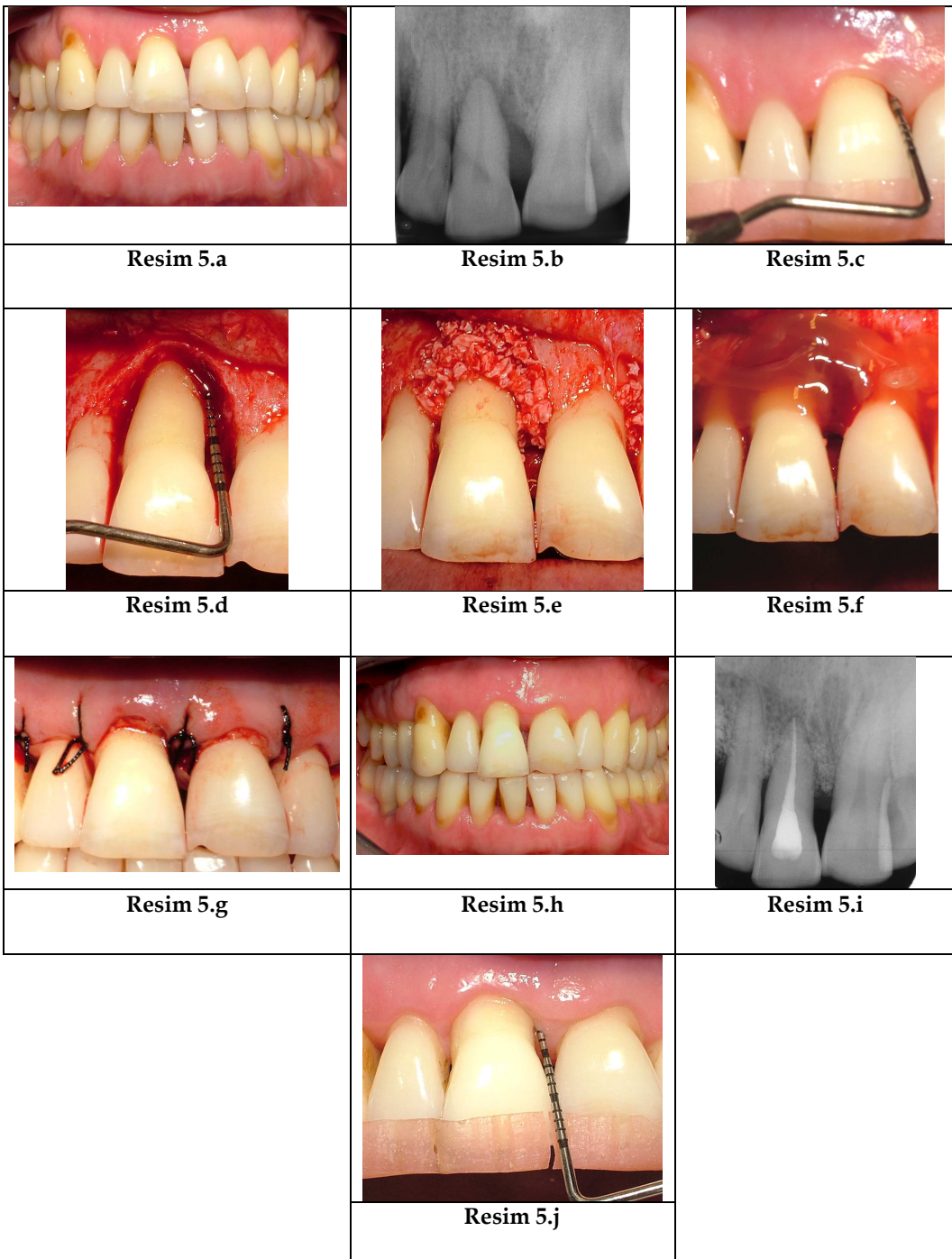
		TZP+SKKG	P
Rad KS	Tedavi Öncesi	4.42±1.48	
	Tedavi Sonrası	8.22±1.40	
	Fark	3.79±1.02	0.0001



Grafik 7. Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS değerlerindeki değişimler



Grafik 8. Tedavi öncesi ve sonrası DKKD, SCD, RAS, RKS ve Rad KS değerlerindeki fark ortalamaları



Resim 5.a	Operasyon öncesi bölgenin klinik görüntüsü
Resim 5.b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 5.c	Operasyon öncesi yapılan klinik ölçümler
Resim 5.d	Operasyon sırasında yapılan kemik içi defekt ölçümleri
Resim 5.e	TZP ve SKKG kombinasyonunun defektlere uygulanması
Resim 5.f	TZP membranının uygulanması
Resim 5.g	Flebin primer kapatılarak dikilmesi
Resim 5.h	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin klinik görüntüsü
Resim 5.i	Operasyon sonrası 12. ayda bölgenin radyografik görüntüsü
Resim 5.j	Operasyon sonrası 12. ayda yapılan klinik ölçümler

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal tedavinin temel amaçları, hastalığın teşhis edilip tekrarının önlenmesi ve periodontal hastalık nedeniyle yıkıma uğramış dokuların rejenerasyonunun sağlanmasıdır (51). Periodontal rejenerasyon, histolojik olarak dişin destek dokuları olan alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin önceden hastalıklı olan kök yüzeyi üzerinde yeniden oluşturulmasıdır (139). Ancak yeni alveol kemiğinin ve yeni sementin periodontal ligament ile desteklenerek oluşumu her periodontal tedavi sonrasında meydana gelen bir sonuç değildir. Günümüze kadar bazı rejeneratif tekniklerle kısmen rejenerasyon sağlanmış olsa da (13, 174), biyolojik olaylar, faktörler ve rejenerasyonun sağlanmasında rol oynayan hücrelerin kompleks yapısından dolayı ideal bir periodontal rejenerasyon çoğu zaman oluşturulamamıştır. Son yıllarda periodontal rejenerasyonun sağlanmasında doku mühendisliğinin temelini oluşturan progenitör hücrelerden, sinyal moleküllerinden ve hücreleri bir arada tutan iskelelerden yararlanılmaya başlanmıştır (7). Günümüzde gelişim biyolojisini taklit etmek suretiyle iskeleler olarak kemik greftleri ve sinyal molekülleri olarak da PBF içeren TZP kullanımı anlam kazanmıştır (18, 39, 40, 68, 95). Kemik greftlerinden SKKG'nin osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif özelliklere sahip olduğu ve geç rezorbe olduğu bilinmektedir (143). Böylece doku mühendisliğinde amaçlanan yer tutucu özelliğini defekt boşluğunda yeterli süre ve miktarda koruyabilmektedir. Çözünebilen proteinler olan PBF'ler, hücreler için sinyal molekülleri görevi görür ve ayrıca hücre bölünmesi, matriks sentezi ve doku farklılaşması üzerine arttırıcı etkiye sahiptir (78, 79, 125). Bu temel prensip ile klinik kullanıma yönelik olarak hastanın kendi kanından elde edilen TZP, yüksek düzeyde PBF içeriği ile kullanılmaya başlanmıştır. TZP, otolog olarak elde edilmesi ve birden çok defekte aynı anda kullanım

kolaylığı sağlanmasıyla rejeneratif tedavide kullanılabilir bir biyomateryal seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yara iyileşme sürecinde, doku tamirini arttırmak için uyum içinde hareket eden çok sayıda PBF yer almaktadır. Periodontal ligament fibroblastlarını göç, çoğalma ve kollajen biyosentezi için uyaran PBF'ler, yeni periodontal ligament oluşumu için de kritik mediyatörlerdir. TZP, cerrahi işlem sırasında uygulandığında, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak pıhtı oluşumunu başlatır (20). Trombositler, aktif olarak bazı PBF'leri salgılayarak hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma ve morfogenezini düzenler (56). Ayrıca büyüme faktörlerinden biri olan TGF- β , periodontal ligament hücrelerini ve osteoblastik çoğalmayı uyarırken epitel hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek yeni sement, periodontal ligament ve kemik gelişiminin kök yüzeyi boyunca başlamasına ve defektin yeni kemik ile dolmasına olanak sağlar (78, 79, 125). TZP'nin rejeneratif periodontal tedavide kullanılmaya başlandığı günden bugüne geçen yıllar içerisinde yapılmış olan az sayıda vaka raporu ve klinik çalışmaların sonuçları kemik içi defektlerinin tedavisinde klinik olarak etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu destekler niteliktedir (18, 35, 68, 95, 126, 135).

TZP'nin kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına uygulanması, greft materyalleriyle kombine kullanıldığı çalışmalara göre daha başarısız klinik sonuçlar göstermiştir (73, 128, 140). TZP'nin greft materyalleriyle kombine olarak kullanımında mükemmel bir matriks arttırıcı faktör olduğu, ancak tek başına uygulandığında osteoindüktif etkisinin yetersizliğinden dolayı sınırlı miktarda iyileşme görüldüğü ifade edilmiştir (73). Bunun temel nedeni TZP'nin akıcı yapısı ve boşluk yaratıp oluşan boşluğu koruyabilme kapasitesinin sınırlı olmasıdır. Herhangi bir rejeneratif işlemin klinik başarısında, mukoperiostal flep altında uygun ve

yeterli bir boşluğun sağlanması kritik biyolojik bir öneme sahiptir (183). Böylece araştırmacılar TZP'yi allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri ile sinerjistik etkilerinden yararlanmak için kombine olarak kullanmışlardır (12, 38, 68, 73, 126, 188). Çalışmamızda, TZP, SKKG ile kombine edilerek çok sayıda kemik içi defekti bulunan ileri kronik periodontitisli hastaların tedavisinde kullanılmış ve materyalin klinik ve radyografik etkinliği değerlendirilmiştir.

Periodontal tedavilerin sonuçlarında hastalara ait kişisel özellikler büyük önem taşımaktadır. Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastalığın tipi ve özelliklerine bağlı oluşan farklılıkların ve ayrıca sistemik problemlerin tedavi sonuçlarına etkisinin en aza indirgenmesi amacıyla, hasta grubunun mümkün olan en homojen popülasyondan oluşturulması anlamlıdır (23, 24). Bu amaç doğrultusunda araştırmaya, klinik ve radyografik olarak ileri kronik periodontitis tanısı konmuş sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Böylece sistemik etkiler elimine edilmiş ve farklı hastalık tipleri arasında konak cevabını etkileyen immunolojik, mikrobiyolojik, genetik ve klinik farklılıkların sonuçları etkilemesi önlenmeye çalışılmıştır.

