



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

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN GENERALİZE AGRESİF
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA MİNE MATRİKS PROTEİNLERİNİN
BİYOAKTİF CAM ESASLI VE SIĞIR KAYNAKLI GREFT MATERYALİ
İLE KOMBİNE KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. DENİZ BERBER NOYUN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL-2006



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

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN GENERALİZE AGRESİF
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA MİNE MATRİKS PROTEİNLERİNİN
BİYOAKTİF CAM ESASLI VE SIĞIR KAYNAKLI GREFT MATERYALİ
İLE KOMBİNE KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. DENİZ BERBER NOYUN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL-2006

D) TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesini sağlayan ve bu eğitimimin vesilesi olan, tüm eğitimim boyunca bilgisini, tecrübelerini içtenlikle paylaşan ve klinik deneyimlerinin yanı sıra hayata dair tecrübelerinden de her zaman yararlandığım değerli hocam, sayın Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a,

Gerek doktora eğitimim sırasında gerekse tezin tüm aşamalarında yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam sayın Prof. Dr. Ülkü Noyan'a,

Eğitimim sırasında varlığı ve desteği ile bana güven veren, beni destekleyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım bu tezin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan hocam, sayın Prof. Dr. Bahar Kuru'ya,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam sayın Doç. Dr. Leyla Kuru'ya,

Tüm eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin her aşamasında bana fedakarca yardım eden Dr. Şebnem Dirikan'a ,

Eğitimim sırasınca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Dr. Gökser akar, Dr. Kılıçarslan Argın'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım periodontoloji kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyen eşim Dr. Fuat Noyun'a ve aileme, sevgi ve fedakarlıkları için teşekkürlerimi sunarım.

II) İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I) Teşekkür	I
II) İçindekiler	II
III) Kısaltmalar ve Simgeler	V
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Genel Bilgiler	3
3.1. Periodontal Hastalıklar	3
3.2. Risk Faktörü Olarak Sigara	5
3.3. Sigara Kullanımının Mikrobiyal Flora ve Konak Savunma Mekanizması Üzerindeki Etkileri	6
3.4. Sigara Kullanımının Periodonsiyum Üzerindeki Etkileri	7
3.5. Rejeneratif Periodontal Tedavi	11
3.6. Doku Mühendisliği ve Mine Matriks Türevleri	12
3.7. Mine Matriks Türevleri ile Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	13
3.8. Rejeneratif Periodontal Tedavide EMD'nin Yeri	17
3.9. Kombine Tedavi Yaklaşımları	18
3.9.1. EMD ve OKG Kombinasyonu	19
3.9.2. EMD ve DKKGA ve DKKA Kombinasyonu	21
3.9.3. EMD ve SKKG Kombinasyonu	22
3.9.4. EMD ve BC Kombinasyonu	26
3.10. Sigara ve Rejeneratif Periodontal Tedavi	28

4. Amaç	33
5. Gereç ve Yöntem	34
5.1. Hasta Seçimi	34
5.2. Başlangıç Tedavisi	34
5.3. Araştırma Planı ve Hasta Grupları	35
5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	36
5.4.1. Plak İndeksi	37
5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	37
5.4.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	37
5.4.4. Rölatif Ataşman Seviyesi	37
5.4.5. Dişeti Kenarı Konum Değişikliği	38
5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi	38
5.4.7. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	42
5.4.8. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü	43
5.5. Test Materyali	44
5.6. Operasyon Yöntemi	44
5.7. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü	45
5.8. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü	45
5.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	46

6. Bulgular	50
6.1 Klinik Sonuçlar	50
6.1.1. Plak İndeksi	50
6.1.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	52
6.1.3. Dişeti Kenarı Konum Değişikliği	54
6.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği	56
6.1.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	58
6.1.6. Rölatif Kemik Seviyesi	60
6.1.7. Radyografik Kemik Seviyesi	62
7. Tartışma	73
8. Kaynaklar	92
9. Özgeçmiş	120

III) KISALTMALAR VE SİMGELER

A°:	Angström
BC:	Biyoaktif Cam
°C:	Santigrat Derece
CH_x:	Klorheksidin glukonat
DKKA:	Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
DDKKA:	Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
DKKD:	Dişeti Kenarı Konum Değişikliği
DEDN:	Defektin En Derin Noktası
DOKİ:	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi
EBP:	Erken Başlayan Periodontitis
EMD:	Mine Matriks Protein Türevleri (Emdogain)
EDTA:	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
GAP:	Generalize Agresif Periodontitis
LAP:	Lokalize Agresif Periodontitis
OKG :	Otojen Kemik Grefti
Pİ:	Plak İndeksi
PGA:	Propilen Glikol Aljinat
RAS:	Rölatif Ataşman Seviyesi
RKS:	Rölatif Kemik Seviyesi
Rad KS:	Radyografik Kemik Seviyesi
SCD:	Sondalanabilir Cep Derinliği
SKKG	Sığır Kaynaklı Kemik Grefti
TA:	Tüm Ağız
YDR:	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
µm:	Mikrometre
mg:	Miligram
mm:	Milimetre
ng :	Nanogram

1. ÖZET

Bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen generalize agresif periodontitisli (GAP) hastaların rejeneratif periodontal tedavisinde mine matris proteinlerinin (EMD), sığırcı kaynaklı (SKKG) ve cam esaslı (BC) iki farklı greft materyali ile kombine kullanımının klinik ve radyografik etkinliği incelendi. Çalışmaya başlangıç periodontal tedavisi tamamlanmış, yaş ortalaması 25 ± 6.28 olan 10 sigara içen 10 sigara içmeyen toplam 20 GAP hastası dahil edildi. Her hastada EMD+SKKG ve EMD+BC kombinasyonları rastgele üst veya alt çeneye uygulandı. Her iki tedavi seçeneği için eşit sayıda alt ve üst çene tedavi edildi. Bu çalışma planı ile her iki kombinasyonun da aynı hastada kullanılması sağlandı. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve operasyon sonrası 8. ayda yapıldı. Defektin en derin noktasında (DEDN), sigara içen bireylerde, EMD+SKKG ve EMD+BC gruplarında sırasıyla 1.15 ± 0.93 mm ve 1.14 ± 1.17 mm dişeti çekilmesi, 3.09 ± 1.18 mm ve 3.16 ± 0.96 mm, sondalanabilir cep derinliği (SCD) azalması, 1.93 ± 0.64 mm ve 1.86 ± 0.72 mm ataşman kazancı, 1.24 ± 0.33 mm ve 0.92 ± 0.31 mm klinik kemik kazancı, 0.58 ± 0.31 mm ve 0.59 ± 0.80 mm radyografik kemik kazancı, sigara içmeyen bireylerde, EMD+SKKG ve EMD+BC gruplarında sırasıyla, 1.10 ± 0.64 mm ve 1.14 ± 1.23 mm dişeti çekilmesi, 3.55 ± 1.07 mm ve 3.43 ± 1.30 mm SCD azalması, 2.17 ± 0.61 mm ve 2.0 ± 0.69 mm ataşman kazancı, 1.29 ± 0.31 mm ve 1.20 ± 0.25 mm klinik kemik kazancı, 0.69 ± 0.37 mm ve 0.60 ± 0.75 mm radyografik kemik kazancı elde edildi. Çalışmamızda incelenen klinik ve radyografik parametreler açısından her iki tedavi seçeneğinde de sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Genel olarak literatürden farklılık gösteren bu sonuç EMD ve birlikte kullanılan kombine kemik greft materyallerinin yara iyileşmesindeki pozitif etkileri ve antimikrobiyal özelliklerine bağlanabilir.

2. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the effect of smoking following regenerative periodontal treatment in generalized aggressive periodontitis (GAP) patients with, enamel matrix derivative (EMD) combined with a bovine derived xenograft (SKKG)(EMD+SKKG) or EMD combined with a bioactive glass (BC)(EMD+BC)

Twenty GAP patients 10 smokers, 10 non-smokers, mean age of 25 ± 6.28 , were included in this study. In each patient, either maxilla or mandible was treated with EMD+SKKG and EMD+BC. Clinical and radiographical parameters were recorded prior to surgery and 8 months after treatment.

Favourable clinical outcomes in soft and hard tissue measurements were achieved for both treatment modalities when compared to baseline ($p < 0.001$). At 8 months, in the deepest site of the defect in the EMD+BDX and EMD+BC groups, smokers showed 1.15 ± 0.64 mm and 1.14 ± 1.17 mm recession, 3.09 ± 1.18 mm and 3.16 ± 0.96 mm probing depth reduction, 1.93 ± 0.64 mm and 1.86 ± 0.72 mm attachment gain, 1.24 ± 0.33 mm and 0.92 ± 0.31 mm clinical bone gain, 0.58 ± 0.31 mm and 0.59 ± 0.80 mm radiographic bone gain, respectively. On the other hand, non-smokers showed 1.10 ± 0.64 mm and 1.14 ± 1.23 mm recession, 3.55 ± 1.07 mm and 3.43 ± 1.30 mm probing depth reduction, 2.17 ± 0.61 mm and 2.0 ± 0.69 mm attachment gain, 1.29 ± 0.31 mm and 1.20 ± 0.25 mm clinical bone gain, 0.69 ± 0.37 mm and 0.60 ± 0.75 mm radiographic bone gain, respectively.

Overall, the results in this study demonstrates that both treatment modalities showed no significant differences in clinical and radiographic parameters between smokers and non-smokers. Although these results do not concomitate with the literature, this may be due to the positive effects of EMD combined with graft materials on wound healing and their antimicrobial properties.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen alveol kemiği, periodontal ligament ve sement dokusunun yıkımıyla karakterize, patojen mikroorganizmalar ve konak arasındaki kompleks ilişkilere bağlı olarak gelişen hastalıklardır. Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen periodontal hastalıklar içinde, gençlerde ve genç erişkinlerde görülen, hızla ilerleyerek erken yaşta fonksiyon ve estetik kaybına neden olan hastalık grubu 1989 *American Academy of Periodontology* ve 1993 Avrupa Periodontoloji Birliği grup çalışmasında ‘Erken Başlayan Periodontitis’ (EBP) olarak tanımlanmıştır (112). Ancak bu sınıflamalarda hastalığın başlama yaşı ve hastalığın ilerleme hızı göz önünde tutulduğu için, araştırmacılar hastalığı tanımlarken çeşitli zorluklarla karşılaşmışlardır. Eski sınıflamalarda EBP olarak tanımlanan bu grup son yıllarda ‘Agresif Periodontitis’ olarak isimlendirilmiştir (4). Agresif periodontitis, lezyonların dağılımına göre kendi içinde iki gruba ayrılır:

1. **Lokalize Agresif Periodontitis (LAP)**, puberte döneminde başlayan, enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, birinci molar ve/veya kesici dişlerde lokalize, bir tanesi birinci molar diş olmak kaydı ile en az iki daimi dişte ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (4,234).
2. **Generalize Agresif Periodontitis (GAP)**, ise genellikle genç erişkinlerde görülen, enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, birinci molar ve kesici dişler ile birlikte en az üç daimi dişi etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (4,234).

GAP lokalize olarak başlayabilir ve zaman içinde daha fazla dişin etkilenmesi ile generalize bir hal alabilir. Radyografide tüm dentisyonu etkileyen ileri derecede yatay ve dikey kemik kayıpları görülür. Hastalık aktif ve pasif dönemler olarak seyredir. Ataşman ve kemik kaybının hızı bu dönemlerde aynı değildir. Koyu kırmızı renk ve ülsere alanlar ile karakterize şiddetli akut iltihap tablosu hastalığın aktif döneminde tespit edilir. Tabloya çoğunlukla cerahat çıkışı ve hafif uyaran ile meydana gelen kanama da eşlik eder. Hastalığın bu döneminde şiddetli ataşman ve kemik kaybı

meydana gelir. Pasif dönemde ise, klinik görüntü özellikle renk, şekil, kıvam bakımından sağlıklı bireylerdekine benzer. Ancak sondalamada derin periodontal ceplere rastlanır.

Mikrobiyal dental plakta çoğunlukla gr (-) mikroorganizmaların rol oynadığı ifade edilmiştir. Özellikle hastalıkla ilişkilendirilen patojen mikroorganizmalar *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythensis*'tir (111, 234, 236). Hastalarda ayrıca *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* ve *Campylobacter rectus*'a karşı artmış antikor yanıtı tespit edilmiştir (Schenkein).

LAP ve GAP'a ait ortak özellikler:

- Hastaların sistemik açıdan sağlıklı olması,
- Hızlı ataşman ve kemik kaybının bulunması,
- Ailesel geçişin olmasıdır.

Her hastada rastlanmayan ancak hastaların büyük çoğunluğunda rastlanabilen özellikler ise:

- Mikrobiyal dental plak birikiminin periodontal doku yıkımının şiddeti ile uyumsuz olması,
- *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*'in artmış oranlarda tespit edilmesi,
- Nötrofil ve monositlerde anomalilerin bulunmasıdır (2,119,192, 234).

Agresif periodontitis yıkımın şiddeti, ilerleme hızı, tedaviye yanıt ile etiyolojik ve genetik yatkınlık kriterleri açısından diğer periodontal hastalıklardan önemli farklılıklar gösteren bir hastalıktır. Sistemik faktörler, immun defektler ve mikrobiyal flora gibi kompleks faktörler hastalığın oluşumunda birlikte rol oynayarak hastalığın şiddetini ve tedaviye verilen cevabı etkiler (2,192, 234).

Günümüzde, bu kompleks ilişkilerin dışında, çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de hastalığın türünde, şiddetinde, oluşum ve gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir (150).

3.2. Risk Faktörü Olarak Sigara

Risk faktörü hastalığa sebep olan faktörler zincirinde bir halka olabildiği gibi konağı hastalığa yatkın hale getiren bir etken olarak da rol oynayabilir.

Son yıllarda kazanılmış risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan sigara kullanımı, hastalığın yayılımı ve şiddetiyle önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir. Sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca araştırılmış, kesitsel ve uzun dönem epidemiyolojik araştırmalar sigara ve periodontal hastalık ilişkisine pozitif kanıt sağlamışlardır (1, 16, 81,82, 167). Şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara kullanan kişilerden oluştuğu ve (16,46) sigara içen hastaların periodontitise yakalanma risklerinin sigara içmeyenlere oranla 2.5-7.0 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (185). Bolin ve ark. (23) alveol kemiği kaybına etki eden faktörleri değerlendirdikleri 10 yıl süreli araştırmalarında, sigara kullanımı ile alveol kemiği kaybı arasında pozitif bir korelasyon bildirmişlerdir. Machtei ve ark. (126) sigara kullanımını periodontal yıkımın prognozunu direkt etkileyen faktörlerden biri olarak tanımlamış ve yapılacak çalışmalarda popülasyonun bu faktör göz önünde bulundurularak dengelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Sigara içen ve içmeyen bireylerin kemik ve ataşman kayıplarının karşılaştırıldığı çalışmada, sigara içmeyen bireylere göre sigara içenlerin kemik ve ataşman kaybı riskinin 5.4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (126). Sigara tüketim miktarı dikkate alınarak yapılan farklı bir çalışmada sigara içmeyen bireylere göre hafif içicilerin (ortalama 12<tane/gün) 3.25 kat, ağır içicilerin (12>tane/gün) ise 7.28 kat daha fazla kemik ve ataşman kaybına maruz kaldıkları tespit edilmiştir. Benzer pek çok çalışmada da sigaranın periodontal yıkım üzerinde doza bağlı etkisinin olduğu ifade edilmiştir (79). Sigara kullanan bireylerde periodontal hastalığın hızlı ilerlediği ve buna bağlı diş kaybının fazla olduğu da sıklıkla bildirilen bulgulardan biridir (14,16,79). Bütün bu veriler sigara kullanımı ile periodontal hastalığın prognozu arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermektedir.

3.3 Sigara Kullanımının Mikrobiyal Flora ve Konak Savunma Mekanizması Üzerindeki Etkileri

Sigara, içeriği 4000'den fazla maddeden oluşan kompleks bir karışıma sahiptir. Bu karışım içerisinde karbon monoksit, hidrojen kyanit, nikotin ve türevleri gibi bağımlılık yapan pek çok madde bulunmaktadır.

Sigaranın periodonsiyum üzerindeki etkisinin biyolojik mekanizması henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, periodontal dokular üzerine olan zararlı etkilerin, mikrobiyal flora ve konak savunma mekanizması üzerinden gerçekleştiği fikri üzerinde durulmuştur (98).

Periodontal hastalıklarda sigara ve subgingival flora ilişkisini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmış ve birbirleriyle çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır (101,166,226,250). Bazı araştırmacılar sigara kullanımının mikrobiyal flora üzerinde çok az etkisi olduğunu (166,226), veya sigara içen ve içmeyen bireylere ait subgingival mikroflora içeriğinin özellikle *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Micromonas micros* prevelansı açısından herhangi bir farklılık göstermediğini saptamışlardır (166,226). Bunlardan farklı olarak, sigara içen bireylere ait subgingival mikrobiyal florada *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, ve *T. forsythensis* prevelansının arttığı (241,250,), ayrıca ekzojen floraaya ait *Escheria coli* ve kandida türleri gibi patojenlerin sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha sık ve fazla görüldüğü rapor edilmiştir (101). Araştırmalar arasındaki farklı sonuçların örnekleme metodu ve aynı ağız içerisindeki bölgeye özel değişimler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (152). Son yıllarda sigara içen ve içmeyen bireylerde subgingival mikrobiyal floranın farklı olduğunu bildiren çalışmaların artmış olması (83, 101,152,241,250) sigara içen bireylerde immün yanıtındaki değişimlere bağlı olarak subgingival floranın da değiştiği hipotezini desteklemektedir.

Günümüzde sigaranın konak yanıtına ait pek çok farklı mekanizmayı etkilediği kabul edilmiştir (6,106). Sigaranın oral veya periferel nötrofillerin kemotaksis (134), fagositoz (134), süperoksid, hidrojen peroksit (148) ve proteaz inhibitör üretimi (158) gibi çok sayıda fonksiyonunu negatif olarak etkilediği bildirilmiştir. Sigaranın lenfosit fonksiyonları üzerinde de negatif etkisi vardır (6). T ve B lenfositlerinin proliferasyon kapasitesini ve dolayısıyla koruyucu antikor üretimini azaltır (6). Sigara içen

bireylerdeki periferel kan mononükleer hücre ve dişeti oluğu sıvısı sitokin seviyelerinin artarak doku yıkımına neden olabildiği rapor edilmiştir (72, 176,184). Tüm bu veriler, sigara kullanımı konak savunma mekanizmasının çok sayıda fonksiyonunu etkileyerek dengeyi yıkım yönüne doğru çevirdiğini göstermektedir.

3.4. Sigara Kullanımının Periodonsiyum Üzerindeki Etkileri

Sigara içen kişilerin ağız dokuları lokal hücre popülasyonunu negatif şekilde etkileyen yüksek nikotin konsantrasyonuna maruz kalır. Sitotoksik bir madde olan nikotin ve bunun ana metaboliti olan kotinin tükürkte, dişeti oluğu sıvısında ve serumda tespit edilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda dişeti oluğu sıvısı nikotin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonundan 300 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (20 ng/ml). (12)

Sigara ve içeriğindeki nikotinin periodonsiyum üzerindeki en önemli etkilerinden biri dişeti kanaması ile ilişkili damarlanma üzerinedir. Erken dönemde yapılan çalışmalar nikotinin vazokonstrüksiyon etkisi olduğunu belirtmişlerdir (40). Pindborg (160) nikotinin damarlar üzerindeki direkt lokal vazokonstrüktif etkisinin dişeti kan akışında azalmaya neden olduğunu ve dişetine ulaşan eritrositlerin sayıları ile oksijen miktarı ve kan elamanlarını azalttığını, bu nedenle doku artıklarının uzaklaştırılma kapasitesinin düştüğünü ifade etmiştir. Bu hipotezin periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Son yıllarda nikotinin vazokonstrüktif etkisini sorgulayan *laser doppler flowmeter* çalışmalarında ise sigaranın vazokonstrüktif etkisinden çok damarlanma ve hücre metabolizma üzerindeki etkileri ön plana çıkmıştır (152,138). Sigaranın damarlanma üzerindeki baskılayıcı etkisi histolojik olarak saptanabilen damar sayısının az olması, kliniğe dişetinde pembelik, sondalamada kanamanın minimal veya hiç olmamasıyla yansır ve aynı zamanda mevcut periodontal hastalığın da enfeksiyonun şiddeti daha az görülür.

Sigaranın periodonsiyum hücrelerinden dişeti ve periodontal ligament fibroblastları üzerinde de yıkıcı etkileri bulunduğu saptanmıştır (164,175,228). Nikotin fibroblastlara bağlanarak kollajen sentezi ve protein sekresyonu için gerekli olan hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir (64).

Sigara içen ve içmeyen hastalara ait sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve ataşman kaybı verilerine ait en önemli farkların özellikle üst çene palatinal ve alt çene bukkal

bölgede oluştuğu belirtilmiş ve bu bulgu sigaranın lokal etkileri ile ilişkilendirilmiştir (145).

Sigaranın plak ve diştaşı oluşumu üzerindeki etkileri de uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmiş ve konu ile ilgili makaleler literatürde yerini almıştır. Plak ve sigara ilişkisine ait çelişkili bulgular rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar sigara ve plak oluşumu arasında pozitif bir korelasyon saptarken (109,168), bazı araştırma grupları sigara kullanımı ve plak oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (15,17,116) ve sigaranın periodonsiyum üzerindeki etkilerini, plak miktarından bağımsız olarak gösterdiğini ifade etmişlerdir. Sigaranın diştaşı oluşumu ile ilişkisini inceleyen araştırmalar plak oluşumundan bağımsız olarak hem supra hem de subgingival diştaşı oluşumu ve sigara arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır(18,19) ancak bu ilişkiyi net olarak açıklayabilecek olası bir hipotez geliştirilmemiştir. Sigara kullananlardaki supragingival diştaşı oluşumundaki artan risk, sigaranın tükürük ve diş yüzeylerindeki lokal etkisi ile ilişkilendirilmiştir (18). Sigaranın tükürük içeriğindeki kalsiyum ve kısmi olarak da fosfor oranını arttırarak mineralizasyon sürecinde etkili olabileceği ve diş yüzeylerinde değişikliğe neden olarak birikimi arttırabileceği ifade edilmiştir (129,130). Subgingival diştaşı oluşumundaki artıştan ise sigara ve subgingival mikroflora ilişkisi sorumlu tutulmuştur (18). Bilindiği gibi kalsifikasyon sürecinde biofilm içerisindeki hücrelerin hızlandırıcı etkisi vardır ve sigara içen bireylerdeki subgingival mikroflorada yer alan mikroorganizma kaynaklı *lipoteichoic acid* ve proteinler gibi bazı maddelerin bu zincirde rol oynayabileceği speküle edilmiştir (144).

Literatürde sigara ile farklı periodontal tedaviler sonrası meydana gelen iyileşme yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma vardır ve çalışmaların büyük çoğunluğu sigaranın iyileşme yanıtı üzerinde negatif bir etkisi olduğunu bildirmiştir (55,78,89,125,165,167,181,224,235). Sıklıkla araştırılan konulardan biri sigaranın periodontal tedavi zinciri içerisinde temel ve önemli bir yere sahip olan başlangıç periodontal tedavi üzerindeki etkisini incelemeye yöneliktir (78,99,165,181,169). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde sigara içen hastalarda sigara içmeyen hastalara göre özellikle $7 \geq \text{SCD} \geq 4$ mm olan periodontal ceplerde başlangıç periodontal tedaviyi takiben yaklaşık 1 mm daha az SCD azalma ve 0.4-0.6 mm daha az klinik ataşman kazancı meydana geldiği ifade edilmiştir (78,99). Sigara içen bireylerde elde edilen negatif sonuçlar, bu bireylerde başlangıç periodontal tedavi antimikrobiyal tedavi

ile desteklendiğinde daha başarılı sonuçlara ulaşılabileceği fikrini gündeme getirmiştir (107,153,170). Sigara içen bireylerde başlangıç periodontal tedavi antibiyotik ile desteklendiğinde sonuçların başarısı artmakta, ancak sigara içmeyen bireylerdeki sonuçlara yine de ulaşamamaktadır (107,153,170). Sigaranın hem klasik hem de rejeneratif periodontal cerrahi işlemler üzerinde de negatif etkisi vardır. Ataşman kazancının dikkate alındığı araştırmalarda sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere göre flep operasyonu işlemi sonrası yaklaşık 1 mm daha az ataşman kazancı olduğu tespit edilmiştir (188). Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkinliği ile ilgili detaylı literatür bilgisi ilerideki bölümlerde verilecektir. Ancak, genel bir sonuca varılmak istenirse, ilgili literatürün ışığı altında, sigaranın farklı periodontal tedavi işlemleri sonrası daha az SCD azalmasına, ataşman kazancına ve kemik dolumuna neden olduğu ifade edilebilir.

Literatür incelendiğinde, sigara ve periodontal hastalık ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunun hasta popülasyonlarının kronik periodontitisli bireylerden oluştuğu görülmektedir. Az sayıda çalışma agresif periodontitis hastalarını kapsamaktadır ve çalışmaların ortak bulgusu özellikle GAP hastalarında, LAP hastaları ve sağlıklı bireylere göre sigara kullanımının daha yaygın olduğudur (142,191). Bu bölümde GAP ve sigara ilişkisini değerlendiren çalışmalar detaylı olarak incelenecektir.

Schenkein ve ark. (191) sigara ile lokalize *juvenil* periodontitis, generalize *early onset*, erişkin periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum ilişkisini incelemişlerdir. Sigara kullanımının generalize *early onset* ve erişkin periodontitisli kişilerde *juvenil* periodontitis ve sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerden daha yaygın olduğunu ve generalize *early onset* hastalarında sigara kullanımına bağlı daha fazla ataşman kaybı meydana geldiğini saptamışlardır.

Mullally ve ark. (142) *early onset* periodontitisli hastalardaki kemik yıkımı ve sigara kullanımı ilişkisini araştırmışlardır. Yirmibir erkek, 50 kadın toplam 71 sistemik olarak sağlıklı hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastalar kemik kaybının durumuna göre lokalize ve generalize *early onset* olarak sınıflandırılmıştır. Generalize *early onset*'li bireylerde sigara içme oranı %70 iken bu oran lokalize *early onset*'li bireylerde %44 olarak bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen bireyler arasında kemik kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Sigara içen bireylerde kemik kaybının

en çok üst çene palatinal bölgede lokalize olduğu rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlar sigara kullanımı ile *early onset* periodontitiste görülen kemik ve ataşman kaybı arasında ilişki olduğunu belirtmektedir.

Susin ve ark. (227) Latin Amerika ve Brezilya topluluklarındaki agresif periodontitis ile ilişkili risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmalarında, 14-29 yaşındaki 616 kişide agresif periodontitis görülme sıklığını, hastalığın demografik özelliklerini ve sigara kullanımı ile korelasyonunu araştırmışlardır. 14-19 yaş grubundaki denekler 4 veya daha fazla sayıda dişte 4 mm üzerinde, 20-29 yaş arasındaki denekler ise 5 mm üzerinde ataşman kaybına sahipse, agresif periodontitisli olarak kabul edilmiştir. Bütün deneklerin %5.5'ine agresif periodontitis tanısı konmuştur, hastalığa rastlanma sıklığı sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre 3 kat daha fazla olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak sigara kullanımının agresif periodontitiste risk faktörü olarak rol oynayabileceğini rapor edilmiştir.

Darby ve ark. (48) kronik periodontitisli ve GAP hastalarda sigaranın başlangıç periodontal tedavi üzerindeki etkisini klinik ve mikrobiyolojik parametrelerle incelemişlerdir. Çalışma 28 kronik periodontitisli ve 17 GAP'li hasta üzerinde yapılmıştır. Kronik periodontitis grubunda sigara içen ve içmeyen hastalardaki SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 1.0 ± 1.3 mm ile 0.3 ± 1.0 mm ve 1.7 ± 1.4 mm ile 0.7 ± 1.3 mm olarak bildirilmiştir. GAP grubunda ise bu değerler sırasıyla 1.3 ± 1.0 mm ile 1.2 ± 1.0 mm ve 2.4 ± 1.2 mm ile 1.4 ± 1.2 mm'dir. Kronik periodontitis grubunda sigara içen hastalarda *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia* ve *Treponema denticola*'nın pozitif bölgelerdeki yüzde azalma değerleri sırasıyla %0, %9.4, %25, %18.8, %31.3'tür. Aynı gruptaki sigara içmeyen bireylere ait aynı değerler %2.5, %10, %36.3, %23.8, %18.8'dir. GAP grubunda sigara içen hastalarda *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia* ve *T. denticola*'nın pozitif bölgelerdeki yüzde azalma değerleri ise sırasıyla %5.6, %41.7, %63.9, %25, %30.6'dır. Aynı gruptaki sigara içmeyen bireylere ait değerler sırasıyla %12.5, %18.8, %31.3, %46.9, %53.1'dir. Her iki grupta da hem sigara içen hem de içmeyen bireylerde başlangıç periodontal tedavi klinik parametreleri iyileştirmede etkili olduğu görülmektedir. Sigara içen bireylerdeki SCD ve patojen mikroorganizma bulunma yüzdesindeki azalmanın daha az olması sigaranın konak ve iyileşme yanıtı üzerindeki negatif etkisi ile ilişkilendirilmiştir.

Hughes ve ark. (96) GAP'li hastalarda sigaranın başlangıç periodontal tedavisi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında 79 hastada plak ve kanama indeksi, SCD, klinik ataşman seviyesi ve dişeti kenarı konum değişikliği (DKKD) değerlerini incelemişlerdir. Belirtilen klinik parametreler tedavi öncesi ve tedaviden 10 hafta sonra ölçülmüştür. 79 GAP'li hasta SCD azalması, klinik ataşman kazancı, kanama, plak miktarı ve dişeti çekilme miktarı bakımından değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, sigaranın GAP'li hastaların başlangıç periodontal tedavisinin etkinliğine negatif etki eden faktör olduğunu belirtmişlerdir. Sigara içen ve içmeyen hastalardaki SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 1.75 ± 0.56 mm ile 1.67 ± 0.73 mm ve 2.23 ± 0.87 mm ile 1.99 ± 0.74 mm olarak bildirilmiştir. Sigara kullanımının bazı bölgelerin tedaviye cevap vermemesi ile sonuçlandığını belirtmişlerdir. Elde ettikleri verilerin doğrultusunda, sigaranın başlangıç periodontal tedaviye verilen cevapta esas risk faktörlerinden biri olduğunu ifade etmişlerdir. Sigara kullanımının bırakılmasının periodontal tedavide ki önemini vurgulamışlardır.

Yukarıda incelenen makalelerin sonuçlarından yola çıkılarak sigaranın GAP'li hastalarda bir risk faktörü olabileceği ve bu hastaların tedavisi için uygulanacak farklı periodontal tedavi yaklaşımlarını modifiye edebileceği düşünülebilir.

3.5. Rejeneratif Periodontal Tedavi

Günümüzdeki tekniklerle, öngürülemeyen bir başarı ile tedavi edilebilen şiddetli ve generalize kemik yıkımlarının görüldüğü GAP olgularında rejeneratif periodontal tedavide uygulanan farklı teknik ve materyaller hastalar için bir çözüm olabilir. Özellikle rezektif periodontal cerrahi sonrası meydana gelebilecek estetik problemler, hekimlerin bu hastaların tedavisinde kaybedilmiş dokuların yeniden yapılanmasını amaçlayan rejeneratif periodontal cerrahi teknikleri tercih etmelerine neden olmaktadır.

Periodontal rejenerasyon, iyileşme sırasında doğru hücre popülasyonu ve organizasyonu ile yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin sağlıklı bir periodonsiyumu yeniden yapılandırarak şekilde oluşturulması, sert ve yumuşak dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır. Günümüzde bu amaçla uygulanan rejenerasyon teknikleri, kemik greft materyalleri, rezorbe olmayan ve olan membranlar ve doku mühendisliği çerçevesindeki biyolojik mediyatörlerin (mine matriks proteinleri, kemik morfogenetik proteinler) tek başlarına veya kombine olarak

kullanımlarını kapsar (26,32,41,51,62,80,85,86,88,89,90,100,110,113,114,183,193, 197,198,203,208,210,243,253).

Periodontolojide, rejenerasyona yönelik yaklaşımlarda, kemik greft materyallerinin ve membranların gerek tek başına gerekse kombine kullanımlarıyla ilgili başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (66,105,136,225). Ancak bu tedavi modellerindeki iyileşme, dokunun kendi rejeneratif kapasitesiyle sınırlı kalabilmekte, vakalar arasında klinik sonuçlar açısından farklılıkların ve uzun dönemde belirsizliklerin ortaya çıkabildiği bilinmektedir (225,104,117,118). Ayrıca, yapılan histolojik çalışmalarda, özgün morfoloji ve yapılanmadan sapmaların olduğu, özellikle flep ile kök yüzeyi arasına dişeti ve bağ dokusunun yara bölgesine proliferasyonunu önleyecek bir bariyer membranın yerleştirilmesi esasına dayanan ‘Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu’(YDR) tekniğinin uygulanmasında, ekspozisyon (218,255), mikrobiyal kontaminasyon (124,151,229,248) ve tekniğin güç olması (218) gibi eksiklikler ortaya konmuştur. Bu bakış açısıyla günümüzde, periodontal rejenerasyonda, temeli hücre biyolojisi ve gelişimsel biyolojiye dayanan doku mühendisliği esasına uygun materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir. Böylece doku mühendisliği çerçevesinde biyolojik mediyatörlerin devreye girmesi ile periodontal tedavide amaçlanan rejenerasyon için farklı bir bakış açısı, umut ve uygulama başlatılmıştır.

