

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

**KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE  
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA UYGULAMA SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Dt. Burcu ÇAKILCI**

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Emel ÖKTE

ANKARA  
Mart, 2007



## TEŞEKKÜR

Periodontoloji alanında yetişme fırsatını bana veren ve doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Sayın Prof. Dr. Köksal Baloş'a,

G.Ü. Periodontoloji Anabilim Dalında doktora eğitimim boyunca yetişmemde katkısı olan Sayın Öğretim Üyelerine ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Doktora eğitimime başladığım ilk günden bu yana bana yol gösteren, doktora tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel katkılarını benden esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili danışman hocam Sayın Prof. Dr. Emel Ökte'ye,

Tez çalışmamın ön hazırlıklarının tamamlanmasında ve klinik uygulama sürecinde bana yardımcı ve destek olan sevgili dostum ve çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dt. İlkin Demirel'e,

Çalışma sonuçlarımın istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü Biyometri ve Genetik Bilim dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fikret Gürbüz ve Arş. Gör. Özgür Koşkan'a,

Doktora tezimi hazırlama sürecinde bana destek olan sevgili Atakan Özdemir'e,

Bana hayatımın her aşamasında destek olan ve beni cesaretlendiren, hep yanımda olan sevgili aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	64
TARTIŞMA.....	76
SONUÇLAR.....	104
ÖZET.....	106
SUMMARY.....	108
KAYNAKLAR.....	111
ÖZGEÇMİŞ.....	140

## GİRİŞ

Periodontal tedavi ile amaçlanan, mikrobiyal etiyojijiyi ve periodontitisle ilgili risk faktörlerini kontrol altına alarak veya elimine ederek, enfeksiyonun ilerlemesini durdurmak ve aynı zamanda periodontitis sonucunda yıkıma uğramış, kaybedilmiş periodontal dokuların yeniden eski sağlıklı durumlarına dönmelerini ve rejenerasyonlarını sağlamaktır.<sup>22,131,142,149</sup> Böylece mevcut dentisyonda sağlığın, devamlılığın, fonksiyonla beraber estetiğın korunması ve periodontal hastalığın tekrarlamasının önlenmesi hedeflenir.<sup>3,22,132</sup>

Bu nedenle, günümüzde periodontitis sonucunda oluşan kemik kayıplarının tedavisinde kemik kaybının şekline göre değışebilen, insan veya hayvan kaynaklı ya da sentetik orijinli kemik greftleri ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) gibi farklı materyaller ve teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Ancak, periodontal tedavide, henüz hiçbir yöntem “mükemmel” olarak tanımlanmamaktadır. Kemik greftlerinde, otojen kemik greftleri, yüksek osteoindüktif özellikleri, biyolojik uyumluluklarının mükemmel oluşu ve hastalık transfer riski taşımamaları ile “altın standart” kabul edilseler de, hastada ikinci bir yara bölgesi oluşturulması, böylece komplikasyon riskinin artması, elde edilecek kemik grefti miktarının sınırlı olması ve hastanın psikolojik stresini artırmaları gibi önemli dezavantajları da mevcuttur.<sup>108, 143, 184</sup> Bu durum, sentetik yapıdaki alloplastik kemik grefti materyallerini, sadece osteokondüktif özellikte olsalar da, otojen greftlerden daha avantajlı kılmaktadır.<sup>3,12,84,85,143</sup> Ayrıca, alloplastik greftler, sığır spongi-form ensefalopatisi gibi hayvandan insana geçebilen ya da HIV gibi insandan insana geçebilen hastalıkların transfer riskini taşımamaları ve allerjik reaksiyona yol açmamaları gibi özellikleri ile de allogreftlerden avantajlı durumdadırlar.<sup>19,85,132,142,143</sup> Alloplastik greftler arasında ise, hidroksiapatit ve biyoaktif cam esaslı greftler, kısmen ve çok uzun zamanda fagositik hücrelerce yıkılarak yaklaşık 7 yıllık süreçte rezorbe olmalarıyla daha geri planda kalmışlardır.<sup>111</sup> Diğer yandan, biyolojik olarak güvenli olması, yaklaşık 12 aylık süreçte

rezorbe olabilen ve birbirine bağlanmış porlardan oluşmasıyla, rezorpsiyonu sırasında iskelet görevi görerek yeni kemik oluşumuna izin veren yapısı ve doğal kemikteki orana benzer Ca/PO<sub>4</sub> oranına sahip olması ile çalışmaların beta-trikalsiyum fosfatı (β-TCP) ön plana çıkardığı görülmektedir.<sup>71,85,107,111,145</sup>

Son yıllarda çalışmalar, osteokondüktif özellikteki kemik grefti uygulamalarıyla elde edilecek yeni kemik miktarının artırılmasında, alternatif teknikler üzerine yoğunlaşmakta ve özellikle kemik dokusunun tamir ve rejenerasyonuna olumlu katkıları olduğu ifade edilen, trombosit zengin plazma (TZP) uygulamalarının da tıp ve diş hekimliğinde dikkat çektiği izlenmektedir.<sup>8,31,91,101,173,185</sup>

Hastanın kendi kanından santrifüj yöntemiyle elde edilen yüksek trombosit konsantrasyonuna sahip plazma olarak tanımlanan, TZP'nin bir büyüme faktörü deposu olarak, periodontal alan da dahil olmak üzere, birçok doku üzerinde iyileşme ve rejenerasyonu artırdığı görülmüştür.<sup>8,77,91,101</sup> Materyal otojen elde edildiği için, hastalık geçişi ve immünolojik reaksiyon oluşturma riski taşımaması önemli avantajı olarak belirtilmiştir.<sup>8,91</sup> Yara iyileşmesi bölgesinde TZP uygulamasının, bölgede trombosit konsantrasyonunu %338 artırdığı ve dolayısıyla bölgedeki PDGF, TGF-β1 ve TGF-β2 gibi büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarını da artırdığı ifade edilmiştir.<sup>8,91</sup> Ayrıca, TZP içindeki fibrinojenin, trombosit ilavesiyle aktive olarak fibrin ağını oluşturmak için çapraz reaksiyona girdiği; böylece jelöz kıvama gelen TZP'nin greftle karıştırıldığı zaman, hem greft partiküllerini bir arada tutarak greftin manipülasyonunu kolaylaştırdığı, hem de TZP/greft kombinasyonunun defektin içinde daha iyi stabilize olduğu bildirilmiştir.<sup>155</sup> TZP etkisinin, sadece fibrin komponentiyle greftin ve kan pıhtısının stabilizasyonuna yardımcı olan bir hemostatik ajan olarak sınırlı kalmadığı, aynı zamanda kök yüzeyine yapışarak, epitelyal hücrelerin ve bağ dokusu hücrelerinin apikale migrasyonunu engellediği de ileri sürülmüştür.<sup>37,45,61,91</sup>

Tek başına TZP'nin uygulandığı çalışmalarda, gömülü 3. molarların çekimiyle oluşan sağlıklı çekim soketlerinde olumlu sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.<sup>8,98</sup> Ancak, periodontal hastalıklı bireylerde, flap operasyonu sırasında TZP uygulamasının, konvansiyonel flep operasyonları ile elde edilen kontrol grubu sonuçlarına istatistiksel olarak anlamlı katkıda bulunmadığı da bildirilmiştir.<sup>69</sup>

Diş hekimliğinde, TZP kullanımının öncülerinden olan Marx ve arkadaşları, 1998 yılında travma ve cerrahi sonrası oluşan geniş mandibular kemik içi defektlerde uyguladıkları TZP/otojen kemik grefti karışımı ile oluşan yeni kemiğin kalite ve kantitesinde, sadece otojen greft uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı artışlar bulduklarını bildirmişlerdir.<sup>101</sup> TZP'nin, mineralizasyon oranını arttırarak, trabeküler kemik yoğunluğunda, %15-30 oranında etki ettiği ifade edilmiştir.<sup>101</sup> Buna karşın, günümüze kadar yapılan sınırlı deneysel ve klinik araştırmalarda, TZP'nin otojen kemiğin rejeneratif potansiyelini arttırmada etkisinin düşük olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur.<sup>1,16,70,150</sup>

Literatür incelendiğinde, TZP'nin, allogreftler ile de kombine uygulandığı, ancak, TZP'nin alloplastik greft materyalleri arasında yer alan  $\beta$ -TCP ile birlikte kullanıldığı araştırmalarda olumlu sonuçların son yıllarda öne çıktığı görülmektedir.<sup>33,84,85,173,185,188</sup> Ancak, TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonunun birarada kullanıldığı sınırlı sayıda deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, bu araştırmaların kısa süreli deneysel çalışmalar olduğu görülmektedir.<sup>84,85</sup> Klinik çalışmalarda ise, hastalarda, TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile gerçekleştirilen sinüs elevasyonlarını takiben, implant yerleştirilmesi sırasında, trephine frezlerle alınan kemik örnekleri incelenmiş, anlamlı sonuçlar elde edildiğini bildirilmiştir.<sup>185,173</sup> Ancak, periodontal hastalık sonucunda oluşan kemik içi defektlere uygulanmasına dair, kontrollü klinik bir araştırma taranan literatür bilgilerimiz dahilinde izlenememiştir.

Bu bilgiler ışığında, kronik periodontitisli bireylerde, benzerliği önceden sağlanan 3-duvarlı kemik içi defektlerde, her bireyde hem  $\beta$ -TCP kemik grefti materyali, hem de TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu uygulayarak, plak indeksi (PI, Silness ve L e 1964)<sup>155</sup>, gingival indeks (GI, L e ve Silness 1963)<sup>93</sup>, cep derinliği (CD), klinik ataşman seviyesi (KAS), mine sement sınırı ve gingival kenar arası dişeti çekilmesi (DE) ve sondlamada kanama (SK) (M hleman ve Son 1971)<sup>112</sup> gibi günümüzde geçerli ve hassas ölçüm yöntemleriyle, tedavi öncesi ve sonrası periodontal sağlığı izlemek ve ayrıca her hastaya kişisel olarak uygulanan standart radyografilerle, 6 aylık dönemde oluşacak kemik ve/veya kemik benzeri dokunun kantitesini ölçerek, bütün bu verilerin karşılaştırmasını biyometrik olarak yapmak araştırmamızın amacını oluşturmuştur.



## GENEL BİLGİLER

### Periodontitis ve Geleneksel Tedavi Yaklaşımları

Değişik toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar periodontal hastalıkların bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Orta yaş ve üzerindeki bireylerde diş kayıplarının sebepleri arasında periodontal hastalıklar %60-70 oranı ile ilk sırada gelmektedir.<sup>22,147</sup> Gingivitis ve periodontitis periodontal hastalıkların en yaygın izlenen iki formudur. Bakteriyel enfeksiyöz doğası olan periodontal hastalıklarda hastalığın şiddeti ve yaygınlığı temel olarak konak-bakteri ilişkisi ile belirlenir.<sup>22</sup>

Gingivitis, klinik ataşman kaybı olmaksızın gingivanın inflamasyonudur. Gingivitis sırasında oluşan doku hasarı, etkenin ortadan kaldırılmasıyla birlikte geri dönebilen yani geri dönüşümlü bir doku hasarıdır.<sup>11,134</sup> Periodontitiste ise durum gingivitisten daha farklıdır, oluşan doku hasarı geri dönüşümsüz karakterdedir.

Periodontitis, dişeti iltihabını takiben bağlantı epitelinin apikale doğru migrasyonu ile izlenen periodontal cep formasyonu, diş çevreleyen periodontal ligamentin ve destek alveol kemiğin kaybı ile karakterize periodonsiyumun enfeksiyonudur.<sup>132</sup> Alveol kemiğindeki yıkımlar form, şiddet ve dağılım açısından değişiklikler göstermektedir.<sup>51,130,131,132,177</sup>

Periodontitislerin tedavisi amacıyla uygulanan geleneksel periodontal tedavi yöntemleri temelde mikrobiyal dental plağın eliminasyonunu içerir. Periodontitisteki inflamatuvar tablo çözüldüğünde ise geriye periodontitisteki yıkımlar sonucunda dokularda oluşmuş patolojik defektler kalır. Bu defektler dişeti fibrillerinin deformasyonu, doğrudan inflamasyon azalması, kemik ve periodontal ligament kaybı ile karakterizedir. Uygulanan

periodontal tedavi yöntemlerinin hemen hemen hepsinin sonrasında izlenen temel iyileşme prosedürü benzerdir, ancak iyileşmenin sonuçları iyileşmede rol alan hücrelerin tiplerine göre farklılık gösterir.<sup>22</sup> Periodontal hastalık tarafından yıkıma uğramış periodontal dokulardaki iyileşme ideal şekilde sonuçlanmaz.<sup>131</sup>

Çağdaş periodontal tedavi anlayışında en önemli amaç, kök yüzeyinde yeni oluşan semente yumuşak doku ataşmanın yeniden sağlanması ve kaybedilmiş kemiğin yeniden kazanılmasıdır. Bu da inflamasyon yüzünden hasar görmüş dişeti bağ dokusunun rejenerasyonunu, yeni sementin oluşumunu, kemik kaybının restorasyonunu ve en önemlisi açığa çıkmış kök yüzeyleri üzerine bağ dokusu fibrillerinin tutunarak yeniden bağ dokusu ataşmanın oluşturmasını gerektirir.<sup>11</sup> Patolojik olarak açığa çıkmış kök yüzeylerinde kollajen fibrillerinin tutunduğu yeni sement oluşumu ile birlikte bu yeni bağ dokusu ataşmanına “**yeni ataşman**” denir.<sup>22,117,132</sup> Operasyon sonrasında, alveol kemiğinin koronalindeki dişetin uzun bir bağlantı epiteli aracılığıyla kök yüzeyine tutunmasına ise “**uzun bağlantı epiteli**” adı verilir.<sup>22</sup> Uzun bağlantı epiteli oluşumu ve yeni epitelyal bağlantının oluşumu, klinik sonuçlar ve sağlık açısından kabul edilebilir olsa da, dokuların orijinal form ve yapısı elde edilemediği için böyle bir iyileşme rejenerasyon değil “**tamir**” olarak kabul edilir.<sup>11,131</sup> Tedavi sonucunda periodontal dokulardaki iltihap elimine edilmiş, daha ileri doku yıkımları engellenmiş, fakat periodontal dokuların rejenerasyonu söz konusu olmadığı için dokular özgün şekil ve yapılarına kavuşmamışlardır.

Cerrahi işlem ile dişten ayrılmış yumuşak dokuların dişe yeniden bağlanması ise “**re-ataşman**” olarak adlandırılır. Dişeti diş yüzeyinden kaldırıldığında, kollajen fibrillerin bir kısmı sement içinde gömülü kalarak ve buradan dışarı uzanan fibriller bırakarak yırtılırlar. Doku diş yüzeyine tekrar yerleştirildiğinde ise yırtılan fibrillerin karşı karşıya gelecek şekilde tamiriyle operasyon öncesi seviyede re-ataşman oluşur.<sup>130</sup>

Yeni hücrelerin ve intersellüler maddelerin yeni dokular ya da bölümler oluşturmak için çoğalması ve farklılaşmasına “**rejenerasyon**” denir.<sup>47</sup> Rejenerasyonda yıkıma uğramış doku tipindeki hücreler ya da bunların öncü hücreleri rol oynarlar. *Periodontal tedaviyi takip eden iyileşme sürecinde , kök yüzeyine komşu yara bölgesinde repopüle olan hücrelerin tipi, periodonsiyumda sert-yumuşak doku ara yüzünde oluşacak yeni dokunun tipini ve kalitesini belirler.*<sup>22,29,50,92,104,118,131,132,187</sup> Bu alanda çoğalacak hücreler epitel, bağ dokusu, alveol kemiği ve periodontal ligament gibi periodonsiyumun farklı 4 komponentinden kaynaklanabilirler.<sup>50,132</sup>

Periodontal tedavide temel yaklaşım, patojenik periodontal mikrobiyal floranın elimine edilerek periodontal enfeksiyonun tedavidir. Bu tedavi yaklaşımıyla dişeti iltihabının klinik belirtileri iyileşebilir. Dişeti inflamasyonunun eritem, ödem gibi belirtileri kaybolur, dişeti çekilmesi ve klinik ataşman kazancı sonucunda periodontal ceplerin derinliklerinde de azalma olur. Ancak periodontitisin sebep olduğu, kemik ve periodontal ligamentin kalıcı kaybıyla karakterize anatomik defekt hala mevcudiyetini korur. Temel periodontal tedavi, destekleyici periodontal tedavi ile tamamlanarak ilerlemesi durdurulmuş periodontal enfeksiyonun yeniden başlaması engellenmelidir. Destek doku kaybının fazla olduğu veya kemik içi defektlerin periodontal anatomiye bozduğu durumlarda ise rezektif ya da rejeneratif periodontal cerrahi girişimler ile oluşan yıkımların düzeltilmesi amaçlanır.<sup>132</sup>

### **Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması ve Teşhisi**

Diş için primer destek yapıyı oluşturan, mandibular ve maksiller kemiklerin özelleşmiş kısmına “alveolar kemik” denir. Temelde vücuttaki diğer kemiklerle kıyaslanabilse de, alveolar kemik diş sürmesi ve çiğneme fonksiyonu ihtiyaçlarına bağlı olarak devamlı ve hızlı yeniden şekillenmeye programlanmıştır. Alveol kemiğin hızlı

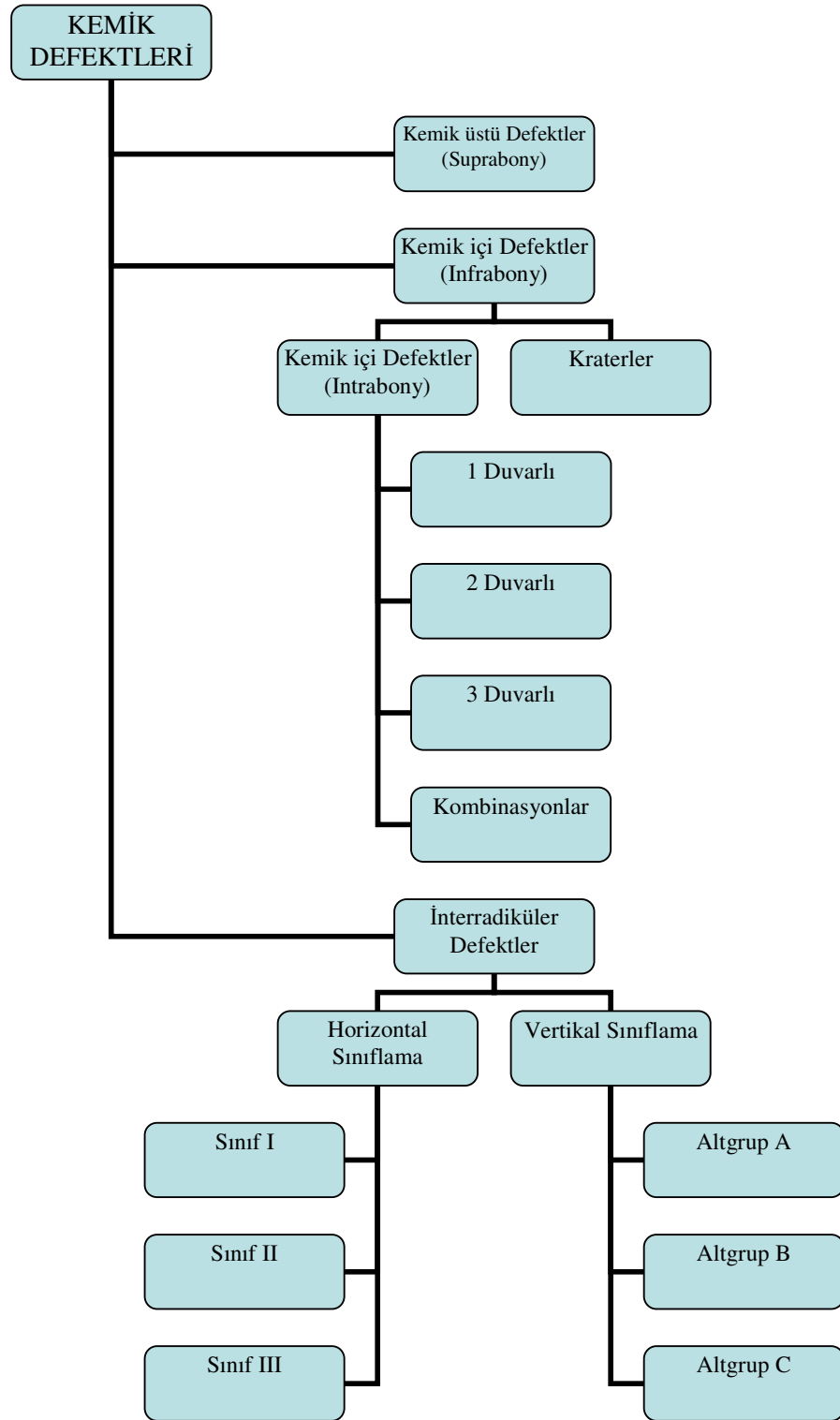
yeniden şekillenme kapasitesi, dişlerin pozisyonel adaptasyonları açısından çok önemliken, periodontal hastalığın ilerlemesi karşısında yıkıcı, yok edici olabilir.<sup>156</sup>

Dişler arasındaki interdental septumun genişliği ve kalınlığı, dişlerin dizilimi, dişlerin kök ve gövde anatomileri, alveol kemiği içerisinde kökün pozisyonu, kökün komşu dişin kök yüzeyi ile olan yakınlığı, vestibül ve lingual yüzlerdeki alveol kemiği kalınlığı, diş çevresinde fenestrasyon ve/veya dehisens tipi kemik defektlerinin varlığı periodontal hastalık sonucunda meydana gelen kemik yıkımının şeklini etkileyen bazı anatomik faktörlerdir.<sup>22</sup>

Amerikan Periodontoloji Derneği'nin (AAP) 1992'de yayınladığı Periodontoloji Terimler Sözlüğü'nde, kemik içi defekt "1, 2 ya da 3 duvarla veya her üçünün kombinasyonu ile çevrili, kemik içindeki periodontal defekt" olarak tanımlanır.<sup>6</sup> Lang 2000 yılında yayınladığı derlemesinde, kemik içi defektlerin günümüzde dahi çoğunlukla Goldman ve Cohen'in 1958'de belirledikleri kriterler uyarınca sınıflandırıldıklarını bildirmiştir. Bu kriterler şöyle özetlenmiştir:<sup>90</sup>

- Tek-duvarlı kemik içi defektler: Bir kemik duvarı ve diş yüzeyi ile sınırlı defektlerdir.
- İki-duvarlı kemik içi defektler: İki kemik duvarı ve diş yüzeyi ile sınırlı defektlerdir.
- Üç-duvarlı kemik içi defektler: Üç kemik duvarı ve diş yüzeyi ile sınırlı defektlerdir.

Papapanou ve Tonetti'nin 2000 yılında yayınladıkları Şekil 1'de yer alan kemik defektleri sınıflandırması da esas olarak AAP'nin Periodontoloji Terimler Sözlüğü'ne dayanmaktadır. Bu sınıflandırmada yazarlar radyografik değerlendirmeleri değil, flep kaldırıldığında karşılaşılan defekt morfolojilerini dikkate almışlardır.<sup>127</sup>



Şekil 1. Kemik defektlerinin sınıflandırılması<sup>127</sup>

Kemik üstü defektler, cep tabanının alveoler kretin koronalinde yer aldığı periodontal defektleri ifade eder. Kemik içi defetlerdeki alt grupların sıralanması ise Goldman ve Cohen'in (1958) sınıflamasını temel alır ve ilave olarak defektin farklı seviyelerinde farklı tip duvarlanmaları olan yani ilk üç sınıfın kombinasyonu olan defektleri bünyesinde toplayan "kombinasyonlar" maddesini içerir. "Krater" defektler terimi, AAP'nin terimler sözlüğünde de yer alan, komşu iki dişin köklerinde hemen hemen eşit düzeyde kemik kaybı olan, interdental alveolar kemiğin çanak şeklinde olduğu defektleri ifade eder.<sup>127</sup>

Periodontal kemik defektlerin, varlığının ve morfolojisinin klinik teşhisi, günümüzde ana güçlüklerden biridir. Primer olarak ataşman seviyesinin değerlendirilmesiyle elde edilen klinik bilginin, intraoral radyografilerden elde edilen bilgi ile kombinasyonu ile teşhis sağlanır. Kök anatomisi ve varyasyonları, periodontal kemik defetlerinin, kısmen de interradiküler defektlerin teşhisinde önemli rol oynar. Radyografiler alveol kemiğin rezorpsiyon morfolojisinin belirlenmesinde ek bilgi sağlarlar. Ancak 3 boyutlu anatomik yapıların radyografilerle elde edilen 2 boyutlu görüntüleri, süperpozisyonlara olanak sağladığından kesin bilgi vermekten uzaktırlar. Diğer taraftan, klinik ataşman seviyesi, radyografilerden elde edilen verilerle kombine edildiklerinde, yüksek hassaslığı olan bir teşhis aracıdır ve büyük oranda kesin bilgi sağlarlar.<sup>127</sup>

### **Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rezektif Yöntemler**

Radiküler kemiğin ve interproksimal alveoler kret kemiğinin kaldırılmasının periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımı yüzyıldan fazla bir geçmişe dayanır. Bu akımın ilk olarak 1776'da Pierre Fauchard'ın "Eğer kemikte çürümüş bir bölge var ise, şifa için bu bölgenin tümüyle çıkartılması gerekir" anlayışını ortaya koyması ile başladığı ileri sürülmüştür.<sup>20</sup> Kemik cerrahisi için ilk yaklaşımlar, enfekte olmuş ya da nekrotik kemik

yüzeyinin, bölgeden uzaklaştırılıp ortadan kaldırılması esasına dayanıyordu. 1800'lerde ve 1900'lerde S. Robiseck, G.V. Black, A.D. Black, A. Crane , H. Kaplan, A. Ward ve W. Ziesel gibi ünlü klinisyenlerin de aralarında bulunduğu pek çok araştırmacı, daha sonra kemik rezeksiyonu da yapılan, radiküler ve interproksimal krestal kemiği açıkta bırakan radikal gingivektomi cerrahisini savunmuşlardır.<sup>20</sup> Yine 1900'lerde L. Widman, F.A: Carranza Sr., S. Schluger, J. Prichard, N. Friedman, C. Ochsenbein farklı açılardan kemik şekillendirmesini içeren kemik cerrahisinin periodontal tedavideki yerinin savunucularından olmuşlardır.<sup>20</sup>

AAPnin Periodontoloji Terimler Sözlüğü'ne göre; "Osseöz cerrahi", yani kemik cerrahisi, dişin kemik desteğinin modifiye edilmesini içeren periodontal cerrahidir. "Osteoplasti", dişin destek kemiği uzaklaştırılmadan, alveoler prosesin daha fizyolojik bir form elde edilebilmesi için yeniden şekillendirilmesidir. "Ostektomi", periodontal ligament içeren destek kemiğin tamamı ya da bir bölümünün eksizyonunu ifade eder.<sup>6</sup>

Osteoplasti, bukkal ve lingual kemik çıkıntısı ya da torusların, sığ lingual ya da bukkal kemik içi defektlerin, kalın interproksimal alanların ve başlangıç seviyesindeki furkasyon tutulumlarının tedavisinde kullanılır. Ostektomi ise sığ (1-2mm derinlikte) ve orta (3-4mm derinlikte) kemik içi ve hemiseptal kemik defektlerde ve osseöz topografideki ters şekillenmeleri düzeltmek için kullanılır.<sup>20</sup>

Rezektif periodontal cerrahi, patolojik cebin dişeti ve kemik duvarlarının kaldırılmasıyla periodontal defektlerin eliminasyonunu amaçlar.<sup>132</sup> Rezektif kemik cerrahisi, dişlerin etrafındaki marjinal kemik morfolojisini –daha apikalde de olsa- "pozitif yapılı normal kemik" haline getirmek için osteoplasti ve ostektominin kombine edilerek kullanılmasıdır. Buradaki "pozitif yapılı normal kemik", interdental kemik yüzeyinin fasiyal ve lingual radiküler kemiğin koronalinde yer aldığı kemik formunu ifade eder.<sup>20</sup>

Rezektif kemik cerrahisinin derin kemik içi defektlerde ve hemiseptal defektlerin tedavisinde kullanımları sınırlıdır. Carnevale ve Kaldahl 2000 yılında rezektif kemik cerrahisi üzerine yayınladıkları makalelerinde genel bir kural olarak, sadece 3 mm ve altındaki kemik içi ya da hemiseptal defektlerde rezektif kemik cerrahi işlemlerin uygulanmasının daha uygun olduğunu belirtmişlerdir. Kullanım alanı sınırlı olmakla beraber rezektif kemik cerrahisi bugün hala geçerli periodontal tedavi metodları arasında yer alsa da, günümüzdeki uygulamalar rezektif tekniklerden çok, kemik grefti, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve büyüme faktörü uygulamaları gibi rekonstrüktif ve rejeneratif teknikler üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>20</sup>

#### **Kemik Defektlerinin Tedavisinde Kemik Greftleri**

Kemiğin iyileşmesi bağ dokusundan ve diğer dokulardan farklıdır. Kemik, skar dokusu oluşturmak yerine kendi kendini rejenere edebilme yeteneğindedir. Bir dizi hücresele olay ile koordine edilen rezorpsiyon ve yeniden şekillenme kemikte devamlı bir süreçtir. Kemik tamiri de pekçok dokuda olduğu gibi inflamatuvar cevap ile başlar ve bu da granülasyon dokusunun bölgede gelişimini stimüle eder. Granülasyon dokusu bölgeye damarları, fibroblastları ve osteoprogenitör hücreleri getirir. Bölgeye gelen osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar kemik organik matriksini oluştururlar ve mineralizasyon başlar. Bu yeni oluşan ve organize olmayan kitleye “**kallus**” denir. Zamanla bu yapı yeniden şekillenir ve lameller kemikle yer değiştirir. Bütün bunlar olurken aynı zamanda organize yapıyı oluşturmak üzere yeni kemik gelişimi sağlanır.<sup>143</sup>

Osteogenezis ya da kemik oluşumu süreci, hastanın mevcut doğal kemiğinden ya da yerleştirilen kemik grefti materyalindeki hücrelerden kaynaklanan osteoblastlarla başlar. Enflamasyon ile başlayan ve aşamalı olarak gerçekleşen kemik



oluşumu sürecinde, zamanla yerleştirilen kemik grefti bölgedeki mevcut doğal kemik ile birleşir.<sup>143</sup>

Periodontal tedavi ile periodontitis sonucunda yıkıma uğramış, kaybedilmiş periodontal dokuların yeniden eski sağlıklı durumlarına dönmeleri, eski yapı ve fonksiyonlarını geri kazanmaları amaçlanır. Hasara uğrayan bir dokunun tedavisi için, hasar bölgesine yerleştirilen maddeler “**greft**” olarak adlandırılırlar. Periodontal cerrahide ise “**kemik grefti**”, tedavi amacıyla periodontal kemik defektinin içine yerleştirilen maddeleri ifade eder.<sup>22,92</sup> Hegedus’tan (1923) bu yana pek çok araştırmacı tarafından çeşitli kemik greft materyali uygulamaları yapılmaktadır.<sup>142</sup> Kemik grefti uygulamalarında sadece kemik defektinin dolumu değil, fonksiyonel ataşmanın rejenerasyonu, periodontal cep derinliğinin azalması beklenir.<sup>143</sup>

Polson’un bildirdiğine göre 1976 yılında Schallhom ve daha sonra Rosenberg ve Rose kemik defektlerinde kullanılacak ideal bir greft materyalinde bulunması gereken özellikleri şu şekilde sıralamışlardır.<sup>132,143</sup>

- Biyolojik olarak doku tarafından kabul edilebilir olmalı, toksik ve/veya antijenik olmamalıdır.
- Uygulaması kesin sonuçlar vermelidir.
- Kök rezorpsiyonu ya da ankiloza yol açmamalıdır.
- Uygulanması kolay olmalı, minimal cerrahi gerektirmelidir.
- Uygulama sırasında dokuda meydana getirdiği hasar minimum olmalıdır.
- Uygulama sonrası dokuda bıraktığı iz (skar) minimum olmalıdır.
- Hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- Yeni ataşman formasyonunu stimule etmelidir.

Literatür incelendiğinde bu özelliklerin tümünü birden taşıyan ideal bir kemik grefti materyalinin henüz mevcut olmadığı görülmektedir. Bugün uygulanan greft

materyalleri aktif olarak kemik oluşturabilirler, kemik oluşumunu indükleyebilirler, kemik oluşumu için pasif yüzey ya da mekanik engel yaratabilirler.<sup>143</sup> Uygulanan kemik greft materyalinin canlı kemik dokusuyla teması halinde yeni kemik oluşumunu uyarması “**osteokondüktif etki**” olarak adlandırılır. Greft materyalinin kemik oluşturma potansiyeli olmayan bir doku içerisinde (örn:deri içinde) yeni kemik oluşumunu uyarmasına ise “**osteoindüktif etki**” adı verilir.<sup>48</sup> Tedavi edilmiş periodontal defektteki kemik dokusunun klinik restorasyonuna ise “kemik dolumu” denir. Bu terim rejenerasyonun varlığını ya da yokluğunu veya yeni bağ dokusu ataşmanı varlığını göstermemektedir.<sup>47</sup>

Moore ve arkadaşlarına göre ise, ideal bir kemik greftinde olması gereken özellikler ise aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.<sup>111</sup>

- **Osteointegrasyon** : Fibröz doku arada olmaksızın kimyasal olarak kemik yüzeyine tutunabilme özelliği,
- **Osteokondüksiyon** : Yüzeyinde kemik oluşumunu destekleme özelliği,
- **Osteoindüksiyon** : Çevre dokulardaki yüksek farklılaşma özelliğine sahip kök hücrelerinin osteoblastik fenotipli hücrelere farklılaşmasını indükleyici özellik,
- **Osteogenezis** : Greft materyalinin içindeki osteoblastik hücrelerle yeni kemik oluşturabilme özelliği.