Bilindiği gibi, periodontal rejenerasyonun başarısını; defekt karakteristiği, rejenerasyon oluşturulmak istenen bölgede yaratılan boşluk, geriye kalan sağlıklı periodonsiyum miktarı ve periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi etkilemektedir (9, 59, 69, 73, 98, 158, 183). Defekte ait özelliklerle ilgili yapılan araştırmalarda, daha dar ve derin defektlerde, daha fazla miktarda KK elde edildiği belirlenmiştir (33, 46, 73, 138). Duvar sayısının azaldığı kemik içi defektlerde, periodontal ligament hücrelerinin defekt boyunca göç edememesi ve kemik kaynaklı hücrelerin azalması söz konusu olmaktadır (59). Cortellini ve Tonetti (33), kemik içi defektlerin tedavisinde YDR kullanımını inceledikleri derlemelerinde, $\leq 25^\circ$

olan radyografik defekt açılarını dar; $\geq 37^\circ$ olanlarını ise geniş olarak nitelendirmişlerdir. TZP ile yapılan bir çalışmada da, benzer şekilde, defekt derinliğinin artmasının ve defekt açısının daha dar olmasının klinik sonuçların başarısını olumlu yönde etkileyeceği gösterilmiştir (73). Tedavi edilen defekti çevreleyen kemik duvarlarının sayısı da, amaçlanan rejenerasyonun gerçekleşmesinde büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda, kemik duvar sayısının rejeneratif potansiyel ile ilişkili olduğu ve 3 duvarlı defektlerin en iyi rejeneratif potansiyele sahip olan defektler olduğu; 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerin ise rejenerasyon potansiyelinin düşük olduğu bildirilmiştir (9, 34, 48). Günümüze kadar TZP'nin kullanıldığı çalışmaların bazılarında 2 ve 3 duvarlı defektler seçilmiş (12, 18, 68, 80, 95), ancak bazı çalışmalarda ise duvar sayısı ayrımı yapılmadan tüm defekt tipleri dahil edilmiştir (35, 38, 39, 40, 73, 126, 128, 140, 186). Çalışmamızda rejenerasyon kapasitesinde büyük farklılıklar göstermeyen 2, 3+2 ve 3+2+1 duvarlı kombine ve ≥ 3 mm derinliğe sahip kemik içi defektler araştırma kapsamına alınmıştır. Rejenerasyon kapasitesi düşük olan 1 duvarlı defektler ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Periodontal cerrahinin amaçlarından biri de, cep eliminasyonu sırasında yumuşak dokuyu korumak, dolayısıyla, kök yüzeyi açılmasını ve dişeti dikey boyutu kaybını önlemektir (21, 164). Özellikle rejeneratif tedavide defekt bölgesine materyalin uygulanması sonrasında yeterli yumuşak dokuyla defektin kapatılması iyileşme potansiyelini ve elde edilen kemik kazancını direkt etkileyebilmektedir. Literatürde TZP uygulaması sırasında en sık kullanılan ensizyon tipi, serbest dişeti kenarı boyunca oluk içinden yapılan ensizyondur (12, 18, 38, 39, 40, 68, 73, 95, 126, 140). Bu ensizyon, klasik ensizyondaki gibi cep epiteli ile birlikte tüm granülasyon dokusunu kaldıran, dişeti kenarına 1.5-2 mm'lik bir mesafeden yapılan ve alveol kretine uzanan bir ensizyon değildir. Ensizyon, mümkün olduğu kadar yumuşak dokunun korunması amacıyla yapılmakta ve

damarlanmayı bozmamak için herhangi bir inceltme işlemi dahi yapılmamaktadır (110). Bu ensizyon şekline bağlı olarak, kalan cep içi epiteli, küretler yardımıyla kazınarak uzaklaştırılmaya çalışılmaktadır (110, 185). Bu ensizyon, doku korunması, yara bölgesinin primer kapatılması ve beslenmenin artırılması amacıyla rejeneratif yaklaşımların uygulandığı tedavilerde kullanılmaktadır (9). TZP uygulanan araştırmalardan sadece Papli ve Chen'in (128) yaptığı bir çalışmada, defekt bölgelerinde Cortellini'nin (32) tanımladığı papil koruyucu ensizyon yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar uyguladıkları ensizyon tipinin oluk içi ensizyona göre herhangi bir üstünlüğünü belirtmemişlerdir. Çalışmamızda, günümüze kadar TZP ile yapılan çoğu çalışmada olduğu gibi tüm operasyon bölgelerinde oluk içi ensizyon tipi kullanılmıştır. Böylelikle, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi esnasında, ensizyon tipinden kaynaklanabilecek farklılıkların önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Rejeneratif periodontal tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir faktör de tedavi sonrası geçen zaman dilimine bağlı değişikliğin incelenip kaydedilmesidir (13, 55). Literatürde TZP kullanılarak yapılan rejeneratif çalışmalar incelendiğinde değerlendirmelerin 6., 9., 12. ve 18. aylarda yapıldığı görülmektedir (12, 18, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 68, 73, 80, 95, 126, 140, 186). Demir ve ark. (38) β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR kombinasyonları ile kemik içi defektleri tedavi ettikleri çalışmalarında sonuçları 6., 9. ve 12. ayda olmak üzere her 3 dönemde de değerlendirmişlerdir. Bu zaman dilimlerinde sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. TZP'nin SKKG ile kombine kullanıldığı çalışmaların çoğu 6 aylık sonuçları değerlendirmiştir (18, 68, 95). Bunun en önemli nedeni TZP'nin erken yara iyileşmesinde etkili olduğu ve 6 aylık süreçte ilk boyutsal değişikliği gösterdiği düşüncesidir. Xiang-Ying ve ark. (186)

kemik içi defektleri SKKG ve TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi ettikleri çalışmalarında, sonuçları çalışmamızda olduğu gibi 12. ayda değerlendirmişlerdir. SKKG'nin geç rezorbe olan bir greft materyali olduğu düşünülecek olursa mümkün olduğu kadar en uzun süreçte takibin sürdürülmesi, *remodelling* safhasının değerlendirilmesi bakımından önemlidir. Periodontal rejeneratif tedavilerde TZP'nin klinik kullanımı uzun bir geçmişe dayanmadığı için tedavi sonuçlarının stabilitesi konusunda herhangi bir değerlendirme bulunmamaktadır. Çalışmamızda 12. ayda elde edilen sonuçların uzun dönem stabilitesinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Sigara, yara iyileşmesini, konak cevabını, mikroflorayı ve bu şekilde de rejeneratif işlemlerin klinik sonuçlarını olumsuz etkileyen bir faktördür (57, 75, 147, 166, 168, 172). Sigaranın rejeneratif periodontal tedavilere olan etkisi tam olarak bilinmese de *in vitro* çalışmalarda periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyine adezyonunun engellenmesinin ve oral florada meydana gelen değişikliklerin olumsuz faktörler olabileceği düşünülmektedir (22, 57, 150). Nikotinin periferik kan damarlarında vazokonstriktif etki göstermesi ve yüksek karbonmonoksit miktarının oksijen taşınmasını ve metabolizmasını etkileyerek yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi de tartışılmaktadır (162). Sigaranın kemik içi defektlerin tedavisinde membran kullanımına olan etkisinin incelendiği bir araştırmada, sigara içen ve içmeyen toplam 32 kronik periodontitisli hastanın kemik içi defektlerine polilaktik asit ve sitrik asit ester kopolimeri yapıda absorbe olan membranlar uygulanmıştır (166). Operasyon sonrası 12. ayda sigara içen grupta SCD azalması ve AK sırasıyla 4.5 ± 0.7 mm ve 3.2 ± 1.4 mm olarak bulunurken, sigara içmeyen grupta 5.5 ± 0.7 mm ve 4.3 ± 1.3 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, sigaranın YDR ile yapılan rejeneratif tedavilerin sonuçlarını etkileyen bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. TZP'nin kullanıldığı rejeneratif çalışmalarda

sigara içmeyenler (39, 40, 80, 140, 186), ≤ 10 adet sigara içenler (12, 38) veya sayının kriter olarak gösterilmediği sigara kullanan bireyler (18, 68, 95, 126) yer almıştır. Sigaranın tüm bu olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak çalışmamızda günde ≤ 10 adet sigara içen bireyler veya hiç sigara içmeyen bireyler tedavi edilmiştir.

Literatürde TZP'nin elde edilmesinde farklı metotlar kullanılmaktadır (77, 89, 104, 167, 181, 182). Periodontal defektler küçük boyutlarda olduğu için, plastik cerrahi uygulamalarında olduğu gibi hastalardan yüksek miktarda kan alınmasını gerektirmemektedir. İlk geliştirilen kitlerin aksine artık daha az miktarda kan alınmasına dayanan ve daha kolay uygulama aşamalarına sahip kitler bulunmaktadır. TZP kitlerinin arasındaki farklılıklar, elde edilen trombosit ve PBF miktarları ve trombositlerin son aşamadaki aktifleyici ajanlarıdır. TZP kitleri arasındaki farklılıkların uygulanan tedavinin sonuçlarına direkt etki ettiği düşünülmektedir (38, 106). Marx ve ark.'nın (104, 105) yaptıkları çalışmada, TZP'nin yara iyileşmesinde arttırıcı etki gösterebilmesi için trombosit sayısının başlangıç değerinin yaklaşık 4-5 katına veya 1.000.000 μ l değerinin üzerine ulaşması gerektiği bildirilmiştir. Weibrich ve ark. (181), iki farklı metotla PBF seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, PCCS kitinde IBF ve TGF- β 'yi dominant olarak tespit ederken, diğer TZP kiti olan Curasan'da TKBF-AB'yi dominant olarak bulmuştur. Christgau ve ark. (26) TZP ve PBF düzeylerinin rejeneratif tedavi sonuçları ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, yüksek miktarda TZP ve PBF'nin klinik ve radyografik sonuçlarla zayıf bir bağlantısı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmadaki rejeneratif sonuçlara TZP elde etme yönteminin etki etmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. TZP metotları arasında bir diğer farklılık yaratan özellik ise son aşamada kullanılan trombosit aktifleyici ajandır. Bazı araştırmacılar (2, 89, 104) trombosit aktifleyicisi olarak sığır kaynaklı trombin veya kalsiyum kloriti önerirken, diğer

araştırmacılar (38, 77) hastadan elde edilen otolog trombini kullanmışlardır. Su ve ark. (167) trombositlerin aktive olmasını sağlayan iki farklı ajanı karşılaştırdıkları araştırmalarında, insan trombini kullanıldığında sığır trombinine göre daha yüksek seviyede TGF-β ve TKBF elde edildiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da istenen düzeyde trombosit ve PBF miktarı sağlayabilen ve hastadan elde edilen otolog trombinin aktifleyici olarak kullanıldığı FDA tarafından onaylanmış Smart PreP kiti kullanılmıştır. Çalışmamızda yer alan hastalarda, TZP'nin hazırlanması ve uygulanması aşamasında, trombositlerin aktive olarak PBF salgılamasına yol atığının göstergesi olan jel oluşumu ile ilgili bir problem gözlenmemiştir.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yumuşak ve sert doku limleri kullanılmaktadır. Araştırmamızda yapılan yumuşak ve sert doku limlerinde, diğer rejeneratif yöntemlerde de uygulanmış ve güvenilirliği belirlenmiş olan kişiye özel akrilik stentler kullanılmıştır (84, 94, 95, 96). Operasyon ncesi ve sonrasında yapılan limlerde, kişiye özel akrilik stentler kullanılmış ve periodontal sondanın aynı noktadan ve açıdan uygulanmasına olanak sağlanarak, sondanın uygulama açısından kaynaklanabilecek istenmeyen sonuçların en aza indirgenmesi planlanmıştır (64, 81). Buna rağmen sondalama sırasında uygulanan yanlış kuvvete ve özellikle dokunun iltihabi durumundan dolayı sondanın epitelyal ve/veya bağ dokusu ataşmanına girebilmesine bağlı olarak hata payı olabilmektedir (84, 142). Araştırmamızda, her hasta için özel olarak okluzal akrilik stentler hazırlanmış ve bu stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığında oluklar açılarak, operasyon öncesi ve sonrasında yapılan limler aynı noktalardan ve aynı sonda eğimi ile yapılmaya çalışılmıştır.

Periodontal rejenerasyona yönelik yapılan araştırmalarda mikrobiyal dental plağın iyileşmeyi etkilememesi için belirli sürelerde kontroller düzenlenmektedir (63). Çalışmamızda operasyon sonrası dikişler alınmadan önceki ilk 2 hafta operasyon bölgesinde diş fırçası ve ara yüz temizliği araçları kullanılmamıştır. Bu zaman zarfında hastalara günde 2 kez klorheksidin içerikli ağız gargarası reçete edilmiş ve haftada bir profesyonel diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Bu şekilde mikrobiyal dental plağın iyileşme üzerindeki olumsuz etkisi giderilmeye çalışılmıştır. İlk 2 ay içinde haftada bir olan kontrol seansları sıklığı, sonraki ayda 15 günde bir ve bundan sonraki aylarda da ayda bir kez olarak düzenlenmiş ve bu seanslarda profesyonel temizlik uygulamaları yapılmış, ağız hijyeni uygulamaları tekrarlanmıştır.