3.6. Doku Mühendisliği ve Mine Matriks Türevleri

Doku mühendisliği, hastalık sonucu zarar görmüş ve kaybedilmiş dokuların, oluşum/ gelişimini sağlayacak tekniklerin geliştirilmesini amaçlayan, hücre biyolojisi, gelişimsel biyoloji ve biyomateryal bilgisine dayanan bir bilim alanıdır (42, 85, 127, 161). Bu alan, vücuttaki herhangi bir dokunun embriyolojik oluşumu/gelişimini ve hastalığa bağlı yıkımdan sonra yeniden yapılandırılmasını sağlayan dahili sistemlerin birbiriyle etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan karmaşık biyolojik olaylar ile ilgili çağdaş biyomedikal inceleme ve araştırmaları içerir.

Diş oluşumu sırasında meydana gelen hücresel olaylarla ilgili mevcut bilgiler periodontal rejenerasyon için yeni bir yaklaşımın doğmasını sağlamış ve odontogenez sırasında rol oynadığına inanılan spesifik faktörlerin periodontal tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Mine matriks proteinlerinin (EMD) periodontal rejenerasyonda kullanılması EMD'nin kök morfogenezi sırasında yeni sement ve destek dokuların

oluşumunda oynadıkları önemli role dayanmaktadır. Bu uygulama hastalıktan etkilenmiş kök yüzeylerine EMD'nin cerrahi olarak uygulanması ve böylece dokuları meydana getiren hücrenin ara maddesi olan ekstrasellüler matriksin oluşturulmasıyla klinik bir ortamda embriyonik gelişimsel etkileşimlerin ve olayların taklit edilmesi prensibine dayanır (127,161). EMD periodontal rejenerasyonu uyaran ekstrasellüler matriks proteindir (147). Anne karnındaki domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilen ve domuz embriyosuna ait amelogeninleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (86). Yüzde doksan amelogenin, %10 prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükürük proteinlerinden oluşur (28). Son yıllarda, bu proteinlerin sement, alveol kemiği ve periodontal ligamentin rejenerasyonunda rolü olduğunu belirten çok sayıda araştırma yapılmış (70,85,86,92,139) ve bu proteinlerin rejenerasyondaki biyolojik etkisi detaylandırılmaya çalışılmıştır.

3.7. Mine Matriks Türevleri ile Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Periodontal dokuların rejenerasyonu için gerekli olan olaylar zinciri ile, periodontal dokuların embriyolojik dönemdeki gelişiminde gerçekleşenler arasında benzerlikler bulunmaktadır (126, 161). Her iki durumda da ortak olan, pek çok hücre grubunun, büyüme faktörlerinin, sistemik hormonların ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin fonksiyon görmesi, böylece doğru hücrelerin doğru bölgeye yönelip yerleşim göstermeleri ve hücresel çoğalma/farklılaşma için uygun ortamı sağlayacak doğru matriksi salgılamalarıdır (126). 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 (42). Embriyolojik gelişim döneminde periodontal dokuların oluşumuna ait ortam ve spesifik faktörlerin taklit edilerek, yara iyileşmesi sırasında doğru hücre gruplarının doğru zamanlama ve sırayla harekete geçirilmesinde kullanılma olasılığı bu yeni biyolojik yaklaşımın rejeneratif tedavide önemli bir yer edinmesini sağlamıştır. Embriyolojik dönemde diş gelişimi günümüzde moleküler düzeyde gerçekleşen karmaşık bir seri morfolojik olaylar zinciri olarak tarif edilir (8). Embriyolojik gelişimin ilk 3 haftası boyunca hızlı bir hücre proliferasyonu ve migrasyonu görülür. Sekizinci gün civarında hücre farklılaşması meydana gelir ve çift taraflı bir disk oluşturacak şekilde endoderm ve ektoderm hücre tipleri oluşur. Üçüncü

haftada bu çift taraflı disk, endoderm ve ektoderm tabakaları arasında mezodermin oluşmasıyla ayrılır. Bunu izleyen birkaç hafta içerisinde ektoderm kalınlaşır ve kenarları yükselerek *neural* taç oluşur. Önemli bir grup hücre olan *neural* taç hücreleri, taçın lateral sınırları boyunca farklılaşmaya başlayarak fasiyal bölgedeki embriyonik bağ dokusu hücrelerinin büyük bir kısmının oluşmasını sağlarlar. Dentin ve sement gibi dental yapılar ve periodontal ligament ve alveol kemiği gibi destek dokuları *neural* taç hücrelerinden, mine ise ektodermden kaynaklanan hücrelerden meydana gelirler.

Diş gelişimi, dental laminanın oluşumuyla başlar. Bu lamina ağız epitelinden köken alır ve 6-7 haftalık embriyoda dental lamina ile ilgili değişiklikler başlar. Bu dönemde ağız epiteli altındaki *lamina propria*'ya bir invajinasyon yapar. *Lamina propria* yalnızca bir bağ dokusu olmayıp, aynı zamanda *neural* taçtan köken alan ektodermal hücreleri de kapsar. Ağız epiteli altındaki *lamina propria* iki kökenli olmasıyla ektomezenkim olarak tanımlanır. Epitelyal invajinasyon *lamina propria*'ya doğru ilerlerken ikiye ayrılır. Dış kısımda bulunan vestibüler lamina vestibülü oluştururken, iç kısımda bulunan dental lamina tüm diş germelerinin kökenini oluşturur. Diş germeleri iki bölümde meydana gelir:

- 1- Diş tomurcuğu
- 2- Ektomezenkim

Diş tomurcuğu dental laminadan gelişir. Tomurcuklanmayla birlikte, karşısındaki ektomezenkimde kalınlaşma görülür. Bu mezenkim kalınlaşması tomurcuğun orta kısmında yoğundur. Bu nedenle tomurcuk sadece yanlara doğru gelişebileceği için, gelişimini şapka biçiminde sürdürür. Diş germinin şekillenmesi olarak tanımlanan bu süreci 'çan dönemi' izler. Epitelyal tomurcuğun mezenkim üzerine çukurlaşarak gelişmesi görülür. Bu noktadan itibaren mine organı, diş papillası ve diş folikülü ayrı ayrı gelişimlerini sürdürürler. Epitelyal tomurcuk 'mine organı' nı yapar. Mine organının konkav yüzüne komşu olan mezenkim 'diş papilla'sını oluşturur. Çan organı ile birlikte, yine bağ dokusunun farklılaşmasıyla 'diş folikülü' meydana gelerek, dişin sert ve yumuşak dokularını oluşturacak kısımların gelişimi tamamlanır.

Mine organının dış tabakasında yer alan hücreler başlangıçtan itibaren iç tabakadaki hücrelerden farklı görünür. Ağız epiteli bazal hücrelerinin bir devamı olarak kısa prizmatik hücrelerdir ve yine onlar gibi alt mezodermden bir bazal membranla ayrılırlar.

Derin hücreler oval ve sıkırlar. Mine organı taç dönemine doğru dış papillasına bakan yüzde konkavlaşırken, bu yüzde yer alan kenar hücreler uzarlar. Bu andan itibaren mine organının dış bükey olan dış yüzü 'dış mine epiteli'ne, dış papillasına bakan iç bükey yüz de 'iç mine epiteli'ne farklılaşmış bulunur. Organı çepeçevre saran bu her iki epitel tabakasının birleşme yeri servikal halka adını alır ve aktif bir hücre çoğalma bölgesidir.

Taç döneminin sonuna doğru iç hücreler birbirlerinden ayrılmaya başlar ve aralarında yalnızca bazı sitoplazmik temas noktaları kalır. Bu 'mine retikulumu' oluşumunun ilk belirtisidir. Önce çok ince ve gevşek olan bu doku çan dönemine doğru giderek gelişir, büyür. Retikulum hücreleri uzantılarının dokunma noktalarında desmosomlar belirir. Öte yandan bir süre iç mine epiteli ile mine retikulumu arasında bir hücre yoğunlaşması dikkati çeker. Çan dönemi sonuna doğru bu hücre duvarı kaybolur ve aktif mitoz alanı gibi düşünülebilir. Mine organında çan döneminin sonuna doğru başka bir hücre tabakası belirir. Buna "*stratum intermedium*" denir ve iki-üç hücre sıralı bir tabaka halinde iç mine epiteliyle mine pulpası arasında uzanır. Süt mine organları tam farklılaşmalarında (fötal yaşamın 4. ayı) aşağıdaki oluşumlar ayırt edilir:

- 1- Kübik veya kısa prizmatik hücreli dış mine epiteli
- 2- Mine organı hacmini dolduran seyrek hücreli mine retikulumu
- 3- İki-üç sıra yassı hücreli *stratum intermedium*
- 4- Ameloblastlara farklılaşarak mineyi yapacak olan prizmatik hücreli iç mine epiteli.

Dentin ve mine oluşumu mine organının bu farklılaşmasından hemen sonra ve süratle başlar. Mine organı büyümesi dişin kuron taslağı oluşunca durur. Sonra boyun halkada bu kez kök gelişimine dönük bir başka büyüme alanı belirir. Burada yalnız iç ve dış mine epitelleri iki sıralı bir epitel kılıf halinde büyür. Bu oluşum 'Hertwig epitel kök kılıfı' olarak tanımlanır. Bu kılıf, aynı mine organının kuron taslağını oluşturması gibi dişin kök kısmının şekil ve büyüklüğünü belirler. Bu kılıfın iç yüzündeki hücreler (iç mine uzantıları, ameloblastlar) artık mine yapamazlar, ancak dış papillası hücrelerini odontoblastlara indüklemeye potansiyellerini kaybetmemişlerdir. Epitel kılıfın dış yaprağı, gelişimde direkt bir rol oynamaz. Kılıfın iç yüzündeki epitel hücreleri karşısında yeni odontoblastların farklılaşmasıyla dentin oluşumu devam eder. Dentin tabakaları kök yüzeyinde çökelirken, epitel kılıf giderek parçalanır ve açık kalan çıplak dentin üzerine

sementi yaparlar. Dentin oluşumu, bununla beraber epitel kılıf parçalanması ve dentin üzerine sement çökmesi, tüm kök genetik şeklini alana kadar devam eder ve sonunda kök oluşumu tamamlanır. Sement oluşumuyla birlikte, çevre yapılanma alveol kemiği ile temas eder ve aralarındaki diş torbası periodontal membrana dönüşür. Periodontal membran içindeki kollajen lifler, demetler halinde bir uçlarıyla kemiğe diğer uçlarıyla semente tutunurlar ve periodontal dokuların oluşumu tamamlanmış olur (127, 230, 231).

Periodonsiyumun oluşumu sırasında belirli bir zamanda belirli bir faktörün ortamdaki varlığı ve davranışları, gerekli hücrel aktiviteyi yönlendiren spesifik faktörler, proteinler ve bunların işleyiş mekanizmaları, öngörülen rejeneratif modelin temelini oluşturmaktadır. Son yıllarda bu konu üzerinde yoğun olarak çalışılmış, periodonsiyumda farklı uyarılarla farklı hücre fonksiyonlarının ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (42,135,232). Buna göre, hücre fonksiyonlarını etkileyen uyarıcı faktörler, sistemik hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler gibi çözünebilir uyarılar ve ekstraselüler matriks elemanları gibi çözünmez uyarılar olarak ikiye ayrılır (131). Diş ve çevresine ait dokuların yukarıda açıklanan embriyolojik dönemdeki doğru gelişimi ve kusursuz fonksiyonu için hücreler ile çözünür / çözünmez uyarılar arasındaki uyarıcı etkileşimler anahtar rolünü üstlenirler (131). Benzer şekilde etkileşimler, doku rejenerasyonu için gerekli olan uygun hücre davranış ve fonksiyonları için de kritik bir önem taşırlar (127). Hücre aktivitelerini düzenlemek için gerekli bu etkileşimler, hücre yüzey reseptörleri ve uyarıcı faktörler aracılığıyla gerçekleşen hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki ilişkileri içerirler (127,232). Böylece, uyarıcı nitelik taşıyan moleküllerden herhangi bir tanesi dokular arasında yayılarak, oluşumla ilgili olaylar zincirini tetikleyebilir (127).

Embriyolojik dönemde gelişen olayları düzenlediği düşünülen molekül ve faktörler arasında, *Hertwig* epitel kını ile ilişkili epitelyal ürünler olan laminin, amelin, diğer mine ve mine benzeri ürünlerin kuron gelişiminde üstlendikleri fonksiyonların yanında, kök bölgesindeki mezenkimal veya diş folikül hücrelerinin uyarılmasında görev aldıkları, böylece periferik dentin, sement oluşumu ve dolayısıyla periodonsiyumun gelişiminde rol oynadıkları kabul edilmektedir (127, 219,220).

3.8. Regeneratif Periodontal Tedavide EMD'nin Yeri

Son yıllarda EMD periodontal rejenerasyonu indüklemesi sebebiyle dikkat çekmeye başlamış ve piyasada jel formunda ve Emdogain® adı ile kullanıma sunulmuştur. Taşınması için gerekli ajan olarak propilen glikol aljinat (PGA) kullanılmıştır (68,85). Asidik ortamda EMD'nin PGA içinde çözünerek, oldukça kıvamlı bir hal aldığı, nötral ortamda ve vücut sıcaklığında ise, bu kıvamlı halin azaldığı ve PGA'nın ortamdaki uzaklaşarak, EMD'nin açığa çıktığı belirtilmiştir. Periodontal cerrahi sırasında EMD uygulanmasından önce kök yüzeyinin detoksifikasyonu ve kollajen liflerin açığa çıkmasını sağlamak amacıyla, kök yüzeyi asit tatbiki ile demineralize edilmektedir (65, 121,162,173,178). Bu sebeple sitrik asit, tetrasiklin, fosforik asit ve etilendiamintetraasidikasit (EDTA) sıklıkla kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu amaçla kullanılmak üzere %24'lük EDTA materyalle birlikte kullanıma sunulmaktadır. EMD'nin periodontal cerrahi sırasında uygulanması ile mezenkimal hücrelerin yapışmasını uyaran çözünmez bir matriks oluşur ve mezenkimal hücreler rejenerasyonda görev alan büyüme faktörlerini üretirler (69,195,240). EMD'nin epitel üzerine baskılayıcı etkisi ile ağız epiteline ait hücrelerin yara bölgesine ulaşmaları engellenir (86). Böylece EMD'nin regeneratif periodontal tedavide kullanımı ile doğal büyüme ve gelişim süresindeki olaylar taklit edilerek rejenerasyon sağlanmış olur. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen histolojik bulgular, EMD ile tedavi sonucunda yeni alveol kemiği, periodontal ligament ve kollajen lifleri içeren yeni sement tabakasının oluştuğunu göstermiştir (85,86,92,139,202,204,206,249).

Literatüre bakıldığında, EMD'nin kronik periodontitisli hastaların tedavisinde ve kemik içi defektlerde kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma (62,89,90,92,110,139,164,206,238,247,252) olmasına karşın, agresif periodontitisli hastaların tedavisinde kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (24,242). İlgili literatürler incelendiğinde bu materyalin yer tutucu özelliğinin olmamasından dolayı flebin çökmesi ve defekt boşluğunun korunamamasının dokunun rejenerasyon kapasitesinin kısıtlanmasına yol açtığı ve bu nedenle özellikle son yıllarda, EMD'nin çeşitli greft materyalleriyle birlikte kombine olarak kullanımının gündeme geldiği görülmektedir (26,32,41,51,80,110,113,183,193,197,198,203,208,210,243,253).

3.9. Kombine Tedavi Yaklaşımları

Yukarıda da ifade edildiği gibi EMD'nin jel yapısı defekt içinde materyalin stabilizasyonunu zorlaştırmakta, retansiyon problemine yol açmakta ve defekt boşluğu yeterince materyal ile desteklenemediği için defekt içerisine flebin çökmesi gibi problemlerle karşılaşmaktadır. Bu problemler de iyileşmenin temel basamağı olan pıhtının defekt içinde korunmasına engel olmaktadır (41,139,183,193,243). Defekt içinde pıhtının korunması rejeneratif periodontal tedavinin başarısının temel basamağıdır. Operasyon sonrası yara iyileşmesi pek çok moleküler ve hücreyel olaylarla ilişkilidir (84,128). Operasyon bölgesine trombositlerin çökmesiyle oluşan fibrinden zengin pıhtı tabakası, dokuları geçici olarak korur. Bu aşamada trombosit degranülasyonu ile büyüme faktörleri ve sitokinler salınır ve hücre göçü için organik bir matriks oluşur. Bu büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı yara iyileşmesinin başlamasını sağlar. Bunu takiben iltihap hücreleri yara bölgesine göç ederler ve epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve anjiogenez görülür. (84,94)

Görüldüğü üzere rejeneratif periodontal tedavide iyileşmekte olan yara bölgesindeki pıhtının korunması ve stabilizasyonu ile bu bölgede yerleşecek olan hücrelerin yönlendirilmesi büyük öneme sahiptir.

Pıhtının korunmasının dışında, EMD'nin başka bir greft materyali ile kombine kullanımının sinerjistik etki yaratacağı da bildirilmiştir. Bu yaklaşıma göre, materyallerin kombine kullanımı ile defekt bölgesinde iki farklı yara iyileşmesi olacak; EMD kök yüzeyinde osteomimetik olarak iş görürken kullanılan kemik greft materyali osteoindüktif/osteokondüktif özelliği ile iyileşmeye katkıda bulunacaktır (139,243,253).

Bu faktörler göz önüne alındığında hem EMD'nin rejeneratif etkinliğini arttırmak hem de materyalin tek başına kullanımının negatif etkilerini en aza indirmek amacıyla materyalin başka bir kemik grefti ile kombine kullanımı gündeme gelmiş ve materyal otojen kemik grefti (OKG), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA), dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreft (DKKA), sığır kaynaklı kemik greft materyali (SKKG), biyoaktif cam esaslı greft materyali (BC), β - tricalcium fosfat esaslı greft materyalleri ile kombine olarak kullanılmıştır (26,32,41,51,80,110,113,183,193,197,198,203,208,210,243,253).

3.9.1. EMD ve OKG Kombinasyonu

OKG, osteogenezise neden olması, immunolojik reaksiyon göstermemesi, enflamasyona yol açmaması, hastalık taşıma riskinin olmaması, kemik partiküllerinin çevresinde hızlı damarlanma olması ve potansiyel büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını indüklemesi gibi pek çok neden dolayısıyla *gold* standart olarak kabul edilmektedirler (36,50,132,194). Ağız dışı OKG iliak kemikten elde edilirken, ağız içi OKG, dişsiz alveolar bölgeler, tuber bölgesi, 8-12 haftalık çekim boşlukları, kemik ekzositozlarından elde edilmektedir (36,50,132). Mevcut kemik greft materyalleri içerisinde osteojenik potansiyeli en yüksek kemik grefti olarak tanımlanması sebebiyle rejeneratif periodontal tedavide yaygın bir kullanım alanı kazanmıştır (180, 52,53).

Cochran ve ark. (41) EMD+OKG kombinasyonunun etkinliğini *in vitro* olarak değerlendirdikleri çalışmalarında 5 adet dişi *baboon*'un alt çenesinde ligatür teli kullanarak 1, 2, 4 ve 6 mm derinliğinde 1 duvarlı defektler oluşturmuşlardır. İkinci ayda ligatür teli çıkarıldıktan sonra dişlerin kök yüzeyleri düzleştirilerek defektlerin tabanlarının kuralinde çentik oluşturulmuştur. Çenenin bir tarafına EDTA ve EMD uygulamasını takiben aynı taraftan elde edilen OKG defektlerin içerisine yerleştirilirken, kontrol grubuna EDTA uygulandıktan sonra sadece diş ve kök yüzeyi temizliği işlemleri yapılmıştır. Hayvanlar 5 ay sonra sakrifiye edilmiştir. Histolojik değerlendirmelerde yeni sement, *Sharpey* fibrilleri içeren periodontal ligament ve yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Beş aylık iyileşme dönemi sonunda OKG parçalarının defekt bölgelerinde seçilebilir olduğu belirtilmiştir. Dört-altı mm arası derinliğe sahip kemik defektlerinde yatay kemik dolumu saptanmıştır. Yeni sement kalınlığı ise, 1-2 mm'lik defektler değerlendirildiğinde, test grubunda 3.88 mm, kontrol grubunda 2.03 mm olarak bildirilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Dört-altı mm derinliğindeki defektlerde ise yeni sement kalınlığı test ve kontrol gruplarında sırasıyla 2.78 mm ve 2.57 mm'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer bir parametre olan yeni oluşan kemik yüksekliği değerlendirildiğinde ise 1-2 mm ve 4-6 mm defektlerde test ve kontrol grubunda değerler sırasıyla 4.00 mm, 2,22 mm ve 3.24 mm, 2.71 mm olarak saptanmıştır. Bu fark 1-2 mm'lik defektlerde istatistiksel olarak anlamlı iken, 4-6 mm defektlerde istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuç olarak, EMD + OKG kombine uygulamasının 1-2 mm genişliğe sahip ince defektlerde herhangi bir ekzojen büyüme faktörü veya bariyer

membran olmaksızın klinik ve histolojik olarak çok başarılı rejeneratif iyileşme ile, geniş ve derin defektler olarak tanımlanabilen 4-6 mm defektlerde ise kabul edilebilir rejeneratif iyileşme ile sonuçlandırıldığı rapor edilmiştir.

Leung ve Jin'in (114) yayınladıkları olgu sunumunda EMD+OKG kombinasyonunun kemik içi ve furkasyon defektlerinin tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini belirtmişler ve bu iki materyalin kombinasyonu ile yapılacak olan çalışmalar için elde ettikleri sonuçların umut verici olduğunu söylemişlerdir.

Froum ve ark. (60) 46 yaşında sistemik olarak sağlıklı, kronik periodontitisli, sigara içmeyen bir hastanın kemik içi defektlerinin tedavisinde EMD+OKG kombinasyonunu kullanmışlardır. Defektlere ait başlangıç SCD sırasıyla kanin ve lateral diş için 10 mm ve 8 mm olarak ölçülmüştür. Operasyon sırasında ölçülen kemik içi defekt derinliği ise sırasıyla 6 mm ve 5 mm olarak tespit edilmiştir. Hastaya 1 yıl sonra *re-entry* yapılmıştır ve kanin ve lateral diş için sırasıyla 5mm ve 4 mm kemik kazancı bulunmuş, bulgu radyografik kemik dolumu ile desteklenmiştir.

Trombelli ve ark. (237) bir dizi hastada derin kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde EMD+OKG kombinasyonu ile suprakrestal yumuşak doku koruma tekniğinin klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya yaşları 30 ile 65 arasında değişen toplam 13 hastanın 15 derin, 1 ve 2 duvarlı defektleri dahil edilmiştir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan hemen önce ve 6 ay sonra yapılmıştır. Başlangıç SCD 9.4 ± 1.8 mm iken operasyon sonrası bu derinlik 4.7 ± 1.2 mm'ye azalmıştır. Elde edilen klinik ataşman kazancı ise 4.3 ± 1.4 mm'dir. Derin kemik içi defektlerin tedavisinde suprakrestal yumuşak doku koruma tekniği ile birlikte EMD+OKG uygulaması, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçların EMD+OKG kullanımını desteklediğini ifade etmişlerdir.

Otojen kemik greftleri her ne kadar *gold* standart olarak kabul edilse de, daha büyük ve ikinci bir operasyon bölgesi gereksimimine neden olmaları, verici bölgelerin kısıtlılığının fazla miktarda greft materyaline ihtiyaç duyulan durumlarda problem oluşturması, vakalarda ankiloz ve kök rezorbsiyonun gözlenmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır (52,53,189).

3.9.2. EMD ve DDKKA veya DKKA Kombinasyonu

DDKKA ve DKKA kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılan diğer kemik greft materyalleridir. DDKKA konak mezenkimal hücrelerinin osteoblastlara değişimini indükler (87). Urist ve ark. (29) yaptıkları çalışmalarda demineralizasyon, dondurma ve kurutma işlemlerinin kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini arttırdığını belirtmişlerdir. Demineralizasyon için kullanılan hidroklorik asit, kemik matriksinde yer alan kemik indüksiyonu potansiyeline sahip proteinlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu proteinler ‘kemik morfogenetik proteinleridir’ ve asit polipeptidlerden oluşurlar (186), mezenkimal hücrelerin migrasyonunda, bağlantısında ve yeni kemik oluşturmasında önemli görev alırlar (196,215). Belirtilen nedenlerden dolayı, DDKKA'nın DKKA'ya göre osteoindüktif etkisi daha fazladır. DKKA'nın ise osteokondüktif olduğu ve yeni kemik oluşumu için iskelet oluşturduğu belirtilmektedir (74).

DDKKA'nın EMD ile kombine kullanımını araştıran ilk çalışma Boyan ve ark. (26) tarafından yapılmış, 4 erkek fare üzerinde farelerin bacak kasına bilateral şekilde EMD ve DDKKA yerleştirilerek materyallerin rejeneratif potansiyeli histolojik olarak değerlendirilmiştir. Materyaller sırasıyla şu şekilde implante edilmiştir: 2 mg EMD, 4 mg EMD, inaktif insan DDKKA, inaktif insan DDKKA+ 2 mg EMD, inaktif insan + 4 mg EMD, aktif insan DDKKA, aktif insan DDKKA+ 2 mg EMD ve aktif insan DDKKA+ 4 mg EMD. Kemik iliği çevresinde bir veya daha fazla kemik benzeri doku gösteren preparatlar aktif olarak sınıflanırken, kemik benzeri doku yerine bağ dokusu oluşumu gösterenler inaktif olarak belirtilmiştir. İmplantlar 56 gün sonunda çıkarılmış ve yeni kemik, kortikal kemik, kemik iliği ve kalan DDKKA histolojik olarak incelenmiştir. 2 mg EMD, 4 mg EMD, inaktif insan DDKKA, inaktif insan DDKKA+2 mg EMD, inaktif insan DDKKA+4 mg EMD yeni kemik oluşumunu uyarmazken, aktif insan DDKKA ve aktif insan DDKKA+2 mg EMD benzer oranlarda yeni kemik oluşumunu uyarmışlardır. Aktif DDKKA ve 4 mg EMD uygulanan grupta ise kemik indüksiyonu, yeni kemik alanları ve kortikal kemik oluşumu görülmüştür. Kalan DDKKA miktarı da bu grupta daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, EMD'nin osteokondüktif değil osteogenezi uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve belli eşik konsantrasyonlarında osteoindüktif etki gösterdiği bildirilmiştir. EMD'nin

osteogenezi uyarıcı etkisi nedeniyle, DDKKA ile birlikte kullanımı sonucu greft materyalinin osteoindüktif etkisini arttırdığı söylenmiştir.

Boyan ve ark. çalışması temel alınarak yapılan bir başka çalışmada kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+DDKKA ve EMD+DKKA kullanımının klinik etkinliği değerlendirilmiştir (183). Araştırmacılar 1, 2 ve 1-2 duvarlı kemik içi defekte sahip 22 kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırarak EMD+DDKKA ve EMD+DKKA uygulamışlardır. Altıncı ayda yapılan klinik ölçümlerde EMD+DDKKA ve EMD+DKKA gruplarında sırasıyla 5.5 mm ve 5.8 mm SCD azalma, 4.5 mm ile 5.3 mm klinik ataşman kazancı tespit etmişlerdir. Araştırmacılar çalışmanın vaka sayısı açısından sınırlı olduğunu söylemekle birlikte EMD'nin DDKKA ve DKKA ile kombine kullanımının klinik olarak başarılı olduğunu ifade ederek DKKA grubundaki ataşman kazancının DDKKA grubundan daha fazla olmasına dikkat çekmişlerdir.

Daha sonra Gurinsky ve ark. (80) EMD'nin tek başına ve DDKKA kombinasyonu ile kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini incelemişlerdir. Araştırmada yaşları 19 ile 76 arasında değişen 40 hastada 67 adet kemik içi defekt (defekt derinliği ≥ 3 mm) tek başına EMD ve EMD+DDKKA ile tedavi edilmiştir. Araştırmacılar tek başına EMD ve EMD+DDKKA uygulanan gruplarda SCD azalmasını, ataşman kazancını ve kemik dolumunu sırasıyla 4.0 ± 0.3 mm ve 3.6 ± 0.2 mm, 3.2 ± 0.3 mm ve 3.0 ± 0.3 mm, 2.6 ± 0.4 mm (%55.3) ve 3.7 ± 0.2 mm (%74.9) bulmuşlardır. İki tedavi grubu arasında incelenen klinik parametreler açısından, kemik dolumu hariç, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. EMD+DDKKA kombinasyonunun tek başına EMD grubuna göre daha fazla kemik dolumu ile sonuçlandığını ifade etmişlerdir.

Literatürde sınırlı sayıda bulunan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, EMD'nin DDKKA ve DKKA ile beraber kullanılmasının sert doku oluşumuna katkıda bulunduğu söylenebilir. Konu ile ilgili kesin bir yargıya varabilmek için hasta sayısının artırıldığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.9.3. EMD ve SKKG Kombinasyonu

SKKG güvenilirliği kanıtlanmış bir kemik greft materyalidir. Sığır kemiğinin doğal yapısının korunarak proteininin çıkartılması ile elde edilmektedir (77). Ticari olarak *Bio-Oss* ve *Ossident* adı altında bulunan SKKG'nin doğal yapısı, fiziksel ve kimyasal olarak insan kemiğinin mineralize matriks kısmına benzer özellik göstermektedir.

Kristallerin boyutları ortalama $400 \times 100 \text{ \AA}$ dur ve kortikal granül ve bloklardan oluşur. SKKG organik komponentlerinin ayrıştırılabilmesi için, düşük ısı (300°C) kimyasal ayrıştırma işlemine tabi tutulur (77). SKKG çok iyi osteokondüktif özelliklere sahip olduğu gibi kemik ile bağlantısı da kuvvetlidir (13,35,140). Rezorbsiyonu osteoklastik aktivite ile yavaş yavaş meydana gelir (13). Rejeneratif periodontal tedavide gerek tek başına (97,182) gerekse membranlarla kombine (33,35,36,122) olarak kullanıldığında başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. Son yıllarda, SKKG EMD ile kombine edilerek, kombinasyon sonucu oluşacağı düşünülen sinerjizmadan faydalanılmaya çalışılmıştır.

Camargo ve ark. (32) kemik içi defekt derinliği $\geq 6 \text{ mm}$ olan 48 açısal kemik içi defekt *split-mouth* bir araştırma dizaynı ile tedavi etmişlerdir. Test grubunu EMD+SKKG kombinasyonu oluştururken kontrol grubunu klasik flep operasyonu oluşturmuştur. Çalışmada, 2 duvarlı 17, 3 duvarlı 7 açısal kemik içi defekt EMD+SKKG ile, 2 duvarlı 18, 3 duvarlı 6 açısal kemik içi defekt ise klasik flep operasyonu ile tedavi edilmiştir. Altı ay sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede, EMD+SKKG grubunda ve klasik flep operasyonunda SCD azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumunun sırasıyla $3.82\text{-}3.99 \text{ mm}$ ve $1.54\text{-}1.64 \text{ mm}$, $3.41\text{-}3.48 \text{ mm}$ ve $1.42\text{-}1.44 \text{ mm}$, $3.71\text{-}3.93 \text{ mm}$, $1.04\text{-}1.08 \text{ mm}$ arasında olduğu bildirilmiştir. Araştırma sonuçlarının rejeneratif periodontal tedavide önemli bir yer işgal eden kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+SKKG kombinasyonunun kullanımını desteklediğini ifade etmişlerdir.

Scheyer ve ark. (193) 17 kronik periodontitisli hastada yaptıkları kontrollü, kör, *split-mouth* çalışmada, 2-3 duvarlı ve kemik içi defekt derinliği $\geq 5 \text{ mm}$ olan defektlerin tedavisinde tek başına SKKG ve EMD+SKKG kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Altıncı ayda yapılan klinik ölçümlerde tek başına SKKG ve EMD+SKKG gruplarında sırasıyla $3.9 \pm 1.3 \text{ mm}$ ve $4.2 \pm 1.1 \text{ mm}$ SCD azalma, $3.7 \pm 1.15 \text{ mm}$ ve $3.8 \pm 0.9 \text{ mm}$ ataşman kazancı, $3.0 \pm 1.2 \text{ mm}$ (%67) ve $3.2 \pm 1.4 \text{ mm}$ (%63.3) kemik dolumu tespit edilmiştir. Araştırmacılar her iki tedavi yönteminin de kemik içi defektlerin tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini ve tedavi yöntemlerinin birbirlerine üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir.