Sadece otogreftler bütün bu özelliklere sahiptirler. Allogreftler osteointegrasyon özelliği, osteokondüktif ve bazen osteoindüktif özellik gösterebilirler. Allogreftler osteogenezis özelliğine sahip değildirler, çünkü canlı hücreli komponentleri yoktur. Günümüzdeki sentetik greft materyalleri ise sadece osteointegrasyon ve osteokondüktif özelliklerine sahiptirler.<sup>111</sup>

Günümüze kadar pek çok materyal periodontal kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Bu materyallerin farklı araştırma grupları tarafından farklı

şekillerde sınıflandırmaları yapılmıştır. 2003 yılında Bauer ve Müschler kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre sınıflamışlardır.<sup>12</sup>

#### **A. Ototogreftler**

1. Aspire edilmiş kemik iliği ya da işlenmiş kemik oluşturabilme yeteneğindeki hücreler,
2. Kansellöz kemik
3. Non-vaskülerize kortikal kemik
4. Vaskülerize kemik

#### **B. Allogreftler**

1. Greft Anatomisine Göre
  - i. Kortikal
  - ii. Kansellöz
  - iii. Osteokondral
2. Greft İşlenişine Göre
  - i. Taze
  - ii. Dondurulmuş
  - iii. Dondurulmuş-kurutulmuş
  - iv. Demineralize
3. Greft Sterilizasyonuna Göre
  - i. Steril şekilde işlenmiş
  - ii. Radyasyona maruz bırakılmış
  - iii. Etilen dioksit uygulanmış
4. Kullanım formuna göre (paketlenmiş üründe)
  - i. Toz
  - ii. Partiküllü
  - iii. Jel
  - iv. Macun kıvamı ya da Putty
  - v. Çip
  - vi. Şerit ya da blok
  - vii. Masif

#### **C. Sentetik İskeletsel Materyaller**

1. Osteokondüktif blok ya da granüller
2. Osteokondüktif simanlar
3. Osteoindüktif proteinler
4. Kompozitler

Kemik greftlerinin günümüzde kabul gören bir başka sınıflaması da aşağıdaki gibidir: <sup>22,48,130,142,143</sup>

#### **A. Kemik Esaslı Greft Materyalleri**

##### **□ Otogreftler**

1. Kortikal kemik
2. Kansellöz kemik
3. Kortikal kemik ve kansellöz kemik karışımı

##### **□ Homogreftler**

1. İzogreft  
Taze kansellöz kemik ve kemik iliği
2. Allogreft  
Sterilize kansellöz kemik ve kemik iliği  
Dondurulmuş-kurutulmuş kemik  
Demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik

##### **□ Heterogreftler**

1. Kaynatılmış kemik
2. Os purum
3. Anorganik kemik
4. Boplant
5. Kiel bone
6. Mercan esaslı kalsiyum karbonat

#### **B. Kemik Esaslı Olmayan Kemik Grefti Materyalleri**

##### **□ Doku kaynaklılar**

1. Dentin
2. Sement
3. Kıkırdak
4. Sklera
5. Duramater
6. diğerleri

##### **□ Polimerler**

1. Polimetilmetakrilat
2. Proplast

□ **Kalsiyum sülfat**

1. Paris Alçısı
2. Capset

□ **Bioseramikler**

1. Trikalsiyum fosfat
2. Hidroksiapatit
  - 2.1. Yoğun, porsuz, rezorbe olmayanlar
  - 2.2. Porlu, rezorbe olmayanlar (ksenogreft)
  - 2.3. Rezorbe olabilen, düşük derecede elde edilmişler
3. Biyoaktif camlar (bioactive glasses)

Hastanın kendi vücudundan elde edilen **otojen kemik greftleri**, bütün diğer greft materyalleri arasında “altın standart” olarak kabul edilirler, canlı osteoblastlar ve osteoprogenitör kök hücreleri içerirler ve uygulandıkları bölgedeki iyileşme, osteogenezis ile olur. En büyük avantajlarından birisi hastalık transferi riski taşımamaları ve biyolojik uyumluluklarının mükemmel olmasıdır. Greft uygulama endikasyonu olan her vakada kullanılabilirler. Yapılan karşılaştırmalı çalışmaların ortak değerlendirilmesi sonucunda kemik içi defektlerde otojen greft uygulanan bölgede 3 - 3,5 mm klinik kemik dolumu saptanırken, greft uygulanmayan bölgede 1 mm'nin altında dolum saptanmıştır.<sup>102,134</sup> Histolojik değerlendirmeler ise otojen greft uygulamaları sonrasında en azından parsiyel periodontal rejenerasyon olduğunu göstermiştir.<sup>108,143</sup>

Otojen kemik grefti temin edilebilmesi için iskelet sisteminde çok çeşitli bölgeler verici bölge olarak araştırılmış ve denenmiştir. Ağız içinden elde edilen otojen kemik greftleri için dişsiz bölgeler, ekzostozlar, maksiller tüberler, iyileşmekte olan kemik yaraları ya da çekim bölgeleri, osteoplasti veya ostektomi sırasında çıkartılan kemikler kaynak oluşturabilir. Ağız içinden elde edilen kortikal kemik greftleri için en iyi örnek ise “osseous coagulum” yani kortikal kemik tozları ve kanın karıştırılmasıyla elde edilen kemik pıhtısıdır. Ancak kortikal kemiğin kemik yapımındaki aktivitesinin az oluşu ve kemik kaynağının sınırlı oluşu kemik pıhtısının klinikte kullanımını sınırlandırmaktadır. Kortikal çiplerin kullanımında ise partikül büyüklüklerinin fazla oluşu uygulama ve sonuçlar

açısından sınırlayıcı olmaktadır.<sup>130,143</sup> Maksiller tüberler ya da çekim bölgelerinden elde edilen, ağız içi kansellöz kemik ve kemik iliği otogreftlerinin ortalama 3.65 mm'den, bazı lezyonlarda 12 mm'ye ulaşan oranlarda kemik dolumu sağladığı bildirilmiştir.<sup>143</sup> Kemik karışımı adı verilen, toplanan partiküllerin bir amalgam kapsülünde karıştırılmasıyla elde edilen, kortikal ve kansellöz kemik karışımlarının ise kemiğin toplanması sırasında hastanın aspire edebilmesi, toplanan kemiğin kalitesinin tam olarak bilinmemesi gibi nedenlerden dolayı kullanımları sınırlıdır. Ağız dışından elde edilen kemik greftlerine örnek olarak iliak kemik ve kemik iliği verilebilir. Otogreftler, osteoindüktif potansiyelleri oldukça yüksek olmasına ve verici bölgenin fazla miktardaki greft ihtiyacını bile rahatlıkla karşılayabilecek kapasitede olmasına rağmen, cerrahi süreç iki aşamalı olduğu için rutin olarak kullanılmamaktadır.<sup>130,143</sup>

**Homogreftler**, aynı türün değişik bireylerinden elde edilen kemik grefti materyalleridir. Bunun alt grubu olan **izogreftler** ise aralarında genetik benzerlik olan bireyler (örneğin; tek yumurta ikizleri) arasında yapılan greft uygulamalarıdır; ancak bu uygulamalar sonuçları ne kadar başarılı olursa olsun verici bulma güçlüğü nedeniyle rutin olarak uygulanamamaktadır. **Allogreftler** ise genetik benzerlik bulunmayan bireyler arasında yapılan greft uygulamalarıdır ve bu greftlerin antijenik özelliğini kaldırmak ve materyalleri uzun süreli muhafaza edebilmek için kimyasal işlemlerin uygulanması (etanol gibi), dondurup-kurutma, demineralizasyon gibi yöntemler kullanılır. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti ve demineralize edilmiş dondurulmuş-kurutulmuş kemik kemik allogreftinin de aralarında bulunduğu çok çeşitli allogreftler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulama kolaylıklarının olması, ikinci bir operasyon bölgesine ihtiyaç göstermemeleri otojen kemik greftlerine göre avantajlarıdır.<sup>132,142,143</sup>

**Heterogreftler**, diğer adlarıyla ksenogreftler değişik türlerden elde edilen greft materyalleridir. Bu grupta yer alan materyaller genellikle çeşitli işlemlerden geçirilmiş sığır kemikleri ve doğal mercan esaslı kalsiyum karbonatlardır. Kaynatılarak devitalize

edilmiş sığır kemiği, os purum (ılık potasyum hidroksit ile bağ dokusu, aseton ile yağları, tuzlu bir solüsyon ile proteinleri ayrılmış sığır kemiği), anorganik kemik (etilendiamin ile organik kısmı alınmış ve otoklavda sterilize edilmiş sığır kemiği), boplant (dondurulmuş-kurutulmuş sterilize edilmiş sığır kemiği), kiel bone (%20'lik hidrojen peroksit ile denatüre edilmiş, asetonla kurutulmuş ve etilen oksit gazıyla sterilize edilmiş sığır kemiği) bu gruba dahil olan greft materyallerinden bazılarıdır.<sup>22,143</sup> Geçmişte pek çok sığır kaynaklı greft materyali yeterli doku uyumu sağlayamadığı için kullanımdan kalkmıştır. Özellikle ilk kullanıma giren materyallerde, kimyasal deterjanlarla muamele edilmelerine rağmen proteinlerinden tamamen arındırılmadıkları için doku reaksiyonu uyandırdıkları gözlenmiştir. Günümüzde ise deproteinize edilmiş, doğal olarak yapısında mikroporlar barındıran sığır kaynaklı hidroksiapatitler ile başarılı sonuçlar alınmakta, doku uyumu problemleri ile karşılaşılmamaktadır.<sup>3</sup>

Porites ailesinden gelen doğal mercanlardan elde edilen *Biocoral* gibi **kalsiyum karbonatlar** ise primer olarak bu mercanların dış yapısının salgıladığı "aragonit" adı verilen maddeden oluşan heterogreftlerdir. Grefti oluşturan aragonit %98'den fazla kalsiyum karbonat, %2'den az oranda flor, çinko, bakır, demir ve stronsiyum gibi eser elementler içeren bir maddedir. Bu greftler boyutları 100µm ile 200µm arasında değişen, birbiriyle bağlantılı porlardan oluşurlar. Kalsiyum karbonatlarla ilgili fibröz kapsülasyon bildirilmemiş, ancak doku uyumlarının iyi olduğu, yüksek osteokondüktif potansiyelleri olduğu tespit edilmiştir.<sup>3</sup>

**Doku kaynaklı alloplastik greftler** olarak dentin, sement, kırık, sklera gibi pek çok doku parçasının, kemik defektlerinin tedavisinde denenmelerine rağmen, ancak, klinik uygulamalarda henüz rutin kullanıma girmedikleri bilinmektedir.<sup>22</sup>

Kemik esaslı olmayan alloplastik greft materyalleri kapsamında günümüze kadar çeşitli **polimerler** üzerinde çalışılmıştır. Polimetilmetakrilatlar ve proplast

(politetrafloretillen ile vitröz karbondan elde edilir) kemik defektlerinde denenmişler, fakat bu rezorbe olmayan materyallerle istenilen kriterlerde başarılı sonuçlar elde edilememiştir.<sup>22</sup> HTR polimeri ise doku uyumluluğu olan mikroporöz yapılı polimetilmetakrilat, polihidroksietilmetakrilat ve kalsiyum hidroksit kompozitidir. HTR ile kemik içi defektlerde ve furkasyon defektlerinde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>3</sup>

İlk defa Alderman(1969) tarafından kemik içi defektlerde kullanılan “paris alçısı “ olarak da bilinen **kalsiyum sülfat dihidrat**, doku tarafından kabul edilen ve zamanla rezorbe olabilen bir materyaldir. Tek başına uygulandığında yeni kemik oluşumu üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi olmadığı, 1-2 haftada tamamen rezorbe olduğu bildirilmiştir.<sup>22,177</sup>

**Biyoseramik alloplastik greftler**, primer olarak kalsiyum fosfatlardan oluşurlar, kemiğin mineral komponentlerini barındırırlar: Hidroksiapatit(HA)  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  ile trikalsiyum fosfat (TCP)  $[Ca_3(PO_4)_2]$  en yaygın kullanımı olan tipleridir. Sentetik HA'lar porlu rezorbe olmayan, yoğun rezorbe olmayan ya da rezorbe olabilen (non-seramik, porlu) formlarda piyasada bulunmaktadır. Hidroksiapatit tozlarının yüksek ısı ve basınç altında birbirleriyle kaynaştırılması (sinterizasyon) ile elde edilirler. Esasen porsuz olan bu maddeler daha sonra bazı kimyasal işlemlerle porlu hale getirilirler, ancak bu porlar kalsiyum karbonat greft materyallerinde olduğu gibi birbirleriyle bağlantılı değildirler. HA'ların rezorbe olup olmaması ise oluşturuldukları ısı ile yani sinterizasyon ısısı ile belirlenir. Yüksek ısıda sinterizasyona uğramış olanlar rezorbe olmazlar, porlu değildirler, yoğunlardır ve büyük kristal boyutlarına sahiptirler ve bu yoğun HA'lar doku uyumu iyi olan osteokondüktif özellikte materyaller olarak tanımlanmışlardır. Kemik içi implantlarda ve sinus augmentasyonu operasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar.<sup>3</sup>



Günümüzde kullanımda olan iki tip **bioaktif cam** vardır: PerioGlas (BioGlass, sentetik kemik grefti partikülleri) ve Biogran (rezorbe olabilen sentetik kemik grefti). Bioaktif camlar  $\text{SiO}_2, \text{CaO}, \text{Na}_2\text{O}, \text{P}_2\text{O}_5$ 'den oluşur ve yüzeyindeki karbonatlanmış HA ile kemiğe tutunur. Kalsiyum fosfattan zengin tabaka, osteoblastların mineralize ekstrasellüler matriks oluşturmak için kullandıkları proteinlerin konsantrasyonunu ve yapışmasını teşvik eder. Yeni kemiğin hızlı ve çabuk formasyonuna izin vererek, bioaktif özellikleriyle osteogenezisin yönlendirilmesinde ve stimülasyonunda rol oynadıklarına dair teoriler mevcuttur.<sup>3</sup>

**TCP**, kalsiyum fosfattan oluşur, porlu ya da solid formda, hem granüler hem de blok halinde bulunabilir ve aynı zamanda beta-trikalsiyum fosfat ( $\beta$ -TCP) olarak bilinirler.<sup>3,111</sup> Kemik greft materyali olarak en erken kullanılmaya başlanan kalsiyum fosfat bileşiği oldukları ve yapılarındaki  $\text{Ca}/\text{PO}_4$  oranının doğal kemik mineraliyle benzerlik taşıdığı bilinmektedir.<sup>3,111,114</sup> Yapısal olarak porlu  $\beta$ -TCP, baskı ve çekme direnci açısından kansellöz kemik ile benzerlik taşır ve diğer kalsiyum fosfat preparatları gibi, germe ve kesme kuvvetleri altında kırılabilir ve zayıftır ancak basınç yüklemesine karşı dirençli oldukları bildirilmiştir.<sup>111</sup>  $\beta$ -TCP poröz granülleri, solid granüllerle kıyaslandığında, fibrovasküler gelişim yoluyla erken fiksasyon döneminde daha az hareket etme eğiliminde oldukları gösterilmiştir.<sup>111</sup>  $\beta$ -TCP'nin periodontal rejenerasyondaki rolünün, ilk olarak kemik formasyonuna iskelet görevi oluşturması ve sonrasında yeni kemiğin yerini almasına izin vermesi olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> TCP'nin, dissolüsyon ve fragmentasyon yoluyla 6-18 aylık dönemde rezorbe olduğu bildirilmiştir.<sup>66</sup>

$\beta$ -TCP uygulaması sonrasında rezorpsiyonun granül yüzeyleri içerisine doğru gelişen küçük lakünalar ile başladığı ve bu lakünaların osteoklastik aktivite sonucunda kemikte oluşan Howship lakünalarıyla aynı morfolojik yapıda olduğu gösterilmiştir.<sup>145</sup> Bu lokalize yüzey rezorpsiyonunu her zaman greft materyali etrafında kemik formasyonunun takip ettiği ve bu aşamanın belki de implante edilen materyalin integrasyonu için

vazgeçilmez olduğu bildirilmiştir.<sup>145</sup> Saffar ve arkadaşları yaptıkları histolojik incelemelerinin sonucunda, greft materyallerinin hızlı ve tamamen eliminasyonunun kemik formasyonunu engellediğini ve bu açıdan  $\beta$ -TCP greftlerinde söz konusu rezorpsiyonun sadece lakünalar içerisinde başlamasının önemli olduğunu vurgulamışlardır.<sup>145</sup> Fiziyojik olarak kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde, osteoklastların Howship lakünaları içerisinde fagositlere dönüştükleri ve bunun da kemik yüzeyini matrix depozisyonuna hazırlayan yoğun granüler yapının ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir.  $\beta$ -TCP partiküllerinin yüzeyinin, kalsifiye olabilen matriks ve kollajen fibrillerinin üzerine tutunduğu bir tabaka ile kaplandığı, bu bağlanma noktalarının da matriks depozisyonu ve farklılaşması için tetikleyici alanlar olarak rol alabilecekleri ileri sürülmüştür.<sup>145</sup> Kemikte, kalsifikasyon yüzünün mineralize yüzey ile temasta olduğu ve kalsifikasyonun dışa doğru geliştiği;  $\beta$ -TCP'de ise mineralizasyonun medüller boşlukların iç yüzeyinden başladığı ve granüller yönünde ilerlediği bildirilmiştir.<sup>145</sup>

$\beta$ -TCP uygulamalarını hayvanlarda ve insanlarda inceleyen çalışmalar, hem  $\beta$ -TCP'nin, hem de  $\beta$ -TCP'nin yıkımı sırasında ortaya çıkan maddelerin, hiçbir toksik etkisi olmadığını,  $\beta$ -TCP'in transformasyonu sırasında enflamatuar semptomların görülmediğini ve yeni oluşan kemiğin  $\beta$ -TCP'nin devamlı porlara sahip yapısı içine doğru yayılarak geliştiğini göstermiştir.<sup>85, 107</sup> Velich ve arkadaşları 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında, 810 maksiller sinüs tabanı elevasyonu operasyonunda, otojen kemik, otojen kemik ve polimer kombinasyonu, otojen kemik ve  $\beta$ -TCP kombinasyonu, yalnızca polimer ve yalnızca  $\beta$ -TCP uygulamalarının 5 yıllık uzun dönem sonuçlarını değerlendirmişler ve rezorpsiyon oranları açısından materyaller arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.<sup>173</sup> Aynı yıla ait diğer bir sinüs tabanı elevasyonu çalışmasında, 6 aylık iyileşme dönemi sonrasında  $\beta$ -TCP ve otojen kemik ile yapılmış augmentasyonlar sonucunda oluşan yeni kemik, kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiş ve osteoindüktif etkileri olan otojen kemikten üstün olmasa da  $\beta$ -TCP'nin

sahip olduğu osteokondüktif etkileriyle oldukça başarılı bir kemik grefti olduğunun altı yeniden çizilmiştir.<sup>191</sup>

## **Trombositten Zengin Plazma (TZP)**

### **TZP Tanımı ve Kullanım Amacı**

TZP , bir dizi santrifüj işlemiyle hastanın kendi kanından otojen olarak elde edilen zengin trombosit konsantrasyonuna sahip plazmadır.<sup>96</sup> TZP kullanımının temel mantığı, kemik yara bölgesindeki trombosit miktarını arttırmaktır.<sup>70,101</sup> Trombositler, hem pıhtı formasyonundaki rolleri, hem de yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılamalarıyla, yara iyileşmesinde primer olarak rol oynarlar.<sup>120</sup> Trombosit sayısının bölgede artırılması, dolayısıyla trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin de yara bölgesindeki lokal konsantrasyonunun artırılmasıdır.<sup>70</sup> Böylece yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunun başlangıcını hızlandırmak ve sonuçta elde edilecek yeni kemiğin kalite ve kantitesini artırmak hedeflenir.<sup>101</sup>

Orijinal olarak plazma formunda hazırlanan TZP materyali, tamamen otojen elde edildiği için, hastalık geçişi veya immun reaksiyon oluşturma riski taşımaması yönünden avantajlıdır.<sup>8,91</sup> TZP uygulamalarında enfeksiyon veya hastalık geçişi riski gibi istenmeyen yan etkilerin görüldüğüne dair herhangi bir yayın taranan literatür bilgilerimiz dahilinde yoktur.

TZP'nin yara iyileşmesini, sadece sağladığı büyüme faktörleriyle değil, aynı zamanda sahip olduğu kimyasal ve fiziksel özellikleriyle de etkilediği bildirilmiştir.<sup>183</sup> Kan pıhtısının yara bölgesindeki immobilizasyonunun, periodontal dokuların yara iyileşmesinin

erken evrelerinde önemli olduğu bilinmektedir.<sup>183</sup> TZP'deki fibrinojenin, TZP hazırlanması sonrasında aktive olduğu ve fibrin ağını oluşturmak için çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir.<sup>157</sup> TZP'nin sahip olduğu yüksek fibrin içeriği nedeniyle "yapışkan" olmasından dolayı, hemostatik ve stabilizasyon ajanı olarak da rol aldığı ve defekt bölgesinde pıhtı formasyonu ve kemik greftinin immobilizasyonuna yardımcı olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Ayrıca TZP'nin söz konusu biyolojik yapıştırıcı özelliği ile membran gibi de rol oynayabileceği, epitelin apikale göçünü engelleme potansiyelinin olduğu ve sealant fonksiyonu görebileceği de ileri sürülmüştür.<sup>75,91</sup>

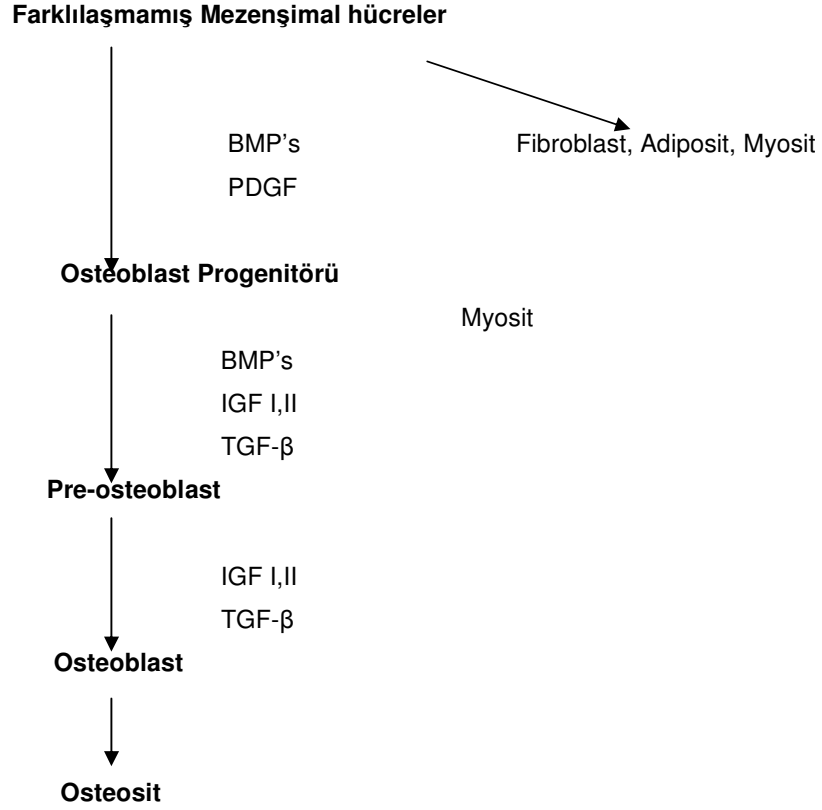
TZP uygulamalarının genel olarak kanama bozuklukları ve hematolojik hastalıkların varlığında uygulanmasının kontrendike olduğu bildirilmiştir.<sup>147</sup> Bunların yanı sıra, şiddetli hipovolemik durumlarda, unstabil anjina, hematokrit seviyesi %30'un altında olan hastalarda, akut miyokardial iskemi, hemodinamik instabilite, sepsis, fibrinolitik ilaç tedavisi, doku plazminojen aktivatörü (TPA, Tissue plasminogen activator) ya da streptokinaz kullanımı, ana koroner arter hastalıkları, trombosit sayımının 100'ün altında olması gibi durumlarda da TZP uygulamalarının kontrendike olabileceği belirtilmiştir.<sup>18</sup>

Ayrıca, dokularda gelişim-rejenerasyon sırasındaki fizyolojik dengenin bozulmasıyla neoplastik büyümelerin ortaya çıkmasından ve TZP içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin aynı zamanda tümörlü dokularda da fazla oranda ekspresyonuna rastlanılmasından yola çıkarak, Martinez-Gonzales ve arkadaşları: (a) prekanseröz oral durumların ya da prekanseröz lezyonlara dönüşme olasılığı olan lezyonların (oral lökoplaki, eritroplazi veya solar chelitis gibi) varlığı ve (b) karsinojenlere maruz kalma hikayesi ya da primer squamoz hücreli karsinoma mevcudiyetinde yüksek büyüme faktörü konsantrasyonu içeren TZP'nin uygulanmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.<sup>100</sup> Sigara ve alkol kullanan bireylerde de potansiyel mitojenlere maruz kalındığı için karsinogenez sürecine başlamış hücreler bulunma olasılığı bulunduğundan TZP uygulamalarının tavsiye edilmemesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>100</sup>

İyileşme süreci bir dizi hücre-hücre ve hücre-makromolekül arası etkileşimleri gerektirir. Normal bir yara iyileşmesinde pek çok büyüme faktörü bölgedeki ve komşu bölgelerdeki hücrelerin aktivasyonlarının düzenlenmesinde rol oynar.<sup>100</sup> Büyüme faktörleri, vücutta mitogenez (proliferasyon), kemotaksis (yönlendirilmiş migrasyon), farklılaşma ve matriks sentezi gibi hücresel olayların düzenlemesini yapan doğal biyolojik mediatörler sınıfını ifade eden genel bir terimdir.<sup>96</sup>

Cerrahi sonrasında trombositler aktive olurlar ve yara bölgesinde stabil bir pıhtı meydana getirirler.<sup>3,54</sup> Bunu takiben trombositler degranülasyona uğrayarak iyileşme ve formasyon sürecini hızlandırmak için ortama bir takım büyüme faktörleri salgırlar.<sup>101</sup> Periodontolojide cerrahi işlemlerin sonrasında gerçekleşen yara iyileşmesi ve rejenerasyondada büyüme faktörleri önemli rol oynar.<sup>11,47</sup> Osteoblastların ve osteoklastların gelişimleri ve farklılaşmalarının, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini dengeleyen adhezyon molekülleri ile olduğu kadar, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından da düzenlendiği bilinmektedir.<sup>99</sup> Farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden osteoblast farklılaşma süreci ve bu süreçte büyüme faktörlerinin etkili olduğu aşamaların özeti Şekil 2'de özetlenmiştir.

**Şekil 2.** Osteoblastların farklılaşma paterni.<sup>103</sup>



Büyüme faktörlerinin kemik dolumuna etkileri söz konusu olduğunda osteoblastlar üzerine kemotaktik etkileri oldukça önemlidir. Özellikle osteoblastların yönlendirilmiş göçlerini yani kemotaksislerini stimüle etme yetenekleri büyük önem taşır. Çünkü yeni kemik oluşumu genellikle periodontal lezyonun apikalinde gözlenir. Tam bir kemik dolumu için ise kemik oluşturan hücrelerin milimetrelerce uzaklara, koronale göç etmeleri şarttır. Güçlü kemotaktik ajanların varlığı olmaksızın, olası osteoindüktif materyallerin varlığında insan osteoblastlarında bahsedilen tarzda koronale göç olmamaktadır.<sup>132</sup> Büyüme faktörlerinin tek tek veya kombinasyonlar halinde, osteoblast göçü, kemik oluşumu ve yıkımı üzerine etkileri pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.<sup>68,151,171,178</sup> Tablo 1 büyüme faktörlerinin kemik etkilerini özetlemektedir.<sup>132</sup>

**Tablo 1.**Büyüme faktörlerinin etkileri<sup>132</sup>

Büyüme faktörü	(Matriks sentezi) Direkt etki	(Matriks sentezi) Sekonder etki (mitogenez)	Matriks yıkımı ya da kemik rezorpsiyonu	Osteoblast göçü
aFGF	-	+	0	?
bFGF	-	+	0	?
PDGF	+ / 0	+	+	+
TGF- $\beta$	+ / - *	+ / - *	+ / - *	+
IGF-1	+	+	-	?
PDGF+IGF-1	+	++	-	?
TGF- $\beta$ +IGF-1	?	++	?	+
PDGF+IGF-1+TGF- $\beta$	?	+++	?	+

(+)artmış;(-)azalmış;(0)etkisiz;(?)belirsiz. doz ve lokal çevreye bağımlı.

TZP içeriği göz önüne alındığında otojen büyüme faktörü kokteyli olarak da değerlendirilebilir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor, PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor-beta, TGF-  $\beta$ ), insülin benzeri büyüme faktörü (insulin like growth factor, IGF), endotelial büyüme faktörü (endotelial growth factor, EGF) , fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF) ve damarsal endotelial büyüme faktörü (vascular endotelial growth factor, VEGF) trombositlerde bulunan ve dolayısıyla TZP içeriğinde saptanmış başlıca büyüme faktörleridir.<sup>8,89,100,101,179</sup>

TZP'nin özellikle PDGF ve TGF- $\beta$  açısından oldukça zengin olduğu bildirilmiştir.<sup>101</sup> **PDGF'** in en önemli aktiviteleri arasında mitogenez, anjiyogenez ve makrofaj aktivasyonu olduğu bildirilmiştir.<sup>101</sup> Osteoblast öncülerinin kemotaksis ve mitogenez stimülasyonu, osteoblastlardan kollajen matrix salınımının stimülasyonu, kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik formasyonun inhibisyonu ise **TGF- $\beta$ '** ların en önemli fonksiyonları olarak bildirilmiştir.<sup>101</sup> TGF- $\beta$  ve PDGF kadar olmasa da, IGF ve FGF'ler gibi

büyüme faktörlerinin de osteoblast proliferasyonunu stimüle ettikleri bilinmektedir.<sup>8,99,101</sup> Ayrıca yapılan çalışmalarda PDGF, TGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin kombine uygulamalarda sinerjistik etkileşerek tek tek uygulamalarına kıyasla daha olumlu sonuçlara yol açtıkları görülmüştür.<sup>97,160</sup> Kültüre edilmiş yetişkin insan osteoblastlarında maksimum proliferasyonun ise PDGF, IGF-1, TGF- $\beta$  ve EGF'in kombinasyonlarında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>132</sup>

Büyüme faktörleri kemik yaralarına trombosit ve plazma ile vasküler yoldan ve yara bölgesindeki hücreler tarafından lokal üretimle olmak üzere iki yoldan ulaşırlar. Tablo 2'de TZP içeriğinde varlığı saptanmış büyüme faktörlerinin izoformları, sentezlendikleri hücreler ve fonksiyonları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

**Tablo 2 .** TZP içerisinde varlığı saptanmış başlıca büyüme faktörleri ve temel özellikleri.

<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>Izoformları</i>	5 izoformu vardır. $\beta$ 1 ve $\beta$ 2 bugüne kadar üzerinde en çok çalışılmış izoformlarıdır. <sup>100</sup> TZP içerisindeki oranlarına bakıldığında $\beta$ 1, $\beta$ 2'den daha fazla saptandığı bildirilmiştir. <sup>179</sup>
	<i>Sentezlendiği hücreler</i>	<b>Trombositler</b> , makrofajlar, lenfositler, nötrofiller, mezenşimal kök hücreleri (MKH), osteoblastlar, kemik matriksi. <sup>100</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	Kemotaksis, MKH farklılaşması, anjiyogenezi destekleyen osteoblast kollajen üretimi, kemik rezorpsiyonu ve osteoklastogezi inhibe etmek. Ayrıca diğer büyüme faktörlerinin varlığına bağlı olarak mezenşimal hücreler üzerinde mitojenik etki ve epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe edici etki. <sup>100</sup> Ekstrasellüler matriks sentezi ve proteaz inhibitörlerinin salınması. <sup>10</sup>



PDGF	<i>İzoformları</i>	3 izoformu vardır: AA, AB ve BB. Bütün izoformlar arasında AB izoformunun TZP içerisinde en yüksek oranda bulunduğu ileri sürülmüştür. <sup>179</sup>
	<i>Sentezlendiği hücreler</i>	<b>Trombositler</b> (majör kaynak olarak), makrofajlar, osteoblastlar (izoform BB), kondrositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler. <sup>10,100</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	İndirekt olarak makrofajlar yoluyla anjiyogenezisi başlatmak, enflamatuvar hücrelerin (makrofajlar) kemotaksisi ve aktivasyonu; kemotaksisi ve mezenşimal hücre proliferasyonunu (mitogezis) kolaylaştırmak; kollajen tip I formasyonunu desteklemek. Mitojenik etkisinin yaklaşık olarak %50'si trombositlerden kaynaklanır. <sup>100</sup>
FGF	<i>İzoformları</i>	3 izoformu vardır: Tip I (asidik), tip II (bazik) ve tip 4 <sup>10</sup> . Tip II'nin mitojenik fonksiyon açısından daha fazla potansiyele sahip olduğu gözlenmiştir. <sup>100</sup>
	<i>Sentezlendiği hücreler</i>	Fibroblastlar (majör kaynak olarak), makrofajlar, osteoblastlar, <b>trombositler</b> ve endotelial hücreler. <sup>95</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	Osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırırlar, osteoklastların inhibisyonunu sağlarlar. <sup>100</sup> Fibroblastlar üzerinde proliferasyonlarını ve fibronektin sentezlerini artırıcı etkileri vardır. <sup>10,100</sup> Endotelial hücreler üzerindeki mitojenik ve kemotaktik etkileriyle anjiyogenezisi desteklerler. <sup>10</sup> Makrofaj aktivasyonunu da destekledikleri bildirilmiştir. <sup>101</sup>
IGF	<i>İzoformları</i>	2 izoformu vardır: Tip I ve tip II. <sup>100</sup>
	<i>Sentezlendiği hücreler</i>	<b>Trombositler</b> , makrofajlar, osteoblastlar, MKH ve kemik matriksi. <sup>100</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	MKH ve çevreleyen hücrelerin proliferasyonu (mitogez) ve farklılaşmasını, aynı zamanda osteoblastların osteokalsin, alkalın fosfotaz ve tip I kollajen üretimini stimüle ederler. <sup>100</sup> Endotelial ve fibroblast proliferasyonunu desteklerler. <sup>10</sup> Kemik yeniden şekillenme süresince MKH ve çevreleyen hücrelerinin farklılaşmasını BMP'ler ve TGF- $\beta$ ile benzer yol izleyerek indüklerler. <sup>100</sup>

<b>VEGF</b>	<i>İzoformları</i>	4 izoformu vardır. Aynı zamanda "vascular permeability factor" (VPF) olarak da bilinir. <sup>100</sup>
	<i>Sentezlediği hücreler</i>	<b>Trombositler</b> , makrofajlar, osteoblastlar, düz kas hücreleri (özellikle hipoksi koşullarında) ve keratinositler. <sup>10,100</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	Anjiyogenezi stimüle eder. <sup>10</sup> Damarsal hiper-permeabilite sağlayarak endotelial hücrelerin kemotaksisi ve proliferasyonu üzerinde etkilidir. <sup>100</sup> Bu fonksiyonun ise TGF-β ve PDGF ile düzenlendiği düşünülmektedir. <sup>100</sup>
<b>EGF</b>	<i>İzoformları</i>	Tek bir izoformu vardır. TGF-β ile yüksek oranda benzerlik taşımaları aynı reseptörlere bağlanmalarına neden olur. <sup>100</sup>
	<i>Sentezlediği hücreler</i>	<b>Trombositler</b> , fibroblastlar, endotelial hücreler. <sup>100</sup>
	<i>Fonksiyonu</i>	Sadece endotelial hücreler üzerinde değil aynı zamanda fibroblastlar, renal hücreler, mezenşimal hücrelerden kaynaklanan glial hücreler üzerinde mitojenik, pro-apoptik ve migrasyonu ile farklılaşma aktivitesini destekleyici potansiyele sahiptirler. <sup>100</sup> Re-epitelizasyonu desteklerler <sup>10</sup>

### **TZP İçerisindeki Trombosit ve Büyüme Faktörü Konsantrasyonu**

Trombositlerin normal kandaki sayıları 150.000-400.000/μl ( $1,5-4 \times 10^8$ /ml kan) olarak bilinmektedir.<sup>100</sup> Günümüzdeki TZP hazırlama metodlarıyla %300-700 oranında trombosit zenginleştirilmesinin mümkün olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>89</sup> TZP kullanımının öncülerinden olan Marx, TZP uygulamasıyla yara bölgesindeki trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin toplam konsantrasyonunun %338'e kadar artırılabilirdiği bildirilmiştir.<sup>101</sup> Tsay ve arkadaşları, TZP içerisindeki büyüme faktörlerini ELISA yöntemi ile değerlendirdiklerinde, PDGF oranında 30 kat, TGF-β'da ise 7 kat artış bulduklarını bildirmişlerdir.<sup>168</sup>

TZP'nin büyüme faktörü içeriği ile venöz kandaki ya da TZP içeriğindeki trombosit sayımı arasında iyi bir korelasyon bulunamadığı bildirilmiştir.<sup>180</sup> Weibrich ve arkadaşları 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 21-62 yaşları arasındaki 115 sistemik sağlıklı vericilerden elde edilen periferel venöz kan örneklerini ve bu örneklerden 2 farklı yöntem ile elde edilen TZP preparasyonlarını trombosit, lökosit ve büyüme faktörleri açısından değerlendirmişlerdir.<sup>179</sup> Araştırmacılar, ne venöz kan örneğindeki, ne de hazırlanan TZP'deki trombosit sayımlarının herhangi bir TZP preparasyonu içerisindeki final büyüme faktörü miktarını tahmin etmede kullanılamayacağını bildirmişlerdir.<sup>179</sup> Kan verenlerin yaşı ya da cinsiyeti ile trombosit sayımları ya da büyüme faktörü miktarları arasında da bir ilişki saptanamamıştır.<sup>180</sup> Trombositler ve TZP içeriğindeki büyüme faktörü içeriğinin henüz tanımlanamamış başka faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>180</sup>

### **TZP'nin Saklama ve Etki Süresi**

Operasyon öncesinde hastadan alınacak kan miktarı uygulamanın yapılacağı kemik defekti bölgesinin genişliğine göre ve TZP hazırlanmasında kullanılacak yöntemle göre farklılıklar gösterebilir.<sup>181</sup> TZP hazırlanış süresi de kullanılan yöntemle bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 20-30 dk alan bir işlemdir.