Başarılı bir periodontal tedavi ve periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için ağız hijyeninin en üst seviyede tutulması büyük önem taşımaktadır (37, 74). Periodontal hastalığın etyolojisinde primer olarak rol oynayan faktörler, mikrobiyal dental plakta yer alan mikroorganizmalar ve ürünleridir (87, 100). Mikrobiyal dental plağın, periodontal cerrahinin ve rejeneratif tedavilerin sonuçlarına olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (31, 88, 169) Düşük Pİ değerlerine sahip olan hastalarda, rejeneratif tedavilerin klinik başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Başlangıç tedavisi sırasında hastanın ağız hijyeninin sağlanması, supra- ve subgingival birikintilerin ağız ortamından uzaklaştırılmış olması ve bu durumun cerrahi işlem öncesi ve sonrasında korunması, mikrobiyal dental plağın yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini engellemektedir (9, 169). Çalışmamızda mikrobiyal dental plağın miktarını ve hastaların ağız hijyeni seviyelerini belirlemek üzere Sillness-Löe (161) Pİ kullanılmıştır. Bu indekste dişeti kenarı ile temasta olan supragingival mikrobiyal dental plak miktarı ölçülmektedir. Periodontitislerde mikrobiyal dental plak miktarından çok mikrobiyal dental plak içeriği önemlidir ve subgingival

plak içerik olarak supragingival plağa göre daha fazla sayıda patojen bakteri içermektedir. Ancak supragingival plak, subgingival plak gelişiminde rol oynadığından klinik olarak saptanması önem taşımaktadır. Çalışmamızda literatüre uygun bir şekilde operasyon öncesi Pİ değerleri başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 2 ay sonra yapılan operasyondan hemen önce belirlenmiştir (12, 18, 19, 35, 38, 95, 135). Böylece hastaların mikrobiyal dental plak kontrolü seviyelerini değerlendirmek ve dokulardaki iltihabi değişikliklerin iyileşmesine zaman tanımak amaçlanmıştır. Operasyon sonrası Pİ değerleri ise iyileşmenin tamamlandığı 12. ayda kayıt edilmiştir. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. ay değerleri incelendiğinde tüm ağız ve ara yüz değerlerinde çok ileri derecede anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 2). Literatür incelendiğinde, benzer Pİ sonuçlarının elde edildiği görülmektedir (35, 38, 128). Çalışmamızdan elde edilen bulgular, tüm hastaların araştırma süresi boyunca yüksek motivasyonla ideal ağız hijyeni seviyesini sağlayabildiklerini ve böylece ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuz etkilerin tedaviye yansımaması için gerekli koşulların sağlandığını göstermektedir (31, 37). Pİ değerlerinin ara yüzlerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dişlerin ara yüz bölgelerinde temizliğin diğer bölgelere göre daha zor yapılmasının buna neden olduğu düşünülebilir.

Kronik periodontitis, primer etken olan mikrobiyal dental plakla beraber lokal faktörlerin de etkili olduğu, genellikle dişeti iltihabı ile birlikte seyreden bir periodontal hastalıktır (21). Klinik çalışmalarda yeni bir materyal veya tekniğin tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için öncelikle iltihabın ve lokal faktörlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir (9, 58). Çalışmamızda, operasyon öncesinde tüm hastalarda diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren başlangıç tedavisi işlemleri tamamlanmış, dişeti iltihabı en az düzeye indirilmeye çalışılmış, iltihaba

ait klinik belirtiler ve bunların tedavi sonuçlarını etkileme olasılığı azaltılmaya çalışılmıştır. Ayrıca erken oklüzal temaslar, taşkın dolgular gibi lokal etyolojik faktörler gerekli görüldüğünde ilgili ana bilim dallarıyla da konsültasyon yapılarak tedavi edilip düzeltilmiş ve operasyon öncesinde tüm faktörler ortadan kaldırılmıştır. Mikrobiyal dental plağın varlığına bağlı olarak değişen dişeti iltihabı yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilen bir faktördür (70). Periodontal tedavinin başarısını da etkileyen faktörlerden olan dişeti iltihabının klinik belirtilerinden bazıları dişetin kırımındaki, yapısındaki, rengindeki değişiklikler, dişeti kanaması ve dişeti oluk sıvısı miktarındaki artıştır. Kanama aynı zamanda iltihabın şiddetinin belirlenmesinde de önemli bir kriterdir. Dişeti renginin, formunun ve yapısının klinik olarak değerlendirilmesi subjektif bir diagnostik belirti iken dişeti kanamasının değerlendirilmesi objektif bir belirtidir. Dişeti oluğunun hafif sondalama sonucunda kanaması, diğer değişiklikler görünür hale gelmeden oluşabilir. Çalışmamızda dişeti iltihabının klinik durumunu incelemek amacıyla DOKİ kullanılmıştır. DOKİ ile oluk iç yüzeyindeki iltihabı gösteren kanamanın durumu, dişetin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler kaydedilir. Kanama bağ dokusundaki iltihabı yansıtan bir belirtidir. Dişetin sadece renk, kıvam ve şeklini değerlendiren gingival indeks yerine çalışmamızda daha detaylı bir inceleme metodu olduğu düşünülen DOKİ kullanılmıştır. Operasyondan 12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde tüm ağız ve ara yüz değerlerinde DOKİ’de çok ileri derecede anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p < 0.0001$) (Tablo 3). Bu sonuçlar Pİ değerlerindeki azalma ile paralellik göstermektedir ve mikrobiyal dental plağın eliminasyonunun dişeti iltihabının azalmasında etkili olduğunu bildiren çalışmalarla uyum içindedir (120). Literatüre bakıldığında çalışmamıza benzer sonuçların saptanmış olduğu görülmektedir (12, 35, 38, 126, 135). Elde etmiş olduğumuz bulgular, tedavi edilen hastaların operasyon öncesinde düşük olan DOKİ

değerlerinin operasyon sonrası daha da alt seviyelere ulaştığını ve bu süreçte iltihabi bir durum söz konusu olmaksızın üst seviyede ağız hijyenlerinin sağlandığını göstermektedir.

Çalışmamızda kullanılan yumuşak doku ölçümlerinden biri olan DKKD, dişetin operasyon sonrası apikale göçüyle meydana gelen dişeti çekilme miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Klasik periodontal cerrahide amaçlanan cep eliminasyonu, yumuşak dokunun kesilmesiyle sağlanırken bu işlem kök yüzeylerinin açılmasına, kuron boyunun uzamasına, estetik ve hassasiyet sorunlarının yaşanmasına neden olabilmektedir. Ancak rejeneratif periodontal tedaviler sonrasında meydana gelen dişeti çekilmelerinin yara iyileşmesi ve rejenerasyon kapasitesi üzerine olan negatif etkisinin (29, 59) en aza indirgenmesi için, yumuşak dokunun maksimum düzeyde korunmasına dikkat edilmektedir. Kök yüzeyinin açılarak kuron boyunun uzamasına neden olan rezektif işlemler (5) AK elde edilecek yüzeyin azalmasına ve apikale göç eğiliminde olan epitel hücrelerinin rejenerasyonun oluşacağı bölgeye yaklaşmasına neden olurken SCD azalmasını arttırmakta ve sonuç olarak rejenerasyon kabiliyeti kısıtlanmaktadır (24). Çalışmamızda dişetini korumak amacıyla oluk içi ensizyonlar kullanılmış ve ayrıca uygulanan materyallerden TZP'nin yumuşak doku üzerine olan olumlu etkisinden yararlanılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda 12. ay sonunda dişeti çekilmesinin DEDN'de 0.54 ± 0.34 mm ve ara yüzde 0.62 ± 0.32 mm olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$) (Tablo 4). Kemik içi defektlerin tedavisinde TZP kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarlarının 0.24 mm ile 1.72 mm arasında olduğu görülmektedir (18, 19, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 68, 80, 95, 126, 128, 135, 140, 186). Ancak bazı araştırmalarda dişeti çekilmesi ile ilgili bilgi verilmemiş veya miktarı belirtilmemiştir (12, 73, 119). Çalışmamızda elde edilen 0.54 ± 0.34 mm dişeti çekilmesi TZP kullanılan diğer literatür bulgularının ortalama değerinin altında bulunmuştur. Çalışmamıza

benzer şekilde test grubunda TZP+SKKG ve kontrol grubunda tek başına SKKG'nin kullanıldığı bir çalışmada, her 2 grupta 13 adet kemik içi defekt tedavi edilmiş ve test ve kontrol gruplarında sırasıyla 0.38 mm ve 0.23 mm dişeti çekilmesi bildirilmiştir (68). Çalışmanın test grubunda başlangıç SCD 7.3 mm, SCD azalması miktarı 3.54 mm, tedavi sonrası SCD 3.76 mm ve AK 3.15 mm olarak belirtilmiştir. Çalışmadaki başlangıç SCD değeri çalışmamıza benzer olmakla beraber SCD azalması ve AK değerleri daha düşüktür. Dişeti çekilme miktarının çalışmamızdan daha düşük olması tedavi sonrası rezidüel SCD'nin yüksek olmasına bağlanabilir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi aynı materyaller uygulanmış, TZP eldesinde Smart PreP kiti kullanılmış ve cerrahi işlemler oluk içi ensizyonlarla yapılmıştır. Ancak tedavi sonuçları çalışmamızda 12. ayda, bu çalışmada ise 6. ayda değerlendirilmiştir. Az sayıda defektin tedavi edildiği ve SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin 6 aylık sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada, dişeti çekilmesinin operasyon sonrası daha uzun süreli takibinde daha yüksek olması beklenmektedir. Diğer bir çalışmada ise test grubuna TZP+SKKG+YDR ve kontrol grubuna TZP+SKKG uygulanmış ve sırasıyla 1.72 mm ve 1.68 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir (95). Bu çalışmada kontrol grubunda 7.96 mm başlangıç SCD değeri, 3.98 mm SCD azalması ve 3.78 mm AK bildirilmiştir. Başlangıç SCD değeri çalışmamızdaki değerden daha yüksek bulunmasına karşın SCD azalma miktarı çalışmamızdan daha düşük görülmüştür. Bu çalışmadaki SCD azalması ile AK arasındaki farkın bu kadar az olmasına karşın dişeti çekilmesi miktarının bu kadar yüksek olması beklenmeyen bir sonuçtur. Çalışmamıza benzer olarak TZP+SKKG'nin kullanıldığı diğer bir çalışmada TZP+SKKG ve tek başına SKKG uygulamaları karşılaştırılmıştır (186). Dişeti çekilmesi sırasıyla 0.24 mm ve 0.4 mm olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın test grubunda başlangıç SCD değeri 8.22 mm, SCD azalması 4.78 mm ve AK 4.52 mm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızdaki başlangıç SCD ve AK

değerlerinden yüksek, SCD azalması değerimizle benzerdir. Benzer SCD azalması değerlerine sahip olduğumuz, ancak çalışmamızdan daha fazla AK elde edilmiş olan bu çalışmada, dişeti çekilmesinin daha az olması beklenmektedir. Literatürde benzer kombinasyonun kullanıldığı çalışmalardan elde edilen değerler çalışmamızdan elde edilen değere çok yakındır. Çalışmalar arasında dişeti çekilmesi miktarının farklılık göstermesi çeşitli faktörlere bağlanabilir. Flebin kalınlığı, damarlanması ve beslenmesi, defektin tipi, cerrahi teknik ve PBF'nin eldesinde kullanılan TZP kiti bu faktörlerden birkaçıdır (38, 103, 111). Bu faktörlerin standardize edilememesi çalışmaların sonucunda bulunan dişeti çekilmesi miktarlarındaki farklılıkları açıklamaktadır.