Sculean ve ark. (203) 24 kronik periodontitisli hastada yaptıkları kontrollü, paralel çalışmada, SCD $\geq 6 \text{ mm}$ ve radyografik kemik içi defekt derinliği $\geq 4 \text{ mm}$ olan

defektlerin tedavisinde tek başına SKKG ve EMD+SKKG kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bir yıl sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede, EMD+SKKG grubunda SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 5.7 ± 1.5 mm ve 4.7 ± 1.9 mm bulunurken, bu değerler tek başına SKKG uygulanan grupta 6.5 ± 2.0 mm ve 4.9 ± 2.1 mm olarak elde edilmiştir. Araştırmanın sonunda her iki tedavi grubunda da başlangıca göre incelenen klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptanmıştır, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu başarılı klinik sonuçların histolojik çalışmalarla da desteklenmesi gerektiğini ifade ederek aynı materyalleri ileri kemik içi defektlerin tedavisinde kullanarak materyallerin histolojik potansiyellerini araştırmışlardır. Histolojik inceleme sonucu hem EMD+SKKG kombinasyonu ile hem de tek başına SKKG kullanımı ile bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik elde edildiği görülmüştür (208).

Lekovic ve ark. (113) SCD ≥ 6 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD ve EMD+SKKG kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sistemik olarak sağlıklı 21 kronik periodontitis hastası üzerinde *split-mouth* olarak gerçekleştirilen çalışmada, 2 duvarlı 15 ve 3 duvarlı 6 defekte tek başına EMD uygulanırken, 2 duvarlı 14 ve 3 duvarlı 7 defekte EMD+SKKG uygulanmıştır. Altı ay sonra yapılan klinik ölçümlerde kombine tedavi uygulanan grupta SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 3.43 ± 1.32 mm ve 3.13 ± 1.41 mm bulunurken, bu değerler tek başına EMD uygulanan grupta 1.91 ± 1.42 mm ve 1.72 ± 1.33 mm olarak elde edilmiştir. Araştırmacılar, SSKG'nin EMD ile birlikte kullanımının daha fazla cep derinliği azalması, ataşman ve kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir.

Diğer bir çalışmada Velasquez-Plata ve ark. (243) SCD ≥ 5 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD ve EMD+SKKG kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmaya en az iki kemik içi defekte sahip 16 kronik periodontitisli hasta dahil edilmiş ve çalışma *split-mouth* olarak dizayn edilmiştir. Operasyon bölgelerine 6-8 ay sonrasında *reentry* işlemi yapılmıştır. SCD azalması ve ataşman kazancı EMD ve EMD+SKKG gruplarında sırasıyla 3.8 ± 1.2 mm ve 2.9 ± 0.9 mm, 4.0 ± 0.8 mm ve 3.4 ± 0.9 mm olarak bulunmuştur. SCD'nde azalma, ataşman kazancı, kret rezorpsiyonu, % kemik dolumu ve % defekt rezolüsyonu açısından grup içi değişim anlamlı iken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. İncelenen parametreler açısından her iki grupta da klinik olarak anlamlı bir iyileşme olduğu belirtilmiş, her iki grup kıyaslandığında dişeti çekilmesi miktarı ve kemik dolumu açısından EMD + SKKG uygulanan grubun daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. EMD uygulanan grupta görülen dişeti çekilmesi miktarındaki artış EMD'in akıcı yapısından dolayı meydana geldiği düşünülen flep çöküntüsüne bağlanmıştır.

Zucchelli ve ark. (253) ataşman kaybı > 6 mm ve radyografik kemik içi komponent > 3 mm olan 60 periodontal kemik içi defekti çalışmalarına dahil ederek test grubuna papil koruyuculu ensizyonu takiben EMD+SKKG uygularken, kontrol grubuna aynı ensizyonu takiben tek başına EMD uygulamışlardır. Birinci yılda yapılan klinik değerlendirmede her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir klinik iyileşme görülmüştür. Test ve kontrol gruplarında SCD azalması, ataşman kazancı, kemik kazancı ve dişeti çekilme miktarı sırasıyla 6.2 mm ve 5.8 mm, 5.8 mm ve 4.9 mm, 5.3 mm ve 4.3 mm, 0.4 mm ve 0.9 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar periodontal kemik içi defektlerde EMD'in başka bir greft materyaliyle kombinasyonun klinik etkiyi arttırdığını belirtmişlerdir.

Tüm bu literatürler değerlendirildiğinde, EMD+SKKG kombinasyonu ile yapılan rejeneratif tedavilerin klinik ve radyografik olarak başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu başarılı sonuçlar araştırmacıları konu ile ilişkili yeni çalışmalar için teşvik etmektedir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada SKKG'nın yavaş rezorbe olması (208) ve materyalin defekt içerisinde ne kadar süre kaldığının tam anlamıyla tespit edilememesi nedeniyle tümüyle kısa sürede rezorbe olan ve kemik ile bütünleşen bir materyal olarak tanımlanan β trikalsiyum fosfat ile EMD'nin kombine edilmesi düşünülmüştür. Döri ve ark. (51) 24 şiddetli periodontitise sahip hastada SCD ≥ 6 mm ve radyografik kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde EMD+SKKG ve EMD+ β trikalsiyum fosfat kombinasyonlarının klinik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bir yıl sonunda yapılan klinik değerlendirmede, EMD+SKKG ve EMD+ β trikalsiyum fosfat gruplarında sırasıyla 4.8 ± 0.9 mm ve 4.6 ± 0.8 mm SCD azalması, 4.3 ± 0.8 mm ve 4.1 ± 0.8 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir ve değişimler başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit

edilmemiştir. Araştırmacılar meydana gelen iyileşmenin histolojik olarak incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir.

3.9.4. EMD ve BC Kombinasyonu

EMD ile kombine edilen greft materyallerinden bir diğeri de BC'dır. Materyalin kök ve partikül formu gibi çeşitli formları vardır. Dental amaçlı kullanım ilk olarak kök formundaki tipi ile gerçekleştirilmiştir. Takip eden yıllarda partiküllü formu dental uygulamalarda daha yaygın kullanım alanı kazanmıştır (214). Piyasada farklı ticari isimlerde yer alan bir çok partiküllü BC greft materyallerinden biri olan Perioglass'ın partikül büyüklüğü 90 ile 710 µm arasında değişmektedir. BC sodyum ve kalsiyum tuzları ile, fosfatlar ve silikon dioksitten oluşmaktadır. Yapısında ağırlık oranına göre %45 silikon dioksit, %24.5 sodyum oksit ve %6 fosfor pentaoksit ihtiva etmektedir. BC'nin dokuya bağlanmasındaki en temel faktör vücut sıvısının varlığıdır. Kemikğin bağlanacağı hidroksi apatit tabakasının oluşumunda bir seri kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesi gerekmektedir. Vücut sıvıları ile temasın ardından 3 önemli olay gelişir; süzülme, erime ve yoğunlaşma. Süzülme reaksiyonu ile bir iyon alış verişi gerçekleşmektedir. Sodyum cam içerisinden süzülür ve sıvıdan gelen protonlarla yer değiştirir. Bu reaksiyon sırasında ortamın pH'nın asitten nötrale ve hatta hafif bazike doğru değişmesi önemlidir. Süzülme reaksiyonunun ardından hidroksil gruplarının silikon – oksijen bağlarını parçalaması ile silika cam yumağı eriyerek ortama *silicic* asit yayılır. Ortamda bulunan sıvıya *silicic* asit yayılması ile cam yüzeyinde silanol grupları hidrate olmuş bir tabaka oluştururlar. Silanol grupları yoğunlaşarak yeniden yapılanırlar ve silika jel tabakayı oluştururlar. Silika jel geniş bir yüzeye sahiptir ve negatif yüklüdür. Bu jel kalsiyum fosfat tabakasının oluşmasında çekirdek görevi üstlenir. Silika jel üzerinde yoğunlaşan kalsiyum fosfat ilk önceleri şekilsiz iken ortamdaki karbonat iyonlarını kullanarak kristalize olur hidroksikarbonat apatit yapısına dönüşür. Bunun üzerine bölgedeki kollajen, kondroitin sulfat ve glikozaminoglikanlar biyoaktif olarak bağlanırlar. Osteoblastlar hidroksikarbonat apatit tabakası tarafından çekilir ve organik matriks salgılayarak mineralizasyonu başlatırlar. Sonunda oluşan cam-silika, jel-hidroksikarbonat apatit-kemikten oluşan çok katlı güçlü bir yapı ortaya çıkar (214).

Yüksek reaksiyon düzeyine sahip olmasına bağlı olarak Perioglass'ın uygulanmasını takiben operasyon bölgesinde osteojenik hücrelerin greft partikülleri ile kolonizasyonu

sonucu defekt içinde kemik üretimi gerçekleşebilmektedir (245). Bu olay osteokondüksiyonla oluşan kemik ile desteklenmektedir. Bu iki olayın birleşmesi “*osteoproduction*” olarak adlandırılır. Perioglass’ın implantasyonunun ardından fibroblastların ürettiği kollajen, greft partikül yüzeyine tutunur ve materyal yumuşak dokuda hareketsiz hale gelir. Bu da periodonsiyumun transseptal bağlantısını oluşturur ve epitel ancak bu seviyeye kadar uzanabilir. Bu gözlemler Perioglass greft materyalinin hem epitel üzerine doğrudan hem de epitelin apikalinde bulunan kollajen fibrillerin hızla gelişip ataşman oluşturmaya yardımcı olmasıyla dolaylı etkisini göstermektedir.

BC materyalinin hemostatik özelliği, osteokondüktif bir materyal olması ve epitel göçünü önlemede bariyer olarak görev görmesi (57,61,93,120,251) gibi olumlu özellikleri materyalin EMD ile kombine kullanımını gündeme getirmiştir. BC EMD ile kombine edilerek üretici firma tarafından Emdogain TS ticari adı altında kullanıma sunulmuştur.

Sculean ve ark. (198) 28 kronik periodontitis hastasında (15 kadın ve 13 erkek) $SCD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına BC ve EMD+BC kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birinci yılda yapılan klinik değerlendirmede BC ve EMD+BC gruplarında sırasıyla 4.22 ± 0.66 mm ve 4.15 ± 0.41 mm SCD azalması, 3.07 ± 1.1 mm ve 3.22 ± 0.51 mm ataşman kazancı ve 1.28 ± 1.11 ve 1 ± 0.8 mm dişeti çekilmesi saptanmıştır. Gruplar arasında incelenen klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yine Sculean ve ark. (197) 30 kronik periodontitis hastasında (16 kadın ve 14 erkek) $SCD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD ve EMD+BC kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birinci yılda yapılan klinik değerlendirmede EMD ve EMD+BC gruplarında sırasıyla 4.5 ± 2.0 mm ve 4.2 ± 1.4 mm SCD azalması, 3.9 ± 1.8 mm ve 3.2 ± 1.7 mm ataşman kazancı ve 0.9 ± 0.7 ve 1.1 ± 0.8 mm dişeti çekilmesi saptanmıştır. Gruplar arasında incelenen klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar materyallerin kullanımı sonrası oluşan periodontal rejenerasyonun gerçek periodontal rejenerasyon olup olmadığının sorgulanması için histolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Bu sorgulamadan yola çıkarak Sculean ve ark. (210) tek başına BC ve EMD+BC kombinasyonunu rastgele olarak çekimi planlanan 1-2 ve 3 duvarlı 6 kemik içi defekte uygulayarak klinik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Altıncı ayın sonunda yapılan klinik değerlendirmede EMD+BC grubunda 3.6 mm, BC grubunda ise 3 mm klinik ataşman kazancı saptanmıştır. Histolojik iyileşme ise gruplar arasında farklılık göstermektedir. EMD + BC grubundaki iyileşme çoğunlukla periodontal rejenerasyonda istenilen yeni sement, kollajen lifler ve periodontal ligament oluşumu ile sonuçlanırken, tek başına BC grubundaki iyileşme greft materyalinin çevresine epitel ve bağ dokusu göçü ile sonuçlanmıştır. Tek başına BC kullanımının defekt içine epitel göçünü engellemediği, kök yüzeyinde yeni sement oluşumuna etki etmediği ve bu nedenlerle periodontal rejenerasyonda yetersiz kaldığı, ancak EMD ile birlikte kullanıldığında periodontal rejenerasyon elde edildiği ifade edilmiştir.

Bu konu ile ilgili son çalışma Kuru ve ark (110) tarafından EMD ve EMD+BC'nin klinik ve radyografik etkinliğini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya SCD ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlere sahip 23 kronik periodontitis hastası dahil edilmiştir. Sekizinci ayda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede, EMD ve EMD+BC gruplarında sırasıyla, 5.03 ± 0.89 mm ve 5.73 ± 0.80 mm SCD azalması, 4.06 ± 1.06 mm ve 5.17 ± 0.85 mm ataşman kazancı, 0.97 ± 0.24 mm ve 0.56 ± 0.18 mm dişeti çekilmesi ve 2.15 ± 0.42 mm ve 2.76 ± 0.69 mm radyografik kemik kazancı saptanmıştır. Araştırmacılar her iki tedavi grubunun da klinik ve radyografik olarak başarılı iyileşme ile sonuçlandığını ancak EMD+BC kombinasyonunun iyileşmenin etkisini arttırdığını belirtmişlerdir.

3.10. Sigara ve Rejeneratif Periodontal Tedavi

Periodontal rejenerasyon bakteriyel kontaminasyon, yara iyileşmesi, defekt bölgesine ait özellikler ve cerrahi teknik gibi çok sayıda faktörden etkilenir. Sigara da özellikle yara iyileşmesi ve bakteriyel kontaminasyon üzerinde rol oynayan kritik faktörlerden biri olarak rapor edilmiştir (152,154,217,235).

Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi sonuçları üzerindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, yapılan *in vitro* çalışmalarda sigaranın içeriğindeki maddelerin periodontal ligament hücrelerinin kemotaksisini, proliferasyonunu engelleyerek ataşman mekanizmasında rol oynadığı ve periodontal patojenlerin

toksinlerinin etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (38,71,187). Ayrıca periferik kan akımının nikotinin vazokonstriktif etkisi sebebiyle azalmasının ve karbonmonoksitin yara iyileşmesinde önemli rolü olan oksijen taşınmasını ve metabolizmayı negatif yönde etkilemesinin de rolü olabileceği speküle edilmiştir (217). Sigaranın kemik hücre metabolizması üzerinde de toksik etkileri olduğu belirtilmiştir (95). Nikotinin periodontal dokular tarafından kolayca emilmesi ve sigara içen bireylerin kök yüzeylerinde nikotinin tespit edilmesi, bu maddenin fibroblast ataşmanını değiştirdiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca nikotin kollajenaz üretimini artırırken kollajen üretimini de azaltmaktadır (175,228,233). Görüldüğü gibi sigara özellikle yara iyileşmesi süreci üzerindeki etkileri nedeni ile farklı periodontal tedavi yöntemlerinin klinik ve radyografik sonuçlarını negatif etkileyebilir. Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkileri kısıtlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan biri Tonetti ve ark. (235) tarafından 1995 yılında gerçekleştirilmiş, çalışmada 20 sigara içen, 31 sigara içmeyen toplam 51 hastanın kemik içi defekt derinliği ≥ 6 mm olan 71 kemik içi defekti, YDR tekniği ile tedavi edilmiş ve sigaranın YDR tekniği üzerindeki etkileri klinik parametreler değerlendirilerek incelenmiştir. YDR uygulamasında teflon membran kullanılmıştır. Klinik değerlendirme, operasyondan önce, membranın çıkarıldığı 2. cerrahi dönemde ve operasyondan 1 yıl sonra yapılmıştır. Birinci yılda yapılan değerlendirmede, her iki tedavi grubunda da oral hijyenin iyi olduğu gözlenmesine rağmen sigara içen grupta plak indeks değerleri daha yüksek olarak ölçülmüştür. Membranın çıkarıldığı 4 ile 6. haftalar arasında, her iki grupta da klinik parametrelerin benzer iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Birinci yılın sonunda sigara içen ve içmeyen gruplarda klinik ataşman kazancı sırasıyla 2.1 ± 1.2 mm ve 5.2 ± 1.9 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar sigara kullanımının YDR tedavisi sonucunda elde edilen ataşman kazancı için risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir.

Leupke ve ark. (115) sigara içen ve içmeyen 14 hastanın (8 erkek, 6 bayan) molar dişlerindeki sınıf iki furkasyon defektlerinin tedavisinde tek başına rezorbe olan membranlar ile rezorbe olan membran+DDKKA kombinasyonunun rejeneratif periodontal tedavideki etkinliğini araştırmışlardır. Klinik parametreler operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. ayda re-entry sırasında ölçülmüştür. Altıncı ayda yapılan ölçümlerde SCD azalması ve ataşman kazancı tek başına rezorbe olan membran ve rezorbe olan membran+DDKKA kullanılan gruplarda sırasıyla 1.37 ± 0.95 mm ve

1.37±0.83 mm, 1.97±0.93 mm ve 1.83±1.36 mm olarak bulunmuştur. Bu değerler sigara içen grupta sırasıyla, 1.13±0.85 mm ve 1.44±0.96 mm; içmeyen grupta ise 2.29±0.73 mm ve 1.79±1.31 mm olarak tespit edilmiştir. Her iki tedavi yönteminde de sigara içmeyen grupta SCD azalması ve vertikal ataşman kazancı daha fazla olarak saptanmıştır. Rezorbe olan membran+DDKK kombinasyonunda SCD azalması tek başına membran grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlıdır. Çalışmalarının sonunda sınıf iki furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisinde sigaranın negatif olarak sonuçları etkileyen bir faktör olabileceğini ifade etmişlerdir.

Ehmke ve ark. (55) SCD \geq 4 mm en az 1 kemik içi defekte sahip 30 kronik periodontitis hastasında polilaktik asit membranlar ile YDR tekniğini uygulamışlardır. Mikrobiyal kolonizasyon, defekt morfolojisi, membran ekspozisyonu ve hastaların sigara alışkanlığı ile çalışmada incelenen esas parametre olan kemik dolumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kemik dolum miktarı sigara içmeyen ve içenlerde sırasıyla 2.2±1.1 mm ve 0.2±1.0 mm olarak saptanmıştır. Sigaranın kemik dolumunu etkilediği ve aradaki negatif ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Diğer parametrelerden sadece inatçı *P. gingivalis*'in tedavi sonucu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir negatif etkisi bulunduğu saptanmıştır. Sigara YDR tekniğinin başarısına etki eden bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Machtei ve ark. (125) 38 kronik periodontitisli sigara içen ve sınıf iki furkasyon defektine sahip hastada YDR ve YDR+lokal antibiyotik kombinasyonunun klinik etkinliğini araştırmışlardır. Klinik değerlendirmeler operasyondan önce, 6. ay, 9. ay ve 1. yılda yapılmıştır. Birinci yılın sonunda her iki tedavi grubu arasında SCD azalması ve horizontal ataşman kazancı açısından fark bulunmamıştır. YDR ve YDR+lokal antibiyotik kombinasyonu uygulaması sonrası SCD azalması ve horizontal ataşman kazancı sırasıyla 3.18 mm ve 3.68 mm, ve 3.91 mm ve 4.50 mm olarak saptanmıştır. Vertikal ataşman kazancı YDR+lokal antibiyotik grubunda daha fazla olarak tespit edilmiştir. YDR grubunda bu değer 4.73 mm iken YDR+lokal antibiyotik grubunda aynı değer 5.40 mm olarak saptanmıştır. Çalışmacılar, YDR'ye ilave lokal antibiyotik uygulamasının sigaranın rejeneratif periodontal tedavinin iyileşme dönemindeki negatif etkilerini az da olsa minimize edebileceğini ve daha olumlu sonuçlara ulaşılabilceğini vurgulamışlardır.

Stavropoulos ve ark.(224) SCD ≥ 7 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan 32 kronik periodontitisli sigara içen ve içmeyen hastanın kemik içi defektlerini polilaktik asit/sitrik asit ester kopolimer rezorbe olan membran kullanarak tedavi etmişlerdir. Klinik parametreler operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. yılda ölçülmüştür. Birinci yılda yapılan ölçümlerde sigara içen kişilerde SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 4.5 ± 0.7 mm ve 3.2 ± 1.4 mm olarak bulunmuştur. Bu değerler sigara içmeyen grupta ise 5.5 ± 0.7 mm ve 4.3 ± 1.3 mm olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, sigaranın kemik içi defektlerin YDR ile tedavisini negatif etkilediğini belirtmişlerdir.

Heden ve ark (89). radyografik defekt derinliği ≥ 3 mm olan sigara içen ve içmeyen 61 hastanın 72 kemik içi defektini tek başına EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. Klinik parametreler operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. yılda ölçülmüştür. Birinci yılda yapılan ölçümlerde sigara içen kişilerde SCD azalması, ataşman kazancı ve radyografik kemik dolumu, sigara içen grupta sırasıyla, 4.1 mm, 3.8 mm ve 2.6 mm sigara içmeyen grupta ise aynı parametreler 5 mm, 4.1 mm ve 3.3 mm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, sigaranın rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediğini ifade etmişlerdir.

Parodi ve ark (155).defekt derinliği <9 mm ve ≥ 9 mm olan 7 sigara içen 14 sigara içmeyen 21 hastaya EMD uygulamışlardır Klinik ve histolojik değerlendirmelerin 1. yılda yapıldığı çalışmada, sigara içen hastalarda 3.5 mm ataşman kazancı bulunmuş olup bu değer sigara içmeyenlerde 3.3 mm olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar sigara içen ve içmeyen hastaların kemik içi defektlerinin EMD ile tedavi sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını ifade etmişlerdir.

İlgili literatürler sigaranın rejeneratif periodontal tedavi prosedürü üzerindeki negatif etkilerini desteklemektedir. Ancak irdelenen çalışmaların neredeyse tümü rejeneratif periodontal tedavi prosedürü olarak YDR tekniğini kullanmış, son yıllarda doku mühendisliği yaklaşımı içerisinde önemli bir yere sahip olan EMD'nin ve dolayısıyla EMD+kemik grefti kombinasyonunun sigara kullanımı ile ilişkisi detaylı bir çalışma ile irdelenmemiştir. Ayrıca literatür incelendiğinde hem tek başına EMD hem de EMD+kemik grefti kombinasyonunun klinik, radyografik ve histolojik etkinliğini inceleyen araştırmaların hasta popülasyonlarının genellikle sigara içmeyen bireylerden oluştuğu saptanmış, dolayısıyla sigara içen bireylerde meydana gelecek olası etkiler

değerlendirmeye alınmamıştır. Materyalin yara iyileşmesindeki pozitif etkileri ve antimikrobiyal özelliklerinin sigaranın rejeneratif periodontal iyileşme üzerindeki negatif etkilerini minimize edebileceği speküle edilebilir. Konu araştırmaya açıktır ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. AMAÇ

Sigaranın, periodontal hastalıkların etiyolojisi, yayılımı ve bu hastalıkların tedavisinde uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin başarısında risk faktörü olarak rol oynadığı bilinmektedir. Literatür incelendiğinde, sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkinliğini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, bunlarda YDR kullanımı veya tek başına EMD nin uygulandığı görülmektedir. Literatürde, sigaranın GAP'li hastalarda rejeneratif periodontal tedavi ve EMD'nin kemik greftleri ile kombine kullanımı üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda daha önceki klinik ve histolojik çalışmalarla güvenilirliği ve tedavi başarısı kanıtlanmış SKKG ve BC'ın, EMD ile kombine edilerek, sigara içen ve içmeyen GAP hastalarının rejeneratif periodontal tedavisinde kullanılması ile sigara kullanımının rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Araştırmada yer alan bireyler, dişetlerinde spontan kanama, ağrı, gıda sıkışması ve dişetinden cerahat gelmesi gibi periodontal şikayetleri nedeniyle Periodontoloji kliniğine başvuran GAP'lı hastalar arasından seçildi (4). Çalışmada yer alacak hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Daha önce herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve son 6 ayda periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Sigara içmemesi veya sigara içen bireylerin günde 20 adet veya daha fazla sigara içiyor olmaları,
4. Sosyo-ekonomik olarak uygun olmaları,
5. Başlangıç tedavisi süresince tedaviye uyumlu olmaları.

5.2. Başlangıç Tedavisi

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 işlem sırasında kullanılan materyaller ve alternatif tedavi yöntemleri hakkında detaylı bilgiler verilerek tedavi işlemleri için sözlü ve yazılı onayları alındı. Hastalara kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi (157), diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını öğretilti. 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 tedavi (108) her hastanın ihtiyacına göre 4-8 seans 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 eğer varsa saptanıp, bu alanlar ortadan kaldırıldı. Çalışma bölgesinde çürük dişler mevcutsa, tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinin sağlanmasından en az 8 hafta sonra, genel klinik kriter uygunlukları yeniden değerlendirilerek cerrahi tedavi aşamasına geçildi.

5.3. Araştırma Planı ve Hasta Grupları

Araştırmada hastalar sigara içen ve içmeyen olarak 2 grup altında toplandı. Her hastada EMD+SCKG ve EMD+BC kombinasyonları rastgele üst veya alt çeneye uygulandı. Böylece, her iki grupta, her iki tedavi seçeneğı için eşit sayıda alt ve üst çene tedavi edildi (Tablo 5.1). Bu çalışma planı ile her iki kombinasyonun da aynı hastada kullanılması sağlandı.

Tablo 5.1. Tedavi seçeneğinin çalışma grupları ve çenelere göre dağılımı.

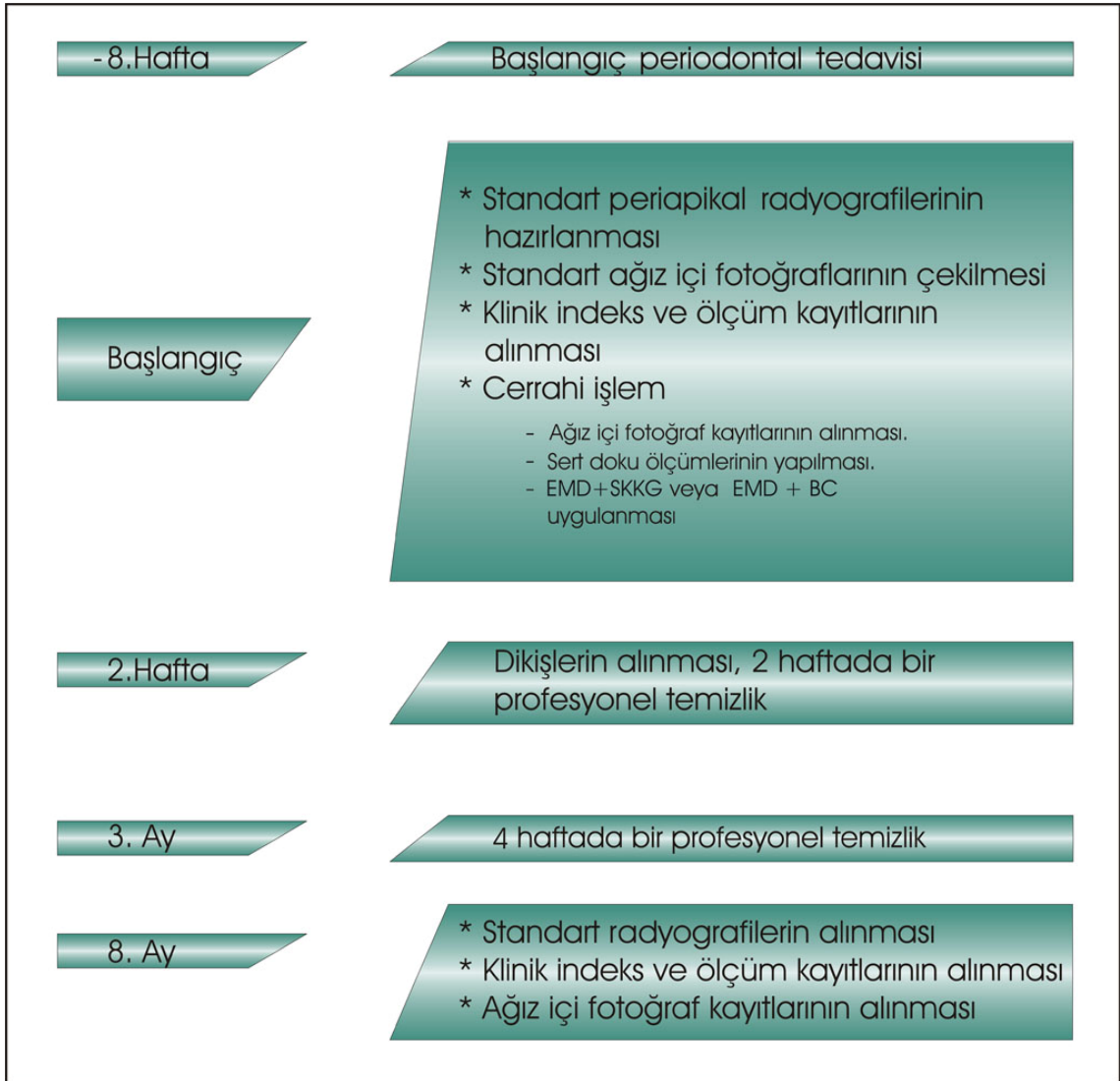
	Sigara İçen (10 Hasta)		Sigara İçmeyen (10 Hasta)	
	EMD+SCKG	EMD+BC	EMD+SCKG	EMD+BC
Üst Çene	5	5	5	5
Alt Çene	5	5	5	5

Çalışmanın aşamalarını gösteren araştırma planı şekil 5.1.'de görülmektedir. Operasyondan önce standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler yapıldı. Operasyon sırasında hem fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. Hastalar 8 aylık takip süresince ilk 2 ay 2 haftada bir, çalışmanın geri

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

² Gracey, SG 3/4, Minifive, SAS 3/4, Hu-Friedy

kalan kısmında 4'er hafta ara ile kontrole çağırıldı. 8. ayda standart periapikal radyografi, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümlerin dahil olduğu işlemler tekrarlandı.



Şekil 5.1. Araştırma planı.

5.4. 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 8 ay sonra kaydedildi (Şekil.5.2.a,b,c). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda³ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleşebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla sabit

³ PCP 15 UNC, Hu- Friedy, Chicago, IL,USA

rehber noktası olarak akrilik oklüzal stentler kullanıldı. Bu stentler üst ve alt çenedeki tedavi edilen tüm dişlerin oklüzal yüzeylerini ve kural 1/3 lerini kaplayacak şekilde bukkal ve linguale uzatılarak yapıldı. Ameliyat öncesi yapılan ölçümler ile 8. ayda yapılan ölçümlerin aynı açılanma ve pozisyonda olmasını sağlamak amacıyla stentler üzerine her bir diş için 6 tane oluk açıldı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler aşağıda belirtilmiştir.

5.4.1. Plak İndeksi (PI)

Dişler pamuk tamponlarla izole edilerek, hava ile kurutuldu ve üzerlerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi ve meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzde 0-3 arasında indeks değerleri verildi (216) (Şekil 5.2.a).

5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ)

Her dişin hem bukkal hem de oral yüzünden meziyal ve distal papil bölgesi ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak meziyal 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 (143).(Şekil 5.2.a)

5.4.3. Dişeti Kenarı Konum Değişikliği Ölçümü (DKKD)

Cep ölçümleri ve rölatif ataşman seviyesi ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, her dişin hem bukkal tarafında meziyal-distal köşe açısından ve orta noktalardan olmak üzere akrilik stent üzerindeki oluklar yardımı ile, stent apikal kenarı ile dişeti kenarı arasındaki mesafeler periodontal sonda ile ölçüldü (Şekil 5.3.)

5.4.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi. Cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 5.3.). Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından meziyal ve distal köşe açıları olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

5.4.5. Rölâtif Ataşman Seviyesi (RAS)

Okluzal stentler üzerinde cep ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 5.3.). Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

5.4.6. Rölâtif Kemik Seviyesi Ölçümleri (Sounding) (RKS)

Lokal anestezi altında, cep derinliği ve ataşman seviyesi ölçümlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stentin apikal sınırı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 5.3.).

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

Hasta Adı:
Grup:
Yaş:

Tarih:
Ölçüm Dönemi:
Cinsiyet:



Plak indeksi (Silness & Löe)

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

Periodontal cep derinliği (stente göre)

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

Şekil 5.2a. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.

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

Rölatif ataşman seviyesi (stente göre)

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

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

Açık kemik seviyesi ölçüm (stent kenarı-defektin en derin noktası)

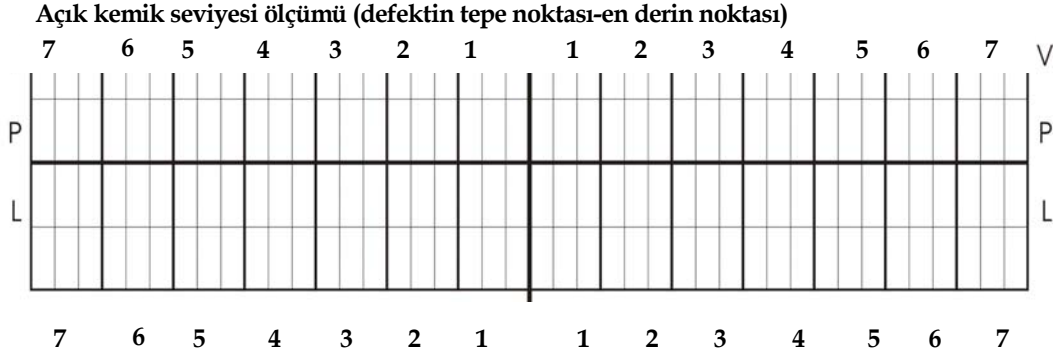
	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	
V																V
P																P
L																L

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

Şekil 5.2b. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.