TZP'nin PDGF ve TGF- $\beta$  içeriğinin uzun saklama peridlarında azaldığı ve venöz kan alımı sonrasında 4 saat ile 3 gün arasında hücre büyümesini stimüle edici etkilerinin kademeli olarak azaldığı bildirilmiştir.<sup>42</sup> Trombositlerin agregasyon cevaplarında da saklandıkları süreç içinde belirgin bir düşüş saptandığı rapor edilmiştir.<sup>83</sup> Otojen hazırlanan TZP materyalinin, hazırlandıktan sonra en kısa zaman içinde kullanılması gerektiği<sup>83</sup>, özellikle ilk 6 saat içerisinde kullanımının materyal kontaminasyonu ve hastalık taşıyıcılığı risklerini düşük tutmada önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>75</sup>

TZP'nin etki süresini kesin olarak bildiren bir yayın literatür bilgilerimiz dahilinde mevcut değildir. Trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımının ilk 3-5 günde olduğu ve büyüme faktörlerinin aktivitesinin de bu yüzden 7-10 gün olduğu ileri sürülmüştür.<sup>138</sup> Trombositlerin ve dolayısıyla trombosit degranülasyonu sırasında açığa çıkan büyüme faktörlerinin direkt etkilerinin ortalama olarak ilk 5-6 günden sonra yavaş yavaş kaybolacağı, ancak aktif osteoblastların ömrünün yaklaşık 3 ay<sup>99</sup> olduğu göz önüne alındığında, kemik tamirinin fizyolojik mekanizmasının kemik rejenerasyonu yönünde hızlanmış bir şekilde devam edeceği öne sürülmüştür.<sup>70,101</sup>

### **TZP Çalışmaları**

TZP'nin, diş hekimliği literatüründe, ilk olarak "trombosit jeli" adıyla 1997 yılında Whitman ve arkadaşlarının yayınında yer aldığı görülmüştür.<sup>182</sup> Marx ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınladıkları olumlu sonuçlardan sonra da TZP uygulamaları artış göstermiştir.<sup>44,101</sup> Günümüze kadar TZP ile ilgili klinik çalışmalara bakıldığında, TZP'nin alveoler kret augmentasyonlarında<sup>101</sup>, alveoler kleftlerin cerrahi olarak tedavisinde<sup>64</sup>, diş çekimleri sonrasında oluşan defektlerde<sup>98,146</sup>, implant cerrahisi ile ilgili gerekli durumlarda<sup>8,42,185</sup>, mandibular rekonstrüksiyon<sup>8</sup> amacıyla, periapikal kist rezeksiyonları sonrasında<sup>166</sup>, periodontal kemik defektlerinin tedavisinde<sup>17,91</sup> ve sinüs tabanı elevasyonu çalışmalarında<sup>138,185</sup> kullanıldığı görülmektedir. TZP'nin bir büyüme faktörü deposu olarak yara bölgesine uygulanmasının birçok doku üzerinde iyileşme ve rejenerasyonu artırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.<sup>8,77,101</sup>

TZP'nin, kalça kemiği replasmanı sırasında elde edilen trabeküler kemik hücreleri<sup>55</sup>, alveolar kemik kaynaklı hücreler<sup>24</sup>, osteoblastlar<sup>42</sup>, osteoblast-benzeri hücreler<sup>72</sup> içeren kültür ortamlarında ve trombositler ile trombositlerden salınan

maddelerin, periost-kaynaklı hücreler<sup>54</sup> içeren kültür ortamlarında, hücre proliferasyonunu stimüle ettikleri in vitro incelemeler sonucunda otörler tarafından bildirilmiştir.

1990'lı yılların başlarında büyüme faktörlerinin kemik defektlerine uygulamalarında taşıyıcı olarak metilselüloz ya da kollajen matriks kullanılmış, ancak, taşıyıcılarla hazırlanan kombinasyonun yara bölgesine hücre göçünü, proliferasyonunu ve yeni matriks bileşenlerinin, bölgeye depolanmasını engellediği gösterilmiştir.<sup>96,97,144</sup> Taşıyıcı maddenin yara bölgesinde, rezorpsiyonu uzun sürdüğünde, periodontal doku iyileşmesinde önemli gecikme ve bozulmalara yol açabileceği, rezorpsiyonu kısa sürdüğünde ise, büyüme faktörü varlığının da bundan etkileneceği, kemik oluşumu için yeterli boşluğun korunamayacağı ileri sürülmüştür.<sup>96,97,128</sup>

Günümüze kadar yapılan, TZP ile ilgili klinik ve deneysel çalışmaları, TZP'nin kombine edildiği kemik grefti materyallerinin tipine göre 5 ana grupta özetlemek mümkündür:

1. TZP ile otojen kemik uygulamaları
2. TZP ile ksenogreft ve alloplastik greft uygulamaları
3. TZP ile allogreft uygulamaları
4. TZP ile yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulamaları
5. Tek başına TZP uygulamaları

### 1. TZP ve Otojen Kemik Grefti Uygulamaları

TZP ile kombine uygulamanın, otojen kemik greftlerinin iyileşme süresini %40 oranında kısaltabildiği ve bu özelliğinden dolayı özellikle erken implant yerleştirilmesinde ve/veya erken implant yüklemelerinde avantaj sağlayabileceği bildirilmiştir.<sup>101</sup>

Fennis ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalar ile keçi modelinde oluşturdukları mandibular defektlerde TZP'yi iliak kemik kaynaklı partiküllü otojen kortiko-kansellöz kemik greftleri ile birlikte uygulamışlar, radyolojik ve histomorfometrik incelemeleri sonucunda 3. haftada gruplar arasında fark bulamazken, 6. ve 12. haftalarda test bölgelerinde istatistiksel olarak önemli derecede üstün kemik iyileşmesi saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>40,41</sup> Aghaloo ve arkadaşları, 15 tavşan modeli üzerinde 4'er kraniyal kemik defekti oluşturarak yaptıkları çalışma da otojen kemik grefti ile TZP kombinasyonunu incelemişler ve kritik boyutlu olmayan bu defektlerde 1., 2. ve 4. aylarda yaptıkları radyografik değerlendirmelerde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını, histomorfometrik olarak ise TZP'li grupta trabeküler kemik yüzdesinde hafif artış saptamışlar ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir.<sup>1</sup>

2004 yılında Schlegel ve arkadaşları, TZP ve otojen kemik uygulamalarını, domuz modellerinde oluşturdukları kritik boyutlu kraniyal defektlerde incelemişler ve mikroradyografik kanıtlara dayanarak, özellikle ilk 2 haftada TZP'nin erken iyileşmeyi sadece otojen kemiğin uygulandığı kontrol grubuna göre belirgin derecede artırdığını, ancak, bu farkın 12. haftada neredeyse kapandığını bildirmişlerdir.<sup>150</sup> Aynı yıl Wiltfang ve arkadaşları ise, tavşan kraniyal bölgesindeki kritik boyutlu deneysel defektlerde, TZP ilavesiyle otojen kemik uygulanan bölgelerde kemik rejenerasyonu açısından ilk 2 haftada istatistiksel olarak anlamlı olan fark görülsede, 4. ve 12. haftalarda gruplar arasında anlamlı bir fark bulmadıklarını ifade etmişlerdir.<sup>184</sup>

Thornwarth ve arkadaşları 2005 yılında, otojen kemik ve TZP/otojen kemik kombinasyonunu, kritik boyutlu domuz kraniyal defektlerinde immunohistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir.<sup>163</sup> Kombine uygulama grubunda, 2 ve 4. haftalarda osteokalsin miktarını kontrol grubuna göre fazla bulmuşlar ve bu durumu kalsifikasyonun daha fazla olması olarak yorumlamışlardır. Yine kombine grupta, osteonektin oranında özellikle 2. hafta ve sonrasında belirgin bir yükselme saptamışlar ve bu bulgularını -osteonektinin olası fonksiyonunu göze alarak- kollajen fibril organizasyonu ve hidroksiapatit moleküllerinin stabilizasyonunun sağlanması ile kemik yapısının daha iyi desteklendiği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmanın 12. haftada yapılan son değerlendirmesinde ise TZP'nin otojen kemiğe ilavesiyle istatistiksel bir fark saptanamadığı bildirilmiştir.<sup>163</sup>

Marx ve arkadaşları, malign oluşumların rezeksiyonları sonucunda oluşan geniş mandibular kemik defektlerine, TZP ile kombine ederek otojen kansellöz kemik iliği grefti uyguladıkları karşılaştırmalı klinik çalışmalarının postoperatif 6. ay verileri doğrultusunda, TZP ilavesiyle, tek başına otojen greft uygulamasına göre radyografik olarak görüntülenen kemik mineralizasyonunda 1.62-2.16 kat üstünlük ve trabeküler kemik densitesinde %15- 30 artış elde edildiğini bildirmişlerdir.<sup>101</sup> Buna karşın, Jakse ve arkadaşları, koyunlarda sinus tabanı elevasyonu işlemlerinde otojen kemik ile TZP/otojen kemik kombinasyonunu 4 ve 12. haftalarda histomorfometrik olarak inceleyen çalışmalarında, TZP ilavesi ile %3-4'lük yeni kemik artışı saptamışlar ancak bu farkın istatistiksel olarak önemsenecek seviyenin altında bulunduğunu ve TZP'nin otojen kemiğin rejeneratif potansiyelini arttırmada etkisinin düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>70</sup> Butterfield ve arkadaşları tarafından benzer bir bilateral sinüs tabanı elevasyonu çalışma modeli tavşanlar üzerinde gerçekleştirilmiş ve TZP'nin otojen kemik greftleriyle elde edilen sonuçlara katkılarının istatistiksel olarak önemsenecek düzeyde olmadığını bildirmişlerdir.<sup>16</sup>

## 2. TZP ile Ksenogreft ve Alloplastik Kemik Grefti Uygulamaları

TZP ve dolayısıyla içeriğindeki büyüme faktörleri etkisinin vital hücreler üzerine olduğunu savunan Marx, hücresel olmayan greft materyalleri ile uygulandığı zaman etkisiz olabileceğini ileri sürmüştür.<sup>102</sup> Ancak, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup, henüz net bir cevaba ulaşılamamıştır.<sup>1,33,44,46,80,84,85,173,185</sup>

Aghaloo ve arkadaşları, her birinde 4 kranial defekt olmak üzere 15 tavşanda yaptıkları çalışmalarında ticari bir anorganik sığır kemiği greft materyali olan Bio-Oss, TZP/Bio-Oss kombinasyonu ve otojen kemiği defektlere uygulamışlar ve son bölgeyi ise kontrol olarak boş bırakarak 1., 2. ve 4. aylarda değerlendirmişler ve histomorfometrik incelemelerinde, TZP ilavesinin 3 değerlendirme zamanında da kemik formasyonu yüzdesini artırdığını, ancak, otojen kemiğin hala bütün gruplara karşı üstünlüğünü koruduğunu göstermişlerdir.<sup>1</sup> Furst ve arkadaşları 2003 yılında 12 mini-domuz üzerinde Bio-Oss ve TZP/Bio-Oss kullanarak, bilateral sinüs tabanı elevasyonu uygulamışlar ve cerrahi operasyon sırasında bölgelere dental implant yerleştirmişlerdir.<sup>46</sup> Bu çalışmada kriter olarak dental implantlar etrafındaki osseointegrasyonu dikkate alan araştırmacılar, 3., 6. ve 12. haftalarda yaptıkları bilgisayarlı tomografi incelemelerinde, her iki grup içinde zamanla paralel olarak, implant-greft kontakt yüzdesinde ve greft uygulanmış kemik ile implant arasındaki kontakt sayısında artış gözlemişler; ancak TZP'nin istatistiksel olarak önemli bir katkısını saptayamamışlardır.<sup>46</sup>

Kovacs ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışma ile, deney köpeklerinde oluşturulan mandibular defektlerde,  $\beta$ -TCP esaslı alloplastik kemik grefti materyalini tek başına ve TZP ile birlikte uygulanmışlar ve yeni oluşan kemiğin kalitesini histolojik ve histomorfometrik metodlarla 6. ve 12. haftalarda incelemeleri sonucunda, sadece  $\beta$ -TCP uygulanan bölgelere kıyasla, TZP'nin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha hızlı kemik transformasyonu sağladığını bildirmişlerdir.<sup>85</sup> Aynı grup tarafından 2005 yılında



yayınlanan çalışmada da, köpeklerde oluşturulan mandübular defektlerde, TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile elde edilen kemik formasyonunun, 6 ve 12. haftalarda, sadece  $\beta$ -TCP uygulanmasına üstün olduğu ve kalite olarak otojen kemik ile benzerlik taşıdığı, kemik yoğunluğu ölçümleri ve histomorfometrik verilerin istatistiksel analizleriyle gösterilmiştir.<sup>84</sup>

Kim ve arkadaşları, 2002 yılında, köpeklerde, implant çevresindeki kemik defektlerinde, Paris alçısı ile TZP/Paris alçısı kombinasyonunu karşılaştırarak uygulamışlar, implantasyonları takiben 6 ve 12. haftalardaki histolojik ve histomorfometrik incelemelerinin sonucunda, bölgede kemik dolumu ve osseointegrasyon açısından, kombinasyon grubunun istatistiksel olarak üstün sonuçlarını bildirmişlerdir.<sup>80</sup> Wiltfang ve arkadaşları 2003 yılında, implant öncesi 45 maksiller sinüs elevasyonu operasyonunda TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu uygulayarak, 6 ay sonunda trephine frezlerle bölgeden aldıkları örnekleri histomorfometrik olarak değerlendirdikleri karşılaştırmalı klinik çalışmalarının sonucunda, TZP ilavesi ile %8-10 oranında daha fazla kemik oluşumu saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>185</sup> Demiralp ve arkadaşları da 2004 tarihli vaka raporlarında, devital 1 disteki periapikal kemik içi defekte uyguladıkları TZP ve  $\beta$ -TCP kombinasyonunu 1 yıllık süreçte klinik olarak gözlemlemişler ve TZP'nin kemik oluşumunu indükleme potansiyeline sahip olabileceği yorumunu yapmışlardır.<sup>33</sup> Velich ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları araştırmalarında, algal orijinli hidroksiapatit kemik grefti,  $\beta$ -TCP ve TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu uygulayarak, 186 vakada bilateral ve 438 vakada unilateral sinus tabanı elevasyonu yapmışlar ve ortopantomograf, 2 ve 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi değerlendirmelerinde, her üç grupta da 6 ve 12. aylarda tatmin edici sonuçlar saptanmasına rağmen, en hızlı kemik oluşumu, olgunlaşması ve şekillenmesini TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu uygulanan bölgelerde gözlemlediklerini bildirmişlerdir.<sup>173</sup>

### 3. TZP ile Allogreft Uygulamaları

Kim ve arkadaşları 2002 yılında köpek modelinde iliak kemiğe dental implantlar yerleştirmişler ve bunların etrafında da kemik defektleri oluşturarak, TZP'li ve TZP'siz dondurulmuş-kurutulmuş demineralize kemik tozu (freeze-dried demineralized bone powder, FDDB) uygulamışlar ve histomorfometrik analizlerinin sonucunda, TZP'li grubun en yüksek yeni kemik ve kemik olgunlaşması oranlarına ve en düşük fibröz bağ dokusu temasına sahip olduğunu ve 6. haftada implant çevresinin hemen hemen tamamının yeni kemik ile çevrelendiğini saptamışlardır.<sup>81</sup> Harris ve arkadaşları, 6 köpeğin zigomatik arklarında oluşturdukları osteotomilerde, mineralize kemik greftini TZP'li ve TZP'siz uygulamışlar; ancak gruplar arasında, 4. ve 12. haftalarda, radyolojik ya da histolojik olarak belirgin farklar saptayamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>61</sup> Dudziak ve Block, köpeklerde diş çekimini takiben oluşturdukları alveolektomilere kret augmentasyonu için demineralize kemiği TZP ve trombosit fakir plazma (TFP) ile kombine ederek uygulamışlar; ancak 12 hafta sonra yaptıkları histolojik değerlendirmelerde onlar da test ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark göremediklerini bildirmişlerdir.<sup>37</sup> Bir başka çalışmada, tek başına absorbe olabilen kollajen süngerler (AKS) ile TZP kombinasyonu, sıçanlarda oluşturulan kontralateral kritik boyutlu (6 mm) kalvaryaya osteotomilerine uygulanarak karşılaştırılmış ve 8 haftalık sonuçlarda TZP/AKS kombinasyonu ile elde edilen kemik dolumu (%81,0 ± 12,9), AKS grubundan (%64,5 ± 28,1) yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak farklı olmadığından, TZP'nin lokal kemik formasyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>136</sup>

Kassolis ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında, 15 bireyde maksiller sinüs tabanı elevasyonu ve/veya kret augmentasyonuna gerek duyulan bölgelere, TZP ve dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (frozen dried bone allograft, FDBA) kombinasyonunu uygulamışlar; 4-5 ay sonra klinik verilere ve trephine frezlerle elde edilen örneklerin histolojik verilerine dayanarak, TZP'nin FDBA birlikte kullanıldığında

yeni kemik oluşumunu ve olgunlaşmasını istatistiksel olarak önemli derecede artırdığını bildirmişlerdir.<sup>75</sup>

#### **4. TZP ile Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Uygulamaları**

Camargo ve arkadaşları, insan periodontal kemik içi defektlerinde, TZP/allogreft karışımı ve absorbe olabilen polilaktik asit esaslı membran ile gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR), YDR uygulamasını karşılaştırmışlar ve reentry tekniğiyle elde edilen 6 aylık sonuçlarda, yalnızca YDR uygulamasına göre, TZP/porlu sığır kemik minerali allogrefti (bovine porous bone mineral, BPBM)/YDR kombinasyonu, klinik ataşman seviyelerinde ve defekt dolumlarında belirgin kazanç saptadıklarını bildirilmişlerdir.<sup>17</sup> Lekovic ve arkadaşları ise, kemik içi defektlerde TZP/BPBM kombinasyonu uygulanmasıyla, bu kombinasyonun YDR ile uygulanması arasında, klinik açıdan istatistiksel bir fark bulunmadığını ortaya koymuş, YDR'nin TZP/allogreft kombinasyonu ile 6 ayda elde edilen sonuçlara katkıda bulunmadığını göstermişlerdir.<sup>91</sup> Çalışmalarının bu sonuçlarına dayanarak otörler, TZP etkisinin sadece fibrin komponentiyle greftin ve kan pıhtısının stabilizasyonuna yardımcı olan bir hemostatik ajan olarak sınırlı kalmadığını, aynı zamanda kök yüzeyine yapışarak flepten epitelyal hücrelerin ve bağ dokusu hücrelerinin apikale migrasyonunu engellediğini ileri sürmüşlerdir.<sup>91</sup>

## 5. Tek Başına TZP Uygulamaları

2002 yılında Aghaloo ve arkadaşları, tavşan kraniyal defektlerinde yaptıkları çalışma sonucunda TZP'nin tek başına uygulanmasının, hiçbir materyal uygulanmayan kontrol grubuna göre belirgin bir avantaja sahip olmadığını bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Fontana ve arkadaşları ise 2004 yılında Wistar tipi sıçan modelinde tibiya TZP'li (Ti/TZP) ve TZP'siz titanyum (Ti) implant uygulamışlar, radyografik ve histomorfometrik olarak TZP'nin laminar implantlar etrafında oluşacak osteogenezi 30 gün sonra değerlendirmişlerdir.<sup>43</sup> Ti/TZP grubunda yeni oluşan peri-implant kemik miktarının ( $30 \pm 7\text{cm}^2$ ), Ti grubundan ( $16 \pm 3\text{cm}^2$ ) istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>43</sup>

Anitua, 20 sistemik sağlıklı bireyde vertikal kök kırığı ya da şiddetli periodontitis sonucu çekim endikasyonu konulmuş dişlerin çekim soketlerinde yaptığı karşılaştırmalı çalışmasında, uygulamalarının 10. ve 16. haftalarında, bölgelere implant yerleştirilmesi sırasında trephine frezlerle elde edilen biopsi örneklerini incelemiş ve sonuçta TZP uygulamalarının hiçbir negatif yan etki oluşturmadığını, bu bölgelerin %100'ünde epitelizasyonun tamamlandığını ve kontrol bölgelerinden daha iyi epitelizasyon saptandığını, olgun kemiğin rejenerasyonunun hem kalite hem de kantite açısından TZP'li test bölgelerinde daha iyi olduğunu bildirmiştir.<sup>8</sup> Bu sonuca benzer olarak Mancuso ve arkadaşları da 3. molar çekim bölgelerine TZP yerleştirildiğinde kontrol bölgelerine göre daha düşük alveolar osteitis, daha az ağrı ve daha fazla radyografik kemik dolumu saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>98</sup>

TZP'nin, herhangi bir greft ile karıştırılmaksızın tek başına uygulamasının, konvansiyonel açık flep operasyonları ile elde edilen sonuçlara istatistiksel anlamda katkıda bulunmadığı görülmüştür.<sup>69</sup> Kronik ve tedaviye cevap vermeyen şiddetli kütanöz ülserlerde topikal TZP uygulamasıyla ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>31</sup> Monov ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları pilot çalışmalarında, 7 hastanın mandibular

anterior bölgesinde, TZP'li ve TZP'siz uyguladıkları implantların stabilite ölçümlerini rezonans sıklığı analizleriyle 4'er gün aralıklarla değerlendirmişler ve implant stabilitesi açısından, ilk 6 haftalık erken iyileşme döneminde iki grup arasında önemli bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>110</sup> 2005 yılında Sammartino ve ekibi 18 sistemik sağlıklı birey üzerinde bilateral olarak mesioangular pozisyonda gömülü 3. molarların çekimi sonucunda 2. molarların distalinde ortaya çıkan periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendirmişler ve 12 hafta sonunda sadece yeni kemik oluşumu açısından değil, aynı zamanda sondlanabilen cep derinliğindeki azalma ve ataşman kazancı açısından da TZP grubunu, boş bırakılan kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli derecede üstün bulduklarını bildirmişlerdir.<sup>146</sup>

TZP kullanımının uzun bir geçmişi olmamasına rağmen, günümüze kadar TZP ile ilgili deneysel ve klinik olarak bir çok çalışma yapılmış ve hem olumlu, hem de istatistiksel olarak fark bulunmayan sonuçlar bildirilmiştir.<sup>8,17,42,75,80,101,188</sup> Ancak, bu çalışmaların çoğunda deneysel defektlerin kullanıldığı ve klinik çalışmalarda da çoğunlukla uygulamaların periodontal sağlıklı bireylerde gerçekleştirildiği dikkat çekmektedir. Bu nedenle, TZP'nin periodontal rejenerasyon açısından klinik potansiyelinin saptanabilmesi için yapılacak karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyulduğunun görülmesi ile bu çalışma planlanmıştır.

## MATERYAL VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Çalışmamızda, periodontal tedavi amacıyla fakültemiz Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılan değerlendirmelerinde kronik periodontitis tanısı konulmuş bireylerden yararlanıldı. Bu bireyler arasında:

- Sistemik olarak sağlıklı olmaları,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmaları,
- Çalışma sonuçlarını, yara iyileşmelerini ve pıhtılaşma mekanizmalarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmıyor olmaları,
- Bireylerin sigara kullanmıyor olmaları,
- Ortodontik tedavi görmüyor olmaları,
- Uygulanan faz-1 tedavisi sonrasında, bireylerin oral hijyen uygulamalarını optimum seviyede gerçekleştirebilmeleri,
- Varlıkları periapikal radyografilerle de desteklenmiş, interproksimal alanda bulunan, benzer en az 2 adet ve periodontal sondlamada cep derinliği 6 mm ve üzerinde olan kemik içi defekt bulunması,
- Kemik içi defektlerin lokalize olduğu dişlerde okluzal travma ve mobilite bulunmaması,
- Kemik içi defektlerin aynı interproksimal alanda ya da aynı dişte lokalize olmamaları,
- Kemik içi defektlerin mandibuler ya da maxiller anterior ve premolar dişlerle, mandibular birinci moların mezial köküne lokalize interproximal aralıklarda olmaları,
- Kemik içi defekt bölgelerinde keratinize dişeti genişliğinin, cerrahi manipülasyon, flep adaptasyonu ve sütür için elverişli olabilmesi amacıyla, en az 2-3 mm olması,
- Kemik içi defetlerin lokalize olduğu dişlerin vital olmaları ve bu dişlerde herhangi bir endodontik ya da protetik restorasyon olmaması,

gibi kurallara kesinlikle uyularak seçilen, yaşları 36-57 arasında (yaş ortalaması 48,9 ± 6,6) olan 5'i kadın 9'u erkek olmak üzere 14 hasta araştırmamızda yer aldı.

Tüm bu bireyler önceden hazırlanan kişisel kartlarına kaydedildi. Çalışmanın başlangıcında plak indeksi (PI, Silness ve Løe 1964)<sup>155</sup>, gingival indeks (GI, Løe ve Silness 1963)<sup>93</sup>, cep derinliği (CD), klinik ataşman seviyesi (KAS), mine sement sınırı ve gingival kenar arası dişeti çekilmesi (DEÇ) ve sondlamada kanama (SK) (Mühlemann ve Son 1971)<sup>112</sup> klinik ölçümleri titizlikle alınarak hasta formlarına işlendi. Bireysel olarak hazırlanan stentlerle radyografiler alındı. Takiben, oral hijyen eğitimi verilerek rutin supragingival, subgingival diştaşı temizliği ve subgingival küretaj, kök yüzeyi düzeltmesini içeren periodontal başlangıç tedavileri (faz-1) uygulandı. Birer hafta arayla en az 4 seans uygulanarak gerçekleştirilen bu işlemlerde mevcut periodontal el aleti setlerinden\* ve ultrasonik aletlerden† yararlanıldı. Ayrıca, her seansta hastaların ağız bakımlarında saptanan eksikliklerin düzeltilmesiyle ilgili gerekli uyarılarda bulunuldu. Bunların yanı sıra, hastaların eksik ve hatalı dolgularının yenilenmesi sağlandı.

Bireylere, kendi metodları içerisinde, günde 3 defa dişlerini fırçalamaları gerektiği ve bununla birlikte interdental temizliğin yapılması gerektiği anlatıldı ve hem hasta ağızlarında, hem de modeller üstünde uygulamalı olarak gösterildi. Bunlarla yetinilmeyerek, periodontal başlangıç tedavisinin etkisi, ağız hijyeni düzeyi ve defekt bölgelerinin faz-1 tedavi sonrasında çalışmaya uygunluğunun saptanabilmesi için, hastalar, faz-1 tedavinin bitiminden 4 hafta sonra klinik ölçümlerle yeniden değerlendirildi. Bu süre sonunda hala en az 2 kemik içi defekt bölgesinde, 6 mm ve üzerinde sondlama derinliğine sahip olan ve çalışmanın diğer kriterleriyle uyumlu bulunan bireyler saptandı ve diğer bireylerin tedavisine çalışma dışı devam edildi. Çalışmamızda faz-1 tedavisinden 4 hafta sonra elde edilen değerler başlangıç değeri olarak kabul edildi. Daha sonra mevcut

---

\* Hu-Friedy Manufacturing Co. Inc., Chicago, IL, U.S.A.

† Satelec, Inc., Narbonne, France

hastalıklarının durumu, birlikte çalışmanın önemi ve hastalığın tedavisiyle ilgili açıklamalar yapılarak, hastaların onayları alındı. Böylece oluşturulan çalışma protokolü için, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak araştırmaya başlandı.

Tüm hastalarda klinik ve radyografik olarak saptanan kemik içi defektler arasında, çalışma kriterlerine uygun olan ve operasyon sırasında kemik içi komponentlerinin 3-3,5 mm aralığında olduğu ve 3-duvarlı morfolojiye sahip oldukları görülen 43 adet kemik içi defekt çalışmamıza dahil edilerek, her hastada hem test, hem de kontrol bölgesi yer alacak şekilde rastgele olarak test ve kontrol gruplarına dağıtıldı. Toplam 43 kemik içi defektin 23'ü test ve 16'sı kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmamızda yer alan defektlerin ağız içinde buldukları bölgelere göre (anterior, posterior, maksiller, mandibular) dağılımları Tablo 4'de özetlendi.

**Tablo 4.** Test ve kontrol gruplarındaki kemik içi defektlerin ağız içinde yer aldıkları bölgelere göre dağılımları

	Anterior Bölge		Posterior Bölge	
	Maksilla	Mandibula	Maksilla	Mandibula
<b>Test Grubu</b> (n:27)	13	5	5	4
<b>Kontrol Grubu</b> (n:16)	9	3	2	2
Toplam	22	8	7	6



### **Hastaların Periodontal Durumlarının Klinik Değerlendirilmesi**

Tedavi öncesinde ve tedaviden 6 ay sonra hastaların periodontal durumu, PI, GI, CD, KAS, DEÇ, SK ölçümleri ve dijital periapikal radyografiler yardımıyla belirlendi. Klinik indeks ölçümleri disto-fasiyal, mid-fasiyal, mesio-fasiyal, disto-palatinal, mid-palatinal ve mesio-palatinal olmak üzere her dişin 6 noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi sond\* kullanılarak yapıldı.

### **Hastaların Periodontal Durumlarının Radyografik Değerlendirilmesi**

Radyografiler, uzun kon paralel tekniği ve direkt dijital radyografi tekniği kullanılarak elde edildi (Resim 1).<sup>56,76</sup> Dijital periapikal radyografilerin tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. ayda elde edilmesinde, X-ışınına duyarlı olan ağız içi dijital radyografi sensörü† (Resim 2 ve 3), dijital radyografi görüntüleme bilgisayar programı‡ ile optimal standardizasyon ve paralelliğin elde edilebilmesi için röntgen tüpüne adapte olacak şekilde hazırlanmış halka şeklinde başlıktan, bu parçayı sensör tutucuya bağlayan metal ara parçadan ve sensör tutucudan oluşan sistem§ (Resim 4 ve 5) kullanıldı.<sup>34</sup> Radyografilerin elde edilmesinde, her zaman aynı açıda kayıt elde edilebilmesi ve optimum standardizasyonun sağlanabilmesi için, her hastaya ve her defekt bölgesine özel

---

\* Nordent Manufacturing Inc., Elk Grove Village, IL, U.S.A.