Periodontal tedavi sonrası SCD'de meydana gelen değişimler dişeti çekilmesi ve AK değerlerinin birlikte değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Tedavi sonrasında meydana gelen SCD azalmasının AK sayesinde olması istenen bir durumdur ve bu aynı zamanda uygulanan tedavinin başarısını da göstermektedir. Fizyolojik sınırlar dahilinde elde edilen SCD, hastanın etkin plak kontrolü sağlayabilmesini kolaylaştırması ve sağlıklı dokunun uzun dönemdeki idamesi açısından önemlidir. Çalışmamızda 12. ayın sonunda elde edilen değerlerde başlangıca göre çok ileri derecede anlamlı SCD azalması saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 5). Buna göre çalışmamızdaki başlangıç SCD değerlerinin DEDN'de ve iki noktada 7.09 ± 1.58 mm ve 6.47 ± 1.34 mm olduğu, SCD azalmasının ise DEDN'de 4.78 ± 1.2 mm ve iki noktada 4.39 ± 1.16 mm olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası kalan SCD miktarları incelendiğinde, bu değerlerin DEDN'de 2.29 ± 0.69 mm ve iki noktada 2.06 ± 0.55 mm olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın sonunda fizyolojik sınırlar dahilinde SCD elde edildiği ve hastanın ağız bakımının idamesi için optimum ortamın sağlandığı görülmektedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin tek başına kullanıldığı çalışmalarda SCD azalma miktarı 2.1 mm ile 3.5 mm

arasında bulunmuştur (73, 128, 140). Çalışmamızda elde edilen 4.78 ± 1.2 mm'lik SCD azalması bu çalışmaların çok üstünde bir değerdedir. Pradeep ve ark. (140) yaptıkları çalışmada TZP'nin tek başına uygulandığı kontrol grubunda 7.71 mm başlangıç SCD, 3.5 mm SCD azalması, 0.29 mm dişeti çekilmesi ve 3.21 mm AK tespit etmişlerdir. Başlangıç SCD değeri çalışmamızdan daha yüksek olmakla birlikte SCD azalması, dişeti çekilmesi ve AK daha düşük değerlerde elde edilmiştir. Çalışmamızdan daha fazla olan başlangıç SCD değerlerine rağmen az miktarda elde edilen AK ve SCD azalması, tedavi sonrası rezidüel SCD miktarının çalışmamızdan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada olduğu gibi TZP'nin tek başına kullanıldığı araştırmalarda, SCD azalmasının çok düşük değerlerde bulunmasının en önemli nedenleri TZP'nin akıcı kıvama sahip olması ve defekt bölgesinde stabilizasyonunu yeterli süre koruyamamasıdır (73, 128, 140). Bunun sonucunda istenen AK sağlanamamakta ve tedavi sonrası yüksek rezidüel SCD görülebilmektedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin kemik greftleri ile kombine kullanıldığı çalışmalarda SCD'nin azalma miktarı 2.9 mm ve 4.78 mm arasında bulunmuştur (12, 35, 38, 68, 73, 95, 126, 135, 186). Çalışmamızda elde edilen 4.78 ± 1.2 mm'lik SCD azalması bu çalışmaların üst sınırına benzerdir. Xiang-Ying ve ark. (186) yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer cerrahi teknik ve TZP+SKKG kullanmış ve hastaları 12 aylık süre sonunda değerlendirmiştir. Bu çalışmadaki test grubunda başlangıç SCD değeri 8.22 mm, SCD azalması 4.78 mm, dişeti çekilmesi miktarı 0.24 mm ve AK 4.52 mm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızdaki başlangıç SCD ve AK değerlerinden yüksek, SCD azalması değerimizle benzer ve dişeti çekilmesi miktarımızdan daha düşüktür. Bu çalışmadaki AK değerinin çalışmamızdan daha yüksek ve dişeti çekilmesi miktarının daha düşük olması nedeniyle SCD azalma miktarının da benzer olması beklenen bir durumdur. Lekovic ve ark. (95) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda kemik içi defektlere TZP+SKKG

uygulamış ve hastaları 6 aylık süre sonunda değerlendirmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda başlangıç SCD değeri 7.96 mm, SCD azalması 3.94 mm, dişeti çekilmesi miktarı 1.68 mm ve AK 3.78 mm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızdaki başlangıç SCD ve dişeti çekilmesi değerlerinden yüksek, SCD azalması ve AK miktarlarımızdan daha düşüktür. Bu çalışmadaki başlangıç SCD değeri çalışmamızdan daha yüksek olmasına rağmen, AK değerinin daha düşük ve dişeti çekilmesi miktarının daha yüksek olması nedeniyle SCD azalma miktarının daha düşük olması beklenen bir durumdur. TZP+SKKG'nin uygulandığı diğer bir çalışmada başlangıç SCD 7.3 mm, SCD azalması 3.54 mm, dişeti çekilmesi 0.23 mm ve AK 3.15 mm olarak bildirilmiştir (68). Başlangıç SCD değeri çalışmamızdan daha yüksek, SCD azalması, dişeti çekilmesi miktarı ve AK değeri ise çalışmamızdan daha düşüktür. Başlangıç SCD değerlerinin yüksek olduğu durumlarda SCD azalma miktarının daha fazla olması beklenmektedir. Ancak çalışmanın, bizim çalışmamızdaki 12 aylık takipten çok daha kısa bir süre olan 6 aylık sonuçları yansıttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada, çalışmamızda uygulanan ensizyon çeşidi ve TZP sistemi kullanılmış ve 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektler tedavi edilmiştir. Ancak defektler randomize olarak test ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. SCD azalma miktarının çalışmamızdan daha düşük olmasının nedenleri daha uzun süreli takip sonunda SCD azalma miktarının artabilecek olması ve randomize olarak dağıtılan 2 duvarlı defektlerin bu grupta daha fazla sayıda bulunması olabilir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin YDR (80), YDR+kemik greftleri (12, 18, 19, 27, 39, 40, 42, 95) ve EMD+kemik greftleri (41) ile kombine kullanıldığı çalışmalarda SCD'nin azalma miktarı 3.4 mm ile 6.3 mm arasında bulunmuştur. Christgau ve ark. (27) yaptıkları çalışmada, kemik içi defektlere test grubunda β -TKF+YDR+TZP ve kontrol grubunda β -TKF+YDR uygulamışlardır. Test grubunda başlangıç SCD 9.9 mm, SCD azalması 6.3 mm, dişeti çekilmesi 1.3 mm ve AK 5 mm

olarak bildirilmiştir. Başlangıç SCD değeri başta olmak üzere tüm değerler çalışmamızdaki değerlerden daha yüksektir. Bu kadar yüksek başlangıç SCD değerleri dikkate alındığında SCD azalma miktarının çalışmamızdan daha yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Diğer bir çalışmada, kemik içi defektlere TZP+ β -TKF+YDR uygulandığında başlangıç SCD 7.4 mm, SCD azalması 3.4 mm ve AK 2.5 mm olarak bildirilmiştir (12). Dişeti çekilmesi miktarı belirtilmemiştir. Bu çalışmadaki başlangıç SCD değeri benzer, ancak SCD azalması ve AK miktarı çalışmamıza göre düşüktür. SCD azalmasının daha düşük bulunmasının nedenleri bizim çalışmamızdan farklı olarak kullanılan Curasan sistemi ve greft materyali olabilir. Kullanılan Curasan sistemi, FDA tarafından onaylanmamıştır ve istenen düzeyde PBF ve trombosit konsantrasyonuna ulaşamadığı belirtilmiştir (106). Görüldüğü gibi çalışmaların hemen hepsinde SCD azalma miktarları farklıdır. Başlangıç SCD derinliği, TZP eldesinde kullanılan sistem, defekt duvar sayısı, cerrahi teknik ve kullanılan greft materyali bu miktarı etkilemektedir.

AK, SCD azalmasına olan etkisiyle tedavinin rejeneratif başarısını ve etkinliğini göstermektedir. Ataşman seviyesinde meydana gelen değişimler tedavi öncesi ve sonrası klinik veya rölatif değerler olarak ölçülebilmektedir. Klinik ataşman seviyesi, peridontal sonda kullanılarak mine-sement birleşiminden cebin tabanına olan mesafenin ölçülmesiyle değerlendirilir. Ancak klinik ölçümlerde, mine sement sınırının çoğu zaman dişetin altında yer alması, interproksimal bölgelerde bu sınırın tespitinin ve ölçülebilirliğinin zor olması ve dişlerin anatomik yapılarından kaynaklanabilen olumsuzluklarından dolayı araştırmamızda kişiye özel olarak hazırlanmış okluzal akrilik stentler kullanılarak RAS değerleri tespit edilmiştir. Çalışmamızda operasyon öncesi başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra iltihabın kontrol altına alınmasını takiben ilk ölçümler yapılmıştır. Bu sayede RAS değerleri ölçülürken

sondun periodontal cep içinde dirençle karşılaştığı nokta ataşman seviyesinin bulunduğu yer olarak kabul edilmiştir. Araştırmamızda ataşmana ait rölatif sonuçlar stentin alt kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak kaydedilmiş ve RAS'daki değişimler, AK veya ataşman kaybı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki RAS değerleri incelendiğinde, DEDN ve iki nokta ölçümlerinde çok ileri derecede anlamlı AK elde edildiği görülmektedir ($p<0.0001$) (Tablo 6). 12. ayda yapılan değerlendirmede AK, DEDN'de 4.24 ± 1.03 mm ve iki noktada 3.79 ± 0.97 mm olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, DEDN'de başlangıç SCD'nin 7.09 ± 1.58 mm olduğu görülmektedir. 12. ayın sonunda SCD'de 4.78 ± 1.2 mm azalma, 4.24 ± 1.03 mm AK ve 0.54 ± 0.34 mm dişeti çekilmesi gözlenmiştir. Tedavi sonrasındaki SCD miktarı DEDN'de 2.29 ± 0.69 mm'dir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde SCD'deki azalma miktarının büyük oranda AK ile gerçekleştiği görülmektedir. TZP'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına kullanıldığı çalışmalarda AK'nın 1.5 mm ile 3.21 mm arasında değiştiği görülmüştür (73, 128, 140). Çalışmamızdan elde edilen bulgular üst sınırdaki çalışmadan çok daha fazladır. İlgenli ve ark. (73), TZP'yi tek başına uyguladıkları kontrol grubunda SCD azalmasını 2.1 mm ve AK'yı 1.5 mm olarak tespit etmişlerdir. KİDD değeri ise bildirilmemiştir. Tedavi edilen defektlere rejenerasyon kapasitesi çok düşük olan 1 duvarlı kemik içi defektler de dahil edilmiştir. Çalışmamızda 2 duvarlı, 3+2 ve 3+2+1 duvarlı kombine defektler tedavi edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, araştırmacılar TZP'yi kendi laboratuvarlarında elde etmişlerdir. Çalışmada rejenerasyon kapasitesi çok düşük olan 1 duvarlı defektlerin dahil edilmesi, TZP'nin akıcı kıvama sahip olması, defekt bölgesinde stabilizasyonunu yeterli süre koruyamaması ve elde edilme şeklinin belirsizliğinden dolayı düşük miktarda AK beklenen bir durumdur (73, 128, 140). Pradeep ve ark. (140) yaptıkları çalışmada TZP'nin tek başına uygulandığı kontrol grubunda 7.71 mm başlangıç SCD, 3.5 mm SCD