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



Defekt Duvar Sayısı:

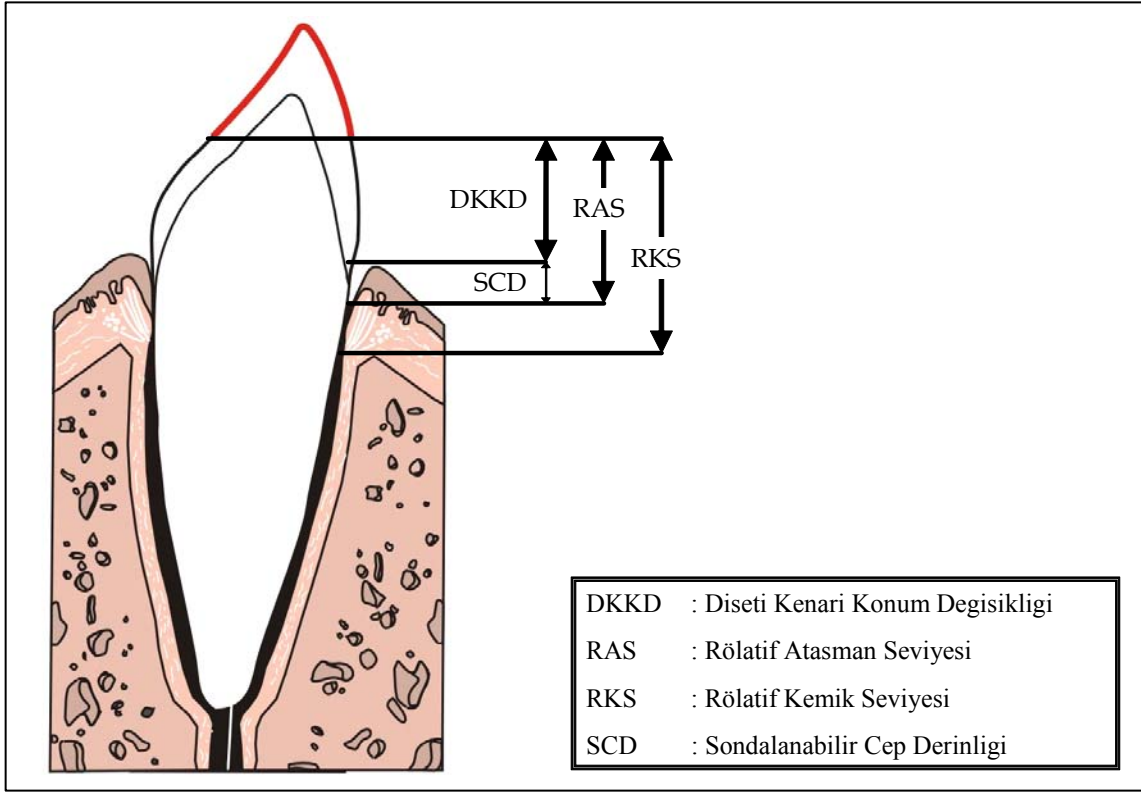
1 Duvarlı

2 Duvarlı

1 - 2 Duvarlı

Horizontal

Şekil 5.2c. Araştırmada kullanılan kinik indeks ve ölçümler.



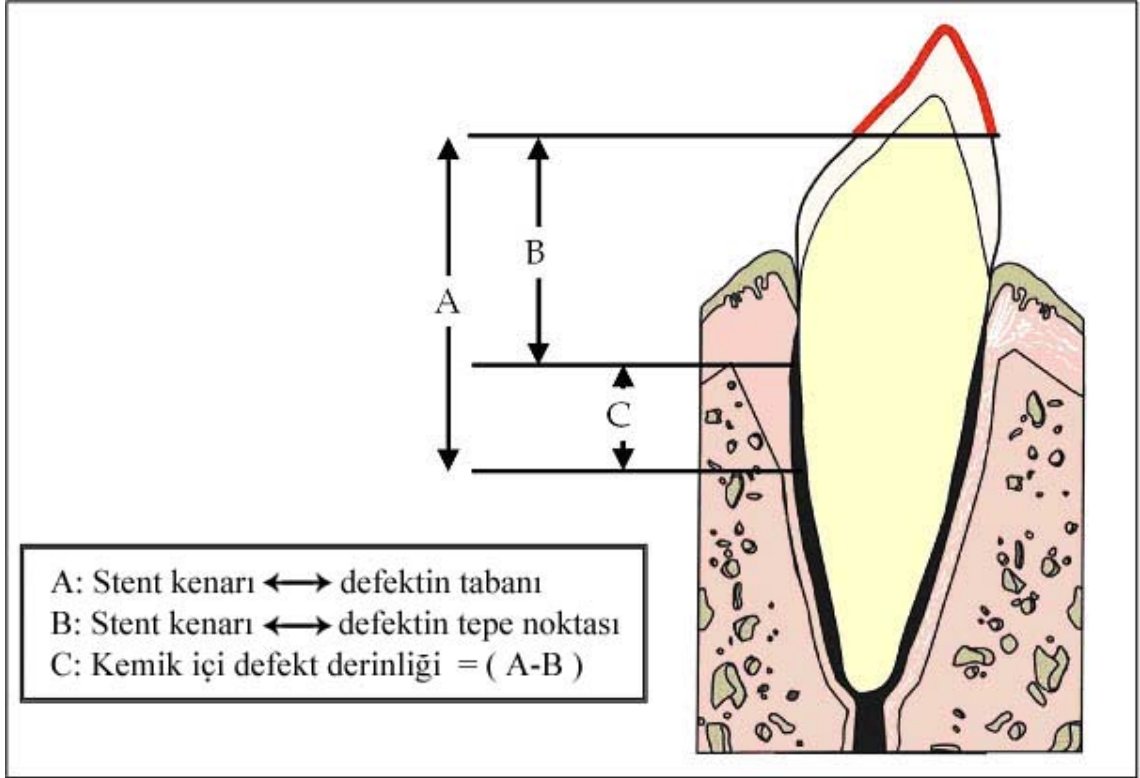
Şekil 5.3. Araştırmada kullanılan klinik ölçümler.

5.4.7. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

Operasyon sırasında, granülasyon dokusunun temizlenmesini takiben kemik içi defekt derinliği aşağıda ifade edildiği gibi hesaplandı (43):

- (i) Stentin apikal kenarı ile defekt tabanı arasındaki mesafe (A);
- (ii) Stentin apikal kenarı ile defektin tepe noktası arasındaki mesafe (B),
- (iii) Kemik içi defekt derinliği, $C = A - B$ (Şekil 5.4.).

Defekt derinliğinin hesaplanmasını takiben kemik içi defekt tipi klinik indeks ve ölçüm kağıdına kaydedildi.



Şekil 5.4. Araştırmada kullanılan kemik içi ölçümler.

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

Araştırma kapsamına alınan hastalarda cerrahi işlem öncesinde, cerrahi işlemten hemen sonra ve 8 ay sonra standart periapikal radyografiler alındı. Radyografiler operasyon öncesi ve sonrası birbirinden bağımsız 3 klinisyen tarafından çift kör olarak değerlendirildi. Rad KS değerlendirilirken klinisyenlerin radyografiler üzerindeki anatomik ve kemik defekti ile ilgili yapılar hakkında hemfikir olmaları sağlandı. Mine-sement sınırının lokalizasyonu Schei ve arkadaşlarına göre tanımlandı (190). Periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık gridler⁴ ile milimetrik kareler sayıldı (146). Radyografik değerlendirmede mine-sement sınırı ile alveol kemiği arasındaki mesafe milimetrik kareler sayılarak yapıldı. Ortalama değerler, esas değer olarak kabul edildi.

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

5.5. Test Materyali

Çalışmada kullanılan biyomateryallerden biri embriyonik domuz mine dokusundan elde edilmiş hidrofobik mine matriks proteinlerini (amelogeninler) içeren bir jeldir (EMD⁵)(Resim 5.1.). Bu materyale kombine edilen greft materyalleri ise inorganik sıgır kemiği kaynaklı greft materyali (Bio-0ss⁶) (Resim 5.2.) ve biyoaktif cam partikülleri içeren (Perioglass⁷)(Resim 5.3.) greft materyalidir. Ayrıca uygulama yapılacak kök yüzeyine, *smear* tabakasını uzaklaştırmak amacıyla karbosimetil selüloz içerisinde %24 lük EDTA içeren Prefgel⁸(Resim 5.4.) sürülmektedir. EMD'nin 4-8 C°de saklanması gereklidir. Normal oda sıcaklığında kalma süresi en fazla 72 saattir. Kemik grefti materyalleri ise, oda sıcaklığında saklanabilmektedir.

5.6. Operasyon Yöntemi

Cerrahi operasyonlar, her seansta tek bir çene olmak üzere iki ayrı seansta bitirildi. Her iki operasyon arasında bir ay ara verildi. Vestibül ve palatinalden uygulanan lokal infiltratif anesteziyi⁹ takiben sulkular ensizyonlar gerçekleştirildi. Mümkün olduğunca az dişeti kaybı prensibiyle yapılan sulkular ensizyonlarda, dişeti morfolojisini düzeltmek amacıyla, ensizyon serbest dişeti kenarından yaklaşık 0.5 mm ve cep içi epitelini de alacak şekilde yapıldı. Dikey ve rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzeyindeki epitel artıkları, kemiğe yapışık granülasyon dokuları temizlendi, subgingival diştaşları ultrasonik alet ve küretlerle kaldırıldı. Kök yüzeyleri el aletleri kullanılarak düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra, *smear* tabakasını uzaklaştırmak amacıyla PrefgelTM (EDTA 24%, pH 6.7) 2 dk süre ile uygulandı, operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Operasyon bölgesi iyice kurutulurken bölgenin tükürük ve/veya kanla kontaminasyonu engellendi ve Emdogain 0.7 ml jel kök yüzeyine herhangi bir kontaminasyon olmadan uygulandı. Emdogain jel uygulanmasını takiben defektler steril bir gode içerisinde Emdogain jel ile karıştırılan

⁵ **Emdogain** Straumann Company İsviçre

⁶ **Geistlich Pharma AG** Division Biomaterials Bahnhofstrasse 40 CH-6110 Wolhusen İsviçre

⁷ **Perioglass** US Biomaterials Corp; Alachua, FL, Amerika

⁸ **Prefgel** Straumann Company İsviçre

⁹ **Ultracain® D-S forte**, Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş., Türkiye

Perioglass veya Bio-Oss materyali ile dolduruldu. Greft malzemesi bir amalgam fulvarı yardımıyla dikkatlice defekt bölgesine yerleştirildi. Defektin aşırı dolmamasına özen gösterildi. Yara kenarları 3-0 ipek dikişlerle¹⁰ primer olarak kapatıldı.

5.7. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası bakım yara stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü düşünülerek planlandı. Bu sebeple tüm hastalara operasyon sonrası uymaları gerekli olan kuralları içeren operasyon sonrası bakım kılavuzu hem yazılı verildi, hem de sözlü olarak tek tek anlatıldı. Operasyon sonrası hastalara, sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹¹ reçete edildi (1000 mg, 2x1, 7 gün).

Buna ilaveten tüm hastalara, sert çiğneme yapmaktan kaçınmaları öğütüldü ve % 0.2'lik klorheksidin glukonat¹² (CHx) içeren ağız gargarası günde 2 kez 4 hafta süre ile verildi (209).

5.8. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Cerrahi sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların, cerrahi sonrasında operasyon bölgesi dışındaki alanlarda rutin ağız bakımı işlemlerine devam etmelerine, ancak operasyon bölgesinde en az 4 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 4 haftalık sürede hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi.

Diş yüzeyi temizliği ve cila işlemi 8. haftanın sonuna dek 2 haftada bir aynı biçimde tekrarlandı. Operasyonun 4-6 haftasında hastalara, arayüz temizliği yapabilecekleri belirtildi. Bundan sonra 4.aya kadar 4 haftada bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği (5) uygulandı. 8 ay boyunca hastalara subgingival temizlik ve sondalama işlemi yapılmadı.

¹⁰ **3-0 Atravmatik ipek** Doğan A.Ş. Trabzon, Türkiye.

¹¹ **Augmentin** Fako ilaçları A.Ş., Türkiye

¹² **Klorhex %0.2** Drog-san İlaçları San. Ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye

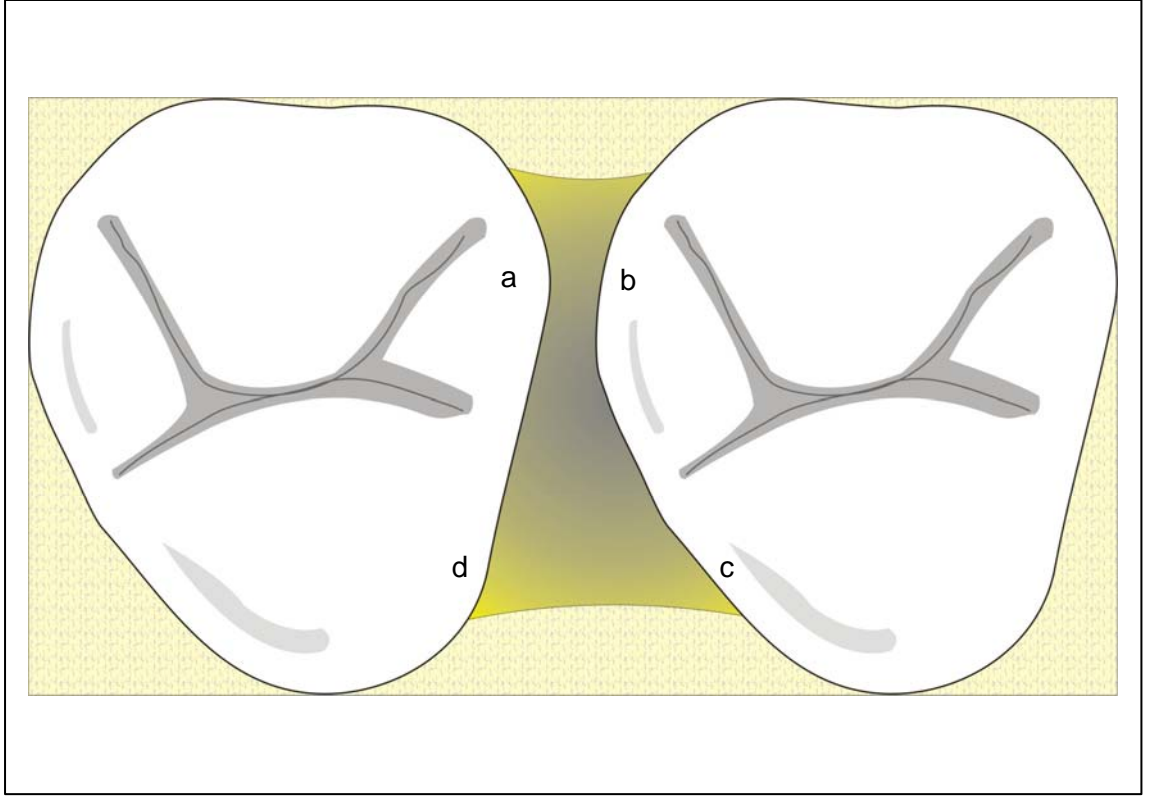
5.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Başlangıç (operasyon öncesi) ve 8 aylık (operasyon sonrası) değerler plak birikimi, dişeti kanaması, cep derinliğinde azalma, dişeti çekilmesi, ataşman kazancı ve kemik kazancı açısından değerlendirildi. Çalışma sonuçları değerlendirilirken yararlanılan tüm parametreler için aritmetik ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Değerlendirmeler tüm ağız (TA) ve defektin en derin noktası (DEDN) olarak yapıldı. TA ölçümleri, her diş için 6 noktayı içerirken; DEDN ölçümleri, diş çevresindeki defektin en derin bölgenin ölçümünü içerdi (Şekil 5.5.).

Pİ, 4 nokta (TA) ve DEDN olarak değerlendirildi. 4 nokta değerleri; vestibülde, mezial, orta ve distal, oral tarafta orta noktadan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. DEDN değeri ise defektin bulunduğu interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral ölçüme ait Pİ değeri olarak belirlendi.

DOKİ, DKKD, SCD, RAS ve RKS ise 6 nokta (TA) ve DEDN ölçümleri olarak değerlendirildi. 6 nokta değerleri; vestibül ve oral mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısından yapılan ölçümlerin, ortalaması alınarak hesaplandı. DEDN ölçümleri ise defektin bulunduğu interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral ölçüme ait DOKİ, SCD, RAS, DKKD, ve RKS değerleri olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız *Mann Whitney U-test*, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş *Wilcoxon Signed Rank* test kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 5.5. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları. DEDN= a veya b veya c veya d.



Resim 5.1. EMD Jel



Resim 5.2. SKKG içerikli Bio-Oss



Resim 5.3. EMD ve PerioGlass



Resim 5.4. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu amacıyla uygulanan Prefgel

6. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 17-35 yaş arası (yaş ortalamaları: 25 ± 6.28) toplam 20 GAP hastasındaki defekt tipleri ve lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 6.1’de görülmektedir.

Tablo 6.1. Kemik içi defektlerin morfolojilerine göre dağılımı.

	EMD+SCKG		EMD+BC	
	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	Sigara İçen	Sigara İçmeyen
Tek Köklü Dişler	46	49	50	48
Çok Köklü Dişler	34	34	35	38
Horizontal	43	42	42	39
1 Duvarlı	11	12	9	11
Defekt derinliği, 2mm	5	7	6	6
Defekt derinliği, 3 mm	6	5	3	5
2 Duvarlı	37	36	34	36
Defekt derinliği, 2mm	10	11	12	11
Defekt derinliği, 3mm	14	11	12	11
Defekt derinliği, 4mm	7	8	6	9
Defekt derinliği, 5mm	6	6	4	5
1-2 duvarlı, 3 mm	6	3	4	4
	Sigara İçen		Sigara İçmeyen	
Başlangıç Defekt Derinliği	3±0.95		3±0.98	

Sigara içen gruba ait hasta örneği Resim 6-7’de, sigara içmeyen gruba ait hasta örneği, Resim 8-9’da görülmektedir. Tedavi gruplarının başlangıç klinik indeks ve ölçüm değerleri arasında farklılık bulunmamasına dikkat edildi.

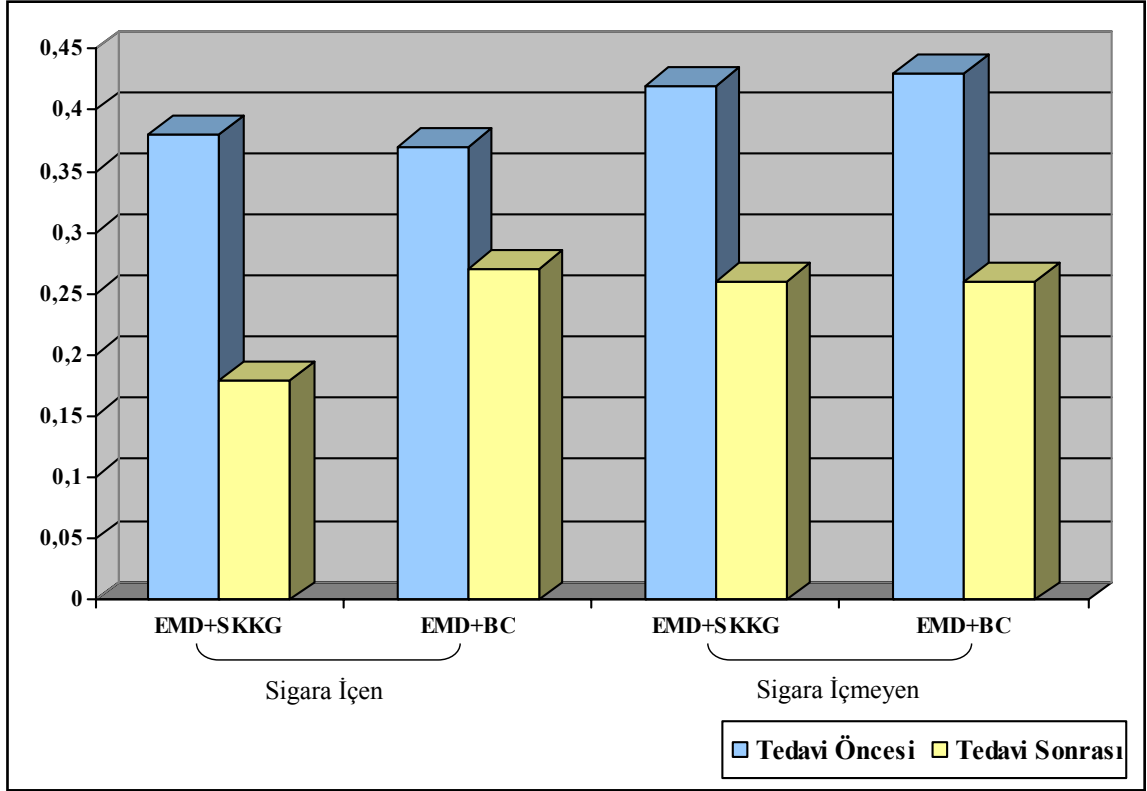
6.1. Klinik Bulgular

6.1.1. Pİ

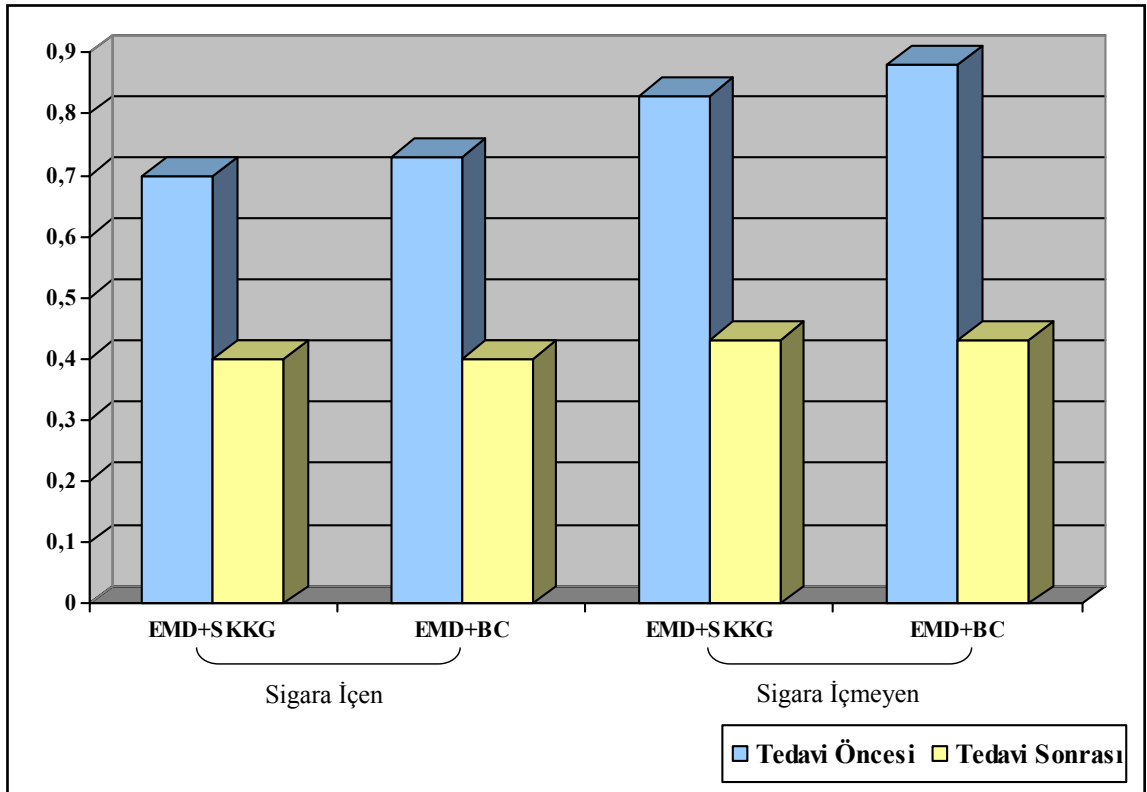
Tedavi öncesi ve sonrası Pİ'ne ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.2.'de görülmekte ve tedavi öncesi ve sonrası Pİ değişimi şekil 6.1 ve 6.2'de görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta hem TA hem de DEDN'a ait Pİ değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0.05$). Sigara içmeyen gruptaki TA Pİ değerleri incelendiğinde ise, EMD+SCKG tedavisinden sonra anlamlı bir azalma ($p < 0.05$), EMD+BC tedavisinden sonra ise ileri derecede anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.01$). Sigara içmeyen gruptaki DEDN'daki Pİ değerleri incelendiğinde, hem EMD+SCKG hem de EMD+BC tedavisinden sonra ileri derecede anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.01$). Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN Pİ değerleri fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17'de görülmektedir. TA ve DEDN'da Pİ azalması açısından her iki tedavi seçeneğinde de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6.2. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN'daki Pİ ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması. (AD anlamlı değil, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
Pİ (TA)	Tedavi Öncesi	0.38 ± 0.29	0.42 ± 0.27	0.609 ^{AD}	0.37 ± 0.21	0.43 ± 0.16	0.799 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.18 ± 0.09	0.26 ± 0.12	0.052 ^{AD}	0.21 ± 0.13	0.26 ± 0.11	0.374 ^{AD}
	p	0.046*	0.038		0.027*	0.005**	
Pİ (DEDN)	Tedavi Öncesi	0.70 ± 0.37	0.83 ± 0.37	0.351 ^{AD}	0.73 ± 0.27	0.88 ± 0.20	0.47 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.40 ± 0.22	0.43 ± 0.20	0.832 ^{AD}	0.40 ± 0.25	0.43 ± 0.23	0.672 ^{AD}
	p	0.049*	0.006**		0.047*	0.002**	



Şekil 6.1. Tedavi öncesi ve sonrası TA Pİ değişimi.



Şekil 6.2. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'deki Pİ değişimi.

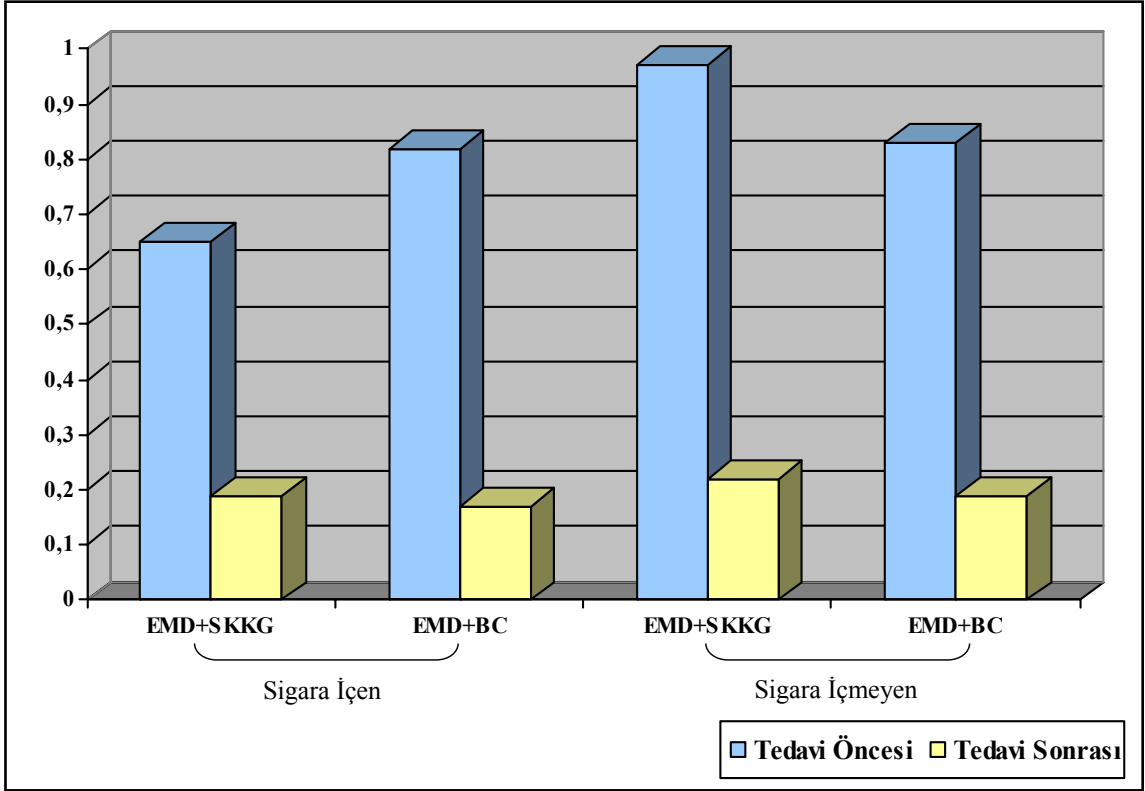
6.1.2 DOKİ

Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değerlerine ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.3’de ve tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değerleri değişimi Şekil 6.3 ve 6.4’de görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de hem TA, hem de DEDN’na ait DOKİ değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, bu azalmanın ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

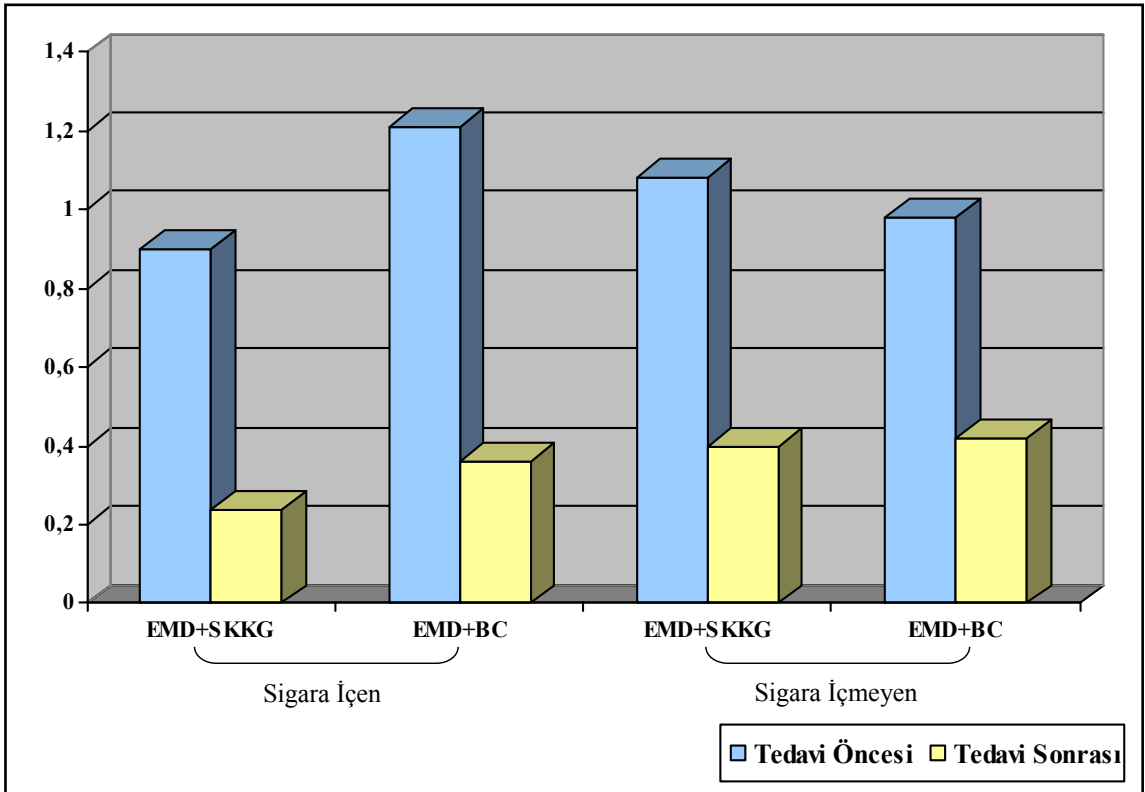
Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN2daki DOKİ değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17’de görülmektedir. TA ve DEDN’da DOKİ azalması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.3. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN’deki DOKİ ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. (AD anlamlı değil, * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$)

		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
DOKİ (TA)	Tedavi Öncesi	0.65 ± 0.36	0.97± 0.47	0.128 ^{AD}	0.82 ± 0.28	0.83 ± 0.35	0.933 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.19 ± 0.08	0.22 ± 0.06	0.554 ^{AD}	0.17 ± 0.10	0.19 ± 0.06	0.472 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	
DOKİ (DEDN)	Tedavi Öncesi	0.90 ± 0.45	1.08± 0.46	0.309 ^{AD}	1.21 ± 0.34	0.98 ± 0.39	0.188 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.24 ± 0.13	0.40± 0.24	0.081 ^{AD}	0.36± 0.14	0.42 ± 0.18	0.421 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	



Şekil 6.3. Tedavi öncesi ve sonrası TA DOKİ değişimi.



Şekil 6.4. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'daki DOKİ değişimi.