† RVG 5000, Eastman Kodak, Rochester, NY

‡ Trophy Windows Imaging Software® version 4.2, Trophy Radiologie S.A. Headquarters, Fr

§ XCP-DS®, Sensor Positioning Systems for Kodak Trophy RVG® Digital Sensors, Dentsply Rinn®, Dentsply Int, Inc., U.S.A.

olarak, silikon esaslı elastomerik ölçü maddesi\* kullanılarak, sensör tutucu etrafına yerleştirilen, silikon ısırma stentleri hazırlandı ve her periodontal kemik içi bölgesi için ayrı radyografi alındı (Resim 6, 7, 8 ve 9).<sup>4,76</sup> Tüm radyografiler aynı kilowatt ve miliamperdeki aynı röntgen cihazı ile 90Kvp ve 10mA akım şiddetiyle alındı.<sup>169,170,76</sup>



Resim 1



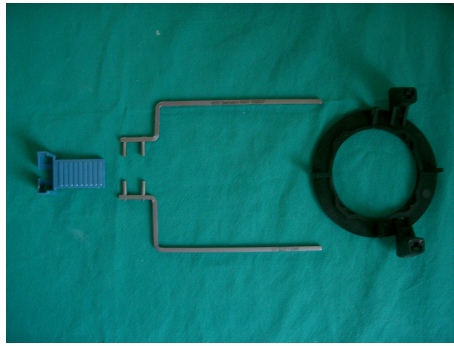
Resim 2



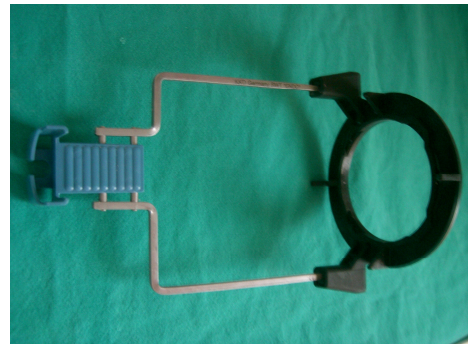
Resim 3

---

\* Zetaplus, Zhermack , Rovigo, Italy



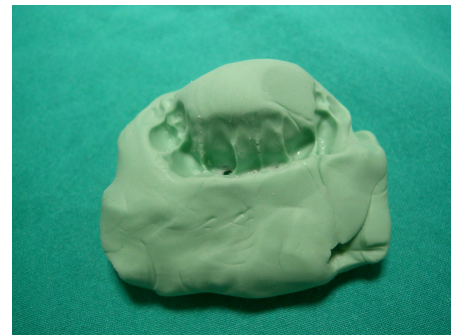
Resim 4



Resim 5



Resim 6



Resim 7

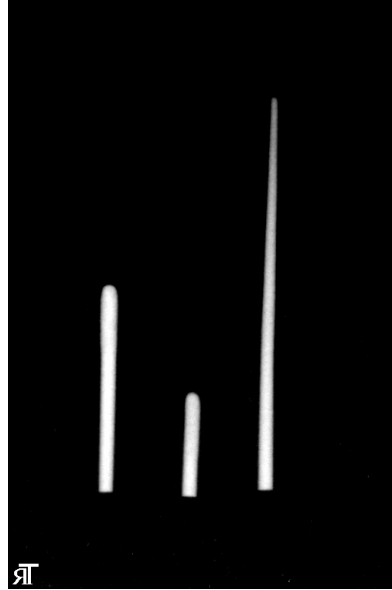


Resim 8



Resim 9

Bilgisayarda, dijital olarak elde edilen radyografilerin büyütme oranlarının hesaplanması için, önceden ölçümleri yapılmış 10 mm, 5 mm, ve 20 mm uzunluğundaki radyopak gutta perka parçalarının, aynı teknik ile radyografisi alındı (Resim 10) ve böylece saptanan büyütme oranı, hastalardan alınan radyografilerdeki ölçümlerin gerçek boyutlara dönüştürülmesinde kullanıldı.



**Resim 10**

Dijital olarak elde edilen radyografilerde, vertikal kemik içi defektin lokalize olduğu bölgelerde, “absolute tekniği”<sup>105,123</sup> ile uyumlu olarak, mine-sement sınırı ile defektin kök yüzeyi ile birleştiği en derin nokta arasındaki mesafe ölçülerek, **radyografik kemik içi defekt derinlikleri (RKDD)** hesaplandı. Dişlerde, mine-sement sınırının mevcut dolgu nedeniyle tespit edilemediği durumlarda, dolgunun servikal sınırları referans noktası olarak alındı.

### Kontrol Bölgeleri için $\beta$ -TCP Kemik Greftinin Hazırlanması

Kontrol bölgeleri olarak rastgele saptanan kemik içi defektlere  $\beta$ -TCP kemik grefti \* (Resim 11) uygulandı. Uygulama öncesinde, steril şişesinde bulunan saf  $\beta$ -TCP partikülleri steril cam gode içerisine boşaltıldı. Operasyon sırasında kemik içi defekt bölgesinden stereril enjektör yardımıyla alınan kan ile ıslatılan  $\beta$ -TCP kullanıma hazır hale getirildi.



**Resim 11.**  $\beta$ -TCP kemik grefti

---

\* Cerasorb<sup>®</sup>, saf  $\beta$ -TCP, 0.5gr, 500-1000 $\mu$ m partikül boyutu, Curasan, Almanya

### Test Bölgeleri için TZP'nin ve TZP+ $\beta$ -TCP Karışımının Hazırlanması

Bu amaçla, özel olarak üretilmiş standart, steril, tek kullanımlık monovet ve enjektör setleri<sup>\*</sup> ile bu monovetlere uygun düzenlenmiş özel santrifüj cihazı<sup>†</sup> kullanıldı (Resim 12, 16 ve 17). TZP'nin kemik grefti ile kombine kullanılacağı test bölgelerinin operasyonlarından yaklaşık 20 dakika önce hastalardan alınan 8ml kan ile TZP hazırlandı.<sup>171</sup> Curasan TZP seti kullanım kolaylığı açısından kullanım sırasına göre farklı renklerle işaretlenmiş monovetlerden oluşmuştur. Önce kan alımında kullanılan kırmızı işaretli monovet<sup>‡</sup> ve kırmızı işaretli kelebek iğne seti<sup>§</sup>, sonrasında ise, sırasıyla, sarı 4,9 ml monovet<sup>\*\*</sup>, sarı adaptör<sup>††</sup>, sarı 0,8x 80 mm enjektör iğnesi<sup>‡‡</sup> ve sarı hava kanülü<sup>§§</sup>, mavi 9 ml monovet<sup>\*\*\*</sup>, mavi adaptör<sup>†††</sup>, mavi 0,8x120 mm enjektör iğnesi<sup>‡‡‡</sup> ve mavi hava kanülü<sup>§§§</sup> ve son olarak da hazırlanan TZP'nin uygulama alanına taşınacağı yeşil işaretli enjektör<sup>\*\*\*\*</sup> ve yeşil 0,8x120 mm enjektör iğnesi<sup>††††</sup> kullanıldı (Resim 13 ve 14).

---

\* Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya

† Heraeus Labofuge 300, Kendro Laboratory Products, D-37520 Osterrade, Almanya

‡ 8,5 ml CPDA monovette, Sarstedt, Cat. no. 01.1600.001

§ Multifly seti, Sarstedt, Cat. no. 85.1637.005

\*\* Sarstedt, Cat. no. 02.1726.001

†† Sarstedt, Cat. no. 93552213

‡‡ Melsungen, Ref. No. 4665465

§§ Intake air cannulas, Melsungen, Ref. no.4190017

\*\*\* Sarstedt, Cat. no. 02.1727.001

††† Sarstedt, Cat. no. 93552213

‡‡‡ Melsungen, Ref. No. 4665643

§§§ Melsungen, Ref. no. 4190017

\*\*\*\* Sarstedt, Ref. no. 9161406F

†††† Melsungen, Ref. no. 4665643



**Resim 12**



**Resim 13**



**Resim 14**

TZP hazırlanmasına başlanırken, ilk önce hastadan 8 ml periferik venöz kan, kırmızı işaretli 0.5 ml sitrat (%10'luk trisodyum sitrat) içeren monovet içerisine alındı (Resim 15). Alınan kan ile sitratın tam karışabilmesi için monovet 3-4 defa dikkatlice ters-yüz edildi.



**Resim 15.** Hastadan periferik venöz kan alınması

Antikoagülan ile homojen temasın sağlandığı 0.5 ml sitrat ve 8 ml kan içeren kırmızı monovet santrifüj cihazına yerleştirildi (Resim 16) ve 2400 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi (Resim 17).



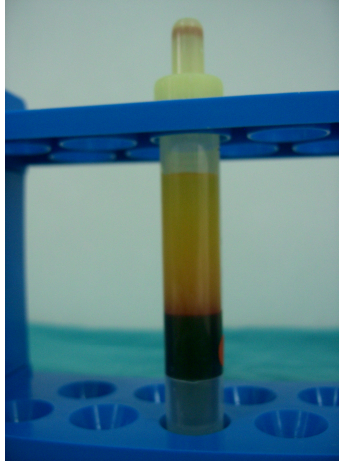
**Resim 16**



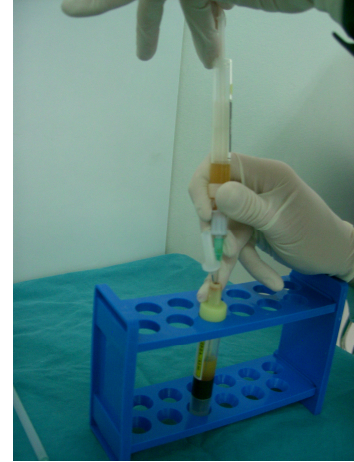
**Resim 17**



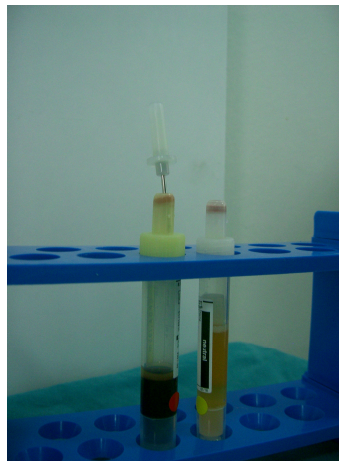
İlk santrifüj sonrasında, monovet cihazdan çıkartıldığında monovetin üst bölgesinde sarı renkli, alt bölgesinde ise kırmızı renkli kısmın oluştuğu görüldü. Sarı renkli kısmın trombositten zengin ve fakir plazmadan oluştuğu, alt taraftaki kısmın ise ağırlıklı olarak eritrositler ve lökositlerden oluştuğu bilinmektedir (Resim 18).<sup>110</sup> Kırmızı işaretli monovetin üst kısmındaki sarı bölge tamamen ve alt kısımdaki kırmızı bölgenin üstten 1-2 mm'lik kısmı sarı işaretli monovete alındı (Resim 19). Kırmızı monovetin alt kısmındaki kırmızı bölgenin en üst 1-2 mm'lik kısmında dolaşıma yeni katılan trombositlerin bulunduğu bilinmektedir.<sup>17,91</sup> Bu aşamada yaklaşık 4 ml'lik plazma (Resim 20) elde edildi.



Resim 18



Resim 19



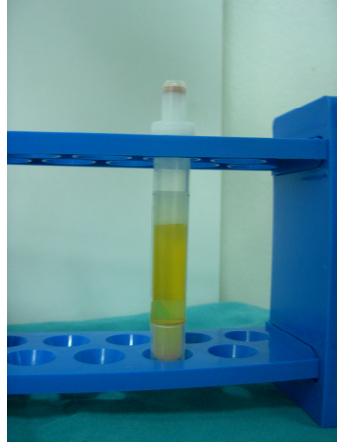
Resim 20

Sarı işaretli monovete alınan, sarı bölge ve kırmızı bölgenin üst 1-2 mm'lik kısmı yeniden santrifüj edildi. Bu ikinci santrifüj 3600 rpm'de 15 dakika sürdü (Resim 21).



**Resim 21**

İkinci santrifüj işlemi sonrasında, sarı monovet içeriğinde çıplak göz ile farkedilebilen bir tabakalaşma tespit edilmedi. Açıkça görülmesi mümkün olmasa da, bu aşamada sarı monovet içeriğinin 2 kısma ayrıldığı, altta yer alan yaklaşık 0,7 ml'lik bölümün trombositten zengin plazma ve bu tabakanın üstündeki bölümün trombositten fakir plazma olduğu bilinmektedir (Resim 22).<sup>110</sup> Sarı monovetin içeriğinin üst kısımdaki trombositten fakir plazma bölümü, monovet tabanında yaklaşık 0,7ml'lik trombositten zengin plazma kısmı bırakılacak şekilde, mavi monovet yardımıyla uzaklaştırıldı (Resim 23).



Resim 22



Resim 23

Sarı renkli monovetin taban kısmında kalan yaklaşık 0,7 ml'lik kısım vortex karıştırıcısında yaklaşık 20 saniye kadar karıştırılmasını takiben, yeşil uygulama enjektörüne alındı (Resim 24). Uygulama enjektörüne alınan bu kısmın,  $\beta$ -TCP ile karıştırılmaya hazır hale getirilmiş TZP'dir (Resim 25).<sup>110,181</sup>



Resim 24



Resim 25

Daha önce belirtildiği gibi, steril cam godeye aktarılan  $\beta$ -TCP kemik grefti materyali (Resim 26), defekt bölgesinden elde edilen kan ile ıslatıldı (Resim 27), takiben önceden hazırlanmış TZP godedeki karışıma ilave edildi (Resim 28). Yaklaşık 4-5 dakika bekletilmesiyle TZP/ $\beta$ -TCP uygulamaya hazır hale geldi (Resim 29).



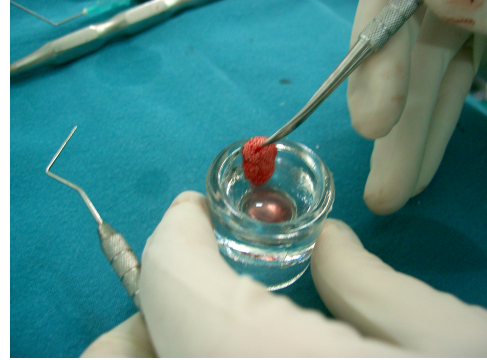
**Resim 26**



**Resim 27**



**Resim 28**



**Resim 29**

## Operasyon

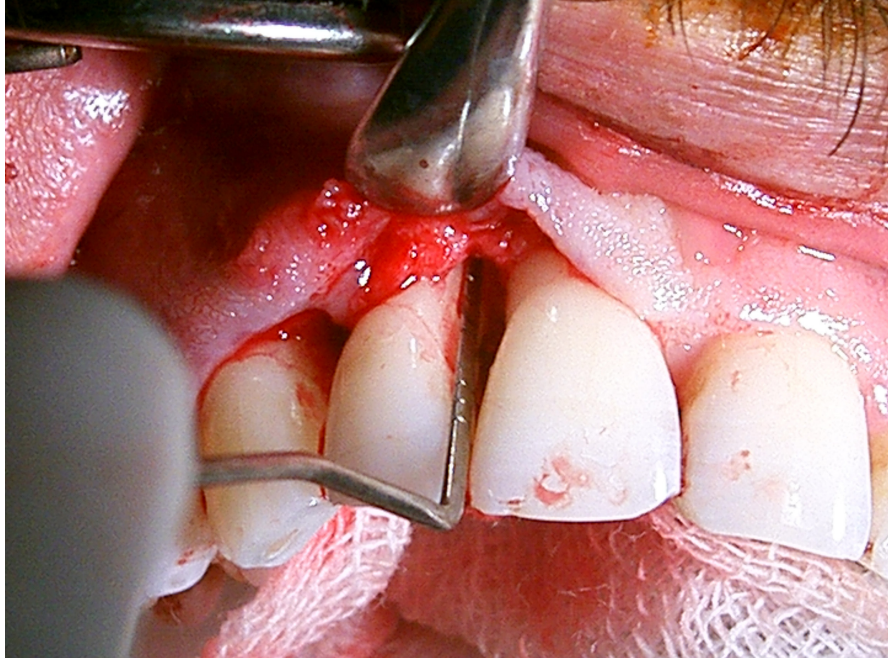
Defekt bölgelerinde, sırasıyla, lokal infiltrasyon anesteziyi takiben (Ultracaine D-S<sup>®</sup>, Hoechst A.G., Türkiye), intrasulküler insizyon, tam kalınlık mukoperiostal flep kaldırıldı ve granülasyon dokularının debridmanı yapıldı, kök yüzeyleri düzleştirildi ve bölge serum fizyolojikle iyice yıkanarak defekt bölgeleri greft uygulamasına hazırlandı. Bu aşamada, kemik içi defekt bölgelerinde, defektin kemik içi komponentinin 3-3,5 mm aralığında oluşunun ve defektin 3 adet kemik duvarının oluşunun kontrolü yapıldı. Defekt bölgelerinin hazırlanması sonrasında, kontrol bölgelerinde sadece  $\beta$ -TCP (Resim 30, 31, 32, 33 ve 34), test bölgelerinde ise  $\beta$ -TCP ile karıştırılmış otojen TZP materyali defekt içerisine uygulandı (Resim 35, 36, 37, 38 ve 39). Uygulamalar sonrasında flepler, greft uygulanmış defekt bölgelerinin üzeri tamamen örtülecek şekilde kapatılarak sütürlendi.



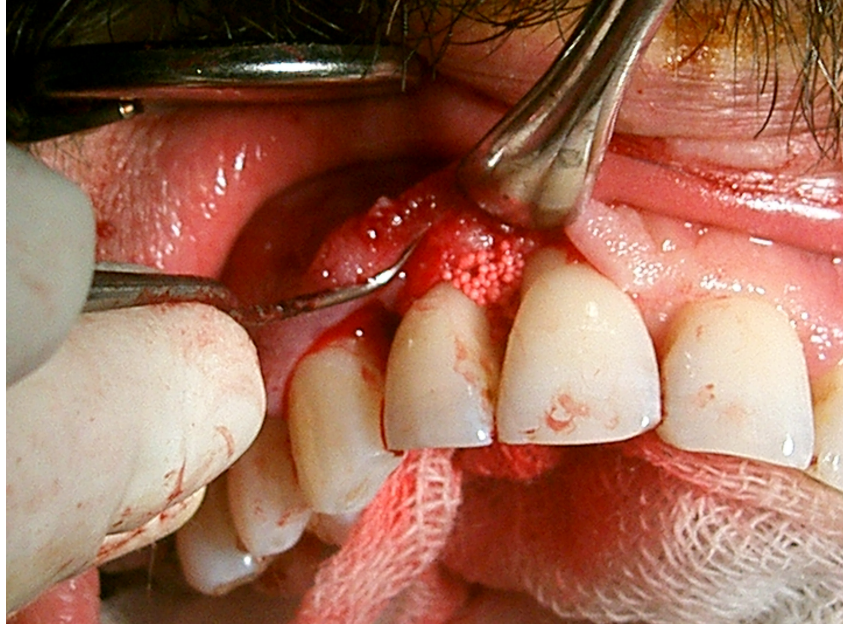
**Resim 30.** Operasyon öncesi klinik görünüm (Kontrol Grubu)



**Resim 31.** Kemik içi defektin görünümü (Kontrol Grubu)



**Resim 32.** Defektin kemik içi komponentinin ölçülmesi (Kontrol Grubu)



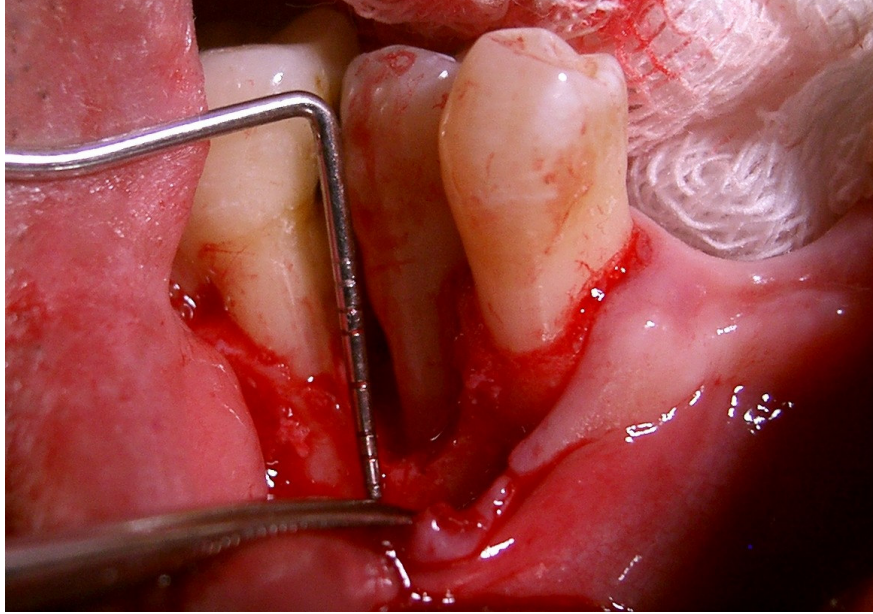
**Resim 33.** Greftin, defekte yerleştirilmesi (Kontrol Grubu)



**Resim 34.** Operasyon bölgesinin srlenerek kapatılması (Kontrol Grubu)



**Resim 35.** Operasyon öncesi klinik görünüm (Test Grubu)



**Resim 36.** Kemik içi defektin görünümü (Test Grubu)





**Resim 37.** Defektin kemik içi komponentinin llmesi (Test Grubu)



**Resim 38.** TzP ve greft materyalinin defekt bölgesine yerleştirilmesi (Test Grubu)



**Resim 39.** Operasyon bölgesinin srlenerek kapatılması (Test Grubu)

### **Operasyon Sonrası Bakım**

Operasyonun hemen sonrasında hastalara postoperatif antibiyotik (Amoksisilin 500mg tablet, 3x1) ve analjezik (Flurbiprofen 100mg film tablet, 3x1) reçete edildi. Hastalardan, operasyon bölgelerini 2 hafta fırçalamamaları ve bu bölgelerde diş ipi kullanmamaları istendi. Hastalara, bu süre içerisinde oral hijyenlerini koruyabilmeleri için operasyon bölgesi dışındaki bölgelerde normal günlük ağız bakımlarına devam etmeleri ve %0,2'lik klorheksidin içeren ağız gargaraları ile günde iki defa ağızlarını çalkalamaları önerildi.

Operasyondan yaklaşık 10 gün sonra hastaların dikişleri alındı ve ilk ay boyunca her hafta; izleyen dönemde ayda bir defa olmak üzere hastalar düzenli olarak kontrollere çağırıldı. Kontrollerde hastalara supragingival profilaksi uygulandı ve gerekli görüldüğü durumlarda oral hijyen eğitimleri tekrarlandı. Operasyon sonrası 6. ayda tüm klinik indeksler tekrarlandı.

### **İstatistiksel Değerlendirmeler**

Elde edilen veriler, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü Biyometri ve Genetik Bilim Dalında analiz edildi. GI ve PI bakımından yapılan karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. CD, KAS ve DEÇ klinik verileri ile radyografik veriler faktöryel düzende tekrarlanan ölçümlü (repeated measurement) varyans analizi (ANOVA) tekniği kullanılarak irdelendi. Tedavi faktörünün, test ve kontrol olarak 2 seviyesi, zaman faktörünün ise, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 2 seviyesi mevcut kabul edildi. Tekrarlanan ölçümler, her 2 faktörün seviyelerinde de gerçekleştirildi. SK değerlerinin uyumunun hesaplanmasında kappa istatistiği kullanıldı.

## BULGULAR

Operasyonlar sonrası 10. günde hastaların dikişleri alınmış, hastaların operasyon sonrasında herhangi bir rahatsızlık ile karşılaşmadıkları, kendilerine reçete edilen ilaçları aldıkları ve ağız bakımı tavsiyelerini eksiksiz yerine getirdikleri hastalar tarafından bildirilmiştir. Çalışmaya dahil olan tüm bölgelerde takip edilen iyileşme döneminin problemsiz olduğu gözlenmiştir.

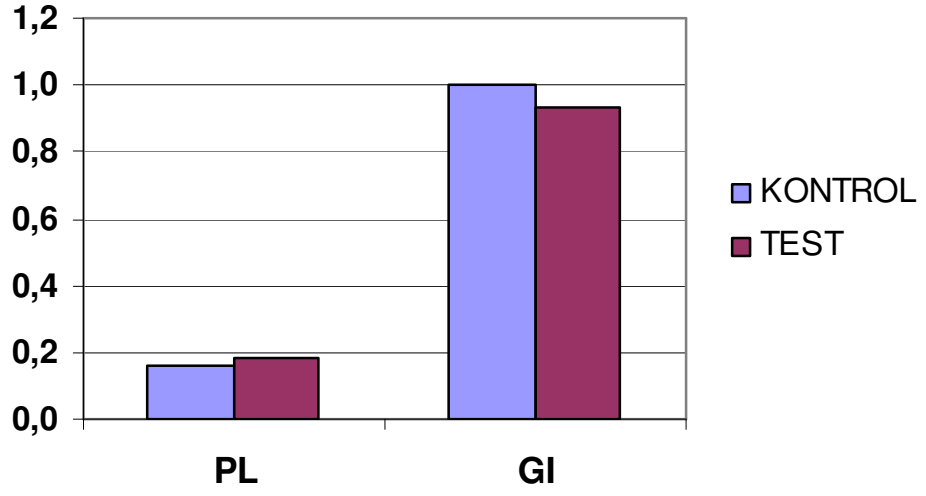
### Klinik Bulgular

Tedavi öncesinde, test ve kontrol gruplarından kaydedilen klinik parametre ölçümleri Tablo 5 ve Şekil 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir. PI, GI, CD, KAS, DEÇ ve SK değerleri yönünden, her 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

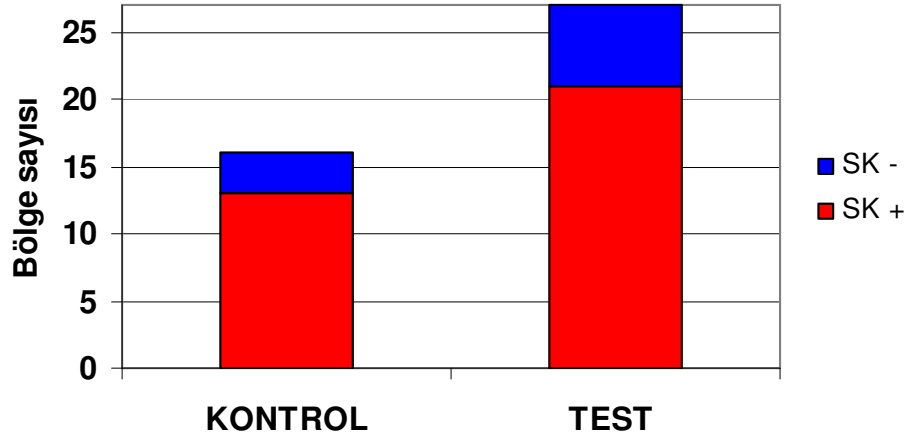
**Tablo 5.** Tedavi öncesi, test (n:27) ve kontrol (n:16) gruplarına ait klinik parametrelerin karşılaştırılması

Klinik Parametreler	Test Grubu		Kontrol Grubu	
	Ortalama	Standard sapma	Ortalama	Standard sapma
<b>PI</b>	0,19	0,40	0,16	0,25
<b>GI</b>	0,93	0,83	1,00	0,68
<b>CD (mm)</b>	7,02	0,25	6,88	0,24
<b>KAS (mm)</b>	7,58	0,27	7,13	0,32
<b>DEÇ (mm)</b>	0,56	0,20	0,25	0,16
<b>SK</b>	%78 (21/6) <sup>¥</sup>	-	%81 (13/3) <sup>¥</sup>	-

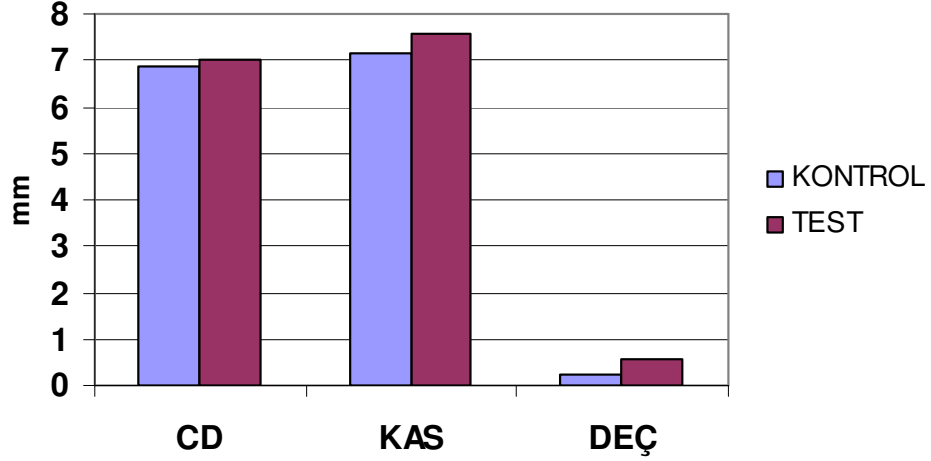
¥: (Sondlamada kanama olan bölge sayısı/sondamada kanama olmayan bölge sayısı)



Şekil 3. Tedavi öncesi, test ve kontrol gruplarının PI ve GI değerleri



Şekil 4. Tedavi öncesi, test ve kontrol gruplarının SK değerleri



Şekil 5. Tedavi öncesi, test ve kontrol gruplarının CD, KAS ve DEÇ değerleri

Test grubuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aya ait veriler Tablo 6'da özetlenmiştir. PI ve GI değerlerinin ortalamalarında sırasıyla  $0,15 \pm 0,36$  ve  $0,86 \pm 0,80$  azalma görülmüş ve tedavi sonrasındaki bu azalmalar istatistiksel önemli bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). CD, KAS ve DEÇ değerleri incelendiğinde ortalamalar arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Tedavi sonrası 6. ayda, CD için  $3,19 \pm 0,94$  mm ve KAS için  $2,34 \pm 0,78$  mm kazanç olduğu saptanmıştır. DEÇ'nin tedavi öncesine göre  $0,84 \pm 0,49$  mm arttığı görülmüştür. (Tablo 6) SK değerleri yönünden, tedavi öncesinde 27 bölgenin 21'inde (%78) sondlamada kanama görülürken, tedavi sonrasında 27 bölgeden sadece 1 tanesinde (%4) sondlamada kanama görüldüğü kaydedilmiştir (Tablo 5 ve 8).

**Tablo 6.** Test grubuna (n:27) ait, tedavi öncesi ve sonrası 6. ay klinik parametrelerinin karşılaştırması

Klinik Parametreler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Fark	
	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma
<b>PI</b>	0,19	0,40	0,04*	0,19	0,15	0,36
<b>GI</b>	0,93	0,83	0,07*	0,27	0,86	0,80
<b>CD (mm)</b>	7,02	0,25	3,83*	0,19	3,19	0,94
<b>KAS (mm)</b>	7,58	0,27	5,23*	0,36	2,34	0,78
<b>DEÇ (mm)</b>	0,56	0,20	1,40*	0,29	-0,84	0,49

\* : Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ).

Kontrol grubuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aya ait veriler Tablo 7'de özetlenmiştir. PI değerinde  $0,10 \pm 0,16$  ve GI yönünden ise  $0,79 \pm 0,72$  azalma saptanmıştır. PI ve GI değerleri bakımından saptanan azalmalar istatistiksel önemli bulunmuştur ( $p<0,01$ ). CD, KAS ve DEÇ bakımından, tedavi öncesi ve sonrası ortalamalar arasındaki fark istatistiksel önemli bulunmuştur ( $p<0,01$ ). CD için  $2,93 \pm 0,81$  mm ve KAS için  $1,87 \pm 0,56$  mm kazanç olduğu saptanmıştır. DEÇ miktarının ise  $1,06 \pm 0,42$  mm arttığı görülmüştür. (Tablo 7) Tedavi öncesi 16 bölgenin 13'ünde (%78) sondlamada kanama görülürken, tedavi sonrasında 16 bölgeden sadece 1 tanesinde (%6) sondlamada kanama görüldüğü kaydedilmiştir (Tablo 5 ve 8).

**Tablo 7.** Kontrol grubuna ait, tedavi öncesi ve sonrası 6.ay klinik parametrelerinin karşılaştırması

Klinik Parametreler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Fark	
	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma
<b>PI</b>	0,16	0,25	0,06*	0,24	0,10	0,16
<b>GI</b>	1,00	0,68	0,21*	0,43	0,79	0,72
<b>CD (mm)</b>	6,88	0,24	3,95*	0,34	2,93	0,81
<b>KAS (mm)</b>	7,13	0,32	5,26*	0,32	1,87	0,56
<b>DEÇ (mm)</b>	0,25	0,16	1,31*	0,25	-1,06	0,42

\* : Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ).

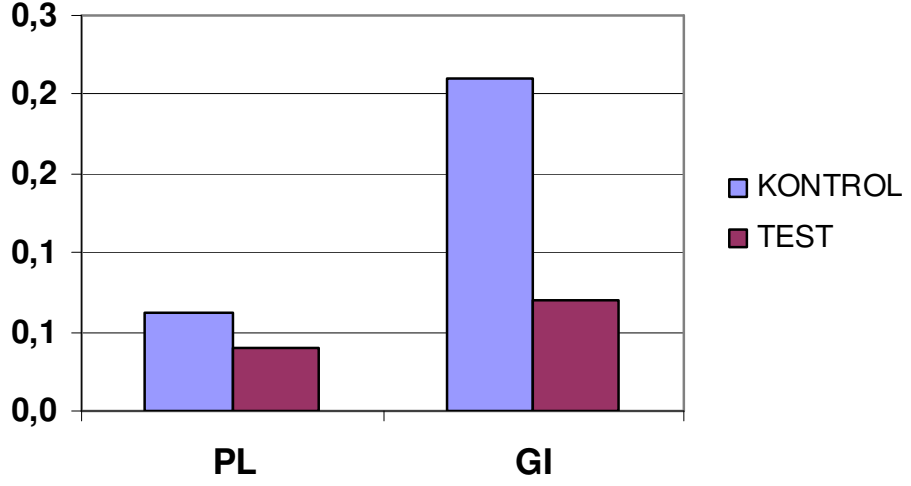
Tedavi sonrası 6. ayda, test ve kontrol grubu için kaydedilen klinik parametre değerleri ise Tablo 8, Şekil 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir. PI, GI, CD, KAS, DEÇ ve SK değerleri bakımından yapılan istatistiksel incelemede, gruplar arasında istatistiksel önemli farklılık olmadığı görülmüştür.