azalması, 3.21 mm AK ve 4.61 mm KİDD tespit etmişlerdir. Başlangıç SCD ve KİDD değerleri çalışmamızda elde edilen değerlere benzer, ancak SCD azalması değeri çalışmamızda elde edilen değere göre düşüktür. Düşük SCD azalmasına bağlı olarak AK'nın da çalışmamızdan daha düşük olması beklenen bir durumdur. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin kemik greftleri ile kombine kullanıldığı çalışmalarda AK miktarı 2.5 mm ile 4.52 mm arasında bulunmuştur (12, 35, 38, 68, 73, 95, 126, 135, 186). Çalışmamızdan elde edilen değer bu çalışmalardaki üst sınıra yakın bir değerdir. Çalışmamıza benzer materyallerin kullanıldığı bir çalışmada, test grubuna TZP+SKKG ve kontrol grubuna SKKG uygulanmıştır (186). Test grubunda başlangıç SCD 8.22 mm, AK 4.52 mm ve KİDD 6.22 mm olarak bildirilmiştir. Başlangıç SCD ve KİDD değerleri çalışmamızda elde edilen değerlerden yüksektir ve AK'nın daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Lekovic ve ark. (95) yaptıkları çalışmada 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlere kontrol grubunda TZP+SKKG ve test grubunda TZP+SKKG+YDR uygulamışlardır. Kontrol grubunda başlangıç SCD 7.96 mm, SCD azalması 3.98 mm ve AK 3.78 mm olarak belirtilmiştir. KİDD değeri ise bildirilmemiştir. Çalışmadaki başlangıç SCD değeri çalışmamızdan yüksek olmasına karşın SCD azalması ve AK değerleri daha düşüktür. AK miktarının çalışmamızdan daha düşük olması SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin sonuçlarının 6. ayda değerlendirilmesine, TZP sisteminin farklı olmasına, adet sayısı fark etmeksizin sigara içen bireylerin bulunmasına ve az sayıda defektin (21 adet) çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlanabilir. Diğer bir çalışmada, kemik içi defektler test grubunda TZP+SKKG ve kontrol grubunda tek başına SKKG ile tedavi edilmiştir (68). Test grubunda başlangıç SCD 7.3 mm, SCD azalması 3.54 mm, AK 3.15 mm ve KİDD 6.53 mm olarak bildirilmiştir. Başlangıç SCD, SCD azalması ve KİDD değerleri çalışmamızda elde edilen değerlerden yüksek ancak AK değeri çalışmamızda elde edilen değere göre düşüktür. AK'nın daha düşük

olması çalışmaya az sayıda defektin (26 defekt) dahil edilmiş olmasına, adet sayısı fark etmeksizin sigara içen bireylerin bulunmasına ve rejeneratif tedaviler için erken bir süre olan 6 aylık sonuçların değerlendirilmesine bağlanabilir. TZP ile YDR'nin kombine veya karşılaştırmalı olarak kullanıldığı çalışmalarda AK göz önüne alındığında rejenerasyon yönünden birbirlerine üstünlük sağlayan sonuçlar görülmemiştir (12, 18, 26, 27, 39, 40, 80, 128). Elde edilen sonuçlar, YDR'nin defekt bölgesinde yeni kemik ve periodontal ligament oluşumu için gerekli olan epitel hücrelerin göçünün engellenmesi prensibinin TZP ile de sağlanabildiğini göstermektedir (78, 80, 125, 126). *In vitro* yapılan bir çalışmada (125), TGF- β 'nın spesifik olarak defekt bölgesine göç eden hücreleri düzenlediği yani periodontal ligament hücrelerinin ve osteoblastların çoğalmasını uyarıp epitel hücrelerinin göçünü engellediği ifade edilmiştir. Ayrıca jel şeklindeki TZP'nin ekstraselüler matrikste kollajen sentezini arttırdığı *in vitro* olarak yapılmış diğer bir çalışmada gösterilmiştir (78). Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin YDR (80), YDR+kemik greftleri (12, 18, 19, 27, 39, 40, 42, 95) ve EMD+kemik greftleri (41) ile kombine kullanıldığı çalışmalarda 2.5 mm ile 5 mm arasında AK bulunmuştur. Çalışmamızdan elde edilen değer bu çalışmalardaki üst sınıra yakın bir değerdir. Christgau ve ark. (27) yaptıkları çalışmada, TZP+ β -TKF+YDR kullanılan test grubunda başlangıç SCD'yi 9.9 mm, SCD azalmasını 6.3 mm, AK'yı 5 mm ve KİDD'yi 7 mm olarak bildirmişlerdir. Çalışmada elde edilen başlangıç SCD, SCD azalması ve KİDD değerleri çalışmamızda elde edilen değerlerden oldukça yüksektir. AK'nın çalışmamıza göre daha yüksek olması, tedavi edilen defektlerin çoğunluğunun 3 duvarlı olmasına ve yüksek değerlerde bulunan başlangıç SCD ve KİDD'ye bağlanabilir. Diğer bir çalışmada, kemik içi defektler TZP+ β -TKF+YDR, TZP+ β -TKF ve sadece β -TKF ile tedavi edilmiştir (12). TZP+ β -TKF+YDR kullanılan grupta başlangıç SCD 7.4 mm, SCD azalması 3.4 mm ve AK 2.5 mm olarak

bildirilmiştir. KİDD değeri ise belirtilmemiştir. Başlangıç SCD değeri çalışmamızdan daha yüksek olmasına rağmen SCD azalması ve AK değerleri daha düşüktür. AK değerlerinin araştırmamızdaki sonuçlardan daha düşük bulunması kullanılan greft materyaline (β -TKF) ve TZP sisteminin (Curasan) farklı olmasına bağlanabilir. Çalışmamızdan elde edilen AK değeri ile TZP kullanılan çalışmalardan elde edilen AK değerleri arasında bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. AK'yı etkileyen faktörler; başlangıç SCD miktarı, KİDD, defekt duvar sayısı, periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi, doku cevabı, sigara kullanımı, TZP eldesinde kullanılan sistemler, greft materyalinin çeşidi ve özellikleri, farklı değerlendirme süreleri ve operasyon sonrası idame programındaki farklılıklar olarak ifade edilebilir (9, 24, 31, 38, 142, 166, 169). Ayrıca çalışmalarda yer alan hasta ve dahil edilen defekt sayısının da AK sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Rejeneratif periodontal tedavilerin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, AK'ya ek olarak en çok kullanılan başarı parametresi tedavi sonucunda oluşan yeni kemik miktarının tespit edildiği sert doku değerlendirmesidir. Klinik olarak periodonsiyumunun rejenerasyonunun değerlendirilebileceği rölatif tek parametre KK'dır. Her ne kadar gerçek rejenerasyonun belirlenmesi için histolojik yöntemlere başvurmak gerekse de (24, 142) bu işlemin insanlar üzerinde yapılabilmesinin zorluğundan dolayı farklı yöntemlere başvurulmuştur. Elde edilen kemiğin belirlenmesinde kullanılan etkin teknikler; operasyon bölgesinin tekrar açılarak oluşan kemiğin direkt olarak seviyesinin ve hacimsel değişiminin ölçülebildiği *re-entry* işlemi, transgingival sondalama (*sounding*), ve operasyon öncesi ve sonrasında tekrarlanan standart radyografilerdir. Etik olarak uygulanması zor olan *re-entry* işleminde, hastaya ikinci bir cerrahi işlemin uygulanması gerekmektedir. Bu yöntem, tedavi sonrasında kök yüzeyinde meydana gelen yeni ataşmanın tipini göstermemesine karşın,

yeni oluşan kemiğin direkt olarak belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Transgingival sondalamada ise, periodontal sonda cep içinde kemik teması hissedilene kadar ilerletilir ve operasyon öncesi ve sonrasında yapılan ölçümler arasındaki fark kemik seviyesindeki artış olarak değerlendirilir. Araştırmamızda oluşan kemiğin belirlenmesinde, ikinci bir cerrahi işleme gerek duyulan *re-entry* yerine uygulaması daha kolay olan ve dokuyu daha az travmatize eden transgingival sondalamadan yararlanılmış ve sert doku parametreleri standart radyografiler ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalarda, transgingival sondalama işlemi kullanılarak belirlenen kemik seviyesinin, *re-entry* işlemi sırasında belirlenen kemik seviyesi ölçümleri ile paralellik gösterdiği belirtilmiştir (10, 62). Anestezi altında operasyondan hemen önce ve 12 ay sonra yapılan transgingival ölçümler, periodontal sondanın aynı noktadan uygulanmasını sağlayan kişiye özel akrilik stentler kullanılarak yapılmış ve bu şekilde kemik seviyesinin tespiti sağlanmıştır. Çalışmamızda rölatif olarak elde edilen bu sonuçlar, RKS ölçümleri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda RKS değerleri incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası tüm değerlendirme bölgelerinde çok ileri derecede anlamlı KK elde edildiği görülmektedir ($p<0.0001$) (Tablo 7). DEDN'de 3.75 ± 0.97 mm, iki noktada ise 3.49 ± 0.95 mm KK değerleri elde edilmiştir. Sert doku ölçümlerinin oluşan ataşmanın tipini göstermemesinden dolayı yapılan çoğu çalışmada rejeneratif tedavinin etkinliği sadece AK miktarının değerlendirilmesiyle yapılmıştır (27, 35, 39, 40, 42, 68, 73, 80, 126, 128). Literatür incelendiğinde kemik içi defektlerin tedavisinde sadece TZP kullanılan ve KK değerlerini bildiren tek çalışma bulunmaktadır (140). Bu çalışmada, tek başına TZP uygulanan kontrol grubunda 1.97 mm KK elde edildiği bildirilmiştir. KİDD, kontrol grubunda 4.61 mm olarak belirtilmiştir. Bu değer, çalışmamızda 4.4 ± 1.55 mm olarak elde edilen KİDD'ye benzerdir. Bu çalışmada bulunan düşük KK değeri, TZP'nin akıcı yapısı nedeniyle defekt bölgesinde stabilizasyonunun yetersiz olmasından kaynaklanabilir.