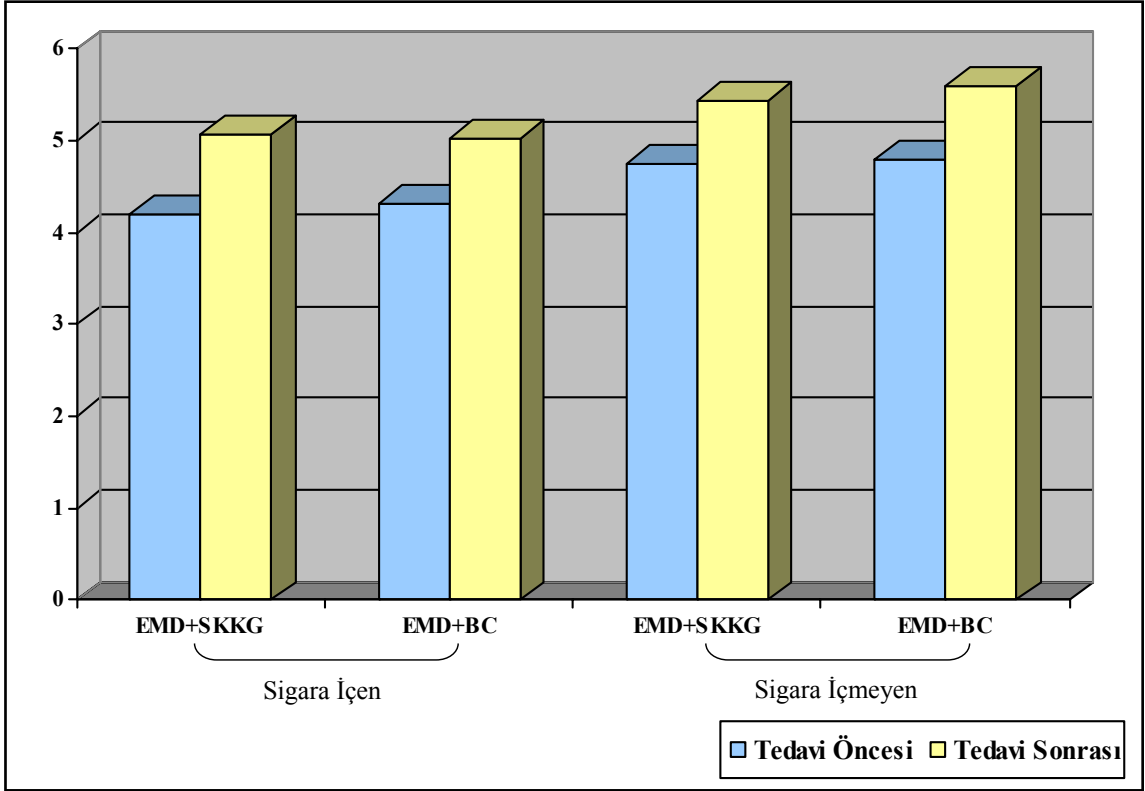
6.1.3. DKKD

Tedavi öncesi ve sonrası DKKD ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.4'da ve tedavi öncesi ve sonrası DKKD değişikliği Şekil 6.5 ve 6.6'da görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de hem TA, hem de DEDN'na ait DKKD değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, bu azalmanın ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

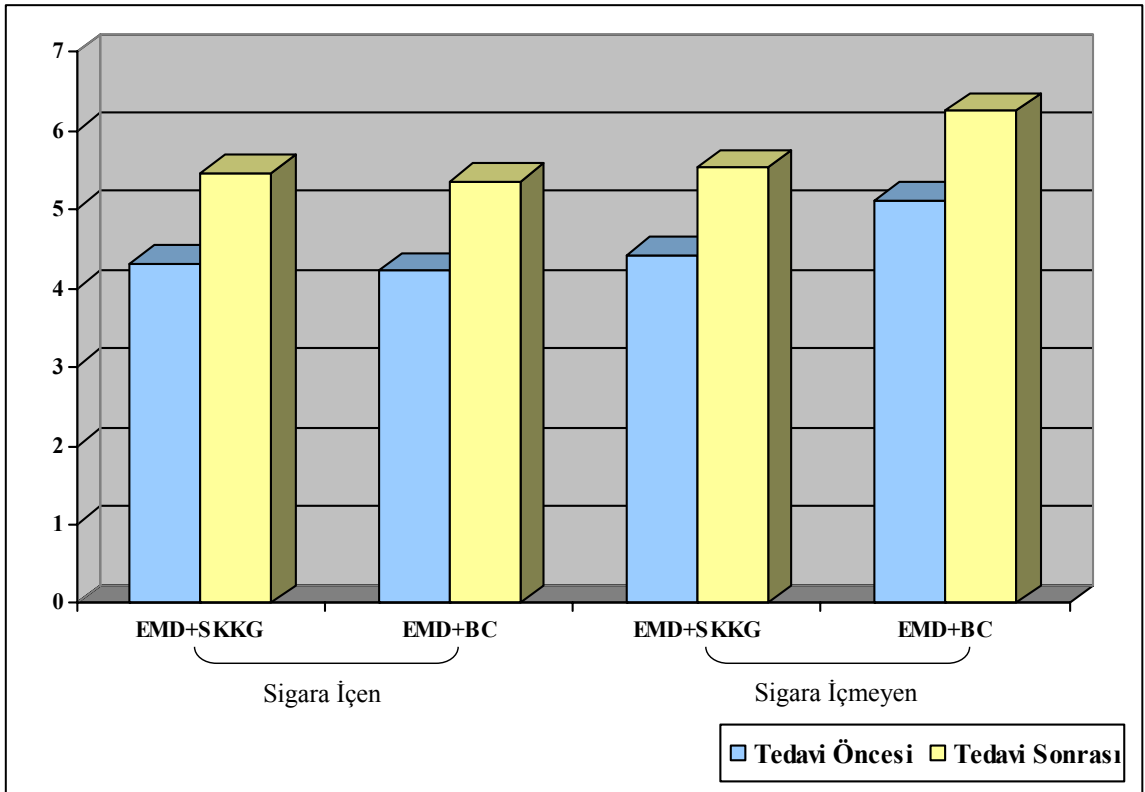
Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN'daki DKKD değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17'de görülmektedir. TA ve DEDN'da DKKD azalması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.4. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN'daki DKKD ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. (AD anlamlı değil, * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$)

		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
DKKD (TA)	Tedavi Öncesi	4.20 ± 0.83	4.76 ± 0.90	0.19 ^{AD}	4.31 ± 0.52	4.79 ± 1.17	0.31 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	5.08 ± 0.51	5.43 ± 0.93	0.704 ^{AD}	5.03 ± 0.55	5.60 ± 1.14	0.204 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.028*	0.003**	
DKKD (DEDN)	Tedavi Öncesi	4.31 ± 1.24	4.43 ± 1.66	0.352 ^{AD}	4.22 ± 1.88	5.11 ± 1.44	0.352 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	5.47 ± 0.78	5.53 ± 1.29	0.767 ^{AD}	5.36 ± 2.38	6.25 ± 1.13	0.163 ^{AD}
	p	0.028*	0.002**		0.028*	0.017*	



Şekil 6.5. Tedavi öncesi ve sonrası TA DKKD değışimi.



Şekil 6.6. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'daki DKKD değışimi

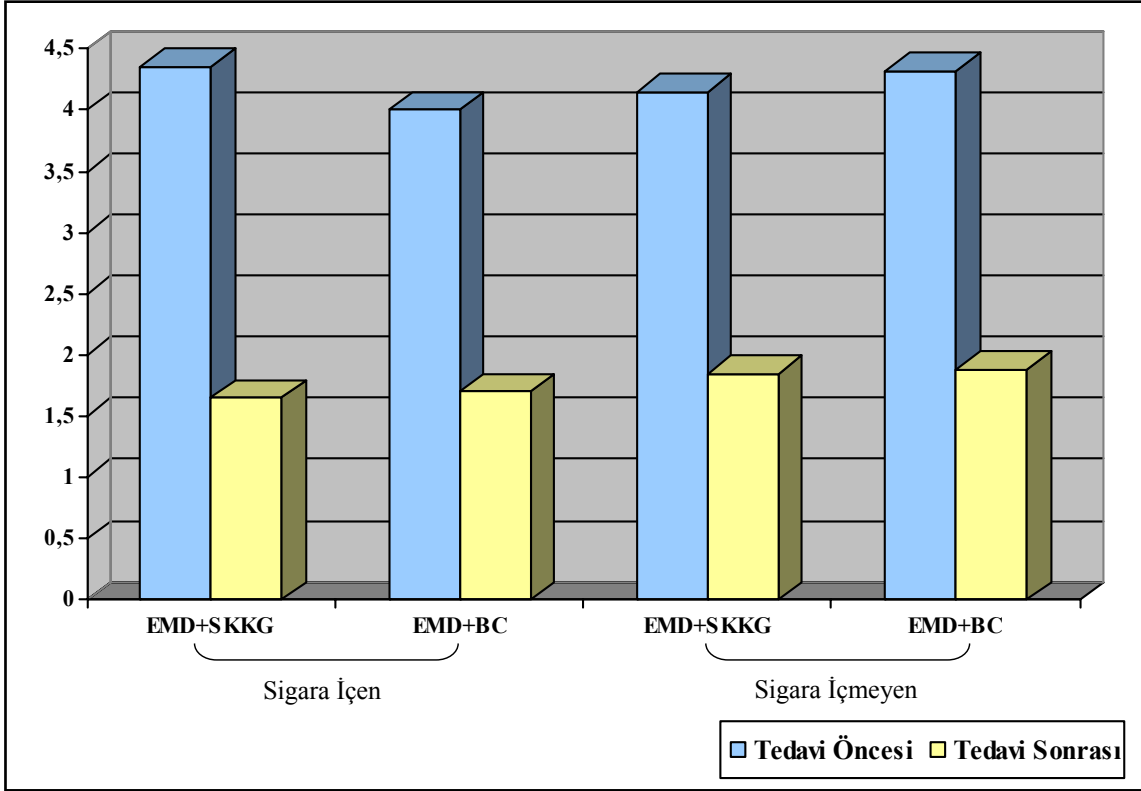
6.1.4. SCD

Tedavi öncesi ve sonrası SCD değerlerine ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.5’de ve tedavi öncesi ve sonrası SCD’ne ait değişimler Şekil 6.7 ve 6.8’de görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de hem TA, hem de DEDN’na ait SCD değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, bu azalmanın ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

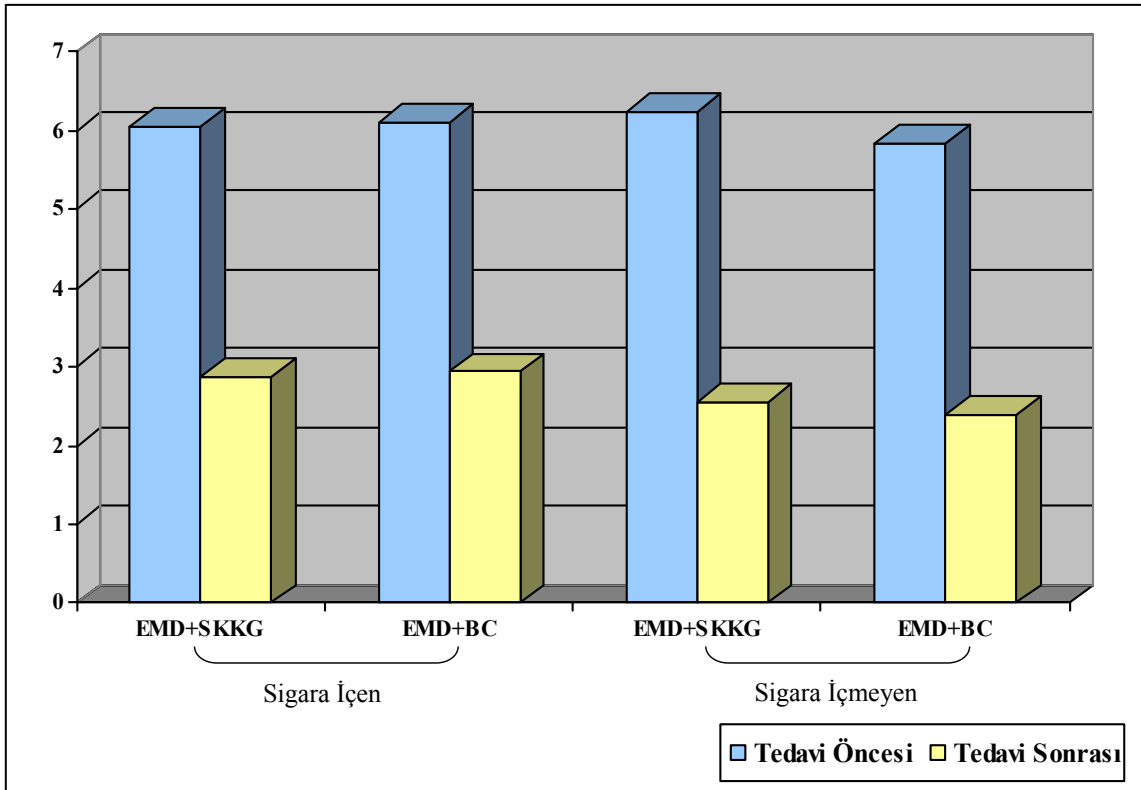
Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN’deki SCD değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17’de görülmektedir. TA ve DEDN’da SCD azalması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.5. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN’deki SCD ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. (AD anlamlı değil, * $p<0.05$, ** $p<0.01$)

		EMD+SKKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
SCD (TA)	Tedavi Öncesi	4.35 ± 1.31	4.15 ± 0.87	0.966 ^{AD}	4.00 ± 0.94	4.32 ± 1.05	0.735 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	1.65 ± 0.28	1.85 ± 0.29	0.151 ^{AD}	1.70 ± 0.32	1.88 ± 0.33	0.151 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	
SCD (DEDN)	Tedavi Öncesi	6.04 ± 1.34	6.24 ± 1.79	0.966 ^{AD}	6.11 ± 1.59	5.83 ± 1.30	0.80 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	2.87 ± 0.49	2.55 ± 0.69	0.220 ^{AD}	2.94 ± 0.64	2.40 ± 0.56	0.099 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	



Şekil 6.7. Tedavi öncesi ve sonrası TA SCD değişimi.



Şekil 6.8. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'deki SCDdeğişimi

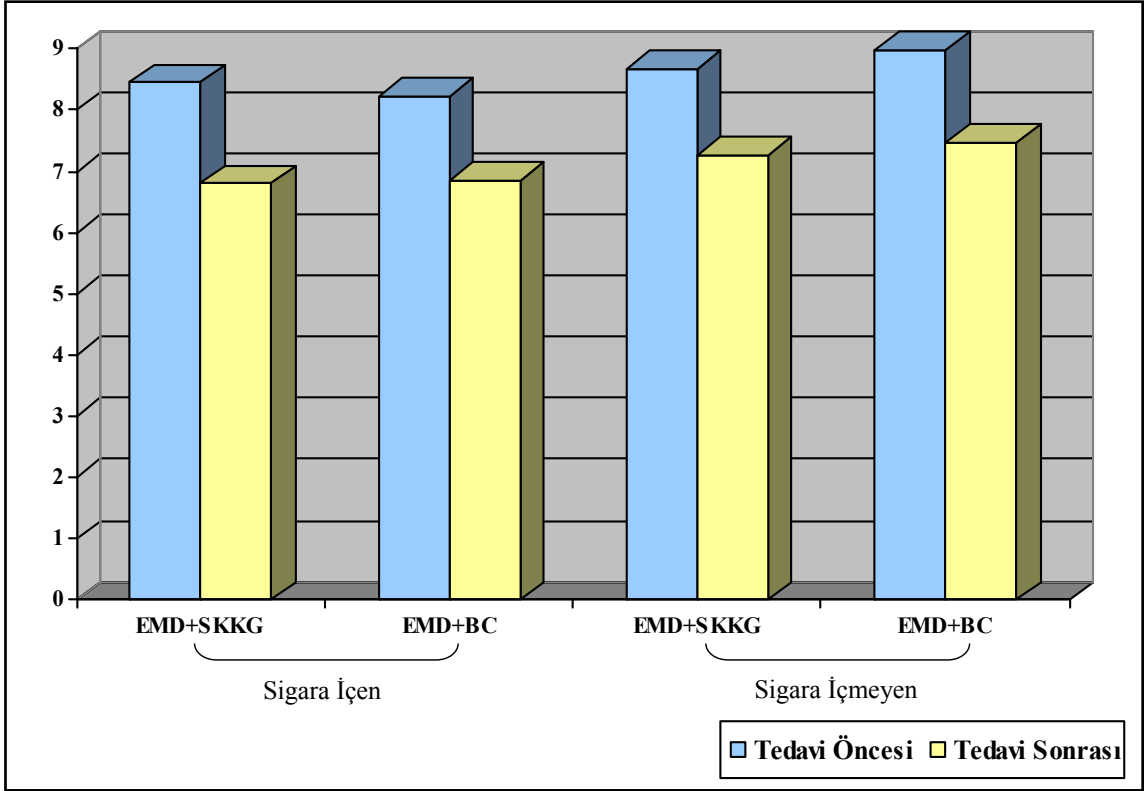
6.1.5. RAS

Tedavi öncesi ve sonrası RAS değerlerine ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.6'da ve tedavi öncesi ve sonrası RAS değerlerine ait değişimler Şekil 6.9 ve 6.10'da görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de hem TA, hem de DEDN'na ait RAS değerlerinde anlamlı bir değişim saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, ataşman kazancının ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

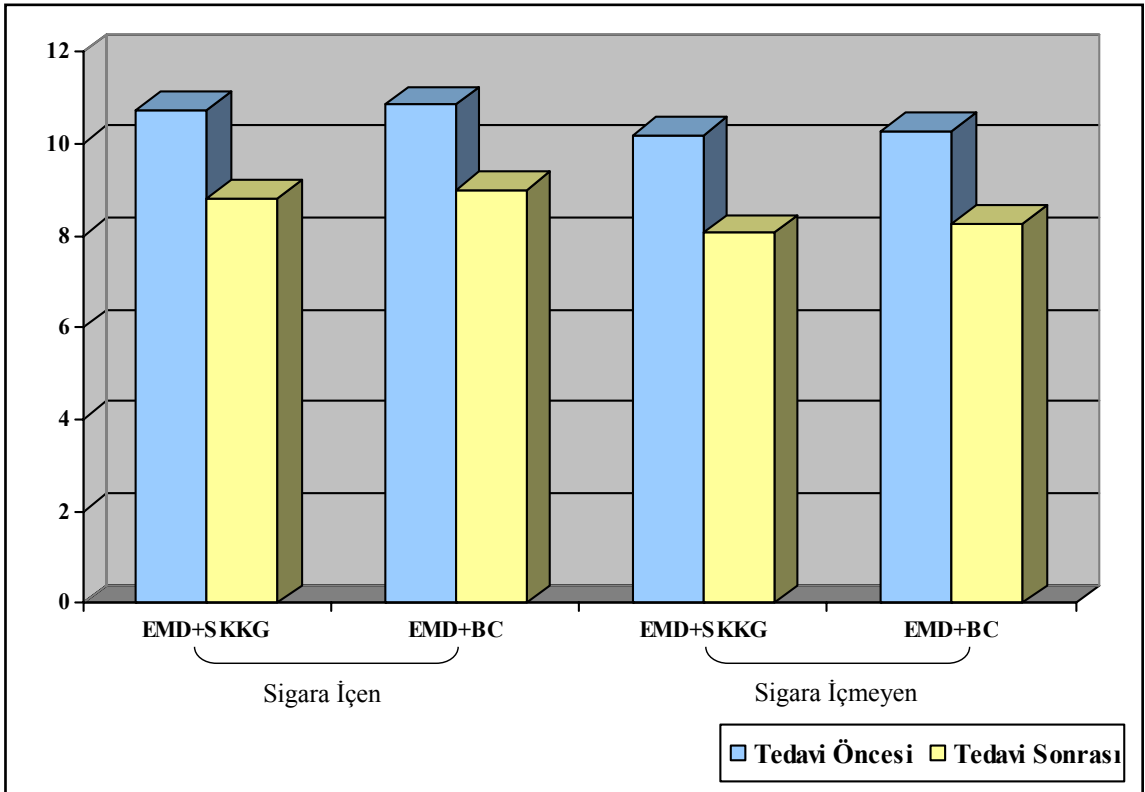
Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN'daki RAS değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17'de görülmektedir. TA ve DEDN'da RAS değişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.6. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN'daki RAS ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. (AD anlamlı değil, * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$)

		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
RAS (TA)	Tedavi Öncesi	8.45 ± 1.20	8.67 ± 1.13	0.966 ^{AD}	8.23 ± 0.91	8.99 ± 1.46	0.204 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	6.80 ± 0.63	7.25 ± 0.97	0.673 ^{AD}	6.84 ± 0.90	7.47 ± 1.26	0.076 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	
RAS (DEDN)	Tedavi Öncesi	10.73 ± 1.36	10.20 ± 1.45	0.735 ^{AD}	10.85 ± 1.39	10.28 ± 1.21	0.398 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	8.80 ± 1.01	8.06 ± 1.00	0.176 ^{AD}	9.01 ± 1.17	8.28 ± 1.14	0.151 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	



Şekil 6.9. Tedavi öncesi ve sonrası TA RAS değışimi.



Şekil 6.10. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'daki RAS değışimi.

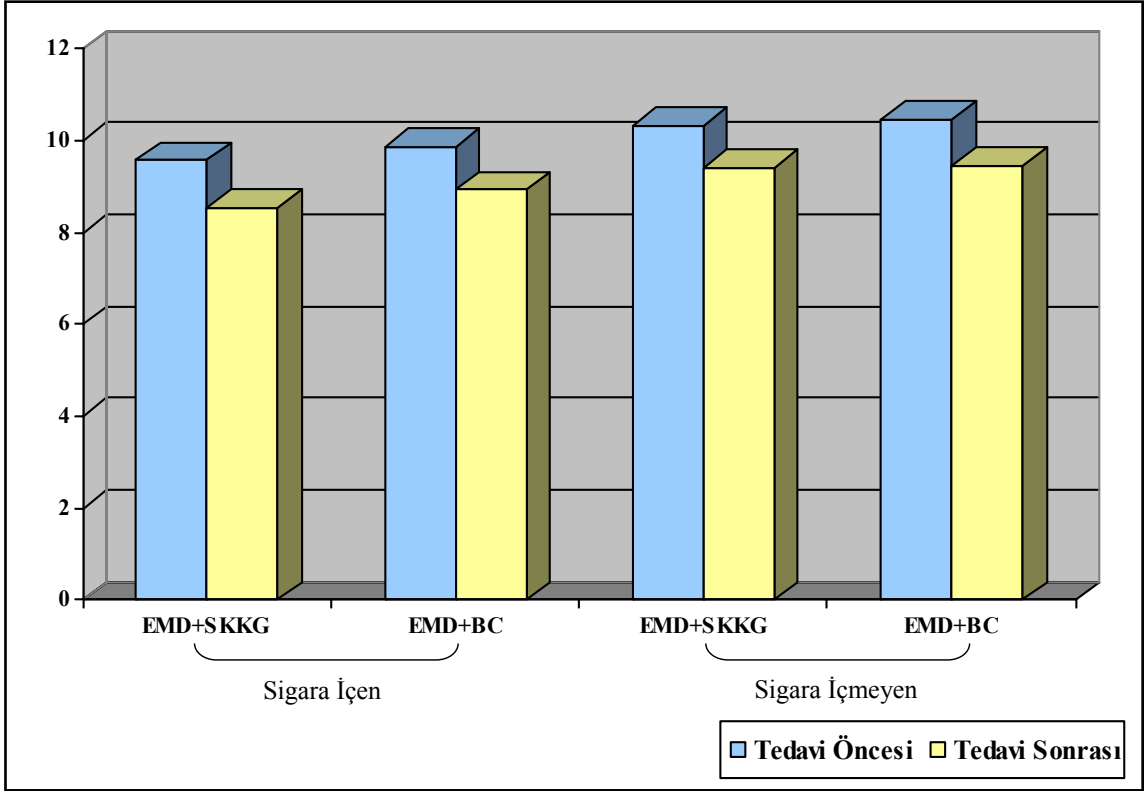
6.1.6. RKS

Tedavi öncesi ve sonrası RKS değerlerine ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.7’de ve tedavi öncesi ve sonrası RKS değerlerine ait değişimler Şekil 6.11 ve 6.12’de görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de hem TA, hem de DEDN’na ait RKS değerlerinde anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, bu farklılığın ileri dercede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

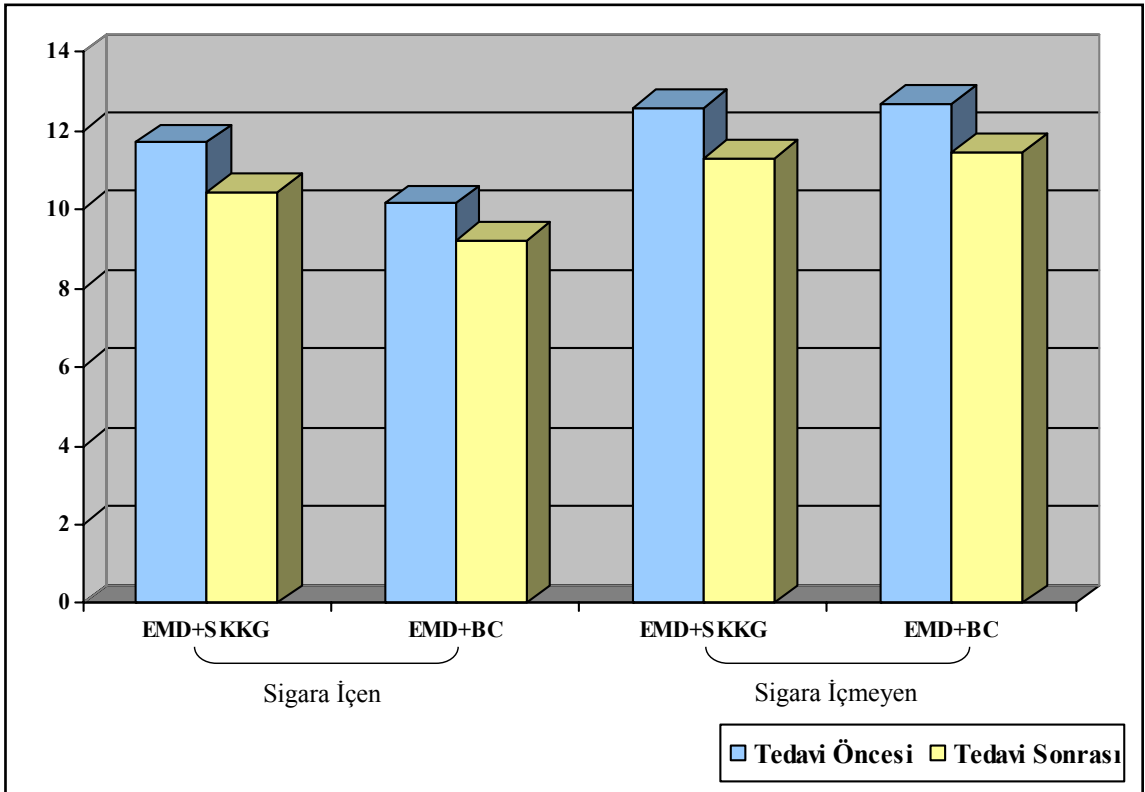
Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN’deki RKS değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 6.9 ve 6.10 ile Şekil 6.14-15-16-17’de görülmektedir. TA ve DEDN’da RKS açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.7. Tedavi öncesi ve sonrası TA ve DEDN’deki RKS ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. (AD anlamlı değil, * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$)

		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
RKS (TA)	Tedavi Öncesi	9.57 ± 1.43	10.33 ± 1.25	0.331 ^{AD}	9.87 ± 1.19	10.48 ± 1.47	0.422 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	8.53 ± 1.15	9.40 ± 1.14	0.151 ^{AD}	8.93 ± 1.14	9.47 ± 1.37	0.612 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	
RKS (DEDN)	Tedavi Öncesi	11.70 ± 1.89	12.59 ± 1.47	0.446 ^{AD}	10.15 ± 4.82	12.67 ± 1.53	0.554 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	10.46 ± 1.50	11.30 ± 1.30	0.31 ^{AD}	9.23 ± 3.41	11.45 ± 1.37	0.472 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	



Şekil 6.11. Tedavi öncesi ve sonrası TA RKS değişimi



Şekil 6.12. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'daki RKS değişimi

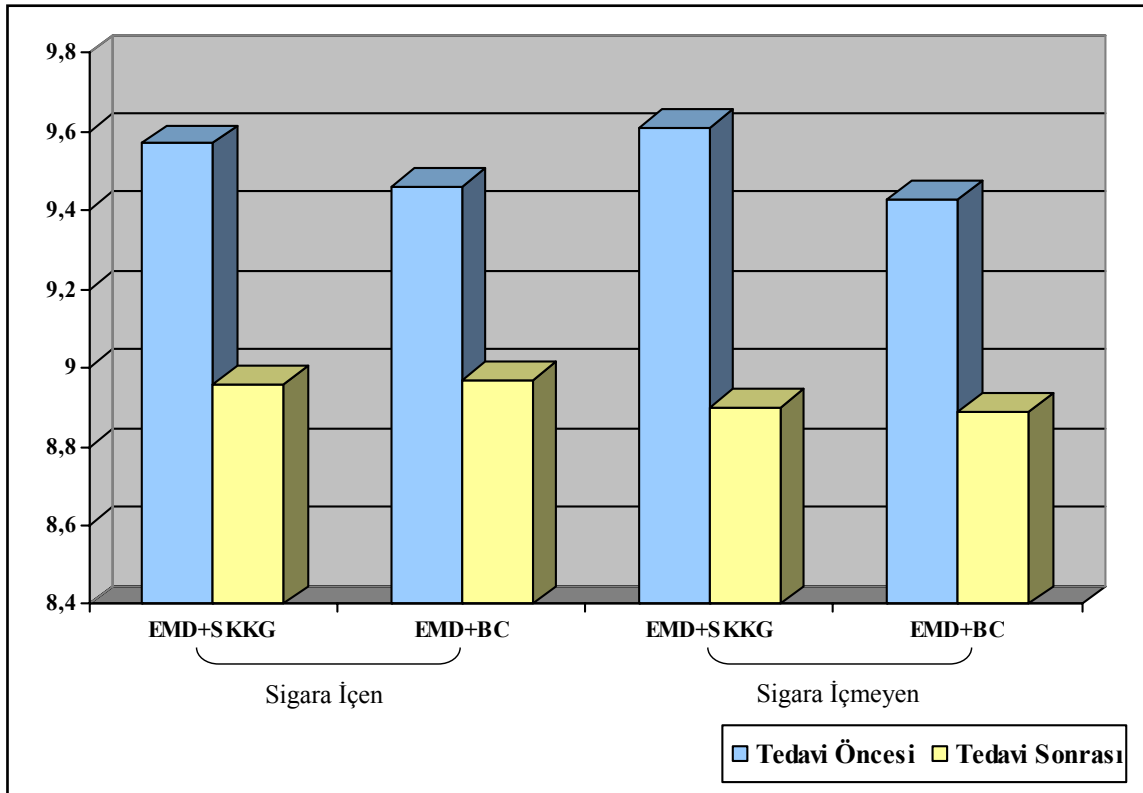
6.1.7. Rad KS

Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS değerlerine ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 6.8’de ve tedavi öncesi ve sonrası Rad KS değerlerine ait değişimler Şekil 6.13’de görülmektedir. Tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup içi analizlerde ise, hem sigara içen hem de içmeyen grupta her iki tedavi seçeneğinde de DEDN’na ait Rad KS kazancı değerlerinde çok ileri derecede anlamlılık saptandı ($p<0.001$).