**Tablo 8.** Tedavi sonrası 6. ayda test (n:27) ve kontrol (n:16) gruplarına ait klinik parametrelerin karşılaştırılması (NS)

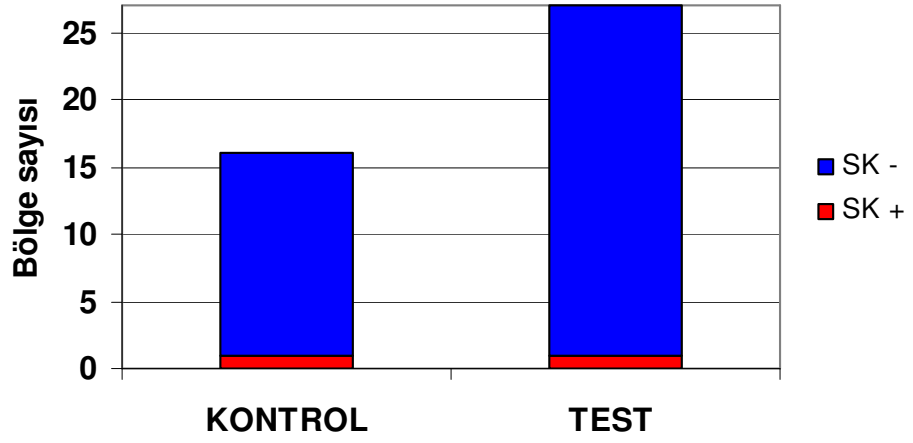
Klinik Parametreler	Test Grubu		Kontrol Grubu	
	Ortalama	Standard sapma	Ortalama	Standard sapma
<b>PI</b>	0,04	0,19	0,06	0,24
<b>GI</b>	0,07	0,27	0,21	0,43
<b>CD (mm)</b>	3,83	0,19	3,95	0,34
<b>KAS (mm)</b>	5,23	0,36	5,26	0,32
<b>DEÇ (mm)</b>	1,40	0,29	1,31	0,25
<b>SK</b>	%4 (1/26) <sup>¥</sup>	-	%6 (1/15) <sup>¥</sup>	-

¥: (Sondlamada kanama olan bölge/sondlamada kanama olmayan bölge sayısı)

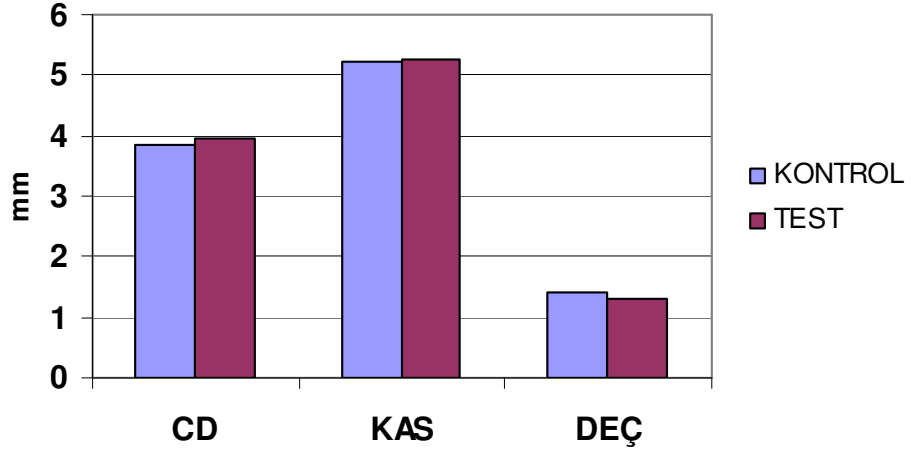




Şekil 6. Tedavi sonrası 6. ayda test ve kontrol gruplarının PI ve GI değerleri

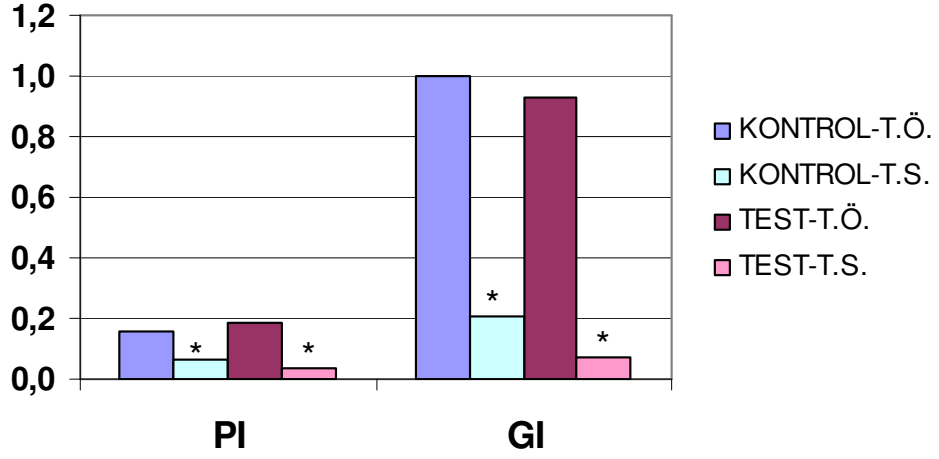


Şekil 7. Tedavi sonrası 6. ayda test ve kontrol gruplarının SK indeks değerleri



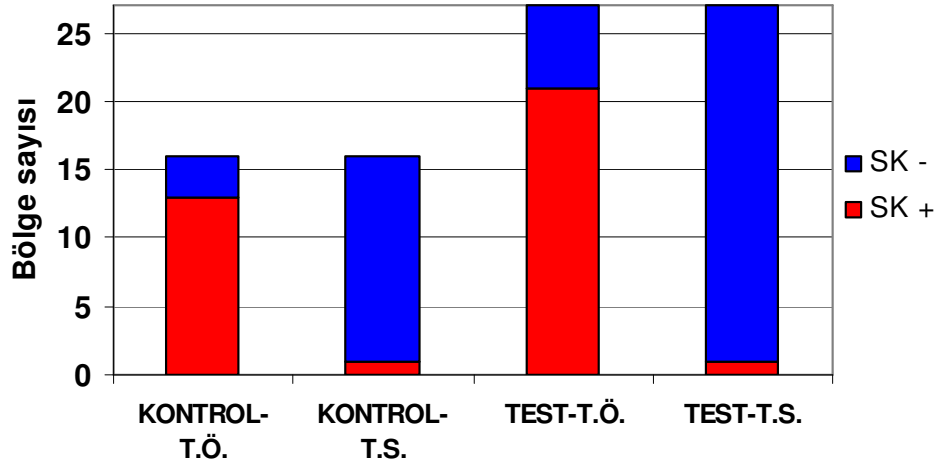
**Şekil 8.** Tedavi sonrası 6. ayda ve kontrol gruplarının CD, KAS ve DEÇ değerleri

Test ve kontrol gruplarına ait tedavi öncesi ve sonrası klinik veriler Şekil 9, 10 ve 11'de özetlenmiştir. Tedavi sonrasında, test grubunda kontrole göre CD azalması açısından 0,26 mm, klinik ataşman kazancı açısından 0,47 mm test grubu lehine fark olduğu görülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İncelemelerde, dişeti çekilmesinin test grubunda kontrol grubundan 0,22 mm daha az olduğu saptanmış, ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı bulunamamıştır.

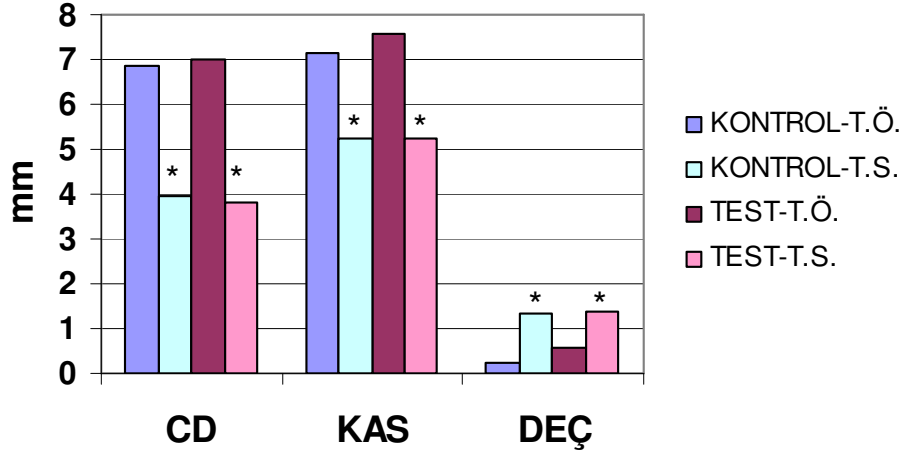


Şekil 9. Tedavi öncesi ve sonrası, test ve kontrol grubu PI ve GI değerleri

(\* : Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.  $p < 0,01$ )



Şekil 10. Tedavi öncesi ve sonrası, test ve kontrol grubu SK değerleri



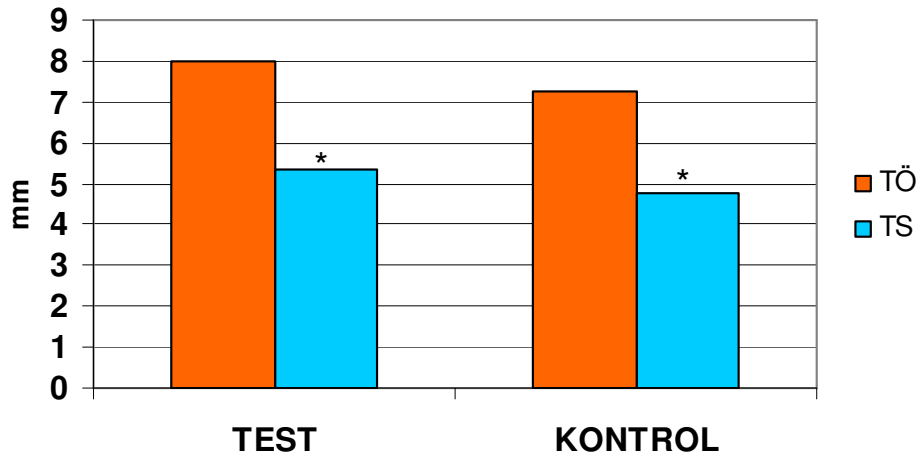
**Şekil 11.** Tedavi öncesi ve sonrası, test ve kontrol grubu CD, KAS ve DEÇ değerleri

(\* : Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.  $p < 0,01$ )

### Radyografik Bulgular

Araştırmamızın test grubunda yer alan toplam 27 kemik içi defektten 21 tanesinin, kontrol grubunda yer alan 16 defektten ise 13 tanesinin, tedavi öncesi ve sonrası radyografilerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Radyografik değerlendirme yapılamayan toplam 9 kemik içi defektten, 3 adedi (2'si test, 1'i kontrol) hamilelik şüphesi olduğundan dolayı, tedavi sonrası radyografisi alınamayan bir bayan hastamıza aittir. Diğer 6 kemik içi defekte (4'ü test, 2'si kontrol) ait radyografiler ise, çeşitli sebeplerden dolayı, karşılaştırma için uygun standardizasyon sağlanamadığından, radyografik değerlendirme dışında tutulmuştur.

21 tanesi test ve 13 tanesi kontrol grubuna ait, toplam 34 kemik içi defektin RKDD incelemeleri yapılmıştır (Şekil 12). Tedavi öncesine ait RKDD değerleri incelendiğinde, test ( $8,00 \pm 0,63$  mm) ve kontrol ( $7,25 \pm 0,73$  mm) grupları arasında istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür. Tedavi sonrasında ait RKDD değerleri incelendiğinde de, test ( $5,35 \pm 0,61$  mm) ve kontrol ( $4,78 \pm 0,69$  mm) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak grup içi RKDD değerleri, zaman değişkeni açısından irdelendiğinde, her iki grupta da tedavi sonrasındaki RKDD değerlerinin, tedavi öncesine göre, istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p < 0,01$ ). Test ve kontrol gruplarına ait, tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen standart dijital radyografi örnekleri Resim 40-a, 40-b, 41-a, 41-b, 42-a, 42-b 43-a ve 43-b'de yer almaktadır.

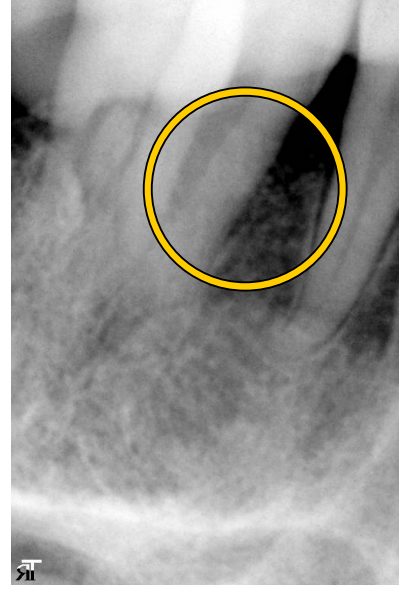


**Şekil 12.** Radyografik kemik içi defekt derinliği (RKDD) değerleri

(\* : Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.  $p < 0,01$ )



**Resim 40-a**

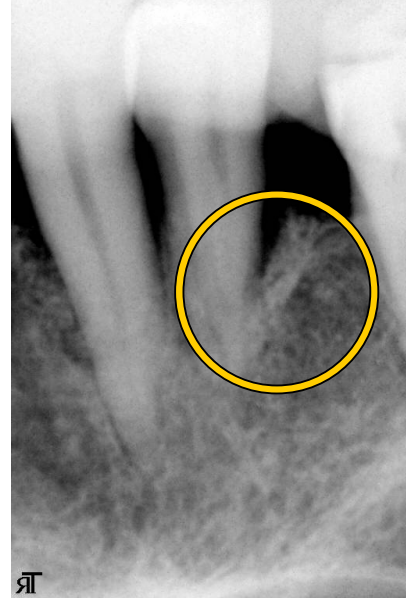


**Resim 40-b**

**Resim 40.** Kontrol grubu, (a) tedavi öncesi ve (b) sonrası (6. ay) radyografi

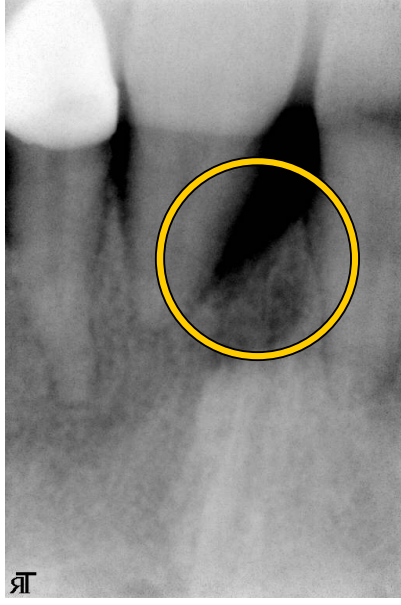


**Resim 41-a**

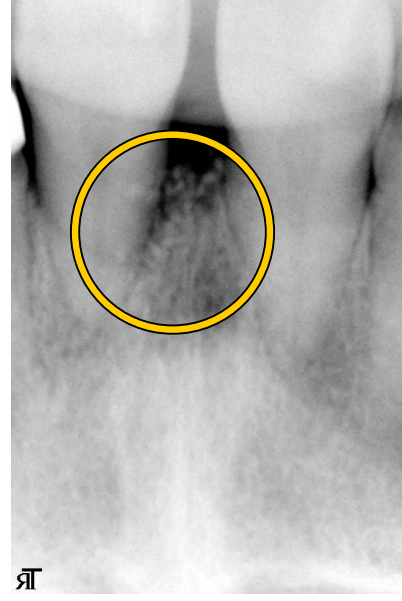


**Resim 41-b**

**Resim 41.** Kontrol grubu, (a) tedavi öncesi ve (b) sonrası (6. ay) radyografi

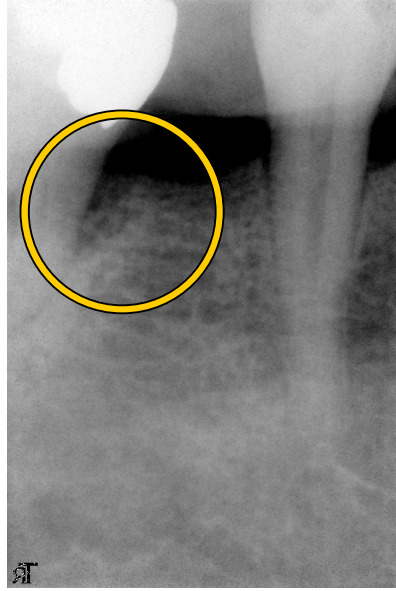


**Resim 42-a**

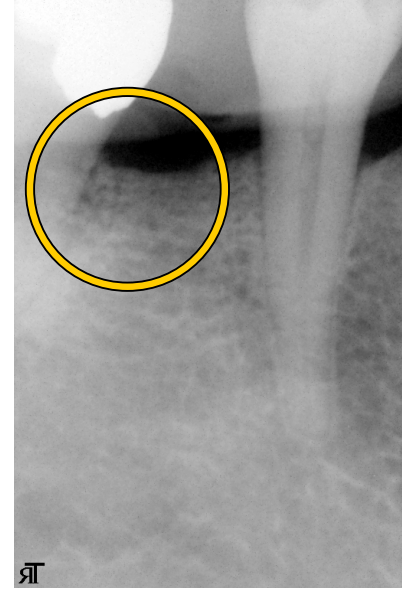


**Resim 42-b**

**Resim 42.** Test grubu, (a) tedavi öncesi ve (b) sonrası (6. ay) radyografi



**Resim 43-a**



**Resim 43-b**

**Resim 43.** Test grubu, (a) tedavi öncesi ve (b) sonrası (6. ay) radyografi

## TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, dünyada farklı popülasyonlarda birçok insanı etkilerler ve endemik insan hastalıklarından kabul edilirler.<sup>15</sup> Periodontal hastalıklardan gingivitis dişin etrafını çevreleyen yumuşak dokuların iltihabını ifade ederken, periodontitiste periododontal ligament ve kemik gibi dişi destekleyen dokuların geri dönüşümsüz harabiyeti söz konusudur.<sup>82</sup> Diş kayıplarının temel nedenlerinden birisinin periodontitis sonucu oluşan destek doku kaybı olması ve literatürde bildirilmiş yüksek periodontitis prevalansı birlikte değerlendirildiğinde periodontal tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır.<sup>5</sup>

Periodontal tedavi ile amaçlanan, mikrobiyal etiyolojiyi ve periodontitisle ilgili risk faktörlerini kontrol altına alarak veya elimine ederek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve aynı zamanda periodontitis sonucunda yıkıma uğramış, kaybedilmiş periodontal dokuların yeniden eski sağlıklı durumlarına dönmelerini ve bu durumu idame ettirmelerini sağlamaktır.<sup>22,131,142,149</sup> Periodontal hastalıkların sonucunda oluşan kemik kayıplarının prevalansını inceleyen çalışmalar, kemik içi defektlerin en yaygın karşılaşılan problemlerden olduğunu göstermiştir.<sup>124,125,126</sup> Bu bilgileri değerlendirdiğimizde çalışmamızı kemik içi defektlerde gerçekleştirmeyi tercih ettik.

Günümüze kadar kemik içi defektlerin tedavisine yönelik farklı tiplerde kemik greftleri, bariyer membranlar, büyüme faktörleri ve bunların değişik kombinasyonları kullanılmaktadır.<sup>29,116,167</sup> Bu alanda yapılan çalışmaların sonuçlarını ortak kriterler çerçevesinde değerlendiren kohort çalışmaları ve sistematik derlemeler, birçok materyal ile standart flep operasyonlarından daha üstün sonuçlar elde edilmesine rağmen, hala, periodontal doku kayıplarını ideal olarak telafi edebilecek, bütün vakalarda kaybedilen dokuların tamamen ve öngörülebilir geri kazanımlarını sağlayabilecek bir materyal ya da tedavi protokolünün bulunmadığının altını çizmektedir.<sup>29,116,167</sup>



Diş hekimliğinde ve periodontolojide kullanılan kemik greftleri insan kaynaklı olan ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrılırken, insan kaynaklı olmayan greft materyallerinden olan alloplastik kemik greftlerinin, ikinci bir yara bölgesi gereksinimi ve buna bağlı komplikasyon ve stres riskinde oluşacak artışı ortadan kaldırmaları, hastalık transferi riski taşımamaları ve allerjik reaksiyona yol açmamaları gibi avantajları ile ön plana çıktığı dikkat çekmektedir.<sup>12</sup> Alloplastik kemik greft materyalleri arasında, HA ve biyoaktif camların, sadece kısmen ve çok uzun zamanda fagositik hücrelerce yıkılarak 12 aylık süreçte %1-2 oranında rezorbe oldukları,  $\beta$ -TCP'lerin ise 6-18 aylık dönemde rezorbe olabildikleri bildirilmiştir.<sup>111</sup> Ayrıca,  $\beta$ -TCP'nin asidik ve bazik ortamlarda HA'dan daha hızlı çözünme kapasitesine sahip (sırasıyla, 12,3 ve 22,3 kat daha hızlı) olduğu, ve kademeli olarak gerçekleşen rezorpsiyon sürecinin materyalin iskelet görevini görmesine ve yeni kemik oluşumuna izin vermesine yeterli olduğu gösterilmiştir.<sup>71,114</sup>

Saffar ve arkadaşları<sup>145</sup>, TCP uyguladıkları kemik defektlerinden 16-40 ay arası farklı dönemlerde aldıkları biopsilerde, kemik içerisine gömülü TCP granülleri etrafındaki kemik formasyonunu ve granüllere komşu kemik yüzeylerinde lameller kemik oluştuğunu, böylece TCP' nin olağan kemik gelişimini de stimüle ettiğini bildirmişlerdir.<sup>145</sup>

Horch ve arkadaşları, 1997 ve 2002 yılları arasında 52 geniş mandibular kist, 38 alveol kleft, 24 periodontal defekt ve 16 maksiller sinüs tabanı augmentasyonu tedavisinde  $\beta$ -TCP uyguladıklarını, vakalarını radyolojik, klinik ve ultrasonografik olarak ve bazı vakalarda da aldıkları biyopsileri histomorfolojik olarak değerlendirdiklerini ve 1 yıl sonra kemik rejenerasyonunun tamamlandığını gördüklerini bildirmişlerdir.<sup>67</sup>  $\beta$ -TCP ve kemiğin tamamen yer değiştirme süresinde defektin büyüklüğü, uygulanan bölge karakteristikleri, kişisel ostejenik kemik potansiyeli gibi bireysel faktörlerin etkili olduğu vurgulanmış ve 5 yıllık çalışmaları sonucunda düşük komplikasyon oranı ve tatmin edici uzun dönemli sonuçları ile sentetik saf  $\beta$ -TCP greftinin alveolar bölgedeki kemik defektlerinin tedavisinde önemli bir yeri olduğunu vurgulamışlardır.<sup>67</sup>

Döri ve arkadaşları, kemik içi 1 ve 2 duvarlı 12'şer periodontal defektten oluşan iki gruptan birinde mine matriksi proteini (MMP) ile doğal kemik minerallerini (DKM), diğer grupta ise MMP ile  $\beta$ -TCP'yi kombine ederek uyguladıkları klinik çalışmalarının 1 yıllık sonuçlarını incelediklerinde, doğal kemik minerali esaslı kemik greftlerinin kemik içi defektlerin tedavisinde  $\beta$ -TCP'den üstün olmadıklarını göstermişler ve 1 yılda defektlerde tamamen kemik dolumu gözlemlediklerini bildirmişlerdir.<sup>36</sup> Döri ve arkadaşlarının bu bulgularının, Saffar ve arkadaşlarının ileri sürdükleri  $\beta$ -TCP'nin integrasyon ve yıkımının aşamalı olduğu, defektin derin bölgesinde ve kemik duvarına yakın yerlerde başladığı ve dışa doğru ilerlediği görüşleri ile uyumlu olduğu görülmüştür.<sup>145</sup>

Diğer yandan kemik defektlerinin tedavisinde ideal ve öngörülebilir sonuçların elde edilmesine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalarda, TZP ön plana çıkmıştır. TZP kullanımındaki temel amaç, yara iyileşmesinin başlatıcıları olan plateletlerdeki büyüme faktörlerinin miktarının yara bölgesinde artırılması ve dolayısıyla büyüme faktörlerinin iyileşme üzerindeki etkilerinin artırılması ve iyileşmenin hızlandırılmasıdır.<sup>49</sup> Bu amaçla son yıllarda ortopedik cerrahi<sup>174</sup>, dermatoloji<sup>31,96</sup> ve diş hekimliği<sup>17,91,144,173,185</sup> gibi pek çok alanda TZP kullanılmaya başlanmıştır.

TZP'nin otojen kemik ile karıştırılması üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, deneysel ve klinik çalışmaların çoğunun TZP'nin otojen kemiğin rejeneratif potansiyelini artırmada etkisinin düşük olduğunu bildirdiği<sup>1,16,70,150</sup>, ancak çok az sayıda klinik çalışmanın<sup>8,101</sup> olumlu sonuçlar bildirdiği görülmüştür. TZP/ $\beta$ -TCP kemik kombinasyonu ile yapılan deneysel çalışmalarda, genellikle erken iyileşme döneminde olumlu sonuçların elde edildiği, ancak 12-16. haftalarda sadece otojen kemik uygulanmış kontrol grubuna oranla istatistiksel fark saptandığı dikkat çekmektedir.<sup>1,16,150,163,184</sup>

Froum ve arkadaşları, 2002 yılında yayınladıkları vaka raporlarında, çift taraflı sinüs augmentasyonu ihtiyacı olan hastalarında TZP/allogreft kombinasyonunun, yeni kemik oluşumu ya da kemik-implant temasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmadığını gözlemlemişler, ve bu durumu allogreftlerde canlı hücre içeriği olmamasına bağlayarak TZP'nin kendisinden beklenen stimülatör etkiyi ortaya koyamadığını ileri sürmüşlerdir.<sup>45</sup> Ancak, Froum ve arkadaşlarının söz konusu teorisi ile çelişkili olarak TZP/otojen greft kombinasyonunun uygulandığı istatistiksel olarak önemli farklılığın bulunamadığı çalışmalarda literatürde yer almaktadır.<sup>150,163</sup> Bu durum, TZP ile başarılı sonuçlar elde etmek için mutlaka canlı hücre içeren greftlerin kullanılmasına gereksinim olmadığını gösterse de, konuyla ilgili çalışmaların sayıca az ve genellikle deneysel<sup>8,16,45,70,150,163</sup> olması bu konuda yapılacak çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Hanna ve arkadaşları ise 2004 yılında, 13 hastanın her birinde hem test hem kontrol bölgesi yer alacak şekilde, TZP'li (test) ya da TZP'siz (kontrol) sığır-kaynaklı allogreftleri periodontal kemik içi defektlere uyguladıkları çalışmalarında, 6 aylık sonuçları CD, CAL ve DEÇ açısından değerlendirmişler, grup içi ve gruplar arası değerlendirmelerde istatistiksel olarak önemli klinik farklar saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>60</sup>

Günümüzde kadar farklı çalışma modellerinde TZP'nin tek başına uygulamasıyla ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları incelendiğinde, araştırmacıların farklı sonuçlar elde ettikleri görülmüştür.<sup>1,8,31,43,69,98,110,146</sup> Aghaloo ve arkadaşları, tavşan kraniyal bölgesinde oluşturulan kemik defektlerinde, TZP ile istatistiksel önemli bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Diğer yandan, Fontana ve arkadaşları ise, 2004 yılında Winstar tipi sıçan modelinde tibia'ya yerleştirdikleri TZP'li ve TZP'siz titanyum implantlar etrafındaki osteogenezisi değerlendirdiklerinde, TZP'li gruptaki yeni oluşan kemik miktarının 4 hafta sonunda TZP'siz gruptan istatistiksel olarak fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>43</sup> Ancak, Monov ve arkadaşları insanda TZP'li ve TZP'siz uyguladıkları

titanyum implantlar çevresindeki incelemelerinde 6 haftalık erken iyileşme döneminde gruplar arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>110</sup> TZP'nin tek başına uygulamalarını, insanda, gömülü 3. molarların alınmasıyla oluşan sağlıklı çekim soketlerinde inceleyen çalışmalarda ise, TZP uygulamasının postoperatif komplikasyonları azalttığı ve radyolojik olarak gözlenen kemik dolumunu arttırdığı bildirilmiştir.<sup>8,98,146</sup> Jain ve arkadaşları ise 2004 yılında, kronik periodontitis teşhisi konulmuş bireylerde, konvansiyonel flep operasyonlarının 6 aylık sonuçlarını incelediklerinde, TZP uygulanmasının istatistiksel olarak önemli bir katkısı olmadığını bildirmişlerdir.<sup>69</sup>

Literatür incelemelerimizde, bugüne kadar yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) ve TZP uygulamalarını birarada değerlendiren sınırlı sayıda yayın olduğu görülmüştür.<sup>17,91</sup> Camargo ve arkadaşları interproksimal kemik içi defektlerinin tedavisinde polilaktik asit esaslı membran kullanılan YDR'nin tek başına uygulanması ile TZP/allogreft/YDR uygulamasını, 6 aylık dönemde klinik parametreler ve re-entry ile elde ettikleri açık ölçümlerle karşılaştırdıklarında, TZP/allogreft/YDR grubunun sonuçlarının sadece YDR uygulanan grubun sonuçlarından istatistiksel olarak daha üstün olduğunu bildirmişler, ancak, bu farkı sadece TZP'nin etkilerine bağlayamamışlardır.<sup>17</sup> Lekovic ve arkadaşları, periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde, 6 aylık dönemde, kollojen membran kullanılarak uygulanan YDR prosedürünün TZP/allogreft kombinasyonu ile elde edilen sonuçlara anlamlı bir katkıda bulunmadığını bildirmişler ve TZP'nin, fibrin içeriği ile greft ve pıhtı stabilizasyonuna yardımcı hemostatik ajan özelliği yanı sıra, kök yüzeyine yapışarak epitelyal hücrelerin ve bağ dokusu hücrelerinin apikale migrasyonunu önleme potansiyeline de sahip olabileceğini, adeta membran görevi görebileceği varsayımını ortaya atmışlardır.<sup>91</sup>

TZP'nin gündeme gelişini takiben yapılan uygulamalarda, metilsellüloz gibi taşıyıcılardan kaçınılmış, tek başına TZP uygulaması yapılmış, ve TZP otojen kemik<sup>40,182</sup> ve kemik iliği<sup>101</sup>, demineralize sığır kaynaklı kemik grefti gibi allogreftler<sup>45,91</sup> ve  $\beta$ -TCP<sup>85,185</sup>

gibi alloplastik greftlerle kombine kullanılmıştır. Allogreftlerin, çeşitli oranlarda kemik morfojenetik protein gibi çeşitli protein içerikleriyle sadece osteokondüktif değil bazı osteoindüktif etkileri de olabileceği iddia edilmiştir.<sup>48,142,143</sup> Osteokondüktif özellikteki alloplastik greftler arasında ise  $\beta$ -TCP günümüze kadar üzerinde en çok çalışılmış, kemik içerisinde bulunduğu süreçte histolojik evreleri açıkça anlaşılmış bir materyal oluşuyla öne çıkar.<sup>36,67,71,85,114,145</sup>

Çalışmamızda, insan kemik içi periodontal defektlerinde  $\beta$ -TCP kemik greftini TZP ile beraber (test) ve tek başına (kontrol) uygulayarak, 6 aylık iyileşme dönemi sonrasında TZP'nin etkinliğini klinik ve radyografik olarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastalar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğimize tedavi amacıyla başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Hastalardan alınan anamnezler ve yapılan muayeneler sonucunda çalışma kriterlerine uygun olduğu tespit edilen, kronik periodontitis teşhisi konulmuş, 5'i kadın, 9'u erkek olmak üzere toplam 14 hasta ve bu hastalarda bulunan, kriterlerimize uygun 43 defekt bölgesi esas alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Mevcut çalışmamızda defekt bölgesi sayılarını esas alan yaklaşımın, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.<sup>47,139,142,162</sup>

Çalışmamıza dahil olan bireyler, Uluslararası Periodontoloji Topluluğu'nun 1999 yılına ait yeni sınıflandırmaları uyarınca "kronik periodontitis" teşhisi konulmuş hastalar arasından seçilmiş; aynı sınıflandırmaya göre "agresif periodontitis" ve "sistemik hastalıklara bağlı periodontitis" tanımlarına uyan hastalar periodontal tedaviye verdikleri cevabın farklı olmasından dolayı çalışmamız dışında bırakılmışlardır.<sup>9,115</sup>

Günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçları, sigara kullanımının hem periodontal hastalıkların etyolojisinde ve patogenezinde, hem de periodontal tedavilerin

sonuçları üzerinde etkili olduklarını ortaya koyduğundan, çalışmamıza dahil edilecek bireylerin sigara kullanmıyor olmalarına özellikle dikkat edilmiştir.<sup>35,39,58,135,158,172</sup>

Çalışmamızda, faz-1 tedavisi bitiminden sonra literatürlerde yer aldığı şekliyle 4 hafta beklenmiş ve operasyon endikasyonu, çalışma kriterlerine uyumluluğu açısından yeniden değerlendirilmiştir.<sup>14,59,106,121</sup>

Bireysel farklılıklardan kaynaklanabilecek, iyileşmeyi ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin gruplar üzerine olan etkilerinin eşitlenebilmesi amacıyla, literatürde yer aldığı gibi, çalışmamızda da, test ve kontrol grubunu oluşturan kemik içi defektlerin aynı bireylerde bulunmasına dikkat edilmiştir.<sup>2,17,91</sup>

Üçüncü molar çekimleriyle oluşan sağlıklı çekim soketleri gibi, periodontal kemik içi defektlerden oldukça farklı morfoloji ve etyolojiye sahip kemik defektlerinde, tek başına TZP uygulamasıyla klinikte anlamlı sonuçlar bildirilmiş<sup>8,98</sup> olsa da, kronik periodontitisli bireylerde uygulanan konvansiyonel flep operasyonlarıyla elde edilen sonuçlara tek başına TZP uygulamasının anlamlı katkıları olmadığı gösterilmiştir.<sup>69</sup>  $\beta$ -TCP'nin de dahil olduğu, alloplastik greft uygulamalarıyla, tek başına açık flep uygulamalarına kıyasla istatistiksel olarak daha üstün klinik ataşman kazancı sağlandığı bilinmektedir ve TZP'nin tek başına ve YDR ile birlikte kullanılmasının sonuçlara anlamlı katkısı olmadığı gösterilmiştir.<sup>69,73,91,129,145,153,189</sup> Bu nedenlerle, çalışmamızda tek başına TZP'nin ya da  $\beta$ -TCP'nin uygulandığı veya TZP/ $\beta$ -TCP karışımının YDR ile birlikte uygulandığı bir grubun yer almasına gerek duyulmamış ve öncelikli amacımız her iki grubun (test ve kontrol) aynı bireyde olması olmuştur.