Ayrıca bu çalışmada olduğu gibi RKS ölçümlerinde, kombine tedavi uygulamaları lehine olumlu sonuçların, tedavi sonrası ölçümler sırasında katı greft partiküllerinin sondanın penetrasyonuna direnç göstermesiyle veya kombinasyonun sinerjistik etkisiyle olabileceği düşünülmektedir. Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin kemik greftleriyle kombine kullanıldığı çalışmalarda 1.2 mm ile 4.82 mm arasında KK bildirilmiştir (12, 38, 95, 135, 140, 186). Çalışmamızda elde edilen KK miktarı üst sınıra yakın olarak bulunmuştur. Lekovic ve ark. (95) yaptıkları çalışmada, kemik içi defektlere test grubunda TZP+SKKG+YDR ve kontrol grubunda TZP+SKKG uygulamıştır. 6. ayın sonunda tespit edilen KK değerleri test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.96 mm ve 4.82 mm olarak bildirilmiştir. KİDD değerlerinin belirtilmediği çalışmada, AK ise test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.12 mm ve 3.98 mm olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen AK değerlerine benzer sonuçlar görülen bu çalışmada, KK değerlerinin bu kadar yüksek olması beklenmeyen bir durumdur. AK değerlerinden daha yüksek KK değerleri elde edilmiş olan bu çalışmada, verilen AK ile KK arasında uyumsuzluk olduğu söylenebilir. Berkman ve ark. (12) tarafından yapılan diğer bir çalışmada TZP+ β -TKF uygulanan grupta başlangıç SCD 7.1 mm, AK 2.5 mm ve KK 1.2 mm olarak bildirilmiştir. 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlerin değerlendirildiği ve KİDD'nin belirtilmediği çalışmada, KK bizim çalışmamızda olduğu gibi transgingival sondalama ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada, başlangıç SCD değeri çalışmamıza benzer, ancak AK ve KK değerleri çalışmamızdan daha düşüktür. KİDD değerleri belirtilmediği için KK bakımından karşılaştırma yapmak oldukça güçtür. Ancak KK değerlerinin araştırmamızdaki sonuçlardan daha düşük bulunması, TZP'nin kombine olarak kullanıldığı greft materyalinin osteoindüktif ve/veya osteokondüktif özelliklerinin (β -TKF) ve TZP'nin eldesinde kullanılan TZP sisteminin (Curasan) farklı olmasına bağlanabilir. Literatürde kemik içi defektlere TZP+kemik greftleri+YDR

uygulanan çalışmalarda 1.9 mm ile 5.12 mm arasında KK elde edildiği belirtilmiştir (12, 18, 19). Kemik içi defektlerin test grubunda TZP+SKKG+YDR ile tedavi edildiği bir çalışmada, 6. ayın sonunda *re-entry* ile KD tespit edilmiştir (19). Çalışmada başlangıç SCD 8.12 mm, AK 4.52 mm, KK 5.12 mm olarak bildirilmiştir. KİDD değerleri ise belirtilmemiştir. Başlangıç SCD, AK ve KD değerleri çalışmamızda bulunan değerlerden yüksektir. Çalışmamıza 2-, 3+2- ve 3+2+1-duvarlı defektler dahil edilmiş, ancak bu çalışmada sadece 2 ve 3 duvarlı defektler tedavi edilmiştir. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak uygulanan YDR'nin KK üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmada AK ile KK arasında bir uyumsuzluk görülmektedir. AK değerlerinin KK değerlerinden daha düşük olması beklenmeyen bir durumdur. Ayrıca *re-entry* ile KD'nin değerlendirilmesi ile transgingival sondalama ile bu sonucun belirlenmesi arasında farklılıklar olabilir. Sondalama sırasında sonda uygulanan kuvvet nedeniyle henüz tam olgunlaşmamış kemik delinebilir. Oysa ki *re-entry*'de kemik net olarak gözlenmektedir. Literatür bulguları incelendiğinde TZP ile yapılan çalışmalarda elde edilen KK değerlerinin çalışmamızdaki KK değerleriyle uyumlu olduğu, hatta üst sınıra yakın olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi, KK'yı etkileyen faktörler başlangıç SCD derinliği, KİDD, defekt duvar sayısı, TZP ile kombine kullanılan greft materyalinin osteoindüktif ve/veya osteokondüktif özellikleri, hasta-defekt sayısı, TZP eldesinde kullanılan sistem farklılıkları, ölçüm ve *re-entry* süreleri olarak sayılabilir (9, 24, 30, 38, 73, 142). Yapılan çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları arasındaki farklılıkların KK'yı etkileyen faktörlere bağlı olduğu düşünülebilir.

Kemik seviyesinin ve yeni kemik oluşumunun tespitinde, tedavi öncesi ve sonrası alınan standart radyografiler kullanılabilir. Klinik olarak uygulanabilen *re-entry* ve transgingival sondalamaya göre daha ekonomik

ve atravmatik olan bu yöntem, geleneksel ağız içi radyografiler ile kolaylıkla uygulanabilmektedir. Radyografilerden elde edilen değerlendirmelerin sonuçları incelendiğinde, bu sonuçların RKS değerleri ile aynı doğrultuda oldukları ve birbirlerini destekledikleri bildirilmektedir (83, 187). Çalışmamızda standart radyografiler, uzun kon paralel tekniği kullanılarak ve kişiye özel hazırlanmış akrilik stentlerde hazırlanan oluklara film tutucusu yerleştirilerek alınmıştır. Literatürde radyografik değerlendirme yapılmış olan TZP çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi (140) veya çalışmamıza benzer şekilde uzun kon paralel teknik (12, 27, 73, 80, 126, 128, 186, 188) kullanılmıştır. Papli ve Chen (128), çalışmalarında standardizasyonu sağlamak ve Rad KK'yı hesaplamak için 5 mm'lik metal bilyeler kullanmış ve bunların büyütme oranından yararlanmışlardır. Diğer bir çalışmada, alınan standart radyografiler üzerinde *grid*ler kullanılarak Rad KK hesaplanmıştır (12). Ancak bazı çalışmalarda paralel teknik ile alınan radyografiler dijital ortama yansıtılarak değerlendirilmiştir (27, 73, 186). Çalışmamızda radyografik ölçümler tedavi öncesi ve sonrasında dişin kökünün en apikal noktasından defekt tabanına olan mesafenin *grid*'lerle ölçülmesiyle yapılmış ve Rad KK ortalama 3.79 ± 1.02 mm olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası radyografik görüntüler değerlendirildiğinde çok ileri derecede anlamlı Rad KK görülmektedir ($p < 0.0001$) (Tablo 8). Bu bulgu, klinik olarak DEDN'de tespit edilen 3.75 ± 0.97 mm'lik KK sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Literatürler değerlendirildiğinde, Rad KK ile ilgili bilgilerin tüm çalışmalarda verilmediği saptanmıştır. TZP uygulamasının radyografik olarak değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada, 0.8 mm ile 4.6 mm arasında değişen Rad KK değerleri bildirilmiştir (12, 73, 80, 126, 128, 140, 188). Çalışmamızda tespit edilen Rad KK değeri, TZP ile yapılan çalışmaların üst sınırına yakındır. İlgenli ve ark. (73) tarafından yapılan kontrollü klinik çalışmada test grubuna TZP+DDKKA ve kontrol grubuna sadece TZP uygulanmış ve Rad KK

sırasıyla 4.6 mm ve 0.8 mm olarak bulunmuştur. KK'nın ve KİDD'nin belirtilmediği çalışmada, test ve kontrol grubunda sırasıyla 8.3 mm ve 7.5 mm başlangıç SCD ve 4.6 mm ve 1.5 mm AK bildirilmiştir. TZP'nin tek başına uygulandığı kontrol grubunda klinik ve radyografik bulgular beklenildiği üzere oldukça düşük bulunmuştur. Ancak TZP+DDKKA'nın kullanıldığı grupta görülen başlangıç SCD değeri, AK ve Rad KK çalışmamızda bulunan değerlerden yüksektir. Yüksek başlangıç SCD değeri ve AK'dan dolayı çalışmanın test grubunda Rad KK'nın yüksek bulunması beklenen bir durumdur ancak KİDD ve KK ile ilgili bilgi verilmediği için yorum yapmak oldukça zordur ve verilerin tümünün birlikte değerlendirilmesi anlam ifade etmektedir. Okuda ve ark. (126) tarafından yapılan diğer bir çalışmada kemik içi defektlere TZP+hidroksiapatit ve tek başına hidroksiapatit uygulanmış ve Rad KK sırasıyla 3.5 mm ve 2.7 mm olarak bulunmuştur. Çalışmada test ve kontrol gruplarında olmak üzere sırasıyla 7.7 mm ve 7.9 mm başlangıç SCD, 3.4 mm ve 2 mm AK ve 4.9 ve 4.4 mm KİDD değerleri bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak TZP'nin kemik greftiyle kombine olarak kullanıldığı test grubunda, başlangıç SCD değeri çalışmamızdan yüksek olmasına karşın AK değerleri daha düşüktür. Çalışmamızdaki değere yakın Rad KK elde edilmiş olan bu çalışmada, KK'nın bildirilmemiş olması verilerin bütünüyle değerlendirilmesine imkan sağlamamaktadır. Çalışmamızda birbirini destekleyen klinik ve radyografik KK ölçümleri beraber kullanılarak çalışmamızın anlamlılığı arttırılmaya çalışılmıştır. Görüldüğü gibi, çalışmamızın Rad KK değeri ilgili literatürlerle uyumlu ve KK sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, TZP ve SKKG'nin kombine olarak uygulanmasıyla elde edilen SCD azalması, AK ve klinik ve radyografik KK miktarları genel literatür bulgularıyla uyumlu olarak bulunmuştur (12, 18, 19, 35, 39, 40, 41, 42, 68, 73, 95, 126, 135, 140,

186, 188). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, TZP ve SKKG'nin sinerjistik etki göstererek rejenerasyon üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. 12 aylık takip süresinin sonunda klinik olarak başlangıç değerlerine kıyasla yüksek miktarda SCD azalması, AK ve KK sağlanmıştır.

Periodontal rejeneratif tedavide TZP'nin greft materyalleriyle kombine edilmesi sonucunda elde edilen SCD azalması, AK ve KK gibi klinik parametrelerin doğruladığı iyileşme miktarı YDR ve EMD ile elde edilen iyileşmeyle paralel niteliktedir. Bu tekniklerin birbirine benzer klinik sonuçlar vermesi, iki yöntem arasında uygulanabilirlik, güvenlik ve maliyet açısından da bir kıyaslama yapılabileceğini düşündürmektedir. YDR uygulamalarında membranın şekillendirilmesi ve adaptasyonu manipülasyon sorunlarını ortaya çıkarmakta ve membranın tamamen yumuşak dokuyla kapatılması gerekmektedir. Membranın tamamen kapatılmaması veya stabilitesinin sağlanamayarak açığa çıkması mikrobiyal dental plak kontaminasyonuna neden olabilmekte ve dış ortama açılmasına bağlı olarak tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. YDR'nin bir diğer dezavantajı da rezorbe olmayan membranlar kullanıldığında ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca YDR'nin çok sayıda defekte aynı anda uygulanması hem teknik hem de maliyet açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. EMD'nin klinik uygulamalarında da akıcı kıvamından dolayı güçlükler görülmekte ve çok sayıda defekte sahip bireylerde daha fazla materyale gereksinim duyulmaktadır. Bu da hastaya ve klinisyene membran uygulamalarındaki gibi ekonomik bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca her iki materyal, hastada yabancı madde reaksiyonu yaratma riskine sahiptir. Bunlara karşın, TZP'nin hastadan alınan kandan elde edilerek çok sayıda defekte yetecek miktarda uygulanma imkanına sahip olması ve klinik olarak greft materyaliyle kombine edildiğinde sıkı bir kıvama ulaşarak kolayca

manipüle edilebilmesi diğer materyallere göre TZP'yi avantajlı hale getirmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda kullanılan TZP ile ilgili bugüne kadar literatürlerde yer alan klinik çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde, TZP'nin SKKG ile kombine uygulanmasıyla periodontal rejeneratif tedavide başarılı ve yeni bir rejeneratif tedavi yaklaşımından söz edilebilir. Çalışmamızda TZP ve SKKG kombinasyonu ile ilgili literatür bulgularıyla uyumlu klinik ve radyografik iyileşme elde edilmiş, yumuşak ve sert doku parametrelerinde kabul edilebilir sonuçlar alınmıştır. Ancak bu çalışmanın sınırları dahilinde materyallerin rejeneratif kapasitesi ile ilgili kesin bir sonuç çıkarmak mümkün görünmemektedir. Kesin bir sonuca varabilmek için materyallerin ayrı ayrı değerlendirilmeleri ve yeni oluşan kemik, sement ve periodontal ligamentin histolojik olarak gösterildiği çalışmalar gerekmektedir. TZP'den elde ettiğimiz PBF'ler, etki mekanizmaları ile doku mühendisliği uygulamalarında ideal periodontal rejenerasyon elde edebilmek için biyolojik mediyatör olarak cesaret verici sonuçlar sunmakta ve kaybedilen dokuların tamamen yerine konmasını hedefleyen periodontal tedavide yeni rejeneratif yaklaşımlara ışık tutmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G.: 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Barrington E.P.: An overview of periodontal surgical procedures. *J. Periodontol.*, 52: 518-528, 1981.
6. Bartold P.M., McCulloch C.A.G., Narayanan A.S., Pitaru S.: Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol.* 2000, 24: 255-268, 2000.
7. Bartold P.M., Xiao Y., Lyngstaadas S.P., Paine M.L., Snead M.L.: Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 41: 123-135, 2006.
8. Becker W., Clokie C., Sennerby L., Urist M.R., Beckel B.E.: Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: Case reports. *J. Periodontol.*, 69: 414-421, 1998.
9. Becker W., Becker B.E.: Periodontal regeneration: A contemporary re-evaluation. *Periodontol.* 2000, 19: 104-114, 1999.