Tedavi öncesi ve sonrası DEDN’deki Rad KS değerlerinin fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 6.10 ile Şekil 6.16-17’de görülmektedir. DEDN’da Rad KS seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.8. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN’deki Rad KS ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırması. . (AD anlamlı değil, *** $p< 0.001$)

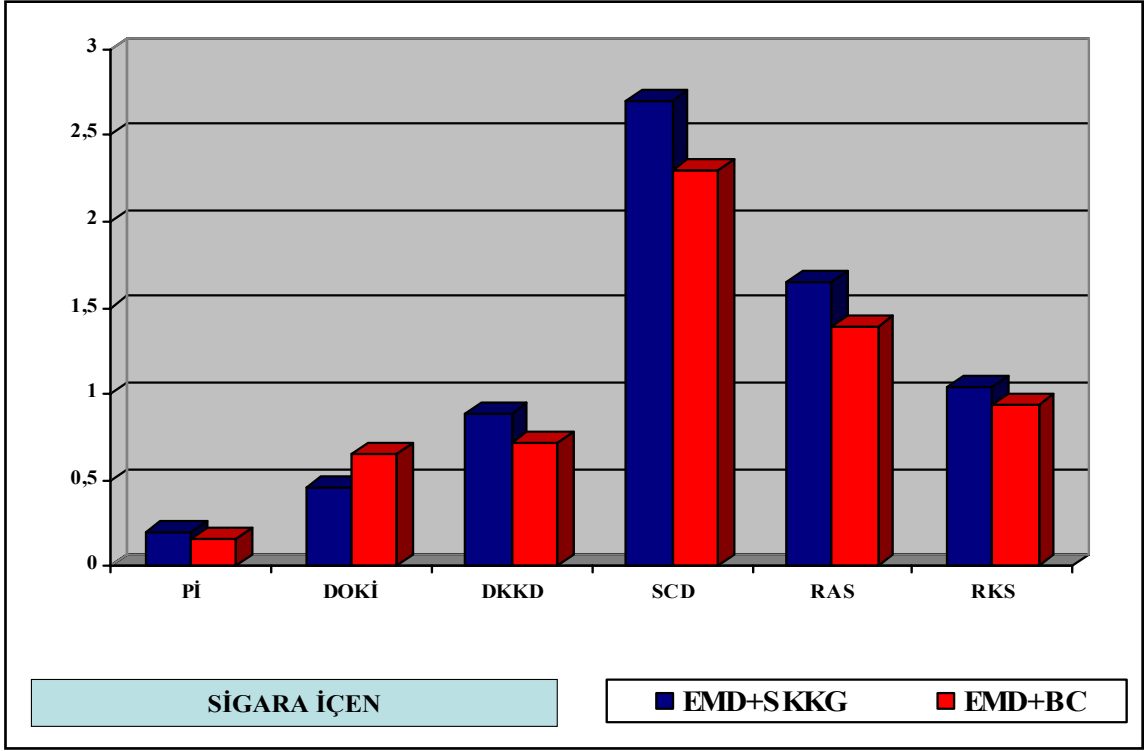
		EMD+SCKG		p	EMD+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
RadKS (DEDN)	Tedavi Öncesi	9.57 ± 1.53	9.61 ± 1.05	0.271 ^{AD}	9.46 ± 1.46	9.43 ± 1.27	0.554 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	8.96 ± 1.21	8.90 ± 1.36	0.499 ^{AD}	8.97 ± 1.37	8.89 ± 1.30	0.654 ^{AD}
	p	0.001***	0.001***		0.001***	0.001***	



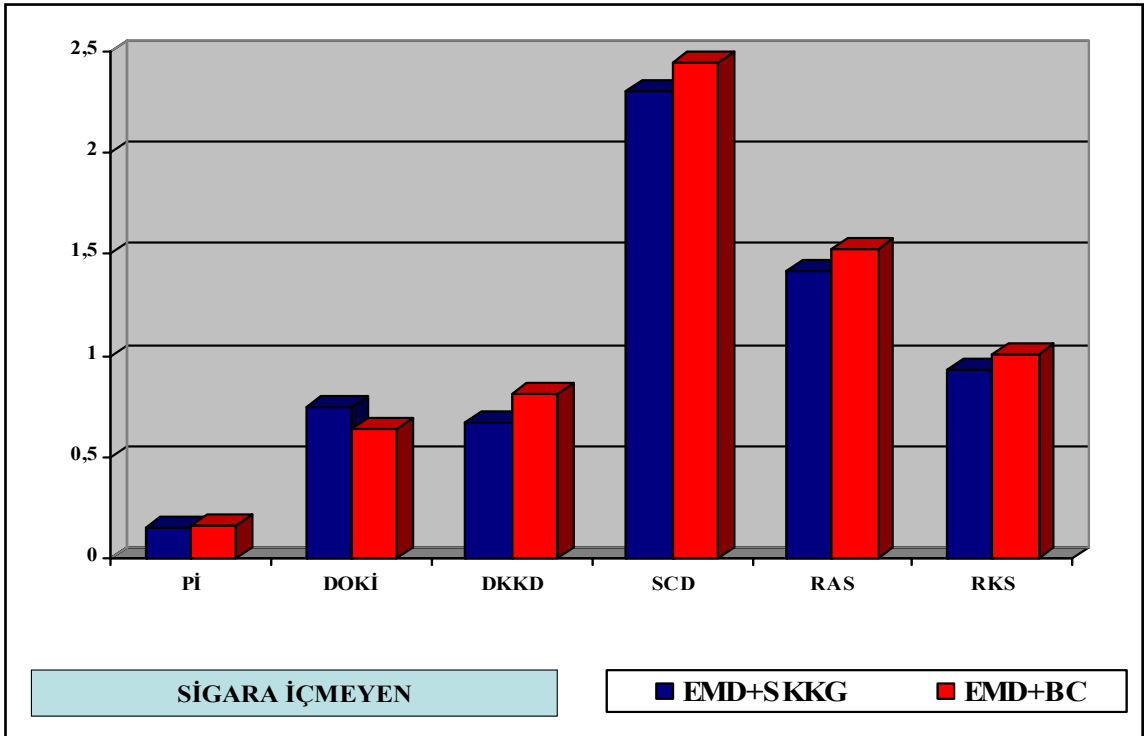
Şekil 6.13. Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS değişimi.

Tablo 6.9. Tedavi öncesi ve sonrası TA klinik indeks ve ölçüm değerlerine ait fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırması (AD anlamlı değil).

	EMD+SKKG			EMD+BC		
	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P
PI	0.20 ± 0.24	0.16 ± 0.27	0.499 AD	0.16 ± 0.12	0.17 ± 0.10	0.219 AD
DOKİ	0.46 ± 0.34	0.75 ± 0.43	0.128 AD	0.65 ± 0.36	0.64 ± 0.30	0.833AD
DDKD (mm)	0.88 ± 0.49	0.67 ± 0.61	0.526 AD	0.72 ± 0.64	0.81 ± 0.58	0.080 AD
SCD (mm)	2.70 ± 0.62	2.30 ± 1.04	0.353 AD	2.30 ± 0.84	2.44 ± 0.63	0.092 AD
RAS (mm)	1.65 ± 0.66	1.42 ± 0.38	0.398 AD	1.39 ± 0.35	1.52 ± 0.54	0.933AD
RKS (mm)	1.04 ± 0.36	0.93 ± 0.24	0.205 AD	0.95 ± 0.47	1.01 ± 0.10	0.673 AD



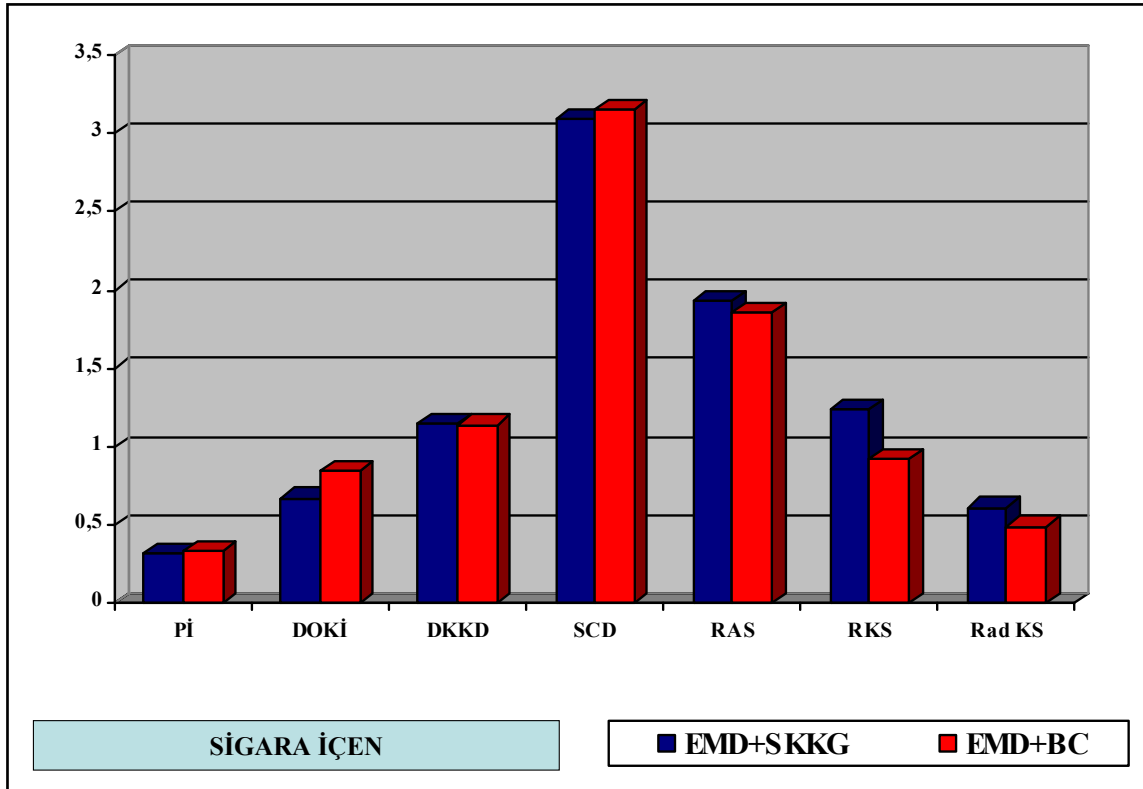
Şekil 6.14. TA değerleri için sigara içen bireylerdeki tedavi öncesi ve sonrası Pİ, DOKİ, SCD, RAS, DKKD, RKS fark ortalamaları.



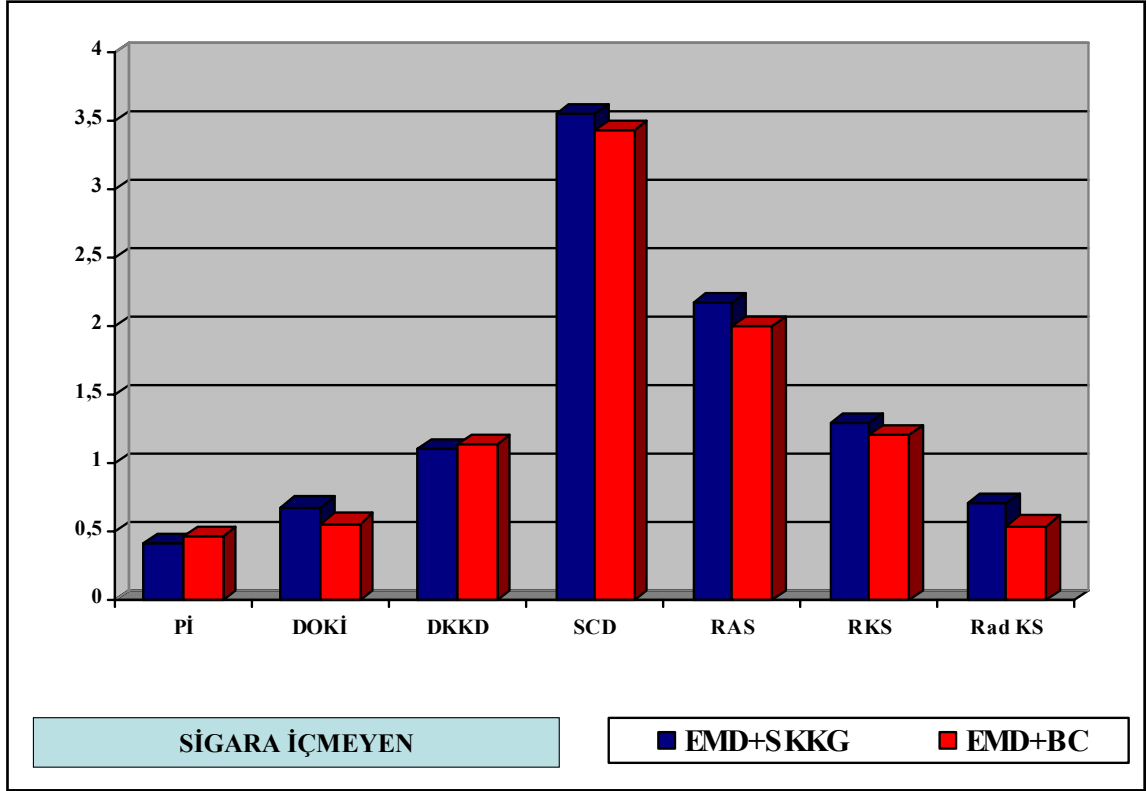
Şekil 6.15. TA değerleri için sigara içmeyen bireylerdeki tedavi öncesi ve sonrası Pİ, DOKİ, SCD, RAS, DKKD, RKS fark ortalamaları.

Tablo 6.10. Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'daki klinik indeks ve ölçüm değerlerine ait fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırması (AD anlamlı değil).

	EMD+SCKG			EMD+BC		
	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P
Pİ	0.31 ± 0.37	0.41 ± 0.42	0.472 ^{AD}	0.33 ± 0.19	0.46 ± 0.44	0.525 ^{AD}
DOKİ	0.67 ± 0.44	0.68 ± 0.41	0.866 ^{AD}	0.84 ± 0.39	0.56 ± 0.31	0.063 ^{AD}
DDKD (mm)	1.15 ± 0.93	1.10 ± 0.64	0.582 ^{AD}	1.14 ± 1.17	1.14 ± 1.23	0.833 ^{AD}
SCD (mm)	3.09 ± 1.18	3.55 ± 1.07	0.310 ^{AD}	3.16 ± 0.96	3.43 ± 1.30	0.472 ^{AD}
RAS (mm)	1.93 ± 0.64	2.17 ± 0.61	0.447 ^{AD}	1.86 ± 0.72	2.00 ± 0.69	0.526 ^{AD}
RKS (mm)	1.24 ± 0.33	1.29 ± 0.31	0.398 ^{AD}	0.92 ± 0.31	1.20 ± 0.25	0.236 ^{AD}
Rad KS (mm)	0.58 ± 0.31	0.69 ± 0.37	0.641 ^{AD}	0.59 ± 0.80	0.60 ± 0.75	0.094 ^{AD}



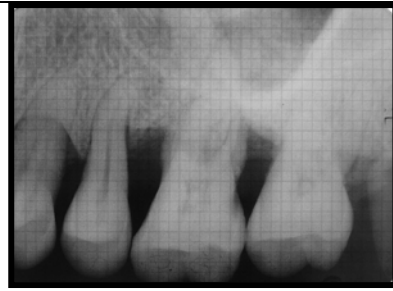
Şekil 6.16. DEDN'daki değerler için sigara içen bireylerdeki tedavi öncesi ve sonrası Pİ, DOKİ, SCD, RAS, DKKD, RKS, Rad KS fark ortalamaları.



Şekil 6.17. DEDN'daki değerler için sigara içmeyen bireylerdeki tedavi öncesi ve sonrası Pİ, DOKİ, SCD, RAS, DKKD, RKS, Rad KS fark ortalamaları



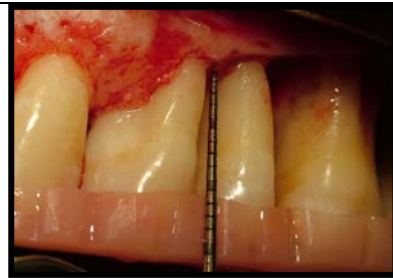
Resim 6a



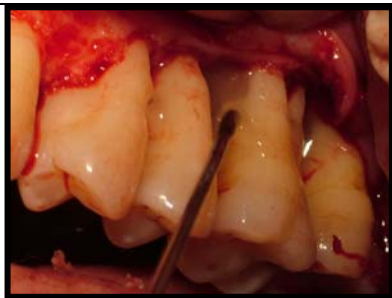
Resim 6b



Resim 6c



Resim 6d



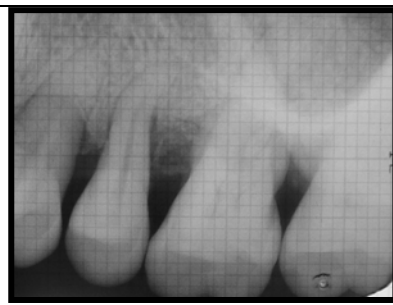
Resim 6e



Resim 6f









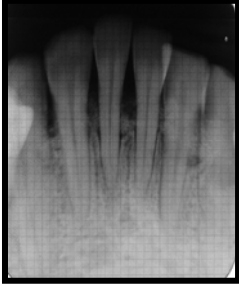

Resim 6g



Resim 6h

Sigara içen gruba ait bir hastanın;

Resim 6a	Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü
Resim 6b	Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü
Resim 6c,d	Operasyon sırasında ölçülen defektlerin vertical komponenti
Resim 6e,f	EMD+SKKG kombinasyonu uygulaması
Resim 6g	Operasyon sonrası 8. ay klinik görüntü
Resim 6h	Operasyon sonrası 8.ay radyografik görüntü

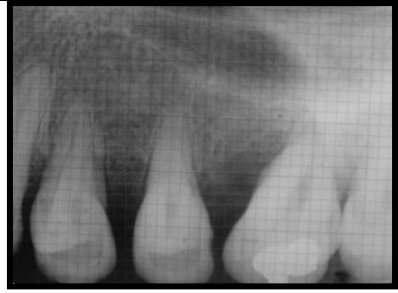
		
Resim 7 a	Resim 7 b	Resim 7 c
		
Resim 7 d	Resim 7 e	Resim 7 f
		
Resim 7 g	Resim 7 h	Resim 7 i

Sigara içen gruba ait bir hastanın;

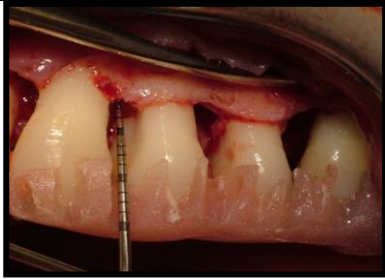
- Resim 7a** Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü
- Resim 7b** Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü
- Resim 7c** Operasyon öncesi klinik ölçüm
- Resim 7d,e** Operasyon sırasında ölçülen defektlerin vertikal komponenti
- Resim 7f** EMD+BC kombinasyonu uygulaması
- Resim 7g** Operasyon sonrası 8.ay klinik görüntü
- Resim 7h** Operasyon sonrası 8.ay radyografik görüntü
- Resim 7i** Operasyon sonrası 8. ay klinik ölçüm



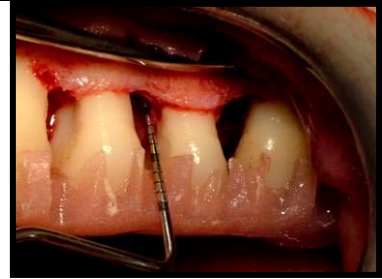
Resim 8a



Resim 8b



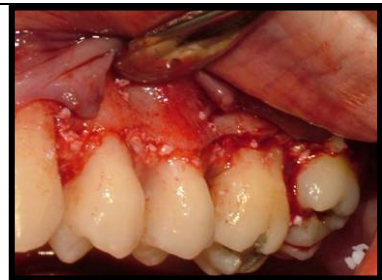
Resim 8c



Resim 8d



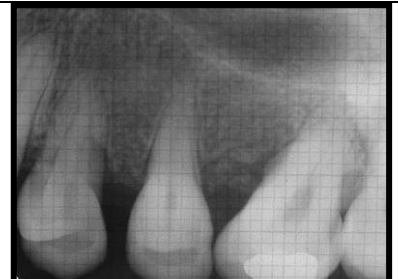
Resim 8e



Resim 8f







Resim 8g



Resim 8h

Sigara içmeyen gruba ait bir hastanın;

- Resim 8a** Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü.
- Resim 8b** Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü.
- Resim 8c,d,e** Operasyon sırasında ölçülen defektlerin vertikal komponenti.
- Resim 8f** EMD+ SKKG kombinasyonu uygulaması.
- Resim 8g** Operasyon sonrası 8.ay klinik görüntü.
- Resim 8h** Operasyon sonrası 8.ay radyografik görüntü.

		
Resim 9a	Resim 9b	Resim 9c
		
Resim 9d	Resim 9e	Resim 9f
		
Resim 9g	Resim 9h	Resim 9i

Sigara içmeyen gruba ait bir hastanın;

- Resim 9a** Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü.
Resim 9b Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü.
Resim 9c Operasyon öncesi klinik ölçüm.
Resim 9d,e Operasyon sırasında ölçülen defektlerin vertikal komponenti.
Resim 9f EMD+BC kombinasyonu uygulaması.
Resim 9g Operasyon sonrası 8. ay klinik görüntü.
Resim 9h Operasyon sonrası 8. ay radyografik görüntü.
Resim 9i Operasyon sonrası 8. ay klinik ölçüm.

7. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki ilişkiler sonucu meydana gelir ve bu ilişkiler hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde önemli ölçüde rol oynamaktadır (150,151). Patojen mikroorganizmaların varlığı periodontal hastalığın başlamasında primer etiyolojik faktör olmasına rağmen, çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörleri de, hastalığın türünde ve şiddetinde önemli rol oynarlar. Son yıllarda kazanılmış risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan sigara kullanımı, periodontal hastalığın görülme sıklığı, şiddeti ve farklı periodontal tedaviler sonrası meydana gelen iyileşme yanıtı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir (1,16,81,82,167). Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki farklı yönleri ile araştırmacıların tartışma konusu olmuştur. Konuya ait ilk çalışmalar epidemiyolojik araştırmalardır ve bu çalışmalarda yaygın periodontal hastalığa sahip kişilerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara kullanan kişilerden oluştuğu görülmüştür (1,16,81,82,167). Daha sonraki çalışmalarda sigara ve farklı periodontal tedaviler sonrası meydana gelen iyileşme yanıtı arasındaki ilişki klinik, mikrobiyolojik ve immunolojik yönleri ile araştırılmış (83,101,166,226,241,250) ve çelişkili sonuçlara varılmıştır. Son yıllarda periodontoloji biliminin genel hedefi gerçek doku rejenerasyonu olması sebebiyle özellikle sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisi önem kazanmıştır. Bu anlamda çalışmaların büyük çoğunluğunun doku mühendisliği prensipleri içerisinde YDR tekniği ve sigara ilişkisini incelediği, sigaranın EMD kullanımına etkisini inceleyen az sayıda çalışma olduğu ve EMD+kemik grefti kombinasyonu üzerindeki etkisini inceleyen direkt bir çalışma olmadığı görülmüştür. Sigaranın EMD kullanımına etkisini inceleyen araştırmalarda da hasta popülasyonlarının sadece %11 ile %66'sının aktif sigara içicilerinden oluştuğu bildirilmiştir. Konu araştırmaya açıktır. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak, bu araştırmada sigara içen ve içmeyen GAP'lı hastalarda EMD'nin SKKG ve BC ile kombine kullanımının klinik ve radyografik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Literatür incelendiğinde, sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğunun hasta popülasyonlarının kronik periodontitisli bireylerden oluştuğu, kronik periodontitisten farklılık gösteren, pek çok

bilinmeyen olan ve tedavisinde güçlüklerle karşılaşılabilen agresif periodontitisli bireyleri kapsamadığı görülmektedir. Bu nedenle çalışmada yer alan hasta grupları agresif periodontitislerin bir tipi olan GAP hastaları arasından seçilmiştir.

Periodontal tedavinin temel amaçlarından biri, periodontal hastalık nedeniyle yıkıma uğramış dokuların fonksiyonel ve morfolojik olarak yeniden yapılandırılması ve bölgedeki dokuların hastalanmadan önceki yapısına benzer şekilde rejenerasyonunun sağlanarak, fonksiyon ve estetiğin yeniden elde edilmesidir (10,66,73,127). İdeal periodontal rejenerasyon, periodontal ligamente ait kollajen fibrillerin, hastalıklı kök yüzeyi üzerinde oluşan yeni sement ve alveol kemiği içerisine fonksiyonel olarak uzandığı bir sistem olarak tarif edilir. 1990'lı yılların sonlarına doğru periodontal rejenerasyonda kök yüzeyi üzerinde biyolojik yanıtı değiştiren maddelerin öncülüğünde yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu maddelerden biri de EMD'dir. EMD embriyolojik gelişimi taklit ederek, ataşman kazancı ve yeni kemik oluşumu üzerindeki etkisi ile rejeneratif tedavide kullanılabilir bir biyomateryal seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Materyalin yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiği oluşumunu indüklemeye kapasitesi, rejeneratif periodontal tedavide EMD destekli doku mühendisliği konseptinin gelişmesine neden olmuştur (85,86,92).

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD'nin klinik ve radyografik etkinliğini inceleyen çalışmalar başarılı sonuçlar rapor etmişlerdir (62,85,139,174,202, 207). Ancak EMD'nin tek başına uygulandığı bu çalışmalarda başarılı klinik sonuçlar elde edilse de, akıcı yapısı ve boşluk yaratıp koruyabilme etkisinin sınırlı olması önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle geniş kemik içi defektlerde daha fazla başarı elde etmek için çeşitli greft materyalleriyle kombinasyonu gündeme gelmiştir (139,140). Kombine uygulamalarla, söz konusu dezavantajların giderilmesi ve kombine edilen maddelerin sinerjik etkilerinden yararlanılması mantıklıdır (139,183,193,243). Herhangi bir rejeneratif işlemin klinik başarısında, mukoperiostal flep altında uygun ve yeterli bir boşluğun sağlanması kritik bir öneme sahiptir (244). Greft materyalinin mine matriks türevlerine eklenmesi ile stabilizasyon probleminin yaşandığı geniş kemik içi defektlerde flep çöküntüsü önlenmeye çalışılmış ve iyileşme döneminde bu bölgedeki boşluğun korunması amaçlanmıştır (29). Böylece araştırmacılar EMD'yi SKKG, BC, DDKKA, DKKA ve OG ile kombine etmişlerdir. Bu çalışmada, EMD SKKG veya BC ile kombine edilerek, sigaranın bu kombine tedavi yaklaşımı üzerindeki etkisi

değerlendirilmiştir.

İdeal greft materyali osteoindüktif, biyouyumlu, kullanımını kolay ve istenilen miktarlarda rahatça bulunabilme özelliklerine sahip olmalıdır. Otojen kemik greftleri bu özelliklerden ilk 3 tanesine uygunluk göstermesine rağmen istenilen miktarlarda ağız içi bölgelerden elde edilmesi oldukça güçtür ve kemik greftinin eldesi için gerekli olan ikinci cerrahi işlemi hasta tarafından çoğu zaman kabul edilmemektedir. Otojen kemik greftlerinin dışında, allogreftler ve alloplastik kemik greft materyalleri de periodontal defektlerin tedavisinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Allogreftlerin kullanımıyla periodontal rejenerasyonda olumlu klinik sonuçlar elde edilmesine (25) rağmen bu materyallerin osteoindüktif kapasitelerinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (9,196). Hidroksiapatit gibi değişik tipteki sentetik alloplastik kemik greft materyalleri ile periodontal defektlerin tedavisinde klinik olarak başarılı sonuçlar elde edilse de histolojik değerlendirme sonuçları tartışmalıdır (57,222,223). Alloplastik kemik greftleri içerisinde yer alan BC osteokondüktiftir ve doku uyumlu bir materyaldir (246). Yapılan bir çok klinik ve histolojik çalışma, BC'nin kemik içi defektlerde kullanımının klasik flep uygulamasından daha başarılı sonuçlar verdiğini belirtmekte (61,120,214,251) ve materyalin rejeneratif potansiyeli olduğu ifade edilmektedir (57,102). Yapısı insan kansellöz kemiği yapısına benzer özellik gösteren SKKG'leri periodontolojide son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar (97,140,182). Yapılan çalışmalarda, SKKG'nin tek başına (140,182) ve rezorbe olan membranlarla birlikte (34,35) rejeneratif periodontal tedavide kullanımı ile SCD'de azalma ve önemli ölçüde klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. SKKG'leri gerek tek başına (34,128) gerekse rezorbe olan membranlar (34,35) ve rezorbe olan membran+otojen kemik grefti (34) ile kombine kullanıldığında gerçek periodontal rejenerasyon elde edildiği belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmada, klinik etkinliği ve güvenilirliği histolojik ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış SKKG ile BC esaslı kemik greftleri EMD ile birlikte kullanılmıştır. Böylelikle hedeflenen periodontal rejenerasyonu elde etmek için her bir materyale ait farklı biyolojik özelliklerden yararlanılmaya çalışılmıştır.

Periodontal tedavinin başarısını etkileyen önemli faktörlerden biri de hastaya ait faktörlerdir. Periodontal araştırmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden doğan farklılıkların ve sistemik problemlerin tedavi sonuçlarını etkilemesini engellemek önem taşır. Bu nedenle bu çalışmada seçilen hasta grubu olarak, mümkün olan en homojen

popülasyon oluşturulmaya çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların detaylı medikal anamnezi alınarak sistemik olarak sağlıklı, klinik ve radyografik olarak GAP teşhisi koyulmuş (4) hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan tüm hastalarda 1. molar ve kesici dişlerden başka, 3 daimi dişin de etkilendiği generalize ataşman kaybı mevcuttur. Hastaların radyografik değerlendirilmesinde, %50 kemik kaybı ile karakterize 14 dişin etkilendiği görülmektedir. Sigara içen ve içmeyen gruptaki hastaların gruplar arasında eşit sayıda dağılması sağlanmıştır.

Literatürde sigaranın periodontal hastalıklar ve periodontal tedaviler üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların tümünde günlük sigara tüketiminin sayısı önemlidir (31). Bu çalışmaların sonuçlarına göre kullanılan sigara sayısı ve dozu SCD ve ataşman kaybı ile direkt ilişkilendirilmiştir. Literatürde daha önce hiç sigara kullanmamış bireyler sigara içmeyen, 12</gün hafif içici, 12>/gün ağır içici olarak tanımlanmıştır (31). Hastaların günlük sigara tüketim sayısının standardize edilmesi hem tedavi öncesi hasta seçim kriterleri açısından hem de tedavi sonrası değerlendirmelerin standardizasyonu açısından önemlidir. Bu nedenle, çalışmaya, dahil edilen hastaların günlük sigara tüketim sayısı hastalara başlangıç tedavi öncesinde soruldu. Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da sigara içen bireyler grubunu günlük sigara kullanım sayısı >20 olan kişiler oluşturdu.

GAP yaşamın erken devrelerinde hızlı ve şiddetli ataşman ve kemik kaybı ile ortaya çıkan ailesel geçiş gösteren heterojen bir periodontal hastalıktır. Hastalığın en önemli karakteristik özelliği, etyolojik faktörlerin hastalığın seyrini çok kısa sürede etkileyerek şiddetini arttırmasıdır. GAP'teki kompleks etyoloji, immun defektler, hastalığın seyrinin değişkenlik göstermesi ve olaya bazen sistemik hastalıkların da karışmasına bağlı olarak hastalığın kontrolü çoğu zaman güçleşmektedir. Başlangıç tedavisi her zaman tek başına etkili olmayabilir (2,149). Başlangıç tedavisine ilave olarak antibiyotik kullanımının ataşman kaybının kontrolünde başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (30,133). Ancak GAP hastalarındaki periodontal tedavinin hedefi sadece hastalığın kontrolü ile sınırlı değildir. Günümüzde periodontal tedavinin geldiği nokta gözönünde bulundurulacak olursa, erken yaşlarda şiddetli kemik ve ataşman kaybına sahip hastaların kaybedilmiş periodontal dokularının yerine konarak dentisyonlarında konfor, estetik ve fonksiyonun sağlanması önemli bir noktadır. Bu amaçla bu tür

hastaların periodontal tedavisinde hastalığı kontrol etmenin yanı sıra kaybedilmiş dokuların yeniden yapılandırılmasını hedefleyen rejeneratif periodontal yaklaşımlar çağdaş bir anlayış olacaktır. Literatür incelendiğinde GAP hastalarının rejeneratif periodontal tedavisi ile ilgi sınırlı sayıda araştırma olduğu tespit edildi ve bu çalışmalarda sigara kullanımının etkinliğinin incelenmediği görüldü. Bu nedenle, çalışmaya konuyla ilişkili olarak literatüre katkıda bulunabilmek amacıyla sigara kullanan ve kullanmayan hasta grubu dahil edildi. Çalışmanın sonunda elde edilecek sonuçların GAP hastalarındaki tedavi planlamasına farklı bir bakış açısı getireceği düşünüldü.

GAP hastalarının tedavisinde, hekimin en fazla zorlandığı ve karşı karşıya kaldığı klinik tablolardan biri de hastalık nedeniyle generalize kemik kayıpları sonucu desteğin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan diş mobilitesidir. Periodontal desteği azalan dişlerin travmaya maruz kalması, sekonder oklüzal travma tablosunun ortaya çıkmasına neden olur ve periodontal rejenerasyonun negatif olarak etkilenebileceği bildirilmiştir (3). O nedenle hekim tedavi sırasında travmatik oklüzyon, oklüzal travma ve prematür kontaktların dişler ve çevre dokularında yaratacağı hasarı göz önünde bulundurmalıdır. Rejeneratif periodontal tedaviden önce oklüzal travma oluşmasına neden olabilecek oklüzal uyumsuzluklar giderilmelidir (156). Bu nedenle, bu çalışmada, başlangıç periodontal tedavi sırasında, aşırı oklüzal kuvvetlerin periodontal rejenerasyona olan olası negatif etkilerini ortadan kaldırmak için, sentrik oklüzyondaki ve protruziv hareketlerdeki travmatik oklüzyon ve fremitus ortadan kaldırıldı ve oklüzal uyumlamalar yapıldı.

Periodontal cerrahide, cep eliminasyonu sırasında yumuşak dokuyu korumak, dişeti dikey boyut kaybını ve dolayısıyla kök yüzeyi açılmasını önlemek önemlidir (7,37,59). Bu sebeple çalışmada, GAP'in yıkıcı özelliğinden dolayı oluşan dişeti morfolojisini düzeltmek ve dişetin orjinal dantelsi yapısını vermek ve doku kayıplarını önlemek amacıyla, ensizyon serbest dişeti kenarından yaklaşık 0.5 mm ve cep içi epitelini de içine alacak şekilde yapıldı. Primer yara kapanmasının sağlanması amacıyla papiller korundu. Vasküler bozulmayı engellemek amacıyla dişetini inceltici tekniklerden kaçınıldı. Yapılan bu ensizyon şekli ile, kalan cep içi epitel ve granülasyon dokusu küretler yardımıyla uzaklaştırıldı. Bu ensizyon tekniğiyle, yara kontaminasyonunu ve EMD+greft materyali kombinasyonunun kaybını engelleyecek uygun yumuşak doku

adaptasyonu elde edildi. Bu çalışmada tüm hastalar aynı ensizyon tekniği kullanılarak tedavi edildi ve bu şekilde ensizyon tipinden kaynaklanan farklılıkların önüne geçildi.