Periodontal hastalarda yapılan risk değerlendirmelerinin sonucunda, periodontal başlangıç tedavisi sonrasında 6 mm ve üzerinde cep derinlikleri bulunan bölgelerin varlığının, meydana gelebilecek periodontal yıkımların öngörülmesinde önemli

rolü olduğu bildirilmiştir.<sup>27,53,57,74</sup> Bu sebeple, periodontal tedavinin önemli hedeflerinden birisi de, tedavi sonrası yeniden periodontal hastalığın gelişimini engelleyebilmek için, tedavi sonrası cep derinliklerinin azaltılması olmuştur. Bu amaca ulaşmakta, orta derecede yıkımın görüldüğü periodontitis vakalarında cerrahi olmayan tedaviler yeterli olurken, özellikle kemik içi ceplerin ve furkasyon tutulumlarının görüldüğü ileri derecede yıkımlarla izlenen periodontitislerde faz-1 tedavinin periodontal cerrahi ile desteklenmesi gerektiği bilinmektedir.<sup>74</sup> Çalışmamızda bu sebeple 6 mm ve üzerinde sondlanabilen cep derinliklerine sahip interproksimal kemik içi defekt bölgeleri seçilmiştir.

Literatürde, defekt morfolojisinde kemik içi komponentin derinliğinin, defekt rejenerasyon potansiyelini etkileyen faktörlerden birisi olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur.<sup>26,45,106</sup> Chodroff ve Ammons, flep ve kıkırdak allogreft uyguladıkları 130 kemik içi defektte, tedavi yönteminden bağımsız değerlendirmelerinde, 3 mm'nin üzerinde kemik içi komponente sahip kemik içi defektlerde dominant defekt tiplerine göre 1-duvarlılarda 0,48 mm, 2-duvarlılarda 1,18 mm ve 3-duvarlılarda 1,74 mm kemik dolumu saptadıklarını ve 3 mm' den az kemik içi komponente sahip defektlerde ise anlamlı düzeyde daha az başarı elde ettiklerini bildirmişler ve 3 mm üzerindeki defektlerin daha iyi iyileşme potansiyeline sahip olduklarını iddia etmişlerdir.<sup>26</sup> Bu nedenle, çalışmamızda, tedavi edilen tüm kemik içi defektlerin 3-duvarlı olmalarının yanı sıra, 3-3,5 mm'lik kemik içi komponente sahip olup olmadıkları, operasyon sırasında açık ölçüm ve gözlemlerle kontrol edilmiştir.

Kemik içi defektlerin morfolojisinin iyileşme potansiyeli üzerinde doğrudan etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>13,23,63,90</sup> Defekti çevreleyen kemik duvarlarının sayısı ile bu defektlerin iyileşmeleri arasında pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmüştür.<sup>79</sup> Kemik içi defektlerde, kemik duvarlarının defekte kavite özelliğini kazandırdığı; böylece yüksek ve çok sayıda olmalarıyla, defekt içerisine göç eden ve iyileşmeyi sağlayan kemik hücrelerinin kaynağının arttığı bildirilmiştir.<sup>13,62,79</sup> Bölgeye yerleştirilen greftin, çok duvarlı

kemik içi defektlerde, kemik ve periodontal ligamente ait damar ve bağ doku elemanlarına daha yakın olduğu ileri sürülmüştür.<sup>62</sup> Özellikle 2- ve 3-duvarlı kemik içi defektler, sınıf 2 furkasyon defektleri ve tek köklü dişlere lokalize dehisens tipi kemik defektleri, rejeneratif ve rekonstrüktif periodontal tedaviler için en uygun morfolojiye sahip defekt tipleri olarak bildirilmişlerdir.<sup>62,142</sup>

Ochsenbein'in, Prichard'ın 1957 yılındaki yayınından bildirdiğine göre, Prichard (1957), 3-duvarlı kemik içi defektlerin detaylı tanımını şöyle yapmıştır : "3-duvarlı kemik içi defekt, sadece periodontal cebin tabanının alveol kretinin apikalinde konumlandığı herhangi bir defekt değil, diş kökünün dördüncü duvarı oluşturduğu, üç tarafı kemik duvarlarla çevrili defektir. Bu kemik duvarlar koronal olarak farklı seviyelerde olabilirler veya başka defektlerle kombinasyonlar oluşturabilirler, ancak sadece defektin içinde, yani bu üç duvarın apikalinde yer alan bölümde, kemik içindedir ya da kemik içidir".<sup>119</sup>

3-duvarlı kemik içi defektlerin, doğal rejenerasyon potansiyellerinin 1- ve 2-duvarlı defektlerden daha üstün olduğu bilinmektedir.<sup>119,152</sup> Buna karşın, greft ve YDR uygulamaları gibi tedaviler sonucunda 2-duvarlı defektlerde 3- duvarlılara yakın, hatta bazen daha üstün rejenerasyon olabildiği de bildirilmiştir.<sup>45,74</sup> Froum ve arkadaşları, pıhtı ve kemik tozu karışımı ile tedavi ettikleri 15 adet 1-duvarlı kemik içi defekte %62,7, 14 adet 2-duvarlı kemik içi defekte %77,3, 8 adet 3-duvarlı defekte ise %72,4 defekt dolumu elde ederlerken, sadece flep cerrahisi uyguladıkları 18 adet 1-duvarlı defekte %5,6, 15 adet 2-duvarlı defekte %34,3 ve 5 adet 3-duvarlı defekte %48,3 defekt dolumu elde ettiklerini bildirmişlerdir.<sup>45</sup>

Diğer yandan, kemik içi defektlerdeki kemik duvarı sayısının rejeneratif potansiyel ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, pozitif korelasyon bulduklarını bildiren araştırmacılar<sup>29,79</sup> olduğu gibi, duvar sayısı ve iyileşme potansiyeli



arasında anlamlı bir ilişki bulamadığını bildiren araştırmacıların<sup>30,152</sup> da var olduğu görölür. Otörlerin elde ettikleri sonuçlardaki farklılıkların, kemik içi defektlerde morfolojinin önemli olmasına karşın, klinik uygulamalarda kemik duvarları sayısı açısından standardizasyonun sağlamasının oldukça güç olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim, klinik uygulamalarda saf 2- ya da 3-duvarlı kemik içi defektlere rastlamanın çok zor olduğu bildirilmiştir.<sup>13,26,152</sup> Ochsenbein'in Prichard'dan (1957) bildirdiğine göre, otör, 3-duvarlı defektlerin büyük bölümünün 1- ya da 2- duvarlı defektlerle kombine olduğunu, 3-duvarlı defektlerin sadece çok küçük bir bölümünün sadece saf 3-duvarlı defekt olduğunu bildirmiştir.<sup>119</sup> Bu bulguyla uyumlu olarak, Chodroff ve Ammons, inceledikleri 130 defektten sadece 16'sının klasik saf 3-duvarlı defekt tanımına uyduğunu saptamışlardır.<sup>26</sup> Bununla birlikte, literatürde, defektlerin duvar sayılarının sonuçlar üzerindeki etkilerini gözardı eden ve farklı kemik duvarı sayıları olan kemik içi defektler üzerinde çalışmalarını gerçekleştiren araştırmacıların da mevcut olduğu görölmüştür.<sup>30,60,94</sup>

Otojen greftler, ikinci bir yara bölgesine ihtiyaç duyulması ve osteoindüktif özellikte olmasından dolayı<sup>3,12,84,85,143</sup>, allogreftler, hastalık transferi ve immunolojik reaksiyon riski taşımaları ve azda olsa osteoindüktif potansiyelleri olduğu iddia edildiğinden<sup>132,142,143</sup> çalışmamızda tercih edilmemiş; TzP'nin etkinliğini incelemek için osteokondüktif alloplastik greftler arasından yaklaşık 12 aylık rezorpsiyon süresine sahip, günümüze kadar üzerinde en çok çalışılmış ve en iyi anlaşılması materyallerden olan  $\beta$ -TCP tercih edilmiştir.<sup>71,84,85,107,111,145</sup>

Kemik grefti morfolojilerinin, greftlerin osteokondüktif kapasiteleri üzerinde etkili olduğu, greft partikül boyutları ve şekillerinin, greftin rezorpsiyonu ve kemik ile yer değiştirmesi üzerine etkili olurken, greft partikülleri arasındaki boşlukların da, damar kaynaklı hücresel elemanların infiltrasyonu ve kemik formasyonu üzerine etkili olduğu bilinmektedir.<sup>113</sup> Özellikle periodontal kemik içi defektlerin tedavisindeki greft

uygulamalarında, yeterli partiküller arası boşluğun sağlanabilmesi için, çok yoğun kemik kondansasyonundan da kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>190</sup> Günümüze kadar kemik greftleri için en uygun partikül boyutları pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.<sup>113,137,154,190</sup> Genel kanı, daha hızlı rezorpsiyon, daha geniş yüzey ve daha iyi osteogenezis açısından küçük partikül boyutlarının tercih edilmesi gerektiği yönünde olmuştur.<sup>137,154</sup> Ancak eğer uygulanacak kemik greftinin partikülleri çok küçük olursa da hücrelerin, damar ve kemiğin migrasyonu ve greft içine ilerlemesi için yeterli partikül arası boşluğun yaratılamayacağı ve partiküllerin uygun genişlikte porlara sahip olamayacağı ileri sürülmüştür.<sup>190</sup> Sağlıklı kemiğin trabekül boyutlarının 20 - 100 µm arasında değiştiği ve trabekül boyutları 100 µm'a ulaştığında, osteonların Havers kanallarını taşıması gibi trabeküllerin de kendi kan damarlarını taşımaya başladıkları bildirilmiştir.<sup>113</sup> Otörler, kompakt kemiğin 50 - 250 µm arasında Havers sistemi ya da osteonları olduğunu, bu yüzden de trabeküler kemik gelişiminin desteklenmesi için greft yapısındaki porların 40 - 100 µm arasında olmasının gerekli olduğunu savunmuşlardır.<sup>113</sup> Zaner ve arkadaşları ise sentetik kemik greftlerinin birçoğunun 300 - 500 µm çaplı partiküllere sahip olduğunu ve bu boyutların periodontal kullanım için optimum olduğu ileri sürmüşlerdir.<sup>190</sup> Ancak, günümüzde bu teorileri destekleyen yeterli histolojik kanıt literatür bilgilerimiz dahilinde rastlanamamıştır. Mevcut çalışmamızda kemik greft materyali olarak granüllü, partikül boyutu 500 - 1.000 µm olan ve kendi arasında bağlantılı 50 µm'lik porların total hacmin % 30 ± 5'ini oluşturduğu saf β-TCP' den oluşan Cerasorb kullanılmıştır.<sup>32,36,114</sup>

Yayınlarda TZP'nin hazırlanması incelendiğinde, takip edilen temel prensipler aynı olmasına karşın, hastadan alınan venöz kan miktarı, antikoagülan olarak kullanılan ajanlar, santrifüj işlemlerinde uygulanan merkez kaç kuvveti (*g*) ya da dakikadaki dönme sayısı (*rpm*) değeri, santrifüj işlem sayısı ve süresi, trombosit aktivasyonunda kullanılan ajanlar açısından farklılıklar olduğu görülmüştür.<sup>8,17,33,38,89,91,101,150,173,182</sup>

TZP uygulamalarında araştırmacılar tarafından önerilmiş belirli TZP dozlarına rastlanmamakla birlikte, ilgili yayınlarda 5 cm gibi geniş defektlerde yapılan uygulamalarda daha fazla miktarlarda TZP kullanıldığı görülmüştür.<sup>101,182</sup> Ancak, literatür incelendiğinde, periodontal kemik içi defektlerin hacimleri küçük olduğundan hastalardan çok fazla kan alınmasına gerek duyulmadığı görülmektedir.<sup>17,91</sup> Hastalardan alınacak 8 – 10 ml venöz kandan elde edilecek TZP'nin periodontal ve periapikal kemik defektlerinin tedavisinde yeterli olduğu bildirilmiştir.<sup>17,33,91</sup> Bu nedenlerle, mevcut çalışmamızda da hastalardan 8ml venöz kan alınmış ve yaklaşık 0,7 ml TZP elde edilmiştir.<sup>181</sup>

Hastadan alınan venöz kanın, TZP hazırlanması için gerekli olan sürede pıhtılaşmaması için kullanılan antikoagülan ajanı seçiminde, literatürde araştırmacıların sitrat türevlerinin kullanımı konusunda hem fikir oldukları görülmüştür.<sup>17,49,101,182</sup> Sitrat türevleri arasında antikoagülan amaçla TZP hazırlanmasında en sık kullanılanlar ise sitrat fosfat dekstroz adenin<sup>95</sup>, sitrat fosfat dekstroz<sup>101,182</sup>, sodyum sitrat<sup>89</sup> ve trisodyum sitrat<sup>17,146,181</sup> bileşikleri olmuştur. Landesberg ve arkadaşları 2000 yılında, hastadan alınan venöz kandan daha fazla trombosit elde edebilmek amacıyla sodyum sitrat ile birlikte etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) kullandıklarında daha fazla trombosit elde etmelerine rağmen, ışık mikroskobu incelemelerinde trombositlerde hasar ve parçalanmanın fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>89</sup> Çalışmamızda da, literatürde sık rastlanan yöntemlerden birisi tercih edilerek, hastalardan alınan 8ml venöz kan doğrudan antikoagülan olarak 0,5 ml sitrat (% 10' luk trisodyum sitrat) içeren steril monovetlere alınmıştır.<sup>33,150,173</sup>

TZP hazırlanması sırasında amaç aynı olmasına rağmen, literatürde, araştırmacıların kullandıkları yöntemlerde santrifüj sırasında uygulanan *g* ya da rpm değeri, santrifüj sayısı ve süreleri ile ilgili birleştikleri ortak bir nokta olmadığı, bazı araştırmacıların uyguladıkları santrifüj işlemiyle ilgili *g* değerini bildirirken<sup>8,38,89</sup> bazı araştırmacıların rpm değerini bildirdikleri<sup>101,181,182</sup>; bazı araştırmacıların ise tek santrifüj uyguladıklarını<sup>8,17,91</sup>, bazılarının da çift santrifüj uyguladıkları<sup>181,182</sup> görülmüştür. Weibrich

ve arkadaşları, 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında venöz kanda ya da TZP içerisindeki trombosit sayısının TZP preperasyonundaki büyüme faktörü konsantrasyonunu öngörmeye kullanılamayacağını bildirmişler ve TZP içerisindeki büyüme faktörü kaynağının sadece trombositler olmadığını, aynı zamanda lökositler ve/veya plazma gibi kaynakları da olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>179</sup> Bu bilgiler ışığında, mevcut çalışmamızda, TZP hazırlanması için tercih ettiğimiz teknik, literatürde kullanımının yaygın olduğunu gördüğümüz, ilki 2400 rpm'de 10 dk, ikincisi ise 3600 rpm'de 15 dk olmak üzere çift aşamalı santrifüjün kullanıldığı Curasan metodu olmuştur.<sup>33,110,150,163,173,180,184</sup>

Cerrahi uygulamalar için TZP'nin içermesi gereken en uygun platelet miktarının hala kesin olarak bilinmediği<sup>101</sup> ve büyüme faktörlerinin ideal konsantrasyonları ya da dozu ile ilgili yeterli bilgi bulunmaması<sup>100</sup> farklı otörlerce vurgulansa da, 1998 tarihli yayınlarında Marx ve arkadaşları, ancak total kan trombosit sayısına göre, en az 3 kat artmış trombosit sayısına sahip plazmanın TZP olarak adlandırılabilenliğini<sup>101</sup> ileri sürmüşlerdir. Thornwarth ve arkadaşları, domuz modelinde gerçekleştirdikleri immunohistokimyasal çalışma sonucunda, venöz kandaki trombosit sayısının Curasan metoduyla 4,1 kat arttığını bildirmişlerdir.<sup>163</sup> Aynı çalışmada otörler Curasan metoduyla hazırlanan TZP içerisindeki başlıca büyüme faktörü miktarlarını PDGF-AB için 314,1 ng/ml, TGF-β1 için 79,1 ng/ml ve IGF-I için 91,0 ng/ml olarak saptamışlardır.<sup>163</sup> Bu sonuçların, 2004 yılında Wiltfang ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlarla tamamen uyumlu olduğu ve Curasan yöntemi ile elde edilen plazmanın Marx ve arkadaşlarının tanımlarına göre de TZP olarak adlandırılabilenliği görülmüştür.<sup>101,184</sup> Weibrich ve arkadaşları, 47 sağlıklı vericiden aldıkları venöz kanlar üzerinde yaptıkları incelemelerinin sonucunda, başlangıç kanındaki trombosit miktarının, Curasan metoduyla hazırlanan TZP içerisinde istatistiksel olarak önemli derecede yaklaşık 3,7 kat arttığını bildirmişlerdir ( $p < 0.001$ ).<sup>180</sup> Çalışmamızda yer alan 14 bireyin çalışma öncesi venöz kan örneklerindeki trombosit sayımları ortalaması  $254 \pm 57 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptanmıştır. Ancak, Curasan

metoduyla elde edilen TZP içerisindeki trombosit sayısının, venöz kan trombosit sayısına olan oranlarının 3,7 - 4,1 olduğunun bilinmesinden dolayı, çalışmalarda hazırlanan TZP'lerin trombosit sayıları, çalışmamızda da olduğu gibi yeniden incelenmemektedir.<sup>31,33,75,173</sup>

Literatürde, bazı otörlerin başlangıçta kana ilave edilen antikoagülan sitrat bileşiklerinin etkisini inhibe etmek için, kalsiyum bileşiklerini, TZP'ye ilave ettikleri<sup>17,91,95,101,182</sup>, bazı otörlerin ise böyle bir uygulama yapmadıkları<sup>75,89,141,180,181</sup> görülmüştür. Ancak, kalsiyum bileşiklerinin kullanılması ve kullanılmaması arasındaki farkı ortaya koyan kanıtlara ya da otörlerce ortak kabul görmüş bir yaklaşıma rastlanamamıştır. TZP içerisinde trombositlerin aktivasyonu amacıyla, bazı otörlerin final TZP preparatına Tisseel fibrin<sup>157</sup>, ITA jel ajanı<sup>89</sup> ve sığır trombin preparatları<sup>17,49,101,110,182</sup> kullanmayı seçtikleri, bazı otörlerin ise otojen trombin<sup>49,75,141</sup> tercih ettikleri görülmüştür. Herhangi bir vaka bildirilmemiş olmakla beraber, sığır trombin kullanımının trombin, pıhtılaşma faktörü V ve XI'e karşı antikor oluşumuna yol açarak hayati tehlike yaratacak koagülopatilere yol açabileceğine dikkat çekilmiştir.<sup>88,89,168</sup> Sığır veya insan kaynaklı ticari trombin preparatlarının kullanımının, hastalık transmisyonu ve immunolojik reaksiyonlar açısından TZP'nin güvenilirliğini azaltacağı da düşünülebilir. Robiony ve arkadaşlarının (2002) da arasında bulunduğu bazı otörler<sup>49,75</sup> trombin kaynağı olarak hastanın kendi kanının kullanılabilceğini savunmuşlardır. Son yıllarda, trombin kullanımına alternatif olarak thrombin receptor activator peptide (TRAP) gibi farklı materyal kullanımlarıyla ilgili umut verici sonuçlar bildirilse de bu metodlar henüz klinik rutininde yer almaya başlamamıştır.<sup>87,168</sup> Mevcut çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, antikoagülan ajanın inhibisyonu için kalsiyum kullanılmadığı<sup>75,89,141,180,181</sup> gibi, trombosit aktivasyonu için otojen trombosit kaynağı olarak da sadece hastanın defekt bölgesinden alınan otojen kan<sup>49,75,141</sup> kullanılmıştır.

Çalışmamızda, konu ile ilgili literatürlerle uyumlu olarak, TZP'nin granüllü yapıdaki  $\beta$ -TCP greft materyaliyle karıştırıldığında granülleri bir arada tutup, karışımın bütünlüğünü sağladığı, manüplasyonu kolaylaştırdığı, greftin defekt bölgesinde stabilizasyonunu ve immobilizasyonunu arttırdığı görülmüştür.<sup>100,157,182</sup>

Kemik grefti uygulamalarında operasyon sonrası greftin tamamen yumuşak dokuyla örtülmesinin ve primer kapanma sağlanmasının, cerrahi sonrası dönemde başarıyı etkileyen önemli faktörler arasında yer aldığı bilinmektedir.<sup>142,30</sup> Primer kapanmanın sağlanması ve korunmasının, yara bölgesine uygulanan greft materyalinin optimal retansiyon ve biyolojik aktivite göstermesini sağladığı, iyileşme sürecinin düzenlenmesini doğrudan etkilediği düşünülmüştür.<sup>30</sup> Bu nedenle, çalışmamızda önceden yapışık dişeti genişliğine dikkat edilerek, operasyonlar sonrasında bütün defektlerde primer kapanma sağlanmıştır.

Kemik grefti uygulamalarının yapıldığı cerrahi girişimler sonrasında, yara iyileşmesi sürecinde bölgede mikrobiyal dental plak ve toksik bakteri ürünleri varlığının, periodontal iyileşmenin bozulmasına neden olabildiği bildirilmiştir.<sup>128</sup> Antibiyotiklerin özellikle kemik grefti uygulamaları sonrasında ampirik kullanımları bilinmektedir.<sup>189</sup> Literatürde, periodontal iyileşmenin sorunsuz gerçekleşebilmesi için pek çok araştırmacının operasyon sonrası hastalarına ilk iki hafta süresince penisilin tedavisi ve klorheksidin ile ağız gargarası uygulattıkları ve bu kombinasyon ile postoperatif dönemde anti-infektif tedavide elde ettikleri sonuçları başarılı buldukları yer almaktadır.<sup>36,100,128</sup> Ayrıca, literatürde, operasyon sonrası dönemde ağrı kontrolü için non-steroid antienflamatuar ağrı kesicilerin hastaya reçete edilmesinin yaygın olduğu görülür.<sup>2,17,33,91</sup> Benzer olarak, çalışmamızda da, postoperatif dönemde hastalarımıza Amoksisilin (500 mg tablet, 3x1), Flurbiprofen (100 mg film tablet, 3x1) ve %0,2'lik klorheksidin içeren ağız gargaraları (10 ml, 2x1) reçete edilmiştir.

Cortellini ve arkadaşları, 1998 yılında yayınladıkları çalışmalarında, flep ve YDR uygulamalarını içeren periodontal tedaviler sonrasında, ayda bir defa uygulanan hasta kontrollerinin ve bu kontrollerde yinelenen oral hijyen motivasyonlarının, hastaların PI ve GI değerleri üzerinde anlamlı katkıları olduğunu bildirmişlerdir.<sup>28</sup> Periodontal tedaviler sonrasında, düzenli kontrollerin hastaların oral hijyen seviyelerinde oluşabilecek düşüşleri engellediği bilinmektedir.<sup>22,92</sup> Çalışmamızda da, cerrahiye takiben ilk ay her hafta ve sonraki aylarda ayda bir defa hasta kontrolleri gerçekleştirilmiş, gerekli durumlarda oral hijyen eğitimleri yenilenip, supragingival enstrumantasyon yapılsa da, iyileşmeyi etkilememesi amacıyla, sondlama veya subgingival alan sınırlarına girebilecek herhangi bir enstrumantasyon yapılmamıştır.<sup>28,142</sup>

TZP'nin etki süresinin kesin olarak bildirildiği bir yayın henüz literatür bilgilerimiz dahilinde yer almamakla birlikte, trombositler ve trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörlerinin ömürleri ve etki süreleri pek çok otorite tarafından tartışılmıştır.<sup>70,99,101,138</sup> Trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörü salınımlarının ilk 3-5 günde olduğu ve büyüme faktörü aktivitesinin bu yüzden 7-10 gün olduğu bildirilmiştir.<sup>138</sup> Trombositlerin ve dolayısıyla trombosit degranülasyonu sırasında açığa çıkan büyüme faktörlerinin direkt etkilerinin ortalama olarak ilk 5-6 günden sonra yavaş yavaş kaybolacağı<sup>101</sup>, ancak aktif osteoblastların ömrünün yaklaşık 3 ay olduğu göz önüne alındığında, kemik tamirinin fizyolojik mekanizmasının kemik rejenerasyonu yönünde hızlanmış bir şekilde devam edeceği öne sürülmüştür.<sup>70,99,101</sup> Günümüzde TZP'nin özellikle iyileşmenin erken dönemlerinde etkili olduğu genel bir kanı halini almıştır.<sup>70,99,101,138</sup> Klinik çalışmalarda, TZP etkinliğinin incelenmesinde en çok tercih edilen zaman aralığı olduğunu gördüğümüz, tedavi sonrası 6. ayda değerlendirme yapılması çalışmamız içinde uygun bulunmuştur.<sup>2,17,60,91,101,184</sup>  $\beta$ -TCP'nin yaklaşık 12 ay olduğu bilinen rezorpsiyon süresi sonrasında, kemik içi defekt bölgelerinin, klinik ve radyografik olarak uzun dönemli takipleri de planlanmıştır.

İncelenen kemik defekti bölgesinde, kemik yıkımı ya da yapımına dair verilerin, cerrahi sırasında direkt ölçümlerle elde edilmesi “altın standart” olarak kabul edilmektedir.<sup>20,186</sup> Defekt bölgesine dair direkt ölçümlerin gerçekleştirilebilmesi için, re-entry<sup>2,17,91</sup> metodunun bazı araştırmacılar tarafından tercih edildiği görülse de, etik olarak metodun halen tartışmalı olması ve  $\beta$ -TCP'nin rezorpsyon süresinin yaklaşık 12 ay<sup>111,145</sup> oluşuna bağlı olarak çalışma bölgelerimizin uzun dönemli takipleri de planlandığından, çalışmamızda, bölgedeki iyileşmeyi etkilememek için re-entry yöntemi tercih edilmemiştir.

Horch ve arkadaşları, toplam 159 vakada,  $\beta$ -TCP uygulaması sonrasında postoperatif 4. haftadan 52. haftaya kadar yaptıkları radyografik incelemelerin sonucunda,  $\beta$ -TCP'nin radyolojik olarak otojen kemik ile tamamen yer değiştirmesinin yaklaşık 12 ayda gerçekleştiğini bildirmişlerdir.<sup>67</sup> Histolojik olarak da,  $\beta$ -TCP'nin yaklaşık 12 aylık dönemde kademeli olarak rezorbe olduğu bilinmektedir.<sup>71,111,145</sup> Hanna ve arkadaşları, 2004 yılındaki çalışmalarında, sadece 6 aylık klinik verileri değerlendirmişler,  $\beta$ -TCP'nin radyopak oluşundan dolayı verilerin yanıltıcı olabileceğini düşünerek 6. ay radyografilerini incelemeye gerek duymamışlardır.<sup>60</sup> Diğer yandan, 2005 yılında yayınladıkları araştırmalarında, Nevins ve arkadaşları, en az 4 mm derinliğinde periodontal kemik içi defektlere sahip 180 hastada  $\beta$ -TCP'yi saf tampon çözeltisi ve tamponlanmış PDGF ile uygulayıp, tedavi öncesi ve sonrasına ait klinik ve radyografik verileri incelemişlerdir.<sup>114</sup> Araştırmacılar, hem test hem de kontrol bölgeleri  $\beta$ -TCP içerdiği için,  $\beta$ -TCP'nin radyopaklığının her 2 grubun radyografilerini benzer oranda etkileyeceğinden,  $\beta$ -TCP'nin yaklaşık 12 aylık rezorpsyon süresinin, 6 aylık radyografik incelemeler için engel oluşturmayacağını bildirmişlerdir.<sup>114</sup> Bu nedenle, bizim araştırmamızda da, her iki gruba ait, tedavi öncesi ve sonrası 6. ay radyografileri karşılaştırılmıştır.

Literatürde, radyografik incelemelerin, klinik verileri desteklemek üzere pek çok araştırmacı tarafından tercih edildiği görülmektedir.<sup>33,60,62,114</sup> Gerçeğe en yakın boyutlara sahip periapikal radyografilerin elde edilmesinde ise uzun kon paralel tekniğinin



ön planda olduğu bildirilmiş ve literatürde, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmak amacıyla alınan radyografilerde, bu tekniğin pek çok araştırmacı tarafından tercih edildiği görülmüştür.<sup>21,59,62,114,169,170</sup> Ayrıca, günümüzde, direkt dijital radyografiler (DDR) ile standart konvansiyonel radyografilerde banyo sırasında oluşabilecek farklılıkların ortadan kalktığı bilinmektedir.<sup>56,65</sup> 2003 yılında, Khocht ve arkadaşları, 25 hastanın tüm ağızlarından aldıkları standart periapikal konvansiyonel radyografilerle, standart periapikal direkt dijital radyografileri karşılaştırmışlar, dijital radyografilerin orta seviyedeki kemik kayıplarını belirlemede daha hassas olduğunu ve nedeninin DDR sensörünün konvansiyonel periapikal filmlere göre daha küçük, dolayısıyla daha kolay konumlandırılabilir olmasına ve konvansiyonel periapikal filmlerin esnek ve bükülebilir yapısının neden olduğu sapmaların, DDR'nin sert ve bükülmez sensörü nedeniyle izlenmediğine bağlamışlardır.<sup>78</sup> Bu nedenle, çalışmamızda da, tüm radyografiler uzun kon paralel tekniği ve DDR kullanılarak elde edilmiş ve daha iyi standardizasyon sağlayabilmek için film tutucular çevresine kişiye ve bölgeye özel silikon esaslı ölçü maddesinden ısıрма stentleri<sup>4,159</sup> hazırlanmıştır.

Radyografik ölçümlerde, genellikle mine-sement sınırının rehber nokta olarak alındığı, ancak, dişlerde bulunan sabit restorasyonların da rehber nokta olarak kullanılabilirdiği bilinmektedir.<sup>4</sup> Alveoler kemik seviyesi, mine-sement sınırıyla alveoler kemik tepesi arası mesafe (Absolute tekniği), kök ucuyla alveoler kemik tepesi arasındaki mesafe (Schei tekniği) ve kron ucuyla alveoler kemik tepesi arasındaki mesafe (Björn tekniği) olmak üzere 3 ana metodla ölçülmektedir.<sup>109,123</sup> Bu 3 metodun karşılaştırılması yapıldığında ise, dişlerin apeksleri ya da kron uçlarının her zaman periapikal filmlerde yer almaması dolayısıyla, absolute tekniğinin alveoler kemiğin seviyesini belirlemede daha kolay bir metod olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ayrıca, literatürde, alveoler kemik tepesi olarak, sağlıklı periodontal ligament genişliğinin devamlılık gösterdiği, en koronalde kök yüzeyi ile birleştiği noktanın kabul edildiği görülmüştür.<sup>4,21,109</sup> Bu bilgiler doğrultusunda,

çalışmamızda alınan standart dijital radyografilerde, kemik içi defekt derinliklerini saptamaya yönelik yapılan lineer ölçümlerde, absolute tekniği kullanılmıştır.

Çalışmalarda, standart dijital radyografiler kullanılmasına rağmen, radyografik verilerin klinik ölçümlerle karşılaştırılmasında, re-entry gibi açık veya sondlama gibi kapalı olmak üzere farklı klinik ölçüm yöntemlerinin kullanılmasının, karşılaştırma sonuçlarını etkilediği görülmektedir.<sup>164,165,186</sup> Zybutz ve arkadaşları, klinik ataşman seviyesindeki değişikliklerin ve radyografik verilerin, interproksimal kemik içi defektlerin tedavi sonuçlarını ortaya koymada eşit derecede güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.<sup>192</sup> Diğer yandan, peridental cep tabanı ve alveol kret tepesi arasındaki mesafenin, sondlama ile elde edilen klinik veriler ile radyografik veriler arasında farklılık yarattığı bilinmektedir.<sup>21,123</sup> Çalışmamızda, tedavi sonrası 6. ayda elde ettiğimiz klinik ataşman kazancını, aynı döneme ait radyografik veriler ile karşılaştırdığımızda, elde edilen radyografik kemik içi defekt derinliğindeki kazancın klinik ataşman kazancına göre test grubu için 0,31 mm ve kontrol grubu için 0,60 mm daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Anatomik ve patolojik oluşumların 3 boyutlu yapısını, 2 boyutlu olarak görüntüleyen radyografik sistemlerin, tek başlarına kemik defektleriyle ilgili bilgi vermekte yetersiz oldukları, ancak, klinik verileri desteklemek için kullanılabileceği bilinmektedir.<sup>21,123</sup> Çalışmamızda, tedavi sonrası 6 aylık dönemin sonunda elde edilen radyografik verilerin, klinik veriler ile uyumlu olduğu bulgulanmıştır. Son yıllarda, bilgisayarlı tomografiler ve bilgisayar destekli densitometrik görüntü analizleri gibi, 3 boyutlu hassas görüntüleme sistemleri ön plana çıkmış olsalar da, yüksek maliyetlerinden dolayı, bu sistemlerin periodontoloji kliniklerinde kullanımlarının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, test grubuna (TZP/β-TCP) ve kontrol grubuna (β-TCP) ait klinik ve radyografik veriler, birbirleriyle karşılaştırıldığında, her 2 gruba ait başlangıç verileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir, grup içi değerlendirmelerde incelenen klinik ve radyografik parametrelerin hepsinde tedavi öncesi

ve sonrası 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu, ancak gruplar arası değerlendirmelerde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamız limitlerinde, sonuçlarımız insan peridontal kemik içi defektlerinin tedavisinde sentetik  $\beta$ -TCP greftinin kullanımıyla, bu greftin TZP ile kombinasyonunun kullanımının aynı derecede olumlu sonuçları verdiğini göstermiştir.