10. Ben-Yehouda A., Machtei E.E.: Sounding depth measurements: A method for evaluating various surgical techniques. *J. Periodontol.*, 62: 565-569, 1991.
11. Benatti B.B., Silverio K.G., Casati M.Z., Sallum E.A., Nociti F.H.: Physiological features of periodontal regeneration and approaches for periodontal tissue engineering utilizing periodontal ligament cells. *J. Biosci. Bioeng.*, 103: 1-6, 2007.
12. Berkman Z.Y., 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.
13. 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.
14. 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.
15. Boyapati L., Wang H.: The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent.*, 15: 160-170, 2006.
16. Cafesse R.G., Nasjleti C.E., Anderson G.B., Lopatin D.E., Smith B.A., Morrison E.G.: Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J. Periodontol.*, 62: 21-29, 1991.
17. Cafesse R.G., Quinones C.R.: Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000, 1: 69-79, 1993.
18. Camargo P.M., 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.
19. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Vasilic N., Madzarevic M., Kenney E.B.: 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.
 20. Carlson N.E., Roach R.B. Jr.: Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.*, 133:1383-1386, 2002.
 21. Carranza F.A. Jr.: Clinical diagnosis. Ed: Carranza F.A.Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8th Edition, p. 344-362, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
 22. Cattaneo V., Cetta G., Rota C., Vezzo F., Rota M.T., Gallanti A., Borrato R., Poggi P.: Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J. Periodontol.*, 71: 425-432, 2000.
 23. Caton J.G., Greenstein G.: Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 1: 9-15, 1993.
 24. Caton J.G.: Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann. Periodontol.*, 2: 215-222, 1997.
 25. 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.
 26. Christgau M., Moder D., Hiller K.A., 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.

27. Christgau M., Moder D., Wagner J., Glassl M., Hiller K.A., 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.
28. Cochran D.L., Wozney J.M.: Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 40-58, 1999.
29. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J. Periodontol.*, 64: 254-260, 1993.
30. Cortellini P., Prato G.P., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J. Periodontol.*, 64: 261-268, 1993.
31. Cortellini P., Prato G.P., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of intrabony defects. V. Effects of oral hygiene on long-term stability. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 606-610, 1994.
32. Cortellini P., Prato G.P., Tonetti M.S.: The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regeneration procedures. *J. Periodontol.* 66: 261-266, 1995.
33. Cortellini P., Tonetti M.S.: Focus on intrabony defects: Guided tissue regeneration. *Periodontol.* 2000, 22: 104-132, 2000.
34. Cortellini P., Tonetti M.S.: Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: Scientific evidence and clinical experience. *J. Periodontol.*, 76: 341-350, 2005.
35. 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.
36. Çetinkaya B.Ö., Keleş G.Ç., Ayas B., Sakallıoğlu E.E., 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.
37. 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.
 38. Demir B., Şengün D., Berberoğlu A.: Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 34: 709-715, 2007.
 39. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Arweiler N.B., 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.
 40. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J. Clin. Periodontol.*, 34: 254-261, 2007.
 41. Döri F., Nikolidakis D., Huszar T., Arweiler N.B., 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.
 42. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Tihanyi D., Horvart A., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Healing of intrabony defects treated with beta-tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J. Periodontol.*, 79: 660-669, 2008.
 43. Ehmke B., Rudiger S.G., Hommens A., Karch H., Flemmig F.D.: Guided tissue regeneration using a polylactic acid barrier. Part II: Predictors influencing treatment outcome. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 368-374, 2003.

44. 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.
45. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., Hastürk H., Liu H., Alshahat M., Van Dyke T.E.: Platelet-rich plasma: Growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J. Periodontol.*, 78: 661-669, 2007.
46. Falk H., Laurell L., Ravald N., Teiwik A., Persson R.: Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J. Periodontol.*, 68: 571-581, 1997.
47. Ferreira C.F., Gomes M.C.C., Filho J.S., Granjeiro J.M., Simoes C.M.O., Magini R.S.: Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin. Oral Implant Res.* 16: 456-460, 2005.
48. Ferris R.T.: A review of guided tissue regeneration. *Int. Dent. J.*, 48: 322-325, 1998.
49. Frechette J.P., Martineau I., Gagnon G.: Platelet-rich plasmas: Growth factor content and roles in wound healing. *J. Dent. Res.*, 84: 434-439, 2005.
50. Froum S., Weinberg M.A., Tarnow D.P.: Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J. Periodontol.*, 69: 698-709, 1998.
51. Froum S.J., Gomez C., Breault M.R.: Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *N. Y. State Dent. J.*, 68: 14-22, 2002.
52. 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.

53. Galindo-Moreno P., Avila G., Fernandez-Barbero J.E., Aguilar M., Sanchez-Fernandez E., Cutando A., Wang H.L.: Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin. Oral. Implant Res.*, 18; 376-382, 2007.
54. Garrett S., Bogle G.: Periodontal regeneration with bone grafts. *Curr. Opin. Periodontol.*, 168-177, 1994. (73'den alındı.)
55. Garrett S.: Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann. Periodontol.*, 1: 621-666, 1996.
56. Giannobile W.: Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19: 23-37, 1996.
57. Giannopoulou C., Geinoz A., Cimasoni G.: Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 49-55, 1999.
58. Goodson J.M., Cugini M.A., Kent R.L., Armitage G.C., Cabb C.M., Fine D., Fritz M.E., Green E., Imoberdorf M.J., Killoy J., Mendieta C., Niedman R., Offenbacher S., Taggart E.J., Tonetti M.: Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods and baseline data. *J. Periodontal Res.*, 26: 361-370, 1991.
59. Gottlow J.: Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J. Periodontol.*, 64: 1157-1165, 1993.
60. 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.
61. Grageda E., Lozada J.L., Boyne P.J., Caplanis N., McMillan P.J.: Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J. Oral Implantol.*, 31: 2-17, 2005.

62. Greenberg J., Laster L., Listgarten M.A.: Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. *J. Periodontol.*, 47: 514-517, 1976.
63. Greenstein G.: Periodontal response to mechanical non-surgical therapy. A review. *J. Periodontol.*, 63: 118-130, 1992.
64. Griffiths G.S., Wilton J.M.A., Curtis M.A., Maiden M.F.J., Gilled I.R., Wilson D.T., Sterne J.A.C., Johnson N.W.: Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 403-410, 1988.
65. Guida L., Annunziata M., Belardo S., Farina R., Scabbia A., Trombelli L.: Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J. Periodontol.*, 78: 231-238, 2007.
66. Haase HR., Bartold PM.: Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J. Periodontol.*, 72: 341-348, 2001.
67. Hammarstrom L.: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 658-668, 1997.
68. Hanna R., Trejo P.M., Weltman R.L.: 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.
69. Hardwick R., Hayes B.K., Flynn C.: Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *J. Periodontol.*, 66: 495-505, 1995.
70. Harrington E.P., Nevins M.: Diagnosing periodontal diseases. *J. Am. Dent. Assoc.*, 121: 460-464, 1990.
71. Hoexter D.L.: Bone regeneration graft materials. *J. Oral Implantol.*, 28: 290-294, 2002.

72. Howell T.H., Fiorellini J.P., Paquette D.W., Offenbacher S., Giannobile W.V., Lynch S.E.: 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.
73. İlgenli T., Dündar N., Kal B.İ.: Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: A clinical and radiographic evaluation. *Clin. Oral Investig.*, 11: 51-59, 2007.
74. Jacoby L.F., Mengel R.: Conventional surgical procedures. *Periodontol.* 2000, 9: 38-54, 1995.
75. Johnson G.K., Guthmiller J.M.: The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol.* 2000, 44: 178-194, 2007.
76. Karring T., Nyman S., Lindhe J., Sirirat M.: Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 41-52, 1984.
77. Kassolis J.D., Rosen P.S., Reynolds M.A.: Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J. Periodontol.*, 71: 1654-1661, 2000.
78. Kawase T., Okuda K., Wolff L.F., 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.
79. 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.

80. Keleş G.C., Çetinkaya B.O., Albayrak D., Köprülü H., Açıkgöz G.: Comparison of platelet pellet and bioactive glass in periodontal regenerative therapy. *Acta. Odontol. Scand.*, 64: 327-333, 2006.
81. Kenney E.B., Lekovic V., Elbaz J.J., Kovacevic V., Carranza F.A. Jr., Takei H.H.: The use of porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. II. Treatment of class II furcation lesions in lower molars. *J. Periodontol.*, 2: 67-72, 1988.
82. 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.
83. Kılıç A.R., Efeoğlu E., Yılmaz S., Orgun T.: The relationship between probing bone loss and standardized radiographic analysis. *Periodontal Clin. Investig.*, 20: 25-32, 1998.
84. Kim H.Y., Yi S.W., Choi S.H., Kim C.K.: Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *J. Periodontol.*, 71: 729-735, 2000.
85. King G.N., King N., Cruchley A.T., Wozney J.M., Hughes F.J.: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J. Dent. Res.*, 76: 1460-1470, 1997.
86. Klaus H., Rateitschak E.M., Wolf H.F., Hassell T.M.: Initial therapy. Ed: Rateitschak K.H., *Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology*, 2nd Edition, p. 145-206, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1989.
87. Kornman K.S.: Microbiology and the etiology of periodontal diseases. Ed: Wilson T.G. Jr., Kornman K.S., *Fundamentals of Periodontics*. p. 47-57, Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996.

88. Kornman K.S., Robertson P.B.: Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol.* 2000, 22: 22-43, 2000.
89. Landesberg R., Roy M., Glickman R.S.: Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 58: 297-300, 2000.
90. Laurell L., Gottlow J., Zybutz M., Persson R.: Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J. Periodontol.*, 69: 303-313, 1998.
91. Lee M.B.: Bone morphogenetic proteins: Background and implications for oral reconstruction: A review. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 355-365, 1997.
92. Leitner G.C., Gruber R., Neumüller J., Wagner A., Kloimstein P., Höcker P., Körmöczy G.F., Buchta C.: Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.*, 91: 135-139, 2006.
93. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Nedic M., Aleksic Z., Kenney E.B.: A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.*, 71: 1110-1116, 2000.
94. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Kenney E.B., Vasilic N.: Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.* 72: 583-589, 2001
95. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Vasilic N., Kenney E.B.: 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.

96. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Vasilic N., Aleksic Z., Kenney E.B.: 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.
97. Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246: 1306-1309, 1989.
98. Lindhe A., Alberius P., Dahlin C., Bjurstam K., Sundin Y.: Osteopromotion: A soft-tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. *J. Periodontol.*, 64: 1116-1128, 1993.
99. Listgarten M.A., Rosenberg M.M.: Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J. Periodontol.*, 50: 333-344, 1979.
100. Listgarten M.A.: The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 485-487, 1988.
101. Lynch S.E., Buser D., Hernandez R.A., Weber H.P., Stich H., Fox C.H.: Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J. Periodontol.*, 62: 710-716, 1991.
102. Lyons L.C., Robin L Weltman R.L., Antonio J Moretti A.J., Pedro M Trejo P.M.: Regeneration of degree II furcation defects with a 4% doxycycline hyclate bioabsorbable barrier. *J. Periodontol.*, 79: 72-79, 2008.
103. Machtei E.E.: Outcome variables for the study of periodontal regeneration. *Ann. Periodontol.*, 2: 229-239, 1997.
104. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R.: Platelet-rich plasma: growth factor enhancement

- for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85: 638-646, 1998.
105. Marx R.E.: Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 62: 489-496, 2004.
 106. Marx R.E., Garg A.K.: Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Books, 2005.
 107. Matsuda N., Lin W.L., Kumar N.M., Cho M.I., Genco R.J.: Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J. Periodontol.*, 63: 515-25, 1992.
 108. Mazor Z., Peleg M., Garg A., Luboshitz J.: Platelet rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: Patient series study. *Implant Dent.*, 13: 65-71, 2004.
 109. McAllister B.S., Haghighat K.: Bone augmentation techniques. *J. Periodontol.*, 78: 377-396, 2007.
 110. Mellonig J.T.: Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19: 9-19, 1999.
 111. Miller P.D.: Root coverage with the free gingival graft. Factors associated with incomplete coverage. *J. Periodontol.*, 58: 674-681, 1987.
 112. Misch C.E., Dietsch F.: Bone grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent.*, 2: 158-167, 1993.
 113. Moskow B.S., Karsh F., Stein S.D.: Histological assesment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J. Periodontol.*, 50: 333-344, 1979.
 114. Movin S., Borring-Møller G.: Regeneration of infrabony periodontal defects in humans after implantation of allogenic demineralized dentin. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 141-147, 1982.

115. Mustoe T.A., Purdy J., Gramates P., Deuel T.F., Thomasen A., Pierce G.F.: Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB: requirement of an active bone marrow. *Am. J. Surg.*, 158: 345-350, 1989.
116. Mühlemann H.R., Son S.: Gingival sulcus bleeding : a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odontol. Acta.*, 15: 107-112, 1971. (120'den alındı.)
117. Nery E.B., Olson J.V., Henkin J.M., Halbtleisch J.H.: Film holder device for radiographic assessment of periodontal tissues. *J. Periodontal Res.*, 20: 97-105, 1985.
118. Nevins M.L., Camelo M., Nevins M.: Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 458-467, 2000.
119. Nevins M., Giannobile W.V., McGuire M.K., Kao R.T., Mellonig J.T., Hinrichs J.E., McAllister B.S., Murphy K.S., McClain P.K., Nevins M.L., Paquette D.W., Han T.J., Reddy M.S., Lavin P.T., Genco R.J., Lynch S.E.: 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.
120. Nyman S., Lindhe J., Rosling.: Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J. Clin. Periodontol.*, 2: 80-86, 1975.
121. Nyman S., Gottlow J., Karring T., Lindhe J.: The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 257-265, 1982.
122. Obarrio de J.J., Arauz-Dutari J.I., Chamberlain T.M., Croston A.: The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology—case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 487-497, 2000.

123. 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.
124. 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.
125. Okuda K., Kawase T., Momose M., Murata M., Saito Y., Suzuki H., Wolff L.F., 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.
126. Okuda K., Tai H., Tanabe K., Suzuki H., Sato T., Kawase T., Saito Y., Wolff L.F., 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.
127. Öztürk M.K., Bozkurt F.Y.: Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8/2, 2005.
128. 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.
129. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y., Norderyd O., Lin W.L., Genco R.J.: 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.
130. Park J.S., Suh J.J., Choi S.H., Moon I.S., Cho K.S., Kim C.K., Chai J.K.: Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass

- implantation in intrabony periodontal defects. *J. Periodontol.*, 72: 730-740, 2001.
131. Perry D.A., Schmid M.O.: Plaque control. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8th Edition, p. 496-498, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
 132. Petrungaro P.S.: Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 22: 729-732, 734, 736, 2001.
 133. Pfeilschifter J., Öechsner M., Naumann A., Gronwald R.G., Mine H.W., Ziegler R.: Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor beta. *Endocrinology*, 127: 69-75, 1990.
 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 S.D., 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. Pierce G.F., Tarpley J., Yanagihara D., Deuel T.F.: PDGF-BB, TGF-B1, and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am. J. Pathol.*, 140: 1375-1388, 1992.
 137. Polimeni G., Xiropaidis A.V., Wikesjö U.M.E.: Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol.* 2000, 41: 30-47, 2006.

138. Pontoriero R., Wennström J., Lindhe J.: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 833-840, 1999.
139. Position Paper: Periodontal Regeneration. *J. Periodontol.*, 76: 1601-1622, 2005.
140. Pradeep A.R., Shetty S.K., Garg G., Pai S.: Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and peptide enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J. Periodontol.*, (Online in advance of print), 2008.
141. Pryor M.E., Polimeni G., Koo K.T., Hartman M.J., Gross H., April M., Safadi F.F., 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.
142. Reddy M.S., Jeffcoat M.K.: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 87-103, 1999.
143. Richardson C.R., Mellonig J.T., Brunsvold M.A., McDonnell H.T., Cochran D.L.: 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.
144. Ripamonti U., Heliotis M., Van Den Heever B., Reddi A.H.: Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon. *J. Periodontal Res.*, 29: 439-445, 1994.
145. Rosen P., Reynolds M.A.: 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.
146. Rutherford R.B., Ryan M.E., Kennedy J.E., Tucker M.M., Charette M.E.: Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined

- with a collagen matrix induce regeneration of periodontium in monkeys. *J. Clin. Periodontol.*, 20: 537-544, 1993.
147. Ryder M.I.: The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol.* 2000, 43: 267-277, 2007.
 148. Rydziel S., Shaikh S., Canalis E.: Platelet-derived growth factor-AA and -BB (PDGF-AA and -BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. *Endocrinology*, 134: 2541-2546, 1994.
 149. Sanchez R., Sheridan P.J., Eckert S.E., Weaver A.L.: 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.
 150. Sayers N.M., James J.A., Drucker D.B., Blinkhorn A.S.: Possible potentiation of toxins from *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* by cotinine. *J. Periodontol.*, 70: 1269-1275, 1999.
 151. Scheyer E.T., Velasquez-Plata D., Brunsvold M.A., Lasho D.J., Mellonig J.T.: 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.
 152. Schliephake H.: Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 31: 469-84, 2002.
 153. Schwarz Z., Weesner T., Van Dijk S., Cochran D.L., Mellonig J.T., Lohmann C.H., Carnes D.L., Goldstein M., Dean D.D., Boyan B.D.: Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J. Periodontol.*, 71: 1258-1269, 2000.
 154. Sculean A., Reich E.: Treatment of intrabony defects using Emdogain®. Case reports. *J. Ger. Dent.* 53rd year, 6/1998.
 155. Sculean A., Donos N., Windisch P., Brex M., Gera I., Reich E., Karring T.: Healing of human intrabony defects following treatment

- with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J. Periodontal Res.*, 34: 310-322, 1999.
156. Sculean A., Pietruska M., Schwartz F., Willershausen B., Arweiler N.B., Auschill T.M.: 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.
 157. 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.
 158. Selvig K.A., Kersten B.G., Wikesjo U.M.E.: Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: Influence of defect configuration on healing response. *J. Periodontol.*, 64: 730-733, 1993.
 159. Selvig K.A., Sorensen R.G., Wozney J.M., Wikesjo U.M.E.: Ultrastructure of tissue repair following rhBMP-2 stimulated periodontal regeneration. *J. Periodontol.*, 73: 1020-1029, 2002.
 160. Shanaman R., Filstein M.R., Danesh-Meyer M.J.: Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: Case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 21: 345-355, 2001.
 161. Silness J., Loe H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta. Odontol. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
 162. Silverstein P.: Smoking and wound healing. *Am. J. Med.*, 93(1A): 22-24, 1992.
 163. Slavkin H.C., Bartold P.M.: Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol. 2000*, 41: 9-15, 2006.

164. Smith B.A., Echeverri M., Caffesse R.G.: Mucoperiosteal flaps with and without removal of the pocket epithelium. *J. Periodontol.*, 58: 78-85, 1987.
165. Sporn M.B., Roberts A.B.: Transforming growth factor- β : Recent progress and new challenges. *J. Cell Biol.*, 119: 1017-1021, 1992.
166. Stavropoulos A., Mardas N., Herrero F., Karring T.: Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J. Clin. Periodontol.* 2004; 31: 945-950, 2004.
167. Su C.Y., Chiang C.C., Lai W.F., Lin K.W., Burnouf T.: Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor- β 1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion* 44: 945, 2004.
168. Tonetti M.S., 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.
169. Tonetti M.S., Prato G.P., 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.
170. Tözüm T.F., Demiralp B.: Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J. Can. Dent. Assoc.*, 69: 664a-664h, 2003.
171. Trejo P.M., Weltman R., Caffesse R.: Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: A randomized clinical trial. *J. Periodontol.*, 71: 1852-1861, 2000.
172. Trombelli L., Kim C.K., Zimmerman G.J., Wikesjö U.M.E.: Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects, *J. Clin. Periodontol.*, 24: 366-371, 1997.

173. 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.
174. Trombelli L.: Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect?. *Periodontol.* 2000, 37: 88-105, 2005.
175. 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.
176. 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.
177. Velasques-Plata D., Scheyer T.E., Mellonig J.T.: 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.
178. 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.
179. Wang H.L., Pappert T.D., Castelli W.A., Chiego D.J., Shyr Y., Smith B.A.: The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: An autoradiographic study on dogs. *J. Periodontol.*, 65: 429-436, 1994.
180. Watchel H., Schenk G., Böhm S., Weng D., Zuhr O., Hürzeler M.B.: 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.
181. Weibrich G., Kleis W.K., 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.
 182. Weibrich G., Kleis W.K.G., Buch R., Hitzler W.E., 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.
 183. Wikesjö U.M.E., Selvig K.A.: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol. 2000*, 19: 21-39, 1999.
 184. Wikesjö U.M.E., Xiropaidis A.V., Thomson R.C., Cook A.D., Selvig K.A., Hardwick W.R.: Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 705-714, 2003.
 185. Wilson T.G. Jr.: *Periodontal Regeneration Enhanced: Clinical Applications of Enamel Matrix Proteins*. Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago, Berlin, London, Tokyo, Paris, Barcelona, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1999.
 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. Yılmaz S., Kuru B., Altuna-Kırac E.: Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 197-206, 2003.
 188. Yılmaz S., Çakar G., Kuru B.E., 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.

189. Yu X., Hsieh S.C., Bao W., Graves D.T.: Temporal expression of PDGF receptors and PDGF regulatory effects on osteoblastic cells in mineralizing cultures. *Am. J. Physiol.*, 272(5Pt1): 1709-1716, 1997.
190. Yukna R.A., Krauser J.T., Callan D.P., Evans G.H., 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.
191. Yukna R.A., Krauser J.T., Callan D.P., Evans G.H., Cruz R., Martin M.: Multi-center clinical comparison of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) and ABM in human periodontal osseous defects. Six month results. *J. Periodontol.*, 71: 1671-1679, 2000.

9. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Almanya'da doğdum. İlköğrenimimi Antalya Barbaros İlkokulunda, ortaöğrenimimi Akdeniz Kolejinde, lise öğrenimimi de Antalya Lisesinde tamamladım. 2003 yılında Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinden 3.lükle mezun oldum. 2005 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalında doktora eğitimime başladım. Halen bu eğitimimi sürdürmekteyim.