Periodontal rejenerasyonun başarısında önemli rol oynayan bir diğer faktör de kök yüzeyi hazırlığıdır. Pürüzsüz ve düzgün bir kök yüzeyi rejeneratif hücrelerin yapışması ve oryantasyonunda önemli rol oynar. Patolojik olarak ekspozite olan kök yüzeyi, gerek mikroorganizmaların ürünlerinin etkisiyle gerekse nikotinin bu bölgede birikmesiyle pek çok değişime uğramaktadır (163,173). Sigara içen bireylerde nikotinin kök yüzeyine bağlandığı ve fibroblast bağlantısını değiştirdiği bildirilmiştir (175,228). Literatür incelendiğinde, EMD tedavisi öncesinde ve operasyon sırasında diş ve kök yüzeylerine mekanik temizlik işlemi uygulandığı görülmektedir. Bu işlemler sırasında kök yüzeyindeki bir miktar sement dentin yüzeyinden ayrılmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalarda dentin ve eski sement yüzeyi üzerinde, yeni sement birikimi görülmüştür (206,86). Çalışmada başlangıç tedavisinde yapılan mekanik temizliğe ilave olarak cerrahi işlem sırasında operasyon bölgesindeki dişlere de kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapılmıştır. Mekanik tedavinin yanı sıra kök yüzeyi biyomodifikasyonu, *smear* tabakasının uzaklaştırılması ve materyalin organik artıklardan arındırılmış bir yüzeye uygulanması açısından üretici firma tarafından önerilen bir işlemdir. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu rejenerasyon sırasında hücre yapışması ve fibril atışmasını arttıran bir işlemdir. Mekanizması tam anlaşılmasa da, bu işlemin uygulanması ile kollajen fibrillerin açığa çıkarılarak (21,22,163), periodonsiyumdaki diğer fibrillerle birleşmesinin sağlanması, yüzeyin bakteri ve endotoksinlerden arınması (58) ve rejeneratif hücrelerin kök yüzeyine yapışmasını engelleyen birikintilerin kaldırılması şeklinde etki ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda bu işlemle iyileşmenin erken safhasında kök yüzeyinde oluşacak fibrin-pıhtı yapışmasına uygun ortam sağlanacağı (21,22,56,163), fibroblastların yara yerine migrasyonu ve yapışmasının kolaylaşacağı (21,22,163) bildirilmektedir. Biyomodifikasyona uğramış kök yüzeyi biyoaktif ekstrasellüler matriks ve büyüme faktörleri için bir tutunma ve depo yeri olarak kullanılır ve bu sayede yara iyileşmesi pozitif yönde etkilenir (103). Buna ek olarak açığa çıkan EMD, sement ve kemik oluşumu için gerekli olan mineralizasyon safhasını başlatır (54). Bu amaçla, araştırmacılar kök yüzeyine orto-fosforik asit (27, 92, 211), sitrik asit (pH=1) (62,65), tetrasiklin, ve EDTA (%24)(89,90,113,155,164) uygulamışlar ve farklı maddeler uygulanmasına rağmen başarılı klinik sonuçlar elde etmişlerdir. Son

yıllarda %24'lük EDTA (pH=7) kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda EDTA'nın kök yüzeyi biyomodifikasyonunda kullanımı periodonsiyumun canlılığında ve morfolojisinde bir değişikliğe sebep olmadan kollagen fibrillere etki etmektedir (21,22). Bu amaçla EMD ile birlikte kullanılmak üzere üretici firma tarafından %24'lük EDTA içeren *Prefgel* önerilmiştir. Bu çalışmada üretici firmanın önerisi doğrultusunda operasyon sırasında dişlere kök yüzeyi düzleştirme işlemini takiben 2 dakika süreyle *Prefgel* uygulaması yapıldı. EMD ile hedeflenen rejeneratif periodontal tedavinin mekanizmasının diğer kemik greftleri ve YDR ile yapılan rejeneratif periodontal tedaviden farklı olması, kök yüzeyi biyomodifikasyonunun EMD tedavisinin bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Ancak konuyla ilişkili olarak Sculean ve ark.(199) yaptığı son araştırmada flep operasyonu ile birlikte EMD kullanımı sırasında EDTA uygulamasının SCD azalması ve klinik ataşman kazancı açısından flep operasyonu ile birlikte EDTA uygulamaksızın EMD kullanımına bir üstünlük sağlamadığını ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmiştir. Elde edilen klinik başarı EMD'ye bağlanmıştır. Bu çalışmada sigara içen bireylerin de çalışma gruplarından birini oluşturması konuya farklı bir bakış açısı getirebilir. İfade edildiği gibi nikotin kök yüzeylerine yapışarak fibroblast ataşmanını engellemektedir (228,175). EDTA uygulamasının tek başına kök yüzeyi düzleştirmesine göre mikroorganizma, ilişkili endotoksinler ve nikotin artıklarını daha başarılı olarak uzaklaştırabileceği speküle edilebilir. Sigara içen bireylerde EMD uygulamasıyla birlikte EDTA kullanımının klinik parametrelerdeki değişimlere etkisi farklı açılardan değerlendirilmelidir, konu araştırmaya açıktır.

Operasyon sonrası iyileşme sırasında yara stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü rejeneratif periodontal tedavinin başarısını etkileyen diğer bir faktördür. Sculean ve ark.(209) yaptıkları çalışmada, EMD'nin uygulandıktan sonra dört hafta süreyle kök yüzeyinde bulunduğunu bildirmişlerdir (209). Periodontal iyileşme ve rejenerasyonun en kritik iki safhası tamir sonucu uzun bağlantı epiteli oluşumu veya rejenerasyon sonucu yeni periodontal ligament, sement ve kemik oluşumdur ve bu süreçler cerrahi tedaviyi takip eden ilk bir kaç hafta içinde meydana gelir (209). Bu sebeple çalışmada hem yara yerinin stabilizasyonu hem de EMD'nin kök yüzeyindeki tutulumunu sağlamak ve yara yerinde oluşabilecek travmayı önlemek amacıyla hastalara operasyon sonrası ilk 4 hafta, operasyon bölgesinde diş fırçası ve arayüz temizliği araçları

kullanılmaları önerildi. Haftada bir yapılan profesyonel diş yüzeyi temizliği ile birlikte bu sürede hastalara %2'lik CHx gargara kullanmaları söylendi. Böylece bu dönemde iyileşmenin mikrobiyal dental plaktan etkilenmemesi sağlanmaya çalışıldı. Kontrol seansları ilk 8 haftada 2 haftada bir, tedavinin geri kalan kısmında ise 4 haftada bir yapıldı. Tüm bu kontrollerde hasta motivasyonu işlemleri tekrar edildi.

Periodontal operasyonlar sonrası antibiyotik kullanımı halen tartışılan bir konudur. Operasyon sonrası antibiyotik kullanımının yararlı (141) ve gereksiz (200) olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur. Sculean ve ark.(200) EMD'nin tek başına kullanıldığı çalışmalarda operasyon sonrası antibiyotik kullanımının gereksiz olduğunu ifade ederken, EMD+kemik grefti kombinasyonlarında operasyon sonrasında antibiyotik kullanımının gerekliliğini belirtmişlerdir. Çalışmada, EMD SKKG veya BC ile kombine edildi ve bu nedenle operasyon sonrası oluşabilecek enfeksiyon riskini minimize etmek için, tüm hastalara operasyon sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik 7 gün süresince reçete edildi.

İyileşme süresince tüm hastaların, periodontal dokuları renk, şekil, form ve yüzey özellikleri bakımından dikkat çekici olumlu yanıt gösterdi. Bizim iyileşme sırasında gözlemlediğimiz periodontal dokularda görülen dikkat çekici bu olumlu iyileşme EMD'yi kullanan diğer araştırmacılar tarafından da sıklıkla rapor edilen bir yorumdur (139,174,247). EMD domuz embriyosundan elde edilmesi sebebiyle, ksenogreft olarak kabul edilmektedir, ancak içeriğindeki proteinler bir çok memeli türünde benzer olduğundan antijenik herhangi bir reaksiyon oluşturmamaktadır (28). EMD'nin immun cevaba olan etkisi *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla araştırılmıştır. EMD'nin temel deri testlerindeki etkisi negatif olarak gösterilmiştir. *In vivo* çalışmalarda EMD'nin birden fazla uygulanmasıyla IgG, IgE, IgA, and IgM antikor seviyeleri araştırılmış ve cerrahi öncesi ve sonrası bir fark bulunamamıştır (252). *In vitro* çalışmalarda EMD kullanımıyla immunglobulin üretimi tespit edilmemiştir ancak periferik kan lenfositlerinden olan T ve B lenfositlerin aktivasyonunda az da olsa artış görülmüştür (159). Minimal düzeydeki bu artışın önemli olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Literatürde EMD ile ilgili çalışmalarda allerjik reaksiyonlara rastlanmamış ve abse, enfeksiyon gibi ciddi postoperatif reaksiyonlar görülmemiştir. Bu çalışmada, tüm tedavi süresince operasyon sonrası oluşabilecek negatif doku reaksiyonuna, enfeksiyona ve komplikasyona rastlanmamıştır. Bizim bu konudaki bulgularımız literatürdeki

çalışmaların bulguları ile uygunluk içerisinde. Literatürde EMD'nin SKKG ve BC ile kombine kullanımı sonrasında bildirilen allerjik reaksiyon ve yabancı doku reaksiyon olgusu yoktur (208,252). İlgili sonuç EMD uygulanan bölgede iyileşme sırasında matriks metalloproteinaz seviyesinin daha düşük olmasına (88) ve taşıyıcı solüsyon olan PGA'nın periodontal patojenler üzerindeki antimikrobiyal (221) etkinliğine bağlanmıştır. Sigaranın laparotomi ve plastik cerrahi ameliyatları sonrası yara iyileşmesini negatif etkilediği bildirilmiştir. Aynı negatif etkiler başlangıç periodontal tedavi ve YDR sonrasında da rapor edilmiştir. Bu negatif etkiler sigaranın içeriğindeki 4000'den fazla toksik madde, nikotin, karbon monoksit ve kısmen de hidrojen kyanit ile ilişkilendirilmiştir. Bu ajanların negatif etkileri dokuya penetre olarak hücre proliferasyonunu ve metabolizmasını engellemesine bağlanmıştır (217). Çalışmada sigara içen ve içmeyen gruptaki yumuşak doku iyileşmesi benzerdir ve EMD'nin yara iyileşmesindeki pozitif etkileri ve antimikrobiyal özelliklerinin bu benzer iyileşme sürecinde rolü olabileceğini düşündürebilir. Bu sonuç sigaranın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalardan farklıdır.

Rejeneratif periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde, zaman önemli bir faktördür. Tedaviden sonra oluşan klinik ve radyografik değişimlerin tespit edilebilir düzeye ulaşması için literatürde bildirilen zaman aralığı 6, 8, 12, 36 ay ve 4-5 yıl arasında değişmektedir. Literatürde insan klinik ve histolojik çalışmaları incelendiğinde EMD uygulamasından sonra periodontal dokulara ait ilk boyutsal değişimlerin, operasyon sonrası 6-12. aylarda gözlemlendiği belirtilmiştir (89,91,201,202,207,252). Bu çalışmalara paralel olarak bu çalışmada sonuçlar, operasyon sonrası 8. ayda değerlendirildi. EMD ile yapılan uzun dönem takipli çalışmalar tedavi stabilitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu konu ile ilgili Heijl ve ark. (91) EMD'nin modifiye *Widman* flep ile birlikte kullanımının uzun dönem etkinliğini modifiye *Widman* fleple ve plasebo kullanımı ile karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar EMD uygulanan grupta, 8. ay sonunda 2.1 mm, 16. ay sonunda 2.3 mm, 3. yıl sonunda 2.5 mm ataşman kazancı elde edildiğini belirtmişlerdir. 8. ay sonunda, SCD azalması, klinik ataşman kazancı, radyografik kemik kazancı EMD grubu lehine farklılık göstermiştir. 16. ay sonunda, SCD azalmasının tüm gruplarda aynı oranda olduğu görülürken, klinik ataşman kazancının hem kontrol hem de test grubunda arttığı görülmüştür. Aynı zamanda 16. ayın sonunda, EMD ile tedavi edilen grupta radyografik kemik kazancı dikkati çekecek

oranda fazla bulunmuştur. 3.yıl sonunda ise klinik ataşman kazancı ve SCD azalması EMD grubu lehine bulunmuştur ve EMD ile tedavi edilen bölgelerdeki artan kemik kazancı 16. aydaki gibi dikkat çekicidir. Zetterström ve ark. (252) EMD'nin etkinliğini 8 ay ile 3 yıl arasında değişen periyotlarda incelemişlerdir. Çalışmacılar EMD kullanımı ile 8.ay sonunda 1.2 mm kemik kazancı elde etmişler ve bu kazancın 3. yıl sonunda 2.5 mm olduğunu belirtmişlerdir. Sculean ve ark. (212) kemik içi defektlerin EMD, EMD+YDR, YDR ve klasik flep operasyonları tedavisi sonunda meydana gelen 1 ve 5 yıllık ataşman kazancını değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, EMD grubunda sırasıyla 1. ve 5. yılda, 3.4 mm ve 2.9 mm, EMD+YDR grubunda ortalama 3.0 mm ve 2.6 mm klasik flep operasyonu grubunda ise ortalama 1.6 mm ve 1.3 mm ataşman kazancı tespit etmişlerdir. Bir yıllık sonuçlar değerlendirildiğinde, SCD azalması ve klinik ataşman kazancı bakımından gruplar arasındaki tek farkın EMD ve klasik flep operasyonu grupları arasında olduğu, bunun yanı sıra 5 yıllık sonuçlara bakıldığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı, elde edilen sonuçların 5. yıl sonunda idame edildiği saptanmıştır. Görüldüğü gibi EMD ile yapılan çalışmaların uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, klinik ve radyografik başarının uzun dönemde stabil kaldığı ve bazılarında az da olsa geliştiği görülmektedir. Çalışmanın 8. ay sonunda elde edilen sonuçlarının da uzun dönemde tekrar değerlendirilmesi düşünülmekte ve kemik kazancında artış olabileceği beklenmektedir.

Mikrobiyal dental plak içerdiği mikroorganizmalar ve ürünleri ile periodontal hastalıkların etyolojisinde birinci derecede etkili olan faktördür (49,67). Bu yolla mikrobiyal dental plağın ortamdan uzaklaştırılması ve hastaların bu konudaki başarısı gerek periodontal tedavi sırasında gerekse uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Bu sebeple, çalışmada, mikrobiyal dental plak birikimi ve gingivitis oluşumunun engellenmesi için tüm hastalara tedaviye başlamadan önce başlangıç periodontal tedavi yapıldı ve diş fırçalamayı, diş ipi kullanımını ve arayüz fırça kullanımını içeren iyi bir ağız hijyen eğitimi verildi. Araştırma süresince belli aralıklarla hastaların ağız hijyenlerinin yeterli seviyede olup olmadığı kontrol edildi. Böylelikle rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarının tüm gruplar arasında hastalara bağlı plak birikiminden doğacak olan sonuçlardan etkilenmemesi sağlanmaya çalışıldı. Çalışmada mikrobiyal dental plak miktarını ve ağız hijyen seviyesini tespit etmek için Pİ kullanıldı. Grup içi analizlerde tedavi öncesi ve sonrası sigara içen grupta

hem TA hem de DEDN'a ait Pİ değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). Sigara içmeyen gruptaki TA Pİ değerleri incelendiğinde ise, EMD+SCKKG tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$), EMD+BC tedavisinden sonra ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.01$). Sigara içmeyen gruptaki DEDN'daki Pİ değerleri incelendiğinde ise, hem EMD+SCKKG hem de EMD+BC tedavisinden sonra istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.01$). TA ve DEDN'da Pİ azalması açısından her iki tedavi seçeneğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p> 0.05$). Bu bulgular, tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyenini sağladıklarını ve ağız hijyenine bağlı olumsuz etkilerin tedavi sonuçlarına yansımaması için gerekli koşulların sağlandığını göstermektedir (45,47).

Bu çalışmada literatüre paralel olarak rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve sigaranın etkisini belirleyebilmek amacıyla yumuşak ve sert doku parametreleri ölçüldü ve bu parametreler birlikte değerlendirildi. Bu amaçla çalışmada periodontal sonda ile yapılan ölçümlerde, sondanın doğru açılanmasını sağlayan ve sondanın yerleşiminden doğan hataları minimize eden daha önce yapılan çalışmalarda güvenilirliği ve diğer yöntemlere üstünlüğü belirlenen bireysel rehber akrilik stentler kullanıldı (39). Bu şekilde, cep içinde yapılan ölçümlerde, iltihap ve dişeti çekilmesinin ve sondanın uygulama açısının yarattığı istenmeyen sonuçlar en aza indirilmeye çalışıldı. Ancak yine de sondalama kuvveti, sondanın uygulama açısı, sondanın tipi, sondanın bağ dokusuna girmesine bağlı olarak hata payı olabilmektedir (7,117). Çalışmada her hasta için özel olarak hazırlanan okluzal stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığı kadar oluklar açılarak, ölçümlerin her defasında aynı noktalardan ve aynı eğimle yapılması sağlandı. Farklı kişilerin ölçümlerinden doğan ölçüm hatalarının minimize edilmesi için periodontal sonda ile yapılan tüm ölçümler daha önceden kalibre olan aynı klinisyen tarafından yapıldı, bir başka klinisyen ölçümleri ölçüm kağıdına kaydetti.

Bu çalışmada, dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde DOKİ kullanıldı. Bu indekste sonda ile muayene sonucu cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabı gösteren kanama ile dişetinin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler değerlendirildi (20). Agresif periodontitisin klinik seyrinde aktif ve pasif dönemler görülür. Koyu kırmızı renk ve ülsere alanlar ile karakterize şiddetli akut iltihap tablosu hastalığın aktif

döneminde tesbit edilir. Tabloya çoğunlukla cerahat çıkışı ve hafif uyaran ile meydana gelen kanama da eşlik eder. Pasif dönemde ise, klinik görüntü özellikle renk, şekil, kıvam bakımından sağlıklı bireylerdekine benzer. Sigara içen kişilerde sigaranın damarlanma üzerindeki baskılayıcı etkisi sebebiyle dişeti renginde pembelik, sondalamada kanamanın minimal veya hiç olmaması gibi klinik özellikler görülebilir. Görüldüğü üzere GAP hastaları ile sigara içen ve içmeyen kişilerdeki doku yanıtı farklılıklarının tedavi başlangıcında elimine edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple çalışmada araştırma başlamadan önce tüm hastaların diş/kök yüzeyi temizliğini içeren başlangıç periodontal tedavileri tamamlandı ve böylelikle dişeti iltihabı minimize edildi ve iltihaba ait klinik belirtilerin tedavinin sonuçlarını etkilemesi engellendi. Başlangıç DOKİ değerlerine ait gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması bu görüşü desteklemektedir ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmelerde ise, sigara içen grupta hem EMD+SKKG hem de EMD+BC grubunda, TA ve DEDN'a ait DOKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Sigara içmeyen grupta, bu azalmanın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$). TA ve DEDN'da DOKİ azalması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$) grup içi değişimin sigara içmeyen bireylerde daha farklı bir anlamlılık derecesi kazanması ($p<0.01$) sigaranın damarlanma ve hücrel metabolizma etkisine (152,138) bağlanabilir.

Periodontal rejenerasyonun değerlendirilmesinde yumuşak doku ölçümleri içerisinde yer alan DKKD, dişeti kenarında apikale doğru yer değiştirme şeklinde oluşan dişeti çekilmesini değerlendirmemize olanak sağlar. Dişeti çekilmesi cerrahi olmayan tedavileri takiben dişeti iltihabının ortadan kalkmasına; rezektif cerrahi tedavileri takiben ise cep eliminasyonuna bağlı olarak meydana gelen sonuçlardan biridir. Dişeti çekilmesi geleneksel tedaviler sonrasında kök yüzeyinin açılarak kron boyunun uzamasına neden olurken (7,59) rejeneratif tedaviler sonrasında yara iyileşmesini etkileyerek rejenerasyon kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (44,75,76). Dişeti çekilme miktarının artması, ataşman kazancını olumsuz yönde etkilerken, tedavi sonrası elde edilmeye çalışılan diğer bir sonuç olan SCD'deki azalmayı arttırmaktadır. SCD'nin azaltılması amaçlanan klasik yaklaşımlarda, yumuşak doku kesilerek bu amaç sağlanmaktadır. Bunun sonunda da estetik ve hasssiyet gibi problemler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde EMD kullanımı hem SCD

azalması hemde yumuşak doku parametrelerinin korunması prensiplerini beraber içermesi bakımından avantajlı bir özellik sunmaktadır. Çalışmada tedavi öncesi ve sonrası DKKD incelendiğinde sigara içen ve içmeyen gruplarda her iki tedavi seçeneğinde de apikal yönlü değişim görüldü. Dişeti çekilme miktarının DEDN’de sigara içen ve içmeyen gruplarda, EMD+SCKG ve EMD+BC tedavi seçeneklerinde sırasıyla 1.15 ± 0.93 mm ve 1.14 ± 1.17 mm, ve 1.10 ± 0.64 mm ve 1.14 ± 1.23 mm olduğu saptandı. Bu değişimlerin başlangıca göre sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu görüldü. Sigara içmeyen grupta ise bu değişimler EMD+SCKG grubunda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), EMD+BC grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olarak saptandı. DKKD değerleri fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında dişeti çekilme miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatür incelendiğinde, sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmaların büyük çoğunluğunun YDR tekniği ve tek başına EMD uygulamasına ait araştırmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların, özellikle tek başına EMD uygulamasına ait olanlarda dişeti çekilme miktarına ilişkin veriler rapor edilmemiştir. YDR tekniği ile ilişkili literatürleri ise çalışmada kullanılan tedavi teknikleri ile direkt karşılaştırmak mümkün değildir. YDR tekniği, klinik uygulamada membranların ekspoze olması ve buna bağlı olarak flebin kan beslenmesinin ve yeni oluşacak dokuların olgunlaşmasının bozulması riskini taşır (218,255). Bu çalışmada kullanılan her iki tedavi seçeneği de tekniğe ve materyallerin yapısına bağlı olarak yukarıda belirtilen riskleri taşımamaktadır. Literatürde EMD+SCKG tedavisi sonrası bildirilen dişeti çekilme miktarı 0,3 mm ile 1,31 mm arasında değişim göstermektedir (32,113,193,205,243,253). EMD+BC kombinasyonu için bildirilen değer ise 1.0 ile 1.1 mm arasındadır (110,197,198,210,). Çalışmanın sigara içen ve içmeyen gruplarına ait her iki tedavi seçeneği sonunda elde edilen dişeti çekilme miktarı literatürle uyumludur. Literatürde Valesquez-Plata ve ark. (243) tek başına EMD uygulamasıyla EMD+SCKG tedavisini karşılaştırmış ve tek başına EMD tedavisi sonrası dişeti çekilme miktarının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Sculean ve ark. (197,198) ve Kuru ve ark (110) tek başına EMD tedavisini EMD+BC tedavisi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında benzer sonuca ulaşmış ve dişeti çekilme miktarının tek başına EMD tedavisi sonrası daha fazla olduğunu saptamışlardır. EMD’nin akıcı yapısı nedeniyle boşluk sağlayamaması ve flep

çöküntüsüne neden olmasının dişeti çekilme miktarını arttırdığı ifade edilebilir. Ayrıca dişeti çekilme miktarında kemik içi defektin duvar sayısı da önemlidir. Kemik duvarlarının flep çöküntüsünü önleyerek dişeti çekilmesini engellediği de düşünülebilir (32,113,193,197,208,243). Bu çalışmada EMD iki farklı kemik greft materyali ile kombine edildi ve dişeti çekilme miktarı açısından sigara içen ve içmeyen bireylerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$), ancak grup içi değişimin sigara içmeyen bireylerde daha az olduğu saptandı. Sigaranın lokal etkisinin konuyla ilişkili rolü olduğu düşünülebilir.

SCD değişimi, periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan parametrelerden biridir. Tedavi sonunda fizyolojik sınırlarda cep derinliği elde edilmesi, hastanın etkin plak kontrolü yapabilmesinde ve uygulanan tedavi ile elde edilen sağlığın uzun dönem devamlılığında büyük önem taşır. SCD, dişeti kenarı ve cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Çalışmada, DEDN’da sigara içen grupta, EMD+SKKG ve EMD+BC tedavi seçeneklerinde SCD’deki azalma sırasıyla 3.09 ± 1.18 mm ve 3.16 ± 0.96 mm, sigara içmeyen grupta ise 3.55 ± 1.07 mm ve 3.43 ± 1.30 mm olarak bulundu. Bu azalmalar sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$); sigara içmeyen gruptaki her iki tedavi seçeneğinde ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak saptandı ($p<0.01$). DEDN’da SCD azalması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde EMD+SKKG tedavisi sonrası bildirilen SCD azalması 2.9 mm ile 6.2 mm arasında değişim göstermektedir(32,113,193,205,208,243,253). EMD+BC kombinasyonu için bildirilen değer ise 4.1 mm ile 5.7 mm arasındadır (110,197,198,210).

Rejeneratif periodontal tedavinin klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde, SCD ile ilgili sonuç ve yorumların ataşman kazancı ve dişeti kenarı konum değişikliği ile birlikte incelenmesi doğru sonucu verir. Tedavi sonrasında elde edilen SCD azalması dişeti kenarının seviye değişimi ile birlikte ataşman kazancına bağlı olarak ortaya çıkar (63). Elde edilen SCD farkı, ataşman kazancı/kaybı miktarı ile meydana gelen dişeti çekilme miktarının toplamına paraleldir. SCD değişimi değerine ataşman kazancının katkısı, tedavi sonrası elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtır. Ataşman seviyesindeki değişim, genellikle klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (63,177). Klinik ataşman seviyesi, mine sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içerisinde

ulaştığı son nokta arasındaki mesafeyi ifade etmektedir (37). Ancak, mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin güvenilirliği düşük bulunmuştur (45). Mine- sement sınırının çoğu zaman subgingival alandaki konumu yerinin kesin olarak belirlenmesini güçleştirir ve bazı dişlerin anatomisine bağlı olarak, özellikle arayüz ölçümlerinde periodontal sondun dikey olarak yerleştirilmesini kısıtlayabilir. Bu sebeple çalışmada, ataşman seviyesi ölçümlerinin oklüzal stentler rehber alınarak, rölatif olarak yapılması tercih edildi (39). Sondanın cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku direnci, ataşman seviyesinin olduğu yer olarak belirlendi. Stent kenarı referans noktası kabul edilerek, bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü, tedavi sonunda RAS'deki değişimler, ataşman kazancı ve kaybı olarak değerlendirildi.

Çalışmadaki RAS değerleri incelendiğinde, DEDN'da sigara içen grupta, EMD+SCKG ve EMD+BC tedavi seçeneklerinde ataşman kazancının sırasıyla 1.93 ± 0.64 ve 1.86 ± 0.72 mm olduğu, sigara içmeyen grupta ise bu değerlerin sırasıyla 2.17 ± 0.61 mm 2.0 ± 0.69 mm olduğu saptandı. RAS'deki bu değişimler sigara içen grupta her iki tedavi seçeneğinde de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$); sigara içmeyen gruptaki her iki tedavi seçeneğinde ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulundu ($p<0.01$). DEDN'de ataşman kazancı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Literatür incelendiğinde, çalışmanın sonuçlarını direkt karşılaştırabileceğimiz herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmaların tümü YDR tekniği ve tek başına EMD kullanımı ile ilgili çalışmalardır ve bu çalışmalar literatürde kısıtlı sayıda bulunmaktadır. YDR tekniği, çalışmada kullanılan teknikten oldukça farklıdır ve membran ekspozisyonu, bakteriyel kontaminasyon, tekniğin zor olması ve rezorbe olmayan membranların 2. cerrahi gerektirmesi sigaranın negatif sonuçlarını tetikleyebilir (235). Tek başına EMD çalışmalarında ise sigara içen ve içmeyen gruplara ait klinik parametreler çok az sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Heden ve ark. (89) radyografik defekt derinliği ≥ 3 mm sigara içen ve içmeyen hastanın 72 kemik içi defektini tek başına EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. SCD azalması ve ataşman kazancını, sigara içen grupta sırasıyla, 4.1 mm ve 3.8 mm; içmeyen grupta ise, 5.0 mm, 4.1 mm olarak bildirmişler ve sigaranın rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediğini ifade etmişlerdir. Bu

çalışmada SCD azalması ve ataşman kazancı değerleri ilgili literatüre göre daha düşüktür. Ancak bu farklılığın kemik içi defekt derinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada kemik içi defekt derinliği yaklaşık sigara içen bireylerde 2.88 ve sigara içmeyen bireylerde 2.81 mm iken Heden ve ark. çalışmasında bildirilen kemik içi defekt derinliği yaklaşık 6.01 mm'dir. Araştırmacılar, başlangıç defekt derinliğini bildirirken grupları sigara içen ve içmeyen olarak ayırmamışlardır. Defekt tipi ve derinliği rejeneratif periodontal tedavide SCD ve ataşman kazancı sonuçlarını etkileyen esas unsurlardan biridir (43,44,213). Bu çalışmada Heden ve ark. çalışmasından farklı olarak sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuca bireylerin oral hijyen seviyelerindeki, kontrol aralıklarındaki ve bu kontrollerde yapılan profesyonel temizlik uygulamalarındaki farklılıkların katkısı olabileceği düşünüldü. Parodi ve ark.'da EMD tedavisi sonrasında, bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak sigara ve ataşman kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulmamışlardır (155).

Uygulanan tedavi seçeneklerinin SCD azalması ve ataşman kazancı sonuçlarını ilgili literatürle karşılaştırdığında EMD+SKKG tedavisi sonrası, SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla, Camargo ve ark.'nın (32) çalışmasında ortalama 3.82-3.99 mm ve 3.41-3.48 mm arasında, Velasquez-Plata ve ark.'nın çalışmasında (243) 4.0±0.8 mm ve 3.4± 0.9 mm, Scheyer ve ark.'nın çalışmasında (193) 4.2±1.1mm ve 3.8±0.9 mm, Sculean ve ark.'nın çalışmasında (203) 5.7±0.1mm ve 4.7±1.9 mm, Lekovic ve ark.'nın çalışmasında (113) 3.43±1.32 mm ve 3.13±1.41 mm, Zucchelli ve ark.'nın çalışmasında (253) 6.2±0.4 mm ve 5.8±1.10 mm, Döri ve ark.'nın çalışmasında (51) 4.8±0.9 mm ve 4.3±0.8 mm; EMD+BC tedavisi sonrası ise Sculean ve ark.'nın çalışmasında (198) 4.15±0.41 mm ve 3.07±1.1 mm, yine Sculean ve ark.'nın çalışmasında (197) 4.2±1.4 mm ve 3.2±1.7 mm olarak rapor edilmiştir. Kuru ve ark.'nın (110) çalışmasında ise 5.73±0.80 mm ve 5.17±0.85 mm olarak belirtilmiştir. SCD azalmasına ait değerler hem EMD+SKKG hem de EMD+BC tedavi seçenekleri için literatürle uyumludur. İlgili literatürler sigara içen bireylerin tedavi sonucuna katkısı ile ilişkili istatistiksel olarak yorum yapmamışlardır, genellikle çalışma grupları sigara içmeyen bireylerden oluşmakta veya sigara içen bireyler minimal sayıda tutularak istatistiksel değerlendirmede ayrı bir grup olarak değerlendirilmemişlerdir. Çalışmanın ataşman

kazancı değerleri ise ilgili literatürlerden daha düşüktür. Gözlenen bu farklılık çalışma dizaynı, hastalık tipi, özellikle GAP olgularında tespit edilen ısrarcı spesifik mikroorganizmalar, başlangıç SCD, defekt tipi ve derinliğine bağlanabilir.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken, SCD, RAS, DKKD gibi yumuşak doku değişimlerinin klinik olarak belirlenmesinin yanı sıra, kemik iyileşmesini gösteren değişimlerin de klinik ve radyografik olarak belirlenmesi tedavinin başarısını daha net olarak ortaya koyması açısından büyük önem taşımaktadır (123). Sert doku değişimlerinden olan kemik dolumunun klinik olarak belirlenebilmesi için en etkili yöntemler bölgenin cerrahi olarak tekrar açılarak, kemik seviyesi ve hacimsel değişimleri belirleyebilen ölçümlerin yapıldığı *re-entry* işlemi, *sounding* ve standart radyografilerdir. Re-entry işlemi operasyon bölgesinin tekrar açılmasını gerektirmekte ve hastalar için ikinci bir operasyon ve doku için travma oluşturmaktadır. Bu dezavantajları taşımayan bir yöntem olan *sounding* işlemi ile belirlenen kemik seviyesi ölçümleri ile *re-entry* işlemi sırasında belirlenen kemik seviyesi ölçümleri arasında 0.3 mm farklılık bulunduğunu (239) veya farklılık olmadığını belirtmiştir (11). Sounding ölçümlerinde, vestibül ve oral kemik duvarlarının seviyesinin tam olarak belirlenememesi gibi sınırlayıcı durumlar olmasına rağmen, bu tip çalışmalarda elde edilmesi gereken esas sonuç, defekt tabanında meydana gelen yeni kemik oluşumudur (11,239). Bu sebeple çalışmada yeni kemik oluşumunu değerlendirmek üzere *re-entry* yerine dokuyu daha az travmatize eden anestezi altında yapılan *sounding*'den yararlanıldı ve bulgular radyografik verilerle desteklendi. Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken sert doku değişimlerinin klinik olarak ölçülmesinin yanı sıra radyografik olarak da belirlenmesi önemlidir. Kemik yoğunluğu ve seviyesindeki değişimler, tedavi öncesi ve sonrası standart radyografilerle belirlenebilmektedir. Radyografilerden elde edilen değerlendirmelerin sonuçları incelendiğinde, bu sonuçların RKS ile aynı doğrultuda oldukları bildirilmektedir (105,247). Çalışmada, RKS'nin yanı sıra standardize edilmiş bir teknik ile *grid*'li radyografiler kullanılmıştır ve rehber nokta olarak mine-sement sınırı alındı. Rad KS, gridli radyografiler üzerindeki milimetrik karelerin defekt tabanından itibaren mine-sement sınırına kadar sayılması ile hesaplandı.