Hem test, hem de kontrol gruplarımıza ait başlangıç PI ve GI değerleri, tedavi sonrası 6. ayda elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, her iki klinik parametre açısından da istatistiksel anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Periodontal tedaviler sonrasında düzenli hasta kontrollerinin, oral hijyen açısından hasta uyumunu ve gingival enfeksiyonun kontrolünü olumlu yönde etkilediği bilinmektedir.<sup>22,92</sup> Çalışmamızın sonucunda da, PI ve GI açısından elde edilen veriler, rejeneratif periodontal cerrahi tedavi sonrasında ilk ay her hafta ve sonraki aylarda da düzenli olarak ayda bir defa gerçekleştirilen hasta kontrollerinin, 6 aylık dönemde, oral hijyen düzeyinin korunması ve iyileştirilmesi bakımından başarılı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, bulgularımızın, Cortellini ve arkadaşlarının 1988 yılında yayınladıkları çalışmalarının, ayda bir uygulanan hasta kontrollerinin PI ve GI üzerine pozitif katkılarını ortaya koyan bulgularıyla uyumlu olduğu da görülmüştür.<sup>28</sup>

Çalışmamızın test ve kontrol gruplarına ait başlangıç CD ve KAS değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Chodroff ve Ammons, başlangıç defekt derinlikleri ile tedavi sonrasında cep derinliği azalması ve kemik dolumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.<sup>26</sup> Selvig ve arkadaşları da, derin sondlama derinliklerine sahip olan defektlerin, daha fazla cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı gösterme eğiliminde olduklarını bildirmişlerdir.<sup>152</sup> Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda, başlangıç cep derinliği, klinik ataşman seviyeleri ve radyografik kemik içi defekt derinlikleri açısından

gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamasının, çalışmamızın sonuçları açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonunun insanda periodontal kemik içi defektlerde kullanıldığı bir yayın henüz literatür bilgilerimiz dahilinde bulunmamaktadır. Ancak, literatürde, bu kombinasyonun ve tek başına  $\beta$ -TCP'nin uygulandığı benzer çalışma planlamalarının bazı araştırmacılar tarafından farklı deneysel ve klinik çalışmalarda tercih edildiği görülmüştür.<sup>33,84,85,173,184,185</sup>

Nevins ve arkadaşlarının, 2005 yılında, periodontal kemik içi defektlerde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, sadece  $\beta$ -TCP kemik grefti uyguladıkları kontrol grubunda saptadıkları klinik ataşman kazancının ( $3.5 \pm 0,2$  mm), çalışmamızda elde ettiğimiz klinik ataşman kazancından ( $1,87 \pm 0,56$  mm) daha fazla olduğu, ancak, araştırmacıların kontrol grupları için bildirdikleri radyografik kemik içi defekt derinliğindeki kazancın ( $0,9 \pm 0,1$  mm), çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerden ( $2,47 \pm 0,38$  mm) daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>114</sup> Nevins ve arkadaşlarının bu araştırmasında, çalışma grupları arasında demografik dağılım açısından istatistiksel farklar bulunmadığı bildirilseler de, çalışmamızın kriterlerinden farklı olarak, kontrol grubunu oluşturan bireylerin %10'unun diabet hastası olduğu, %25'inin kronik olarak non-steroid antiinflamatuar ilaç aldığı ve %20'sinin sigara kullandığı göze çarpmaktadır.<sup>114</sup> Bu çalışmanın kontrol grubu ile çalışmamızın kontrol grubu,  $\beta$ -TCP uygulanması ve 6 aylık değerlendirme süresi gibi benzerlikler taşısa da, çalışmamızda 3-duvarlı ve kemik içi komponenti 3-3,5 mm olan defektler yer alırken, Nevins ve arkadaşlarının uygulama yaptıkları defektlerin morfolojisini net olarak tanımlanmadıkları, defekt duvar sayısını standardize etmedikleri ve başlangıç defekt derinliklerinin 4-6 mm arasında olduğu dikkati çekmiştir.<sup>114</sup> Bununla birlikte, Nevins ve arkadaşlarının, tedavi öncesi ve sonrası CD ve DEÇ değerlerine çalışmalarında yer vermedikleri de görülmüştür.<sup>114</sup> Kemik içi defektlerde hem duvar sayısı hem de kemik içi komponentin defektlerin rejenerasyon potansiyeli üzerinde önemli etkileri olduğu

bilindiğinden<sup>13,23,26,28,45,62,79,90,106</sup>, iki çalışma arasında defekt morfolojilerinden kaynaklanan farklılıkların, elde edilen klinik ataşman kazancı değerlerindeki farklılıkların temelini oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, direkt dijital radyografilerin, konvansiyonel radyografilerden daha hassas oldukları bilindiğinden<sup>78</sup>, Nevins ve arkadaşlarının, çalışmamızdan farklı olarak, çok merkezli çalışmalarında standardize alınan konvansiyonel radyografilerin daha sonradan dijitalize edilerek ölçümlerin yapılmış olmasının, iki çalışmanın kontrol grupları arasındaki farkın sebebi olabileceği kanısındayız.

1990 yılında Saffar ve arkadaşları, periodontal kemik içi defektlerde  $\beta$ -TCP uyguladıkları çalışmalarında ortalama CD kazancının  $6,00 \pm 1,79$  mm olduğunu, dişeti çekilmesindeki artış ortalamasının ise  $2,00 \pm 0,89$  mm olduğunu bildirmişlerdir.<sup>145</sup> Çalışmamızın kontrol grubunda ise, Saffar ve arkadaşlarının elde ettiklerinden daha az CD kazancı ( $2,92 \pm 0,81$  mm) ve daha az DEÇ artışı ( $1,06 \pm 0,42$  mm) görülmüştür.<sup>145</sup> Saffar ve arkadaşlarının çalışması, kontrol grubuna yer verilmemesi, toplam 4 hastada bulunan morfolojileri açıklanmamış 5 defektten oluşması, başlangıç CD ortalamasının  $9,60 \pm 2,73$  mm oluşu ve 16-40 ay arası değerlendirme yapılmış olmasıyla çalışmamızdan farklı bir yapıya sahiptir.<sup>145</sup> Morfolojileri standardize edilmiş defektlerde, her bireyde hem test hem kontrol bölgelerine yer verilerek, kontrollü olarak 6 aylık değerlendirme yapılmış çalışmamızda, tek başına  $\beta$ -TCP'nin uygulandığı kontrol grubunda (n:16)  $6,88 \pm 0,24$  mm başlangıç CD ortalaması kaydedilmiştir. Her iki çalışmaya ait CD kazancı ve DEÇ artış oranları arasındaki farkın, defekt morfolojileri ve sayıları, başlangıç CD değerleri ve değerlendirme süreleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki materyallerin kullanıldığı, benzer bir çalışma Kovacs ve arkadaşlarına<sup>85</sup> aittir. Ancak, bu çalışma deneysel olarak hayvan modelinde gerçekleştirilmiş ve çalışmanın sonuçları histolojik olarak değerlendirilmiştir.<sup>85</sup> Kovacs ve arkadaşları, köpek mandibulalarında 2. ve 3. premolarların çekilmesi sonrasında çelik

frezler yardımıyla hazırladıkları 4mm derinliğindeki bilateral kemik defektlerine, kontrol grubunda  $\beta$ -TCP (Cerasorb, Curasan, 500-1000  $\mu$ m) ve test grubunda TZP/ $\beta$ -TCP (Curasan) uygulamışlar, 6 ve 12. haftalarda bölgelerden aldıkları kesitleri histolojik olarak değerlendirmişlerdir.<sup>85</sup> Otörler 6. hafta kesitlerinin  $\times 10$  büyütme ile mikroskopik incelemelerinde,  $\beta$ -TCP grubunda granüllerin fibröz enkapsülasyona uğradıklarını, periferik ya da internal osteoid köprülerin görülmediğini, TZP/ $\beta$ -TCP grubunda ise granüllerin hücreden zengin olduğu görülen mezenşimal doku ile çevrelediğini ve granül içi porlarda bağ dokusu adacıkları ile köprülerin karakteristik bir görüntü oluşturduğunu bildirmişlerdir. Otörler, 12. haftaya dair kesitlerde ise, kontrol grubunda ancak  $\times 40$  kat büyütmede  $\beta$ -TCP granülleri çevresinde osteojenik mezenşim ve osteositleride içeren yeni kemik oluşumu gözlemlenirken, test grubunda granüllerin içerisindeki porlarda osteoid köprülerin ve zengin damarlanmaya sahip osteojenik mezenşimin intragranüler tomurcuklanmalarının  $\times 20$  büyütmede bile kolaylıkla görülebilecek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Defektlerdeki yeni kemik formasyonunu incelemek için sert doku oranı/yumuşak doku oranının karşılaştırıldığı histomorfometrik değerlendirmelerde ise 6 haftada gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmezken (TZP/ $\beta$ -TCP grubunda 52,97/ 40,27,  $\beta$ -TCP grubunda 44,77/52,13) , 12.haftada gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu (TZP/ $\beta$ -TCP grubunda 65,06/ 30,45,  $\beta$ -TCP grubunda 51,09/42,61) bildirilmiştir.<sup>85</sup> Kovacs ve arkadaşları, benzer bir çalışma modeli üzerinde gerçekleştirdikleri diğer çalışmalarında da, TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile 12. haftada elde ettikleri kemiğin kalitesinin, otojen kemik ile elde edilen kemik kalitesine çok yakın olduğunu histomorfometrik kanıtlarıyla göstermişlerdir.<sup>84</sup> Araştırmacılar, aynı çalışmanın 6. haftasında, bilgisayarlı tomografi ile gerçekleştirdikleri densitometrik analizlerinin sonucunda ise, TZP/ $\beta$ -TCP grubunda, sadece TZP ve sadece otojen kemik grefti gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla kemik yoğunluğu saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>84</sup> Deneysel çalışmaların her zaman insanda benzer sonuçları vermediği<sup>45,60</sup> ve köpeklerin (1,5-2,0  $\mu$ m/gün), insanlardan (1,0-1,5  $\mu$ m/gün) farklı kemik

rejenerasyon kapasitesine sahip oldukları<sup>163</sup> bilinse de, otörler, elde ettikleri sonuçların deneysel olmasına rağmen, yapılacak insan çalışmaları için temel oluşturacağını ileri sürmüşlerdir.<sup>85</sup> Ancak, klinik çalışmamızda, Kovacs ve arkadaşlarından farklı olarak, TZP/β-TCP ve TZP grupları arasında, incelenen klinik ve radyografik veriler açısından 6 aylık dönemde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yazawa ve arkadaşları, tavşan mandibulasında ve kraniyal bölgesinde oluşturdukları kritik olmayan boyutlardaki defektlerde β-TCP ve TZP/β-TCP kombinasyonu uygulamalarını 1.hafta, 1. ay ve 2. ayda histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, TZP'li gruplarda ilk haftadan itibaren belirgin olarak daha fazla yeni kemik oluşumu saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>188</sup> Sağlıklı kraniyal kemikte cerrahi olarak oluşturulan defektlerle, periodontal hastalıklar sonucu oluşan kemik içi defektlerin etiyolojik farklılıkları ve deneysel çalışmalarla klinik çalışma sonuçlarının farklı olma ihtimali olsa da, çalışmamızda kullanılan TZP/β-TCP kombinasyonunun hayvan modellerinde olumlu histolojik inceleme sonuçları göz önüne alındığında, çalışmamızda, test ve kontrol grupları arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunamamış olmasına rağmen, gruplar arasında histolojik farklar olabileceği, ancak bu olası farklılığın 6. ayda klinik değerlere yansımadağı düşünülebilir.<sup>188</sup>

Diğer yandan, çalışmamızla paralellik taşıyan deneysel çalışmalarda mevcuttur.<sup>184</sup> Wiltfang ve arkadaşları, domuzların kraniyal bölgelerinde hazırladıkları kemik defektlerinin tedavisinde 2, 4 ve 12. haftalarda yaptıkları immunohistokimyasal incelemelerinin sonucunda TZP'nin β-TCP ya da sığır kaynaklı ksenogreftlerle (BioOss<sup>TM</sup> ve Colloss<sup>TM</sup>) elde edilen sonuçlara ilave bir katkısı olmadığını bildirmişlerdir.<sup>184</sup> Tercih edilen hayvan modellerinin, TZP hazırlanması için kullanılan metodların ve araştırmacıların cerrahi tekniklerinin farklılıklarından dolayı bu deneysel çalışmalar<sup>184,188</sup> sağlıklı olarak karşılaştırılamamıştır. Diğer yandan, Wiltfang ve arkadaşları, kemik rejenerasyon potansiyeli açısından insan (1,0-1,5 µm/gün) ile benzerliği ileri sürülen

domuzlarda (1,2-1,5 µm/gün)<sup>163</sup>, 180 µm inceliğindeki kesitlerin 6 saat X-ışınlarına tabi tutulmasını takiben incelenmesiyle gerçekleştirdikleri mikroradyografik incelemelerinde, TZP/β-TCP ve β-TCP gruplarının her ikisinde de başlangıca göre istatistiksel anlamlı kemik kazancı saptansa da, gruplar arasında 2., 4. ve 12. haftalarda istatistiksel bir fark bulamamışlardır.<sup>184</sup>

TZP/β-TCP kombinasyonu ile insanlara dair veriler ise sınırlı sayıda olmakla birlikte, bu veriler periodontal kemik içi defektlerde yapılan çalışmalara ait değil, sinüs tabanı elevasyonları, periapikal kemik içi defetler ve mandibular kist rezeksiyonu sonucunda oluşan kemik içi defektlerin tedavisine yönelik çalışma ve vaka raporlarına aittir.<sup>33,173,185</sup> Wiltfang ve arkadaşları, 45 maksiller sinüs elevasyonunda TZP/β-TCP kombinasyonu ve β-TCP uygulamasını 6. ayın sonunda histolojik olarak incelediklerinde, istatistiksel anlamlı olmasa da, uygulamalarının sınırlı bir kısmında, TZP ilavesi ile %8-10 oranında daha fazla kemik oluştuğunu bildirmişlerdir.<sup>185</sup> Demiralp ve arkadaşları yayınladıkları vaka raporlarında, devital bir dişin kökünde lokalize periapikal lezyonun TZP/β-TCP kombinasyonu ile tedavi edilmesinden 1 yıl sonraki gözlemlerinde, kombinasyonun kemik oluşumunu indüklemeye potansiyelinin yüksek olduğu yorumunu yapmışlardır.<sup>33</sup> Velich ve arkadaşları, mandibular defektlerde uyguladıkları hidroksiapatit kemik grefti, β-TCP ve TZP/β-TCP kombinasyonlarını ortopantomograf, 2 ve 3 boyutlu bilgisayarlı tomografilerle 12. ayda değerlendirdiklerinde üç grupta tatmin edici sonuçlar aldıklarını fakat en hızlı kemik oluşumu, olgunlaşması ve şekillenmesinin TZP/β-TCP grubunda saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>173</sup> Ancak, çalışmamızda, direkt dijital yöntemle elde ettiğimiz standardize periapikal radyografi verileri, otörlerin sonuçlarıyla çelişkili olarak, periodontal kemik içi defektlerde TZP ilavesinin β-TCP ile elde edilen sonuçlara istatistiksel olarak anlamlı katkısı olmadığını göstermiştir. Velich ve arkadaşlarının bilgisayarlı tomografi sonuçları ile çalışmamıza ait radyografik sonuçlar arasındaki farkın, incelemede kullanılan tekniklerin hassasiyet farklarından ve incelenen defektlerin morfolojik farklılığından ileri gelebileceği gibi değerlendirmelerin yapıldığı zaman aralığı



farklarından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. TZP/ $\beta$ -TCP ile ilgili sınırlı sayıdaki bu çalışmalara<sup>33,173,185</sup> genel olarak bakıldığında ise, mevcut çalışmamızın bulgularındaki farklılıkların, söz konusu uygulamaların yapıldığı kemik defektlerinin etiyolojik, bölgesel ve boyutsal farklılıklarıyla ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Periodontal kemik içi defektler, sinüs elevasyonu sırasında oluşan augmentasyon alanından ya da malign rezeksyonlar sonucu oluşan mandibular kemik içi defektlerden çok daha küçük boyutlu defektler olduğu gibi, periodontal defektler söz konusu defektler gibi ağız ortamına kapalı değildirler. Defekt morfolojisinin iyileşmeyi etkileyen önemli faktörlerden olduğu bilinmektedir.<sup>13,23,63,90</sup>

Bir diğer açıdan sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, çalışmamızda başlangıç ve tedavi sonrası klinik verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında, klinik olarak istatistiksel anlamlı bir fark bulunamasa da, histolojik farklılıklar bilinmemektedir. Kovacs ve arkadaşları, çalışmamız ile benzer materyalleri kullandıkları 2003 ve 2005 yıllarında yayınlanan deneysel çalışmalarında histomorfometrik değerlendirmelerde  $\beta$ -TCP ve TZP/ $\beta$ -TCP grupları arasında istatistiksel farklılıklar saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>84,85</sup> İnsan periodontal kemik içi defektlerinde yapılan uygulamalarda histolojik değerlendirmeler için gereken biopsi örneklerinin alınmasındaki etik sınırlamalar,  $\beta$ -TCP'nin bilinen rezorpsiyon süresi, çalışmamızın klinik planlanmış olması ve çekim endikasyonu olan bir bölgenin olmayışı, çalışmamızda bizi, histolojik değerlendirme yapmaktan alıkoymuştur.

Cerrahi operasyon sonrası, değişen derecelerde oluşabilen kret rezorbsiyonunun da, cep ve defekt derinlikleri ile kalan defektin konfigürasyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür.<sup>26</sup> TZP içerisinde bulunan başlıca büyüme faktörlerinden TGF- $\beta$ 'nin osteoklastik formasyonu inhibisyon etkisi<sup>101</sup> göz önüne alınırsa, çalışmamızın TZP/ $\beta$ -TCP uygulanan test grubunda kret rezorbsiyonunun kısmen ya da tamamen inhibisyonu olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla test grubumuzda kret rezorpsiyonunun inhibisyonu ile orijinal defektin vertikal boyutunda değişme minimum olup, yeni kemik oluşumu cep derinliğinde azalmanın majör sebebi olabileceği gibi, kontrol grubumuzda

cep derinliği azalmasına kret rezorpsiyonun da önemli katkıları olmuş olabilir. Bu konunun açıklığa kavuşması için, defektlerin sınırlarına dair tedavi sırasında ve sonrasında açık ölçümlerin yapıldığı ve hücresele düzeyde etkileşimlerin immunohistokimyasal analizlerle izlendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Crovetti ve arkadaşları 2004 yılında, 52-88 yaş aralığındaki 24 bireyde, diabet, nöropati, venöz ya da arteriyel dolaşım bozukluğu ve vaskülit sonucunda oluşmuş en az 1 ay en fazla 30 yıldır var olan kronik kütanöz ülserlerin tedavisinde vakaya göre değişen sürelerde haftalık topikal TZP uygulaması yapmışlar; önceki tedavilere cevap vermemiş ve yara iyileşmesi bozulmuş bu vakaların 9'unda tam iyileşme, 11'inde ise %50'ye yakın iyileşme elde ettiklerini bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Bu bulgular göz önüne alındığında, TZP'nin yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu üzerine etkilerinin, normal iyileşme potansiyeline sahip sistemik sağlıklı bireylerden ziyade, sistemik problemlerden dolayı yara iyileşmesi bozulmuş olan hasta gruplarında daha belirgin olabileceği de düşünülebilir. Bu sonuçlar, aynı zamanda, TZP'nin yara bölgesine birden fazla uygulanmasının da farklı etkileşimlere yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, TZP'nin sistemik nedenlerle yara iyileşmesi bozulmuş bireylerdeki kemik içi defektlerde uygulanması ve/ veya defektlerde belirli aralıklarla tekrarlanacak uygulanması ile, klinik ve deneysel çalışmalarda, TZP etkinliğinin farklı boyutlarıyla da incelenmesine gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, 6. ayın sonunda TZP grubundaki klinik kazanımların daha fazla olduğu izlense de, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulgulanmaması, her iki yönteminde 3-duvarlı periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı olduğunu göstermektedir.

İnsan periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde, defektlerin morfolojisi, lokalizasyonu, insizyon tipi, kullanılacak greft materyalinin mekanik ve kimyasal özellikleri,

değerlendirme metodları ve değerlendirme süresi gibi pek çok faktörün elde edilecek sonuçları etkileyebileceği bilinmektedir. TZP'nin iyileşme sürecindeki mekanizmaları tetikleyici etkisinin, içeriğindeki trombositlerin ve trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörlerinin ömrüne ve etkisine bağlı olduğu düşünülürse, TZP içeriğinin ve farklı yöntemlerle hazırlanan TZP'ler arasındaki farkların da daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, farklı yöntemlerle hazırlanmış TZP'lerin, farklı greft tipleriyle etkileşimlerinin klinik ve histolojik olarak değerlendirildiği araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır. TZP ile ilgili yapılacak çok yönlü çalışmaların sonuçlarının, TZP'nin periodontal tedavi yöntemleri içerisindeki yerini aydınlatacağına inanıyoruz.

## SONUÇLAR

TZP'nin olası etkilerini, 3-duvarlı periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde incelemek amacıyla, kronik periodontitisli 14 bireyde, her bireyde hem test hem de kontrol bölgeleri yer alacak şekilde planladığımız, TZP/ $\beta$ -TCP (test) (n:27) ve  $\beta$ -TCP (kontrol) (n:16) gruplarında 6 aylık iyileşme dönemini incelediğimiz klinik çalışmamızda:

1. Kullandığımız TZP hazırlama yönteminin uygulanması kolay ve hastadan az miktarda kan alınması yeterli olduğundan, hasta konforu açısından da sıkıntı yaratmayan bir yöntem olduğu görülmüştür.
2. TZP'nin, granüllü yapıdaki  $\beta$ -TCP greftinin klinik uygulamasını kolaylaştırdığı ve defekt içerisindeki immobilizasyonunu arttırdığı bulgulanmıştır.
3. Her 2 grupta da klinik iyileşmenin sorunsuz olarak gerçekleştiği gözlenmiştir.
4. Başlangıç klinik ve radyografik değerleri, gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
5. Tedavi sonrası 6.ayda, hem test, hem de kontrol gruplarında, başlangıç klinik ölçümleri (PI, GI, CD, KAS, DEÇ, SK) yönünden izlenen azalmanın istatistiksel anlamlı olduğu da bulgulanmıştır. Buna göre, test grubunda, PI 0,15 ve GI 0,86 azalma gösterirken, cep derinliği yönünden 3,19 mm'lik azalma, 0,84 mm'lik dişeti çekilmesi artışı ve 2,34 mm klinik ataşman kazancı bulgulanmıştır. Kontrol grubunda ise, başlangıca göre PI değerinde 0,16 ve GI değerinde 0,79 azalma ile cep derinliğinde 2,93 mm azalma, 1,06 mm dişeti çekilmesi artışı ve 1,87 mm klinik ataşman kazancı saptanmıştır. Sondlamada kanama değerleri yönünden test grubunda %95 ve kontrol grubunda %92 azalma izlenmiştir.
6. Başlangıç ve tedaviden 6 ay sonra alınan standart dijital radyografilerde, radyografik kemik içi defekt derinliğinde test grubunda 2,65 mm, kontrol grubunda ise 2,47 mm, istatistiksel anlamlı azalma bulgulanmış ve bu

radyografik sonuçların grupların klinik bulgularla paralellik gösterdiği tespit edilmiştir.

7. Tedavi sonrası 6 ayda, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise, test grubunda, kontrol grubuna oranla CD'deki azalmanın 0,26 mm daha fazla, DEÇ miktarının 0,22 mm daha az olduğu, klinik ataşman kazancının 0,47 mm ve radyografik kemik içi defekt derinliğindeki azalmanın 0,18 mm daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlı olmadığı gözlenmiştir.
8. Bu durum, hem  $\beta$ -TCP, hem de TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile, çalışmamızın limitleri içerisinde, kemik içi defektlerin tedavisinde istatistiksel anlamlı olmak üzere, benzer ve etkili sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

## ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hastanın kendi kanından otojen olarak hazırlanan, TZP'nin, içerdiği çeşitli büyüme faktörleri nedeniyle, yara iyileşmesini hızlandırma ve rejenerasyonu artırma potansiyeline sahip olabileceği belirtilmekte ve günümüzde hem tıp, hem de diş hekimliğinde TZP ile ilgili çalışmalarda belirgin bir artış dikkat çekmektedir. TZP'nin sınırlı sayıda klinik uygulamalarının yanı sıra, mevcut çalışmaların daha çok deneysel ve uygun TZP/greft kombinasyonlarını araştırmaya yönelik olduğu görülmektedir. Deneysel çalışmalarda en fazla TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, bu kombinasyonun, insanda periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde kullanıldığı, kontrollü bir klinik araştırmaya literatür bilgilerimiz dahilinde rastlanmamıştır.

Bu nedenle, çalışmamızın amacı, insan periodontal kemik içi defektlerinde, her bireyde hem test, hem de kontrol grubu yer alacak şekilde,  $\beta$ -TCP kemik greftini TZP ile beraber ve tek başına uygulayarak, 6 aylık iyileşme dönemi sonrasında klinik ve radyografik olarak değerlendirmek olmuştur.

Ondört kronik periodontitisli hastada bulunan, kırküç 3-duvarlı kemik içi defekt rastgele seçimle TZP/ $\beta$ -TCP karışımı (test) (n:27) veya sadece  $\beta$ -TCP (n:16) (kontrol) uygulanarak tedavi edilmiştir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler, tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra, PI, GI, CD, KAS, DEÇ ve SK ölçümleri, ve radyografik olarak da, standardize dijital radyografilerde, RKDD ölçümleri ile elde edilmiştir. PI ve GI Wilcoxon testi, CD, KAS, DEÇ ve RKDD faktöryel düzende tekrarlanan ölçümlü (repeated measurement) varyans analizi tekniği (ANOVA) ve SK değerlerinin uyumu Kappa istatistiği kullanılarak irdelenmiştir.

Başlangıç klinik ve radyografik parametreler, test ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrası 6.aya ait grup içi değerlendirmelerde ise, klinik ve radyografik parametrelerde, her 2 grupta da, tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalmalar olduğu gözlenmiştir. Çalışma boyunca hastaların oral hijyen düzeyleri sık kontrollerle izlenmiş, PI değerlerinde test grubunda 0,15 ve kontrol grubunda 0,16 istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. GI açısından ise, test grubunda 0,86 , kontrol grubunda 0,79 istatistiksel anlamlı azalma gözlenmiştir. CD yönünden ise test grubunda 3,19 mm, kontrol grubunda da 2,93 mm'lik istatistiksel anlamlı kazanç bulgulanmıştır. KAS değerleri açısından test grubunda 2,34 mm ve kontrol grubunda da 1,87 mm olarak istatistiksel anlamlı kazanç izlenmiştir. DEÇ değerlerinde test grubunda 0,84 mm, kontrol grubunda ise 1,06 mm artış saptanmıştır. Sondlamada kanama değerleri yönünden test grubunda %95 ve kontrol grubunda %92 azalma saptanmıştır. RKDD açısından, test grubunda 2,65 mm ve kontrol grubunda 2,47 mm istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Buna göre, TZP/ $\beta$ -TCP kombinasyonu ile 0,47 mm daha fazla ataşman kazancı ve radyografik defekt derinliğinde 0,18 mm daha fazla azalma ile, 0,22 mm daha az dişeti çekilmesi gözlemlenmiştir. Ancak, klinik ve radyografik incelemeler yönünden gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, gruplar arasında tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları, kronik periodontitis hastalarındaki 3-duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde, hem TZP/ $\beta$ -TCP, hem de  $\beta$ -TCP uygulamalarının benzer şekilde etkili olduğunu göstermiştir.

TZP, hazırlama yöntemleri arasındaki farklılıklar, oluşturduğu hücresel aktivite, etki süresi ve en uygun greft kombinasyonu gibi hala bilinmeyen çok olan, yeni bir bilimsel alandır. Bu nedenle, standardize araştırma kuralları ile yapılacak özellikle uzun dönemli klinik çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Mevcut çalışmamızın devamında planladığımız uzun dönemli takiplerin, TZP'nin kemik içi defektlerdeki etkinliği konusunda daha aydınlatıcı olacağına inanmaktayız.

## SUMMARY

In recent studies, it is pointed out that "Platelet-rich Plasma (PRP)", which is derived autogenously from the own blood of the patient, might have the potential to increase regeneration and accelerate the healing of the wound, due to the various growing factors it consists. And a sharp increase recorded in the number of researches on clinical implementation of PRP both in medicine and dentistry is noteworthy. In addition to limited number of clinical studies, it is observed that current studies are mostly experimental and focused on the researches of appropriate PRP/graft combination. Despite the fact that positive results have been achieved with PRP /  $\beta$ -TCP combination in experimental studies, we haven't find any controlled clinical study in literature where the aforementioned combination is applied to human for the treatment of periodontal intrabony defects.

Therefore, the aim of our study is to evaluate, clinically and radiographically, the efficiency of PRP through application of  $\beta$ -TCP bone graft alone and in combination with PRP, by the end of the 6 months of healing period, in the treatment of periodontal intrabony defects.

Forty-three 3-walled intrabony defects of fourteen patients with chronic periodontitis, were treated by PRP/ $\beta$ -TCP combination (test) (n:27) or  $\beta$ -TCP alone (control) (n:16). Clinical evaluation is obtained by measurements of plaque index (PI), gingival index (GI), pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), and bleeding on probing (BOP) parameters recorded and radiographic evaluation was obtained by radiographic intrabony defect depth (RIDD) measurements of standardized digital radiographs of each site, before and 6 months after the treatment. PI and GI were examined with Wilcoxon test, whereas PD, CAL, GR and RIDD were tested



with “repeated measurement variance analysis” (ANOVA) at factorial level and BOP values are examined with Kappa statistics.

When the initial clinical and radiographic parameters were compared between the test and control groups, no statistically significant difference was found. However, statistically significant reductions were observed in the intragroup evaluations of the clinical and radiographic parameters of both groups. Throughout the study oral hygiene levels of the patients are closely monitored in both groups and a level of 0,15 and 0,16 statistically significant reduction was observed in the PI values of test and control groups, respectively. In terms of GI, a statistically significant reduction of 0,86 and 0,79 was observed in test and control groups respectively. With regard to PD, a statistically significant gain of 3,19 mm was seen in test group, whereas the gain in control group was recorded as 2,93 mm. As for the CAL values, statistically significant gains of 2,34 mm and 1,87 mm were observed in test and control groups, respectively. 0,84 mm increase was noted in the before and after treatment measurements of GR values of the test group, whereas this value was 1,06 mm in the control group. In the case of BOP, a 95% and 92% reduction were recorded in test and control groups, respectively. In terms of RIDD, a statistically significant reductions of 2,65 mm and 2,47 mm were found in test and control groups, respectively. According to these data, with PRP/  $\beta$ -TCP combination, 0,47 mm more attachment gain, 0,18 mm more RIDD reduction and 0,22 mm less GR were observed, compared to  $\beta$ -TCP group. However, when the groups were compared with each other, no statistically significant difference was found. In conclusion, the result of our study indicates that, application of PRP/  $\beta$ -TCP and  $\beta$ -TCP alone are equally effective, in the treatment of 3-walled periodontal intrabony defects.

PRP is still a *terra incognita* in terms of difference in preparation methods, cellular activity that it generates, period of efficiency and the most appropriate graft combination. For this reason, it is obvious that there is a need for long term clinical

researches executed standardized research methods. We believe that long term follow-ups that we planned to embark following our present study will be more illuminative for the efficiency of PRP in intrabony defects.

### KAYNAKLAR

1. AGHALOO, T. L., MOY, P. K., FREYMILLER, E. G.: Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.*, 60(10), 1176-81. (2002)
2. AICHELMANN-REIDY, M.E., HEALTH, C.D., REYNOLDS, M. A.: Clinical evaluation of calcium sulfate in combination with demineralized freeze-dried bone allograft for the treatment of human intraosseous defects. *J. Periodontol.*, 74, 340-347. (2004)
3. AICHELMANN-REIDY, M.E., YUKNA, R.A.: Bone Replacement Grafts (bone substitutes), *Advances In Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America*, 42(3), 491-503. (1998)
4. ALBANDAR , J., ABBAS , D. : Radiographic Quantification of Alveolar Bone Level Changes , *J. Clin. Periodontol .*, 13 , 810-813 . (1986)
5. ALBANDAR, J.M., BRUNELLE, J.A., KINGMAN, A.: Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in United States, 1988-1994. *J. Periodontol.*, 70, 13-29. (1999)
6. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY: Glossary of Periodontal Terms. 3<sup>rd</sup> ed. Chicago. (1992)

7. ANDREWS, R.K., LOPEZ, J.A., BERNDT, M.C.: Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation. *Int J Biochem Cell Biol.*, 29(1), 91-105. (1997)
8. ANITUA, E.: Plasma Rich in Growth Factors:Preliminary results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14, 529-535. (1999)
9. ARMITAGE, G.: Periodontal Diagnosis and Classification of Periodontal Diseases , *Periodontol 2000*, 29, 153-176. (2002)
10. AUKHIL, I.: Biology of wound healing. *Periodontol 2000*, 22, 44-50. (2000)
11. BARTOLD M.P.,MCCULLOCH A.G.C.,NARAYANAN A.S.,PITARU S.: Tissue Engineering:a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol 2000*, 24, 253-269. (2000 )
12. BAUER, T.W., MUSCHLER, G.F.: Bone Graft Material. An Overview of the Basic Science, *Clin Orthop Relat Res*, 371, 10-27. (2003)
13. BLUMENTAL, N.M., ALVES, M.E.A.F., AL-HUWAIS, S., HOFBAUER, A.M., KOPERSKI, R.D.: Defect-determined regenerative options for treating periodontal intrabony defects in baboons, *J. Periodontol.*, 74, 10-24. (2003)
14. BOWEN, J., MELLONIG, J., GRAY, J., TOWLESS, H.: Comparison of Decalcified Freze-Dried Bone Allograft and Porous Hydroxyapatite in Human Periodontal Osseous Defects, *J. Periodontol.*, 60, 647-654. (1989)

15. BROWN, L.J., JOHNS, B.A., WALL, T.P.:The economics of periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 29, 223-234. (2002)
16. BUTTERFIELD, K.J., BENNETT, J., GRONOWICZ, G., ADAMS, D.: Effect Of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg.*, 61, 97 (suppl). (2005)
17. CAMARGO, P.M., LEKOVIC, V., WEINLAENDER, M., VASILIC, N., MADZAREVIC, M., KENNEY, E.B.: Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res.*, 37(4), 300-6. (2002)
18. Cardiovascular Perfusion Forum, U.S.A.  
<http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/9804%2Dprgel/>
19. CARLSON, E.R., MARX, R.E., BUCK, B.E.: The potential for HIV transmission through allogeneic bone. A review of risks and safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Jul, 80(1), 17-23. (1995)
20. CARNAVALE, G., KALDAHL, W.B.: Osseous Resective Surgery, *Periodontol* 2000, 22, 59-87. (2000).
21. CARRANZA , F. , TAKEI , H.: Radiographic Aids in the Diagnosis of Periodontal Disease , *Glickman's Clinical Periodonotology* , (Takei , H. , Newman , M., ed.) , Ninth Edition , 454-468 , W.B. Saunders Company , Philadelphia , (2002).