Çalışmadaki RKS değerleri incelendiğinde, DEDN'da sigara içen grupta, EMD+SKKG ve EMD+BC tedavi seçeneklerinde sırasıyla 1.24 ± 0.33 mm ve 0.92 ± 0.31 mm, sigara

içmeyen grupta ise sırasıyla 1.29 ± 0.31 mm ve 1.20 ± 0.25 mm kemik dolumu saptandı. DEDN’da kemik dolumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$), ancak grup içi kemik dolumunun sigara içmeyen bireylerde daha fazla olduğu bulundu. Rad KS değerleri incelendiğinde ise, sigara içen grupta EMD+SKKG ve EMD+BC tedavi seçeneklerinde sırasıyla 0.61 ± 0.31 mm ve 0.49 ± 0.80 mm sigara içmeyen grupta ise sırasıyla 0.71 ± 0.37 mm ve 0.54 ± 0.75 mm radyografik kemik dolumu saptandı. RKS’ye benzer olarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Heden ve ark. (89) başlangıç kemik içi defekt derinliği 6.1 olan defektlerin tek başına EMD ile tedavisi sonucunda sigara içen grupta, 2.6 mm, içmeyen grupta ise, 3.3 mm radyografik kemik kazancı bulmuşlardır. Bu değerler çalışmadaki değerlerden farklıdır. Bu farklılık daha önceden de ifade edildiği gibi defekt tipi ve derinliğine (43,44,213) bağlanabilir. Camargo ve ark. (32) EMD+SKKG tedavisi sonrasında 3.71 ve 3.93 mm arasında klinik kemik dolumu bulmuşlardır. Aynı şekilde, Scheyer ve ark. (193) EMD+SKKG uygulaması sonunda 3.2 mm klinik kemik dolumu bildirmişlerdir. Lekovic ve ark. (113) EMD+SKKG kombine tedavisi sonucunda 3.74 mm ile 3.82 mm arasında değişen klinik kemik dolum miktarı saptamışlardır. Zuchelli ve ark. (253) EMD+SKKG ile tedavi ettikleri defektlerde 5.3 mm’lik klinik kemik kazancı elde etmişlerdir. Literatürde EMD+BC kombinasyonunu inceleyen çalışmalarda Sculean ve ark. (197,198) sadece yumuşak doku parametrelerini incelemişler, kemik klinik/radyografik kazancı/kaybı ile ilgili herhangi bir bilgi vermemişlerdir. Kuru ve ark. (110) ise 2.76 ± 0.69 mm radyografik kemik kazancı bildirmişlerdir. Çalışmanın klinik ve radyografik kemik kazancı değerleri ilgili literatürlerden daha düşüktür. Ancak bu çalışma hekimler açısından her zaman büyük bir problem oluşturan erken yaşta ileri yıkımla karakterize GAP’li hastalarda gerçekleştirildiği için diğer çalışmalarla direkt olarak karşılaştırmak mümkün değildir. Ayrıca GAP’li olgularda çoğunlukla horizontal 1 ve 2 duvarlı kemik defektleri ile karşılaşılmaktadır. Bilindiği gibi belirtilen defekt tipleri rutin olarak rejeneratif periodontal tedavi çalışmalarında incelenmemektedir ve rejeneratif periodontal tedavide hedeflenen başarıya ulaşamamaktadır (179, 171,172). Horizontal kemik harabiyetlerinde EMD’nin klinik ve radyografik kemik dolumu açısından etkili olmadığı da belirtilmiştir (247).

Sonuç olarak, EMD+SKKG ve EMD+BC kombinasyonlarının horizontal ve sığ 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin bir arada bulunduğu GAP olgularında tercih edilebilecek, klasik cerrahi yöntemlere alternatif, kolay uygulanabilir bir rejeneratif yöntem olduğu görülmektedir. Çalışmada incelenen klinik ve radyografik parametreler açısından her iki tedavi seçeneğinde de sigara içen ve içmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştır. Genel olarak literatürden farklılık gösteren bu sonuç EMD ve birlikte kullanılan kombine kemik greft materyallerinin yara iyileşmesindeki pozitif etkileri ve antimikrobiyal özelliklerine bağlanabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 21: 91-97, 1994.
2. American Academy of Periodontology. Parameter on aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 71: 867-869, 2000.
3. Anderegg CR, Metzler DG. Tooth mobility revisited. *J Periodontol*, 72: 963-967, 2001.
4. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4: 1-6, 1999.
5. 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.
6. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB et al. Tobacco and smoking: Enviromental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med*, 8:437-460, 1997.
7. Barrington EP. An overview of periodontal surgical procedures. *J Periodontol*, 52: 518-528, 1981.
8. Bartold M, Narayanan A.S. *Biology of the Periodontal Connective Tissues*. Chapter 7, *Developmental Aspects of the Periodontium*, Quintessence Publishing Co Ltd.,USA, 1998.
9. Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE, Ochsenein C. Human demineralized freeze-dried bone: Inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *J Periodontol*, 66: 822-828, 1995.
10. Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol 2000*, 19:104-114, 1999.

11. Ben Yehouda A, Machtei E.E. Sounding depth measurements: A method for evaluating various surgical techniques. *J Periodontol*, 62: 565-569, 1991.
12. Benowitz NL, Jacob O 3 rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 35: 499-504, 1984.
13. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Imp Res*, 8: 117-124, 1997.
14. Bergstrom J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standart oral hygiene. *J Clin Periodontol*, 14: 466-469, 1987
15. Bergstrom J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontal Res*, 21: 668- 676, 1986.
16. Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1: 245-247, 1989.
17. Bergstrom J. Short term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *Scan J Dent Res*, 89:680-685, 1981.
18. Bergstrom J. Tobacco smoking and subgingival dental calculus. *J Clin Periodontol*, 32: 81-88, 2005.
19. Bergstrom J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *J Clin Periodontol*, 26: 541-547, 1999
20. Bickel M, Cimasoni G. Reliability of volume measurements with the new Periotron 6000. *J Periodont Res*, 19: 313-316, 1984.
21. Blomlöf J & Lindskog S. Periodontal tissue vitality after different etching modalities. *J Clin Periodontol*, 22: 464-468, 1995.
22. Blomlöf J & Lindskog S. Root surface texture and early cell and tissue colonization after different etching modalities. *Eur J Oral Sci*, 103: 17-24, 1995.

23. Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol Scand* 44: 263-269, 1986.
24. Bonta H, Llambes F, Moretti AJ, Mathur H, Bouwsma OJ. The use of enamel matrix protein in the treatment of localized aggressive periodontitis: A case report. *Quintessence Int*, 34: 247-52, 2003.
25. Bowers GG, Chardroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new human attachment apparatus formation in humans. Part I. *J Periodontol*, 60: 664-674, 1989.
26. Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH, Andreaccio D, Carnes DL, Dean DD, Cochran DL, Schwartz Z. Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft *in vivo*. *J Periodontol*, 71: 1278-1286, 2000.
27. Brathall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G., Norderyd O, Andersson B, Richardsson B, Hallström H, Kullendorf , Sköld Bell H. Comparison of ready-to use- EMDOGAIN[®]-gel and EMDOGAIN[®] in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. *J Clin Periodontol*, 28: 923-929, 2001.
28. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonnas WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch. Oral Biol*, 40: 1-14, 1995.
29. Brunsvold MA., Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1: 80-91, 1993.
30. Buchman R, Nunn ME, Van Dyke, TE, Lange DE. Aggressive periodontitis: 5 year follow-up of treatment. *J Periodontol*, 73: 675-683, 2002.
31. Calsina G, Ramon J-M, Echeveria J-J. Effects of smoking on periodontal tissues *J Clin Periodontol*, 29:771-776, 2002.

32. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB Madzarevic M. The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*, 29: 1016-1022, 2001.
33. Camargo PM, Lekovic V, Weinlander M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, Kenney EB. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*, 27: 889-896, 2000.
34. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21: 109-119, 2000.
35. Camelo M, Nevins ML, Schenk, RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, Nevins M. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 18: 321-331, 1998.
36. Capelli M. Autogenous bone graft from the mandibular ramus: A technique for bone augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 277-285, 2003.
37. Carranza F.A Jr.: Clinical diagnosis. Ed: Carranza F.AJr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8. Basım, s. 344-362, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
38. Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Vezzo F, Rota MT, 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.
39. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautar-Lemay C, de Gruchy K. Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol*, 58: 115-118, 1987.

40. Clarke NG, Shepherd BC, Hirsch RS. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol*, 52:577-582, 1981.
41. Cochran CD, Jones A, Heijl L, Mellonig JT, Schoolfield J, King GN. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol*, 74: 1269-1281, 2003.
42. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 40-58, 1999.
43. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*, 64: 254–260, 1993.
44. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*, 64: 261-268, 1993.
45. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of intrabony defects. V. Effects of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*, 21: 606-610, 1994.
46. Croucher R, Marcenes WS, Torre MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol*, 24: 39-43, 1997.
47. 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.
48. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non- smoker adult and early onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol*, 27: 417-424, 2000.
49. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14: 12-32, 1997.

50. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation by combining autogenous mandibular bone grafts and non-resorbable membranes. *Clin Oral Imp Res*, 13: 185-91, 2002.
51. Döri F, Arweiller N, Gera I, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or β - tricalcium phosphate. *J Periodontol*, 76:2236-2243, 2005.
52. Dragoo MR & Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol*, 44: 599-613, 1973.
53. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. II. External root resorption. *J Periodontol*, 44: 614-625, 1973.
54. Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissues. *J Periodont Res*, 22: 233-242, 1987.
55. Ehmke B, Rüdiger SG, Hommens A, Karch H, Flemming FD. Guided tissue regeneration using a polyactic acid barrier. *J Clin Periodontol*, 30: 368-374, 2003.
56. Fardal O & Lowenberg BF. A quantitative analysis of the migration, attachment, and orientation of human gingival fibroblasts to human dental root surfaces in vitro. *J Periodontol*, 61: 529-535, 1990.
57. Fetner A, Hartigan M, Low S. Periodontal repair using perioglass in non human primates: Clinical and histological observations. *Compendium Continuing Educ Dent*, 7: 932-938, 1994.
58. Fine D, Morris ML, Tabak L, Cole J. Preliminary characterizations of material eluded from roots of periodontally diseased teeth. *J Periodont Res*, 15: 10-19, 1980.

59. Friedman N.: Periodontal osseous surgery: Osteoplasty and osteoectomy. *J. Periodontol*, 26: 251-269, 1955.
60. Froum S, Lemler J, Horowitz R, Davidson B. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects: a clinical decision tree based on biologic principles of regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21: 437-449, 2001.
61. Froum S, Weinberg MA, Tarnow D. Comparison of bioactive glass synthetic bone grafts particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J Periodontol*, 69: 698-709, 1998.
62. Froum S, Weinberg MA, Tarnow D. A comparison study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects. A 12 month re-entry study. *J Periodontol*, 72: 25–34, 2001.
63. Froum SJ, Coran M, Thaller B, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Periodontal healing following open debridement flap procedures. I. Clinical assessment of soft tissue and osseous repair. *J Periodontol*, 53: 8-14, 1982.
64. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol*, 29:763-770, 2002.
65. Garrett JS, Crigger M, Egelberg J. Effects of citric acid on diseased root surfaces. *J Periodont Res*, 13: 155-163, 1978.
66. Garrett JS. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann. Periodontol*, 1: 621-666, 1996
67. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J. Periodontol.*, 63: 338-355, 1992.

68. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, Hammarstrom L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol* 24: 678-684, 1997.
69. Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 24: 685-692, 1997.
70. Gestrelus S, Lyngstadaas SP, Hammarström L. Emdogain–periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin Oral Invest* 4:120-125, 2000.
71. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol*, 26. 49-55, 1999.
72. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*, 30:145-154, 2003.
73. Glossary of periodontal terms, 4th edition. American Academy of Periodontology. 2001.
74. Goldberg VM, Stevenson S. Natural history of autograft and allografts. *Clin Orthop*, 225: 7-16, 1987.
75. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Cli. Periodontol.*, 13: 604-616, 1986.
76. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64: 1157-1165, 1993.
77. Gross J. Bone grafting materials for dental applications: A practical guide. *Compendium Continuing Educ Dent*, 18: 1013-1018, 1997.

78. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferli R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical therapy. *J Am Dent Assoc.* 128: 599-607, 1997.
79. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G., Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*, 66: 23-29, 1995.
80. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 75:1309-1318, 2004.
81. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*, 64: 16-23, 1993.
82. Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol*, 12-18, 1994.
83. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*, 28:377-388, 2001.
84. Hageaars S, Louwse PH, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J. Clin. Periodontol*, 31: 850-856, 2004.
85. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*, 24: 658-668, 1997.
86. Hammarström ML, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24: 669-677, 1997.
87. Harakas N. Demineralized bone matrix induced osteogenesis. *Clin Orthop*, 188:239-251, 1984.

88. Heard RH., Mellonig JT., Brunsvold MA., Lasho DJ., Meffert RM., Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*, 71, 1715-1721, 2000.
89. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent*, 20: 127-139, 2000.
90. Heden G, Wennstrom J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain[®] treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26: 855-860, 1999.
91. Heijl L, Heden G, Svardström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24: 705–714, 1997.
92. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*, 24: 693-696, 1997.
93. Hench LL, West JK. Biological application of bioactive glasses. *Life Chem Rep*, 13: 187-241, 1996.
94. Hoang AM, Gates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol*, 71: 1270-1277, 2000.
95. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res*, 45: 294-301, 1999.
96. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostancı N, Mc Kay IJ, Curtis MA, Marcenes W, Croucher RE. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis. II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol*, 33:671-676, 2006.
97. Hutchens LH Jr. The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: Case reports. *Compendium Continuing Educ Dent*, 20: 365-378, 1999.

98. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. Review. *J Periodontol*, 75: 196-209, 2004.
99. Jin L, Wong KY, Leung W, Corbet EF. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent*, 11:35-41, 2000.
100. Kalpidis CDR, Ruben MP. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: A literature review. *J Periodontol*, 73:1360-1376, 2002.
101. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodont Res*, 34: 25-33, 1999.
102. Karatzas S, Zavras A, Greenspan D, Amar S. Histologic observations of periodontal wound healing after treatment with Perioglass in non human primates. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 489-499, 1999.
103. Karp W, Sodek J, Aubin JE, Melcher AH. A comparison of fibronectin and laminin binding to demineralized tooth root surfaces. *J Periodont Res*, 21: 30-38, 1986.
104. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirirat M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*, 11: 41-52, 1984.
105. Kılıç AR, Efeoğlu E, Yılmaz S, Orgun T. The relationship between probing bone loss and standardized radiographic analysis. *Periodont. Clin. Invest.*, 20: 25-32, 1998.
106. Kinane DF, Chesnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Rev Oral Biol Med*, 11:356-365, 2000.
107. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol*, 68:467-472, 1997.

108. Klaus H., Rateitschak E.M., Wolf H.F., Hassell T.M.: Initial therapy. Ed: Rateitschak K.H., Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology, 2.Basım, s. 145-206, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1989.
109. Kristofferson T. Periodontal conditions in norwegian soldiers. An epidemiyological and experimental study. Scand J Dent Res, 78:34-53,1970.
110. Kuru B, Yılmaz S, Arğin K, Noyan Ü. Enamel matrix protein derivative alone or combination with bioactive glass in wide intrabony defects. Clin Oral Invest, 10:227-234, 2006.
111. Lang N, Bartold PM, Cullinan M. Consensus Report Aggressive Periodontitis. Ann Periodontol, 4: 53-57, 1999.
112. Lang N, Karring T. Proceedings of the 1st European workshop on periodontology. European Academy of Periodontology, Quintessence Publishing Co, London, 1994.
113. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix protein used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in human. J Periodontol, 71: 1110-1116, 2000.
114. Leung G, Jin L. A combined approach of enamel matrix derivative gel and autogenous bone grafts in treatment of intrabony periodontal defects. A case report. Primary Dental Care, 10: 41-43, 2003.
115. Leupke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. J Clin Periodontol, 24: 440-446, 1997.
116. Lie MA, Timmermann MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Evaluation of two methods to assess gingival bleeding in smokers and non smokers in natural and experimental gingivitis. J Clin Periodontol, 25:695-700,1998.

117. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*, 50: 333-344, 1979.
118. Listgarten MA. Electron microscopic study of the junction between surgically denuded root surfaces and regenerated periodontal tissues. *J Periodont Res*, 7: 68-90, 1972.
119. Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear Neutrophils and Their Mediators in Gingival Tissues From Generalized Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*, 72: 1545-1553, 2001.
120. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Numikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 69: 1027-1035, 1998.
121. Lowenguth RA, Blieden TM. Periodontal regeneration: root surface demineralization. *Periodontol 2000*, 1: 54-68, 1993.
122. Lundgren D, Slotte C. Reconstruction of anatomically complicated periodontal defects using a bioresorbable GTR barrier supported by bone mineral. A six months follow-up study of six cases. *J Clin Periodontol*, 26: 56-62, 1999.
123. Lynch S.E. Methods for evaluation of regenerative procedures. *J Periodontol*, 63:1085-1092, 1992.
124. MacDonald ES, Nowzari H, Contreras A, Flynn J, Morrison J, Slots J. Clinical and microbiological evaluation of a bioabsorbable and a nonresorbable barrier membrane in the treatment of periodontal intraosseous lesions. *J Periodontol*, 69: 445-453, 1998.
125. Machtei EE, Barak OO, Peled M. Guided tissue regeneration in smokers: Effect of aggressive anti-infective therapy in class II furcation defects. *J Periodontol*, 74:579-584, 2003.

126. Machtei EE, Dunford R, Hausman E, Grossi SG, Powell J, Cummins D, Zambon JJ, Genco RJ. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 24: 102-109, 1997.
127. MacNeil RL, Somerman MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000*, 19: 8-20, 1999
128. MacNeil R.L., Thomas H.F.: Development of the murine periodontium. II. Role of epithelial root sheath in formation of the periodontal attachment. *J. Periodontol.*, 64: 285-291, 1993.
129. Mandel ID. Biochemical aspects of calculus formation (I). *J Periodontal Res*, 9: 10-17, 1974. (Bergstrom 1999 dan alindi)
130. Mandel ID. Biochemical aspects of calculus formation (II). *J Periodontal Res*, 9: 211-221, 1974. (Bergstrom 1999 dan alindi)
131. Mariotti A.: The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*, 3: 39-63, 1993.
132. Marx RE. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin Plast Surg*, 21: 377-392, 1992.
133. Matisco MW, Bissada NF. Short-term sequential administration of amoxicillin/clavulonate potassium and doxycycline in treatment of recurrent/progressive periodontitis. *J Periodontol*, 64: 553-559, 1993. t82
134. McFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol*, 63: 908-913, 1992.
135. McCauley L.K., Somerman M.J.: Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dent. Clin. North Am.*, 42: 361-387, 1998.
136. McCulloch C.A.G.: Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *Periodontol 2000*, 1: 16-25, 1993.

137. McGuire MK, Newman MG, Whitley N. Evidence based periodontal regenerative therapy. *Current Opinions in Periodontology*, 3: 109–117, 1996.
138. Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM. Laser doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periontol*, 27:236-242, 2000.
139. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 9-19, 1999.
140. Mellonig JT. Human histologic evaluation of a bovine derived xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 19–29, 2000.
141. Mombelli A, Zappa U, Bragger U, Lang NP. Systemic antimicrobial treatment and guided tissue regeneration. Clinical and microbiological effects in furcation defects. *J Clin Periodontol*, 23: 386-396, 1996.
142. Mullally BH, Bren B, Linden GJ. Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 70. 394-401, 1999.
143. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding : a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odont Acta*, 15:107-112,1971.
144. Nancollas GH, Johnson MAS. Calculus formation and inhibition. *Advances Dent Res*, 8: 307-311, 1994.
145. National Health and Nutrition Examination Survey III-2000
146. Nery EB, Olson JV, Henkin JM, Halbleisch JH. Film holder device for radiographic assessment of periodontal tissues. *J Periodont Res*, 20: 97-105, 1985.
147. Oringer R. Biologic mediators for periodontal and bone regeneration. *Compendium Continuing Educ Dent*, 23: 501-518, 2002.

148. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*, 66 :1047-1055, 1995.
149. Page RC, Bowen T, Alyman L, Edward V, Ochs H, Mac-kenzie P, Osterberg SK. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 54:197-209, 1983.
150. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol*. 2000, 14: 9-11, 1997.
151. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000, 14: 216-248, 1997.
152. Palmer RM, Scott DA, Meekin TN, Poston RN, Odell EW, Wilson RF. Potential mechanism of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. *J Periodontol Res*, 34: 363-369, 1999.
153. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*, 26: 158-163, 1999.
154. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanism of action of environmental factors- tobacco smoking. *J Clin Periodontol*, 32: 180-195, 2005.
155. Parodi R, Liuzzo G, Patrucci P, Brunel G, Santarelli G, Birardi V, Gasparetto B. Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: A 12 month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int. J Periodontics Restorative Dent.*, 20: 585-595, 2000.
156. Pedro MT & Robin L W. Favorable periodontal regenerative outcomes from teeth with presurgical mobility: A Retrospective Study. *J Periodontol*, 75: 1532-1538, 2004.

157. Perry DA., Schmid MO. Plaque control. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., Clinical Periodontology. 8. Basım, s. 496-498, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
158. Persson L, Bergstrom J, Ito H, Gustafson A. Tobacco Smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. J Periodontol, 72: 90-95, 2001.
159. Petinaki E, Nikolopoulos S, Castanas E. Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain. J Clin Periodontol, 25: 715-720, 1998.
160. Pinborg JJ. Tobacco and gingivitis I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranos gingivitis and the formation of calculus. J Dent Res, 26: 261-265, 1947.
161. Pitaru S, McCulloch CAG, Narayanan SA. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. J Periodont Res, 29: 81-94, 1994.
162. Poison AM. The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. J Clin Periodontol, 13: 995-999, 1986.
163. Polson AM, Frederick GT, Ladenheim S, Hanes PJ. The production of a root surface smear layer by instrumentation and its removal by citric acid. J Periodontol, 55: 443-446, 1984.
164. 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.
165. Preber H, Bergström J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol 13:319-323, 1985.
166. Preber H, Bergstrom J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. J Clin Periodontol, 19: 667-671, 1992.

167. Preber H, Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol*, 17: 324-328, 1990.
168. Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in swedish army conscripts. *J Clin Periodontol*, 7:106-113, 1980.
169. Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *J Periodontol*, 70: 1209-1220, 1999.
170. Preshaw PM, Hefti AF, Bradshaw MH. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32: 610-616, 2005
171. Proestakis G, Brathall G, Soderholm G, Kullendorf B, Grondahl K, Rohlin M, Attstrom R. Guided tissue regeneration in the treatment of infrabony defects on maxillary premolars. A pilot study. *J Clin Periodontol*, 19: 766-773, 1992.
172. Proestakis G, Brathall G, Soderholm G, Kullendorf B, Grondahl K, Rohlin M, Attstrom R. Gingivectomy versus flap surgery: the effect of the treatment of infrabony defects. A clinical and radiographic study. *J Clin Periodontol*, 19: 497-508, 1992
173. Proye MP, Polson AM. Effect of root surface alterations on periodontal healing. 1. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9: 428-440, 1982.
174. Rasperini G, Silvestri M, Ricci G. Long-term clinical observation of treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): Surgical reentry. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25: 121-127, 2005.
175. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol*, 59:318-325, 1988.

176. Rawlinson A, Grummit JM, Walsh TF. Interleukin-1 and reseptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol*, 30:42-48, 2003.
177. Reddy MS, Jeffcoat MK: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 87-103, 1999.
178. Register AA. Bone and cementum induction by dentin de-mineralized in situ. *J Periodontol*, 44: 49-54, 1973.
179. Renvert S, Garret S, Nilveus R, Chamberlain A.D, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. VI. Factors influencing the healing response. *J Clin Periodontol*, 12:707-715, 1985.
180. Renvert S, Garrett S, Schallhorn RG, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. III. Effect of osseous grafting and citric acid conditioning. *J Clin Periodontol*, 12: 441-455, 1985.
181. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*, 25: 153-157, 1998.
182. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell H.T, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss. A bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol*, 26: 421-428, 1999.
183. Rosen P, Reynolds MA. A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol*, 73: 942-949, 2002.
184. Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on secretion of interleukin 1 β , tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol*, 17:331-333, 2002.

185. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 14: 173-201, 1997.
186. Sampath T, Reddi A. A homology of bone inductive proteins, from human, monkey, bovine and rat extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 6591-6595, 1987.
187. Sayers NM, James JA, Drucker DB, Blinkhorn AS. Possible potentiation of toxins from *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* by cotinine. *J Periodontol*, 70:1269-1275, 1999.
188. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively effects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol*, 72: 43-49, 2001.
189. Schallhorn RG, Hiat WH. Human allografts or iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. II. Clinical observations. *J Periodontol*, 43: 67-81, 1972.
190. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arro A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol*, 30: 7-16, 1959
191. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Scheinkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on early onset-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc*, 126: 1107-1113, 1995.
192. Schenkein HA, Van Dyke TE. Early-onset periodontitis: Systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol 2000*, 6: 7-25, 1994.
193. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol* 73: 423-432, 2002.

194. Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 18: 53-58, 2003.
195. Schwartz Z, Carries Jr DL, Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol* 71: 1287-1296, 2000.
196. Schwartz Z, Sommers A, Mellonig JT. Addition of human recombinant bone morphogenetic protein-2 to inactive commercial human demineralized freeze-dried bone allograft makes an effective composite bone inductive implant material. *J Periodontol*, 69: 1337-1345, 1998.
197. Sculean A, Pietruska M, Schwartz F, Willershausen B, Arweiler N.B, Ausschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone and combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol*, 32:111-117, 2005.
198. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 73: 401-408, 2002.
199. Sculean A, Berakdar M, Willershausen B, Arweiller N.B, Becker J, Schwarz F. Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol*, 77:1167-1172, 2006.
200. Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*, 72: 190-195, 2001.

201. Sculean A, Chiantella GC, Miliauskaite A, Brex M, Arweiler N B. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative. A report of 46 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 345-351, 2003.
202. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Donos N. Clinical and histologic evaluation of treatment of intrabony defects with an enamel matrix derivative protein (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 375-381, 2000.
203. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22: 259-267, 2002.
204. Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol*, 27: 466-472, 2000.
205. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Breck M, Arweiler NB. Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 31: 545-559, 2004.
206. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, Karring T. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res*, 34: 310-322, 1999.
207. Sculean A, Reich E Chiantella GC, Brex M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix protein derivative (Emdogain): A report of 32 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 157-163, 1999
208. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Keglevich T, Gera I, Donos N. Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with a combination of an enamel matrix protein derivative and a bovine derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 47-55, 2003.

209. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Fabi B, Lundgren, E, Lyngstadaas PS. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *J Clin Oral Invest*, 6: 183-187, 2002
210. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25: 139-147, 2005.
211. Sculean A, Donos N, Miliauskaite A, Arweiler N, Brex M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split mouth study. *J Periodontol*, 72: 1695-1701, 2001.
212. Sculean A., Reich E.: Treatment of intrabony defects using Emdogain[®]. Case reports. *J. Ger. Dent.* 53rd year, 6/1998.
213. Selvig KA, Kertsen BG Wikesjö UME Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response *J Periodontol*, 64:730-733, 1993.
214. Shapoff CA, Alexander DC, Clark AE. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compendium Continuing Educ Dent*, 18: 352-363, 1997.
215. Shigeyama YA, D'Errico J, Stone R, Somerman MJ. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol*, 66: 478-487, 1995.
216. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta. Odontol. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
217. Silverstein P. Smoking and wound healing. *The American J. Med.* 93(Supp), 1A. 22-24, 1992.

218. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 30: 386-393, 2003.
219. Slavkin HC, Bringas P Jr, Bessem C, Santos V, Nakamura M, Hsu M-Y, Snead ML, Zeichner-David M, Fincham AG. Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J Periodont Res*, 24: 28-40, 1989.
220. Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: cementogenesis revisited. *J. Periodontol*, 47: 249-255, 1976.
221. Spahr A, Lyngstaads SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the enamel matrix derivative (Emdogain) on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*, 29: 2-72, 2002.
222. Stahl S & Froum S. Histologic and clinical responses to porous hydroxyapatite implants in human periodontal defects. 3 to 12 month postimplantation. *J Periodontol*, 58: 689-695, 1997.
223. Stahl S, Froum S, Tarnow D. Human clinical and histological responses to the placement of HTR polymer particles in 11 intrabony lesions. *J Periodontol*, 61: 269-274, 1990.
224. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of the guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analyses of intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 31:941-950, 2004.
225. Stavropoulos A, Karring T. Long-term stability of periodontal conditions achieved following guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: case series results after 6-7 years. *J Clin Periodontol*, 11: 939-944, 2004.

226. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Hertzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, Fischer GE. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens and periodontal status. *J Periodontol*, 64: 1225-1230, 1993.
227. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albanzar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazillian population. *J Clin Periodontol*, 31:951-958, 2004.
228. Tanur E, Mc Quade MJ, Mc Pherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol*, 71:717-722, 2000.
229. Tempro PJ & Nalbandian J. Colonization of retrieved polytetrafluorethylene membranes: Morphological and microbiological observations. *J Periodontol*, 64: 162-168, 1993.
230. Ten Gate A.R.: Development of the periodontium. Ed: Ten Gate A.R., *Oral Histology*. 4. Basım, s. 257-275, C.V. Mosby Co., St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
231. Ten Gate AR. The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000*, 13: 9-19, 1997.
232. Terranova VP, Wikesjo UME. Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *J Periodontol*, 58: 371-380, 1987.
233. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*, 66: 1056-1064, 1995.
234. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*, 4: 39-52, 1999.

235. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 22: 229-234, 1995.
236. Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MAN, Goncalves RB, Sallum AW, Line SRP. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29: 233-239, 2002.
237. 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.
238. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. A report of 35 consecutively treated cases. *J Clin Periodontol*, 29: 433-439, 2002.
239. Ursell M.J. Relationships between alveolar bone levels measured at surgery, estimated by transgingival probing and clinical attachment level measurements. *J Clin Periodontol*, 16:81-86, 1989.
240. Van der Pauw M, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 71: 31-43, 2000.
241. van Winkelhoff AJ, Bosch- Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*, 72: 666-671, 2001.
242. Vandana KL, Shah K, Prakash S. Clinical and radiographic evaluation of Emdogain as a regenerative material in the treatment of interproximal vertical defects in chronic and aggressive periodontitis patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24: 185-191, 2004.

243. Velasquez-Plata D, Scheyer TE, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J. Periodontol.*, 73: 433-440, 2002.
244. Wikesjo UME, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 21-39,1999.
245. Wilson J, Clark AE, Hall M. Tissue response to Bioglass endosseous ridge maintenance implants. *J Oral Implantol*, 19: 295-303, 1993.
246. Wilson J, Pigott GH, Schoen FJ, Hench LL. Toxicology and biocompatibility of bioglasses. *J Biomed Material Research*, 15: 805-817, 1981.
247. 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.
248. Yoshinari N, Tohya T, Mori A, Koide M, Kawase H, Takada T, Inagaki K, Noguchi T. Inflammatory cell population and bacterial contamination of membranes used for guided tissue regenerative procedures. *J Periodontol*, 69: 460-469, 1998.
249. Yukna RA. & Mellonig J. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*,1: 752-759, 2000.
250. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho Aw, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*, 67: 1050-1054, 1996.
251. Zamet JS, Darbar UR, Griffiths S, Bulman JS, Bragger U, Burgin W, Newman HN. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 24: 410-418, 1997.

252. Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjöström L., Winell A, Östgren A. & Gestrelus S. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN[®]) in the treatment of periodontal defects. *J. Clin. Periodontol*, 24: 697–704, 1997.
253. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 74: 1725-1735, 2003.
254. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infra-bony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73: 3-12, 2002.
255. Zucchelli G, De Sanctis M, Clauser C. Integrated connective tissue in bioabsorbable barrier material and periodontal regeneration. *J Periodontol* 68: 996-1004, 1997.

9. ÖZGEÇMİŞ

1975 Yılında Adana'da doğdum. İlköğrenimimi Bursa Atatürk İlkokulunda, Ortaöğrenimimi Bursa Kız Lisesinde tamamladım. 1998 yılında İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinden mezun oldum. 2002 yılında Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında doktora eğitimime başladım. Halen Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında doktora öğrencisiyim. Evliyim.