22. CARRANZA, F.A., NEWMAN, M.G.: Clinical Periodontology. 8<sup>th</sup> Edition. 1996. W.B.Saunders Company, Los Angeles (1996).
23. CHENG, H. , JIANG, W. , PHILLIPS, F.M., HAYDON, R.C., PENG, Y., ZHOU, L., LUU, H.H., AN, N., BREYER, B., VANICHAKARN, P., SZATKOWSKI, J.P., PARK, J.Y., HE, T.C.: Osteogenic Activity of the Fourteen Types of Human Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), J Bone Joint Surg, 85-A(8), 1544-1552. (2003)
24. CHOI, B.H., ZHU, S.J., KIM, B.Y., HUH, J.Y., LEE, S.H., JUNG, J.H.: Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. Int J Oral Maxillofac Implants, 34(4), 420-4. (2005)
25. CHOI, M.I., LIN, W.L., GENCO, R.J.: Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. J. Periodontol., 66, 522-530. (1995)
26. CHONDROFF, R.E., AMMONS, W.F.: Periodontal repair after surgical debridement with and without cartilage allografts. J Clin Periodontol, 11, 295-312. (1984)
27. CLAFFEY, N., EGELBERG, J.: Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. J. Clin. Periodontol., 22, 690-696. (1995)
28. CORTELLINI, P., CARNEVALE, G., SANZ, M., TONETTI, M.S.: Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. J. Clin. Periodontol., 25, 981-987. (1998)

29. CORTELLINI, P., TONETTI, M.S.: Focus on Intrabony Defects: Guided Tissue Regeneration. *Periodontol* 2000, 22, 104-132. (2000)
30. CORTELLINI, P., TONETTI, M.S.: Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: Scientific evidence and clinical experience. *J. Periodontol.*, 76, 341-350. (2005)
31. CROVETTI, G., MARTINELLI, G., ISSI, M., BARONE, M., GUIZZARDI, M., CAMPANATI, B., MORONI, M., CARABELLI, A.: Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci.* 30(2), 145-51. (2004)
32. CURASAN Regenerative Medicine, Germany. [http://www.curasan-online.de/com/professionals/cerasorb/brief\\_description.php](http://www.curasan-online.de/com/professionals/cerasorb/brief_description.php)
33. DEMİRALP, B., KEÇELİ, G.H., MUHTAROĞULLARI, M., SERPER, A., ERATALAY, K.: Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and Tricalcium Phosphate: A case report. *J Endod.*, 30(11), 796-800. (2004)
34. Dentsply Rinn, U.S.A.  
[http://www.suni.com/worldwide/products/files/suni\\_rinn\\_poster.pdf](http://www.suni.com/worldwide/products/files/suni_rinn_poster.pdf)
35. DIETRICH, T., BERNIMOULIN, J-P., GLYNN, R.J.: The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J. Periodontol.*, 75, 16-22. (2004)

36. DÖRI, F., ARWEILER, N., GERA, I., SCHULEAN, A.: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol.* , 76(12), 2236-43. (2005)
37. DUDZIAK, M.E., BLOCK, M.S.: Ridge augmentation with PRP/PPP and mineralised bone in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.*, 61, 41 (suppl). (2003)
38. DUGRILLON, A., EICHLER, H., KERN, S., KLUTER, H.: Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg.* , 31(6), 615-9. (2002)
39. FELDMAN, R.S., BRAVACOS, J.S., ROSE, C.L.: Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol.*, 54(8), 481-7. (1983)
40. FENNIS, J.P., STOELINGA, P.J., JANSEN, J.A.: Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 31(3), 281-6. (2002)
41. FENNIS, J.P., STOELINGA, P.J., JANSEN, J.A.: Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 33(1), 48-55. (2004)



42. FERREIRA, F.C., GOMEZ, M.C.C., FILHO, J.S., GRANJEIRO, J.M., SIMOES, C.M.O., MAGINI, R.S.: Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implants Res.*, 16, 456-460. (2005)
43. FONTANA, S., OLMEDO, D.G., LINARES, J.A., GUGLIELMOTTI, M.B., CROSA, M.E.: Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent.* 13(1), 73-8. (2004)
44. FREYMILLER, E.G., AGHALOO, T.L.: Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg.*, 62(4) 484-8. (2004)
45. FROUM, S.J., WALLACE, S.S., TARNOW, D.P., CHO, S.C.: Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 22(1), 45-53. (2002)
46. FÜRST, G., GRUBER, R., TANGL, S., ZECHNER, W., HAAS, R., MAILATH, G., SANROMAN, F., WATZEK, G.: Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. A histomorphometric study in minipigs. *Clin Oral Implants Res.*, 14(4), 500-8. (2003)
47. GARRET, S.J.: Periodontal Regeneration Around Natural Teeth. *Ann . Periodontol.*, 1, 621-666. (1996)
48. GENCO, R.J., GOLDMAN, H.M., COHEN, D.M.: *Contemporary Periodontics*. 6th Edition. The C.V. Mosby Company; Missouri, USA (1990).

49. GONSHOR, A.: Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: back ground and process. *Int J Periodontics Restorative Dent.* , 22(6), 547-57. (2002)
50. GOTTLow, J., NYMAN, S., LINDHE, J., KARRING, T., WENNSTRÖM, J.: New Attachment Formation in the Human Periodontium by Guided Tissue Regeneration. *J. Clin. Periodontol.* , 13, 604-616. (1986)
51. GRAY, J.L., HANCOCK, E.B.: Guided Tissue Regeneration; Non-Absorbable Barriers. *Advances In Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America*, 42(3), 523-541. (1998)
52. GRAZIANI, F., DUCCI, F., TONELLI, M., ASKARY, A.S.E., MONIER, M., GABRIELE, M.: Maxillary sinus augmentation with platelet-rich plasma and fibrinogen cryoprecipitate: a tomographic pilot study. *Implant Dentistry*, 14(1), 63-69. (2005)
53. GRBIC, J.T., LAMSTER, I.B.: Risk indicators for future clinical attachment loss in adult periodontitis. Tooth and site variables. *J. Clin. Periodontol.*, 63, 262-269. (1992)
54. GRUBER, R., KARRETH, F., FROMMLET, F., FISCHER, M.B., WATZEK, G.: Platelets are mitogenic for periosteum-derived cells. *J Orthop Res.*, 21(5), 941-8. (2003)

55. GRUBER, R., VARGA, F., FISCHER, M.B., WATZEK, G.: Platelets stimulate the proliferation of bone cells: involvement of platelet derived growth factor, microparticles and membranes. *Clin Oral Implants Res.*, 13, 529-535. (2002)
56. GÜNGÖR, K., ÇELİK, İ.: Direkt Dijital Radyografi ve Literatür Taraması. *Atatürk Üni. Diş. Hek. Fak. Derg.*, 11, 51-56. (2001)
57. HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S., LINDHE, J., KENT, R.L., OKAMOTO, H., YONEYAMA, T.: Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J. Clin. Periodontol.*, 18, 117-125. (1991)
58. HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.: Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J. Clin. Periodontol.*, 28(4), 283-95. (2001)
59. HAMMERLE, C., INGOLD, H., LANG, N.: Evaluation of Clinical and Radiographic Scoring Methods Before and After Initial Periodontal Therapy, *J. Clin. Periodontol.*, 17, 255-263. (1990)
60. HANNA, R., TREJO, P.M., WELTMAN, R.L.: Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial, *J. Periodontol.*, 75, 1668-1677, (2004).
61. HARRIS, D., FARRELL, B., BLOCK, M.S.: Zygomatic arch defects grafted with mineralized bone with PRP or PPP in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.*, 61, 42 (suppl). (2003)

62. HEDEN, G., WENNSTRÖM, J.L.: Five-year follow up regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol*, 77, 295-301. (2006)
63. HEINS , P., AVRIETT , R., CHACE , S., HARTIGAN , M.: One-Wall Proximal Defects : Pretreatment Characteristics and Bone Response Following Flap Curettage , *J. Clin. Periodontol.*, 17, 282-287. (1990)
64. HIBI, H., YAMADA, M., UEDA, M., ENDO, Y.: Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. *Int J Maxillofac Surg*, 35, 551-555. (2006)
65. HILDEBOLT, C., PILGRAM, T., YOKOYAMA-CROTHERS, Y., FLETCHER, G., HELBIG, J.L., BARTLETT, T.Q., GRAVIER, M., VANNIER, M.W., SHROUT, M.K.: Reliability of linear alveolar bone loss measurements of mandibular posterior teeth from digitized bitewing radiographs. *J. Clin. Periodontol* . , 25, 850-857. (1998)
66. HOLLINGER, J.O., BREKKE, B.: Role of Bone Substitutes, *Clin Orthop.* , 324, 55-65. (1996)
67. HORCH, H.H., SADER, R., PAUTKE, C., NEFF, A., DEPPE, H., KOLK, A.: Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 35(8), 708-13. (2006)
68. HOWEL, H.T., FIORELLINI, J.P., PAQUETTE, D.W., OFFENBACHER, S., GIANNOBILE, W.V., LYNCH, S.E.: A phase I/II clinical trial to evaluate a

combination of recombinant human platelet-derived growth factor-bb and recombinant human insulin like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J. Periodontol.*, 68, 1186-1193. (1997)

69. JAIN, S., JIN, L.J., CORBET, E.F.: Platelet Rich Plasma Gel in the Treatment of Periodontal Defects. IADR/ AADR/ CADR 82nd General Session (March 10-13, 2004) ,Hawaii Convention Center Exhibit Hall 1-2. Poster no: 1142. (2004)
70. JAKSE, N., TANGL, S., GILLI, R., BERGHOLD, A., LORENZONI, M., ESKICI, A., HAAS, R., PERTL, C.: Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res.*, 14(5), 578-83. (2003)
71. JARCHO, M.J.: Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clinical Orthopedic and Related Research.* 157, 259-278. (1981)
72. KANNO, T., TAKAHASHI, T., TSUJISAWA, T., ARIYOSHI, W., NISHIHARA, T.: Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J Oral Maxillofac Surg.*, 63; 362-369. (2005)
73. KARATZAS, S., ZAVRAS, A., GREENSPON, D., AMOR, S.: Histologic observations of wound healing after treatment with PerioGlas in nonhuman primates. *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 19, 489-499. (1999)
74. KARRING, T., LINDHE, J., CORTELLINI, P.: Chapter 28. Regenerative Periodontal Therapy, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, (Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P., Ed.), 650-704, Fourth Edition, Blackwell Munksgaard, U.K., (2003).

75. KASSOLIS, J.D., ROSEN, P.S., REYNOLDS, M.A.: Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. J. Periodontol., 71, 1654-1661. (2000)
76. KAYA, Y.: CHİPS VE PUTTY FORMUNDAKİ DEMİNERALİZE KEMİK MATRİKSİNİN HORIZONTAL KEMİK DEFİKTLERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI , Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara (2006).
77. KEÇELİ HG, TÖZÜM TF, DEMİRALP B. Trombositten zengin plazma: Periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyondaki önemi. Ankara Diş Hekimliği Odası Dergisi, 40-43. (2003)
78. KHOCT , A. , JANAL , M. , HARASTY , L. : Comparison of Direct Digital and Conventional Intraoral Radiographs in Detecting Alveolar Bone Loss , J. Am. Dent. Assoc . , 134 , 1468-1475 , (2003)
79. KIM, S.-C., CHOI, S.-H., CHAI, J.-K., CHO, K.-S., MOON, I.-S., WIKESJÖ, U.M.E., KIM, C.K.: Periodontal repair in surgically created intrabony defects in dogs: Influence of the number of bone walls on healing response. J. Periodontol., 75, 229-235. (2004)
80. KIM, S.-G., CHUNG, C., KIM, K., PARK, J., LIM, S.: Use of Particulate Dentin-Plaster of Paris Combination with/without Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bone Defects Around Implants. Int J Oral Maxillofac Implants, 17, 86-94. (2002)

81. KIM, S.G., KIM, W.K., PARK, J.C., KIM, H.J.: A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.*, 60, 1018-1025. (2002)
82. KINANE, D.F.: Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 25, 8-20. (2001)
83. KOCAZEYBEK, B, ARABACI, U, AKDUR, H, SEZGIC, M, ERENTURK, S.: Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfus Apher Sci.*, 26(1), 29-34. (2002)
84. KOVACS, K., VELICH, N., HUSZAR, T., FENYVES, B., SUBA, Z., SZABO, G.: Experimental design. Histomorphometric and densitometric evaluation of the effects of Platelet-Rich Plasma on the remodelling of  $\beta$ -tricalciumphosphate in beagle dogs. *J Craniofac Surg*, 16(1), 150-154. (2005)
85. KOVACS, K., VELICH, N., HUSZAR, T., SZABO, G., SEMJEN, G., REICZIGEL, J., SUBA, Z.: Comparative study of  $\beta$ -tricalcium phosphate mixed with platelet-rich plasma versus  $\beta$ -tricalcium phosphate, a bone substitute material in dentistry. *Acta Veterinaria Hungarica*, 51(4), 475-484. (2003)
86. LACOSTE, E., MARTINEAU, I., GAGNON, G.: Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J. Periodontol.*, 74, 1498-1507. (2003)

87. LANDESBURG, R., BURKE, A., PINSKY, D., KATZ, R., VO, J., EISIG, S.B., LU, H.H.: Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide. J Oral Maxillofac Surg., 63(4), 529-35. (2005)
88. LANDESBURG, R., MOSES, M., KARPATKIN, M.: Risks of using platelet rich plasma gel. J Oral Maxillofac Surg., 56(9), 1116-1117. (1998)
89. LANDESBURG, R., ROY, M., GLICKMAN, R.S.: Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J Oral Maxillofac Surg., 58(3), 297-300. (2000)
90. LANG, N.P.: Focus on intrabony defects- conservative therapy, Periodontol. 2000, 22, 51-58. (2000)
91. LEKOVIC, V., CAMARGO, P.M., WEINLAENDER, M., VASILIC, N., KENNEY, E.B.: Comparison of Platelet-Rich Plasma, Bovine Porous Bone Mineral, and Guided Tissue Regeneration versus Platelet-Rich Plasma and Bovine Porous Bone Mineral in the Treatment of Intrabony Defects: A Reentry Study. J Periodontol, 73(2), 198-205. (2002)
92. LINDHE, J.: Textbook of Clinical Periodontology, 2<sup>nd</sup> Edition, Munksgaard, Copenhagen, (1989).
93. LÖE, H., SILNESS, J.: Periodontal disease in pregnancy:1-Prevalence and Severity. Acta. Odontol . Scand., 21, 533-551. (1963)



94. LOVELACE, T.B., MELLONIG, J.T., MEFFERT, R.M., JONES, A.A., NUMMIKOSKY, P.V., COCHRANE, D.L.: Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans, *J. Periodontol.*, 69, 1027-1035. (1998)
95. LOZADA, J.L., CAPLANIS, N., PROUSSAEFS, P., WILLARSEN, J., KAMMEYER, G.: Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I--Background and processing techniques. *J Oral Implantol.* , 27(1), 38-42. (2001)
96. LYNCH, S.E., COLVIN, R.B., ANTONIADES, H.N.: Growth factors in wound healing. *J Clin Invest.*, 84, 640-646. (1989)
97. LYNCH, S.E., NIXON, J.C., COLVIN, R.B., ANTONIADES, H.N.: Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84; 7696-7700 (1987).
98. MANCUSO, J.D., BENNION, J.W., HULL, M.J., WINTERHOLLER, B.W.: Platelet-rich plasma: A Preliminary report in routine impacted mandibular third molar surgery and the prevention of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 61, 40 (suppl). (2003)
99. MANOLAGAS, SC.: Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.*, 21(2), 115-37. (2000 )

100. MARTINEZ-GONZALES, J.M., SANCHEZ, J.C., LA FUENTE, J.C.G., TRAPERO, J.C., GOMEZ, G.C.E., LESTON, J.M.S.: Do ambulatory-use Platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Medicina Oral.*, 7, 375-90. (2002)
101. MARX, R.E., CARLSON, E.R., EICHSTAEDT, R.M., SCHIMMELE, S.R., STRAUSS, J.E., GEORGEFF, K.R.: Platelet-Rich Plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 85, 638-46. (1998)
102. MARX, R.E.: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implan Dent.*, 10, 225. (2001)
103. McCAULEY, K.L., SOMMERMAN, M.J.: Biologic Modifiers in Periodontal Regeneration; Advances in Periodontics, Part I. *Dental Clinics of North America*, 42(2), 361-38. (1998)
104. McMULLOCH, A.C.: Tony Melcher's Contributions to the Regeneration of the Periodontium. *Journal of Dental Research*, 78(7), 1292-1296. (1999)
105. MELLONIG, J. , BOWERS , G. , BAILEY , R. : Comparison of Bone Graft Materials . Part 2 . New Bone Formation with Autografts and Allografts. A Histologic Evaluation , *J. Periodontol.* , 52 , 297-302. (1981)
106. MELLONIG, J.: Decalcified Freze-Dried Bone Allografts as an Implant Material in Human Periodontal Defects . *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 4, 40-55. (1984)

107. MERTEN, H.A., WILTFANG, J., GROHMANN, U., HOENIG J.F.: Intraindividual comparative animal study of alpha- and beta-tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg.*, 12(1), 59-68. (2001)
108. MISCH, C.M.: Use of the mandibular ramus as a donor site for onlay bone grafting. *J Oral Implantol.* , 26(1), 42-9. (2000)
109. MOL, A.: Imaging Methods in Periodontology, *Periodontol* 2000, 34, 34-48 . (2004)
110. MONOV, G., FUERST, G., TEPPER, G., WATZAK, G., ZECHNER, W., WATZEK, G.: The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clin Oral Implants Res.*, 16(4), 461-5. (2005)
111. MOORE, W.R., GRAVES, S.E., BAIN, G.I.: Synthetic bone grafts. *ANZ J Surg.* 71(6), 354-61. (2001)
112. MUHLEMANN, H.R., SON, S.: Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta.* Oct;15(2):107-13, (1971)
113. NASR, H.F., AICHELMANN-REIDY, M.E., YUKNA, R.A.: Bone and bone substitutes. *Periodontology* 2000, 19, 74-86. (1999)
114. NEVINS, M., GIANNOBILE, W.V., McGUIRE, M.K., KAO, R.T., MELLONIG, J.T., HINRICHS, J.E., McALLISTER, B.S., MURPHY, K.S., McCLAIN, P.K., NEVINS,

M.L., PAQUETTE, D.W., HAN, T.J., REDDY, M.S., LAVIN, P.T., GENCO, R.J., LYNCH, S.E.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol.*, 76(12), 2205-15. (2005)

115. NOVAK, N., CARRANZA, F.: Classification of Diseases and Conditions affecting the Peridontium. Carranza , F. Glickman's Clinical Periodonotology , (Newman , M. , ed.), Ninth Edition, 507-512, W.B. Saunders Company, Philadelphia, (2002).
116. NYMAN, S., GOTTLow, J., LINDHE, J., KARRING, T., WENNSTROM, J.: New Attachment Formation by Guided Tissue Regeneration. *J. Perio. Res.*, 22, 252-254. (1987)
117. NYMAN, S., GOTTLow, J., LINDHE, J., KARRING, T.: The Regenerative Potential of Periodontal Ligament. *J. Clin. Periodontol.*, 9, 257-265. (1982)
118. NYMAN, S.: Bone Regeneration Using the Principle of Guided Tissue Regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 18, 494-498. (1991)
119. OCHSENBEIN, C.: Combined approach to the management of intrabony defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 15(4), 329-343. (1995)
120. OGINO, Y., AYUKAWA, Y., TSUKIYAMA, Y., KOYANO, K. : The effect of platelet-rich plasma on the cellular response of rat bone marrow cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 100(3), 302-7. (2005)

121. OREAMUNA, S., LEKOVIC, V., KENNEY, E.: Comparative Clinical Study of Porous Hydroxyapatite and Decalcified Freeze-Dried Bone in Human Periodontal Defects , J. Periodontol., 61, 399-404. (1990)
122. ORINGER, R.J., IACONO, V.J.: Periodontal Cosmetic Surgery. Journal of the International Academy of Periodontology, 3, 83-90. (1999)
123. ÖZMERİÇ , N. ,BAL , B. :Radyografinin Periodontolojideki Yeri ve Önemi , E. Ü. Diş Hek. Fak. Derg. , 15 , 52-58. (1994)
124. PAPANANAU, P., WENNSTRÖM, J., GRONDAHL, K.: A 10-Year Retrospective Study of Periodontal Disease Progression, J. Clin. Periodontol., 16, 403-411, (1989)
125. PAPANANAU, P., WENNSTRÖM, J., GRONDAHL, K.: Periodontal Status in Relation To Age and Tooth Type . A Cross-Sectional Radiographic Study, J. Clin. Periodontol., 15, 469-478. (1988)
126. PAPANANAU, P., WENNSTRÖM, J.: The Angular Bony Defects as Indicator of Further Alveolar Bone Loss, J. Clin. Periodontol., 18, 317-322. (1991)
127. PAPANANOU, P.N., TONETTI, M.S.: Diagnosis and Epidemiology of Periodontal Osseous Lesions, Periodontol. 2000, 22, 8-21. (2000)
128. PARK, J.B., MATSUURA, M., HAN, K.Y., NORDERYD, O., LIN, W.L., GENCO, R.J., CHOI, M.I.: Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle

dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. J Periodontol, 66, 462-477. (1995)

129. PEPELASSI, E.M., BISSADA, N.F., GREENWELL, H., FARAH, C.F.: Doxycycline tricalcium phosphate composite graft facilitates osseous healing in advanced periodontal furcation defects. J. Periodontol., 62, 106-115. (1991)

130. PETER, F.F.,JR: Ana Hatlarıyla Periodontoloji. (çeviren: Fisun Ünlü, Nurcan Gürses) Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir,(1997).

131. PITARU, S., MCMULLOCH, C.A.G., NARAYANAN, S.A.: Cellular Origins and Differentiation Control Mechanisms during Periodontal Development and Wound Healing. J. Perio. Res., 29, 81-94. (1994)

132. POLSON, M.A.: Periodontal Regeneration; Current Status and Directions. Quintessence Publishing Co, Inc., USA, (1994).

133. POSITION PAPER: The Potential Role of Growth and Differentiation Factors in Periodontal Regeneration. J. Periodontol., 67, 545-553. (1996)

134. POSITION PAPER: Treatment of Gingivitis and Periodontitis. J. Periodontol., 68, 1246-1253. (1997)

135. PREBER, H., LINDER, L., BERGSTROM, J.: Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. J. Clin. Periodontol., Dec, 22(12), 946-52. (1995)

136. PRYOR, M.E., POLIMENI, G., KOO, K.T., HARTMAN, M.J., GROSS, H., APRIL, M., SAFADI, F.F., WIKESJÖ, U.M.: Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J Clin Periodontol.*, 32(9), 966-72. (2005)
137. RABILAIS, M.L., Jr, YUKNA, R.A., MAYER, E.T.: Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. I. Initial six-month results. *J Periodontol.* Nov, 52(11), 680-9. (1981)
138. RAGHOEBAR, G.M., SCHORTINGHUIS, J., LIEM, R.S.B., RUBEN, J.L., VAN DER WAL, J.E., VISSINK, A.: Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res.*, 16, 349-356. (2005)
139. REYNOLDS, M., REIDY, M., MAYS, L. et al.: The efficacy of Bone Replacement Grafts in the Treatment of Periodontal Osseous Defects . A Systematic Review, *Ann. Periodontol.*, 8, 227-265. (2003)
140. RIPAMONTI, U., REDDI, A.H.: Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins (review article). *J. Perio. Res.*, 29, 225-235. (1994)
141. ROBIONY, M., POLINI, F., COSTA, F., POLITI, M.: Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: Preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg.*, 60, 630-635. (2002)

142. ROSEN, S.P.L, REYNOLDS, A.M., BOWERS, M.G.: The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol* 2000, 22, 88-103. (2000)
143. ROSENBERG, E., ROSE, L.F.: Biologic and Clinical Considerations for Autografts and Allografts in Periodontal Regeneration Therapy. *Advances in Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America*, 42(3), 467-490. (1998)
144. RUTHERFORD, R.B., RYAN, M.E., KENNEDY, J.E., TUCKER, M.M., CHARETTE, M.F.: Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. *J Clin Periodontol.* 1993 Aug;20(7):537-44.
145. SAFFAR, J.L., COLOMBIER, M.L., DETIENVILLE, R.: Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observations in humans. *J Periodontol.* , 61(4), 209-16. (1990)
146. SAMMARTINO, G., TIA, M., MARENZI, G., DI LAURO, A.E., D'AGOSTINO, E., CLAUDIO, P.P.: Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.*, 63(6):766-70. (2005)
147. San Francisco Center of Oral and Facial Surgery, U.S.A.  
<http://www.sfsurgerycenter.com/procedures/plateletrichplasma.html>
148. SANDALLI, P.: *Periodontoloji. Erişir Matbaası, İstanbul*, (1981).



149. SANZ, M., GIOVANNOLI, J.L.: Focus on Furcation Defects: Guided tissue Regeneration. *Periodontol* 2000, 169-189. (2000)
150. SCHLEGEL, K.A., DONATH, K., RUPPRECHT, S., FALK, S., ZIMMERMANN, R., FELSZEGHY, E., WILTFANG, J.: De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials*, 25(23), 5387-93. (2004)
151. SCHMID, C., KELLER, C., SCHAPFER, I., VELDMAN, C., ZAPF, J.: Calcium and insulin-like growth factor I stimulation of sodium-dependent phosphate transport and proliferation of cultured rat osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 245, 220-225. (1998)
152. SELVIG, K.A., KERSTEN, B.G., WIKESJÖ, U.M.E.: Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *J. Periodontol.*, 64, 730-733. (1993)
153. SHAHMIRI, S., SINGH, I.J., STAHL, S.S.: Clinical response to the HTR polymer implant in human intrabony lesions. *Int J Periodontol Res Dent.*, 12, 295-299. (1992)
154. SHAPOFF, C.A., BOWERS, G.M., LEVY, B., MELLONIG, J.T., YUKNA, R.A.: The effect of particle size on the osteogenic activity of composite grafts of allogeneic freeze-dried bone and autogenous marrow. *J. Periodontol.*, Nov, 51(11), 625-30. (1980)

155. SILNES, P., LÖE, H.: Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol. Scand.*, 22 , 121-135. (1964)
156. SODEK, J., MCKEE, M.D.: *Molecular and Cellular Biology of Alveolar Bone*, *Periodontol* 2000, 24, 99-126. (2000)
157. SONNLEITNER, D., HUEMER, P., SULLIVAN, D.Y.: A Simplified Technique for producing Platelet rich plasma and Platelet Concentrate for Intraoral Bone grafting Techniques: A technical Note. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15, 879-882. (2000)
158. STAVRAPOULOS, A., MARDAS, N., HERRERO, F., KARRING, T.: Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol.*, 31, 945-950. (2004)
159. STAVROPOULOS, A., KARRING, E.S., KOSTOPOULOS, L., KARRING, T.: Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30, 486-495. (2003)
160. STILES, C.D., CAPONE, G.T., SCHER, C.D., ANTONIADES, H.N., VAN DYKE, J.J., PLEDGER, W.J.: Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 76(3), 1279-1283. (1979)
161. SU, C.Y., CHIANG, C.C., LAI, W.F., LIN, K.W., BURNOUF, T.: Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor- $\beta$ 1 in platelet gels activated by single donor human thrombin. *Transfusion*, 44, 945. (2004)

162. TERMAAT, M., DE BOER, F., BAKKER, F. et al.: Current Concept Review Bone Morphogenetic Proteins , J Bone Joint Surg, 87-A(6), 1367-1378. (2005)
163. THORWARTH, M., RUPPRECHT, S., FALK, S., FELSZEGHY, E., WILTFANG, J., SCHLEGEL, K.A.: Expression of bone matrix proteins during de novo bone formation using a bovine collagen and platelet-rich plasma (prp)--an immunohistochemical analysis. Biomaterials., 26(15), 2575-84. (2005)
164. TOBACK, G.A., BRUNSVOLD, M.A., NUMMIKOSKY, P.V., MASTERS, L.B., MELLONIG, J.T., COCHRAN, D.L.: The accuracy of radiographic methods in assessing the outcome of periodontal regenerative therapy. J Periodontol, 70, 1479-1489. (1999)
165. TONETTI, M., PINI PRATO, G.P., WILLIAMS, R., CORTELLINI, P.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. III Diagnostic strategies to detect bone gain. J Periodontol, 64, 269-277 (1993)
166. TÖZÜM, T.F., DEMIRALP, B.: Platelet-rich Plasma: A Promising Innovation in Dentistry. J Can. Dent Assoc., Vol.69, No.10, 1-9. (2003)
167. TROMBELLI, L.: Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? Periodontol 2000, 37, 88-105. (2005)
168. TSAY, R.C., VO, J., BURKE, A., EISIG, S.B., LU, H.H., LANDESBERG, R.: Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. J Oral Maxillofac Surg., 63(4), 521-8. (2005)

169. TURGUT, E., KANSU, H.: Flep Operasyonunu Takiben Standardize Edilen Paralel Teknikle Alınan Seri Radyografilerin Mikrodensitometrik Analizleriyle Kemik Rejenerasyonunun Takibi , H.Ü. Diş Hek. Fak. Derg., 1 , 48-57. (1977)
170. TURGUT, E.: Paralel Film Çekme Methodu , H.Ü. Diş Hek. Fak. Derg., 1 , 207-212. (1977)
171. TZIAFAS, D., ALVANOU, A., PAPADIMITRIOU, S., GASIC, J., KOMNENOU, A.: Effects of recombinant basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-II and transforming growth factor-beta 1 on dog dental pulp cells in vivo. Arch Oral Biol., Jun, 43(6), 431-44. (1998)
172. VAN WINKELHOFF, A.J., BOSCH-TIJHOF, C.J., WINKEL, E.G., VAN DER REIJDEN, W.A.: Smoking affects the subgingival microflora in peridontitis. J Periodontol., May, 72(5), 666-71. (2001)
173. VELICH, N., NEMETH, Z., HRABAK, K., SUBA, Z., SZABO, G.: Repair of Bony Defect with Combination Biomaterials. J Craniofac Surg., 15(1):11-15. (2004)
174. VIRCHENKO, O., ASPENBERG, P.: How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. Acta Orthop., Oct, 77(5), 806-12. (2006)
175. VROTSOS, J.A., PARASHIS, A.O., THEOFANATOS, G.D., SMULOW, J.B.: Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. J. Clin. Periodontol., 26, 44-48. (1999)

176. WAN, D.C., LONGAKER, M.T.: Re: WOODSELL-MAY, J.E., RIDDERMAN, D.N., SWIFT, M.J., HIGGINS, J.: Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 16(5), 757-759. (2005)
177. WANG, H.L., MACNEIL R.L.: Guided Tissue Regeneration. Absorbable Barriers. *Advances In Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America*, 42(3), 505-522. (1998)
178. WANG, H.L., PAPPERT, T.D., CASTELLI, W.A., CHIEGO, D.J. Jr., SHYR, Y., SMITH, B.A.: The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: an autoradiographic study on dogs. *J. Periodontol.*, May, 65(5), 429-36. (1994)
179. WEIBRICH, G., KLEIS, W.K.G., HAFNER, G., HITZLER, W.E., WAGNER, W.: Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma. Prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Impl Res.*, 14, 357-362. (2003)
180. WEIBRICH, G., KLEIS, W.K.G., HAFNER, G., HITZLER, W.E.: Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Cranio-Maxillofacial Surg.*, 30, 97-102. (2002)
181. WEIBRICH, G., KLEIS, W.K.G.: Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparations of platelet-rich plasma. *Clin Oral Impl Res.*, 13, 437-443. (2002)

182. WHITMAN, D.H., BERRY, R.L., GREEN, D.M.: Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.*, Nov, 55(11), 1294-9. (1997)
183. WIKESJÖ, M.E.U., NILVEUSI E.R., SELVIG, A.K.: Significance of Early Healing Events on Periodontal Repair: A Review. *J. Periodontol.*, 63, 158-165. (1992)
184. WILTFANG, J., KLOSS, F.R., KESSLER, P., NKENKE, E., SCHULTZE-MOSGAU, S., ZIMMERMANN, R., SCHLEGEL, K.A.: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res.*, 15(2), 187-93. (2004)
185. WILTFANG, J., SCHLEGEL, K.A., SCHULTZE-MOSGAU, S., NKENKE, E., ZIMMERMANN, R., KESSLER, P.: Sinus floor augmentation with  $\beta$ -tricalciumphosphate ( $\beta$ -TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res.*, 14(2), 213. (2003)
186. WOLF, B., von BETHLENFAVLY, E., HASSFELD, S. STAEHLE, H.J., EICKHOLZ, P.: Reliability of assessing interproximal bone loss by digital radiography: intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 28, 869-878. (2001)
187. WOLFF, F.L., MULLALLY, B.: New clinical materials and techniques in guided tissue regeneration. *International Dental Journal*, 50, 235-244. (2000)

188. YAZAWA, M., OGATA, H., KIMURA, A., NAKAJIMA, T., MORI, T., WATANABE, N.:  
Basic studies on the bone formation ability by platelet rich plasma in rabbits. J  
Craniofac Surg., 15(3), 439-46. (2004)
189. YUKNA, R.A., MAYER, E.T., AMOS, S.M.: 5-year evaluation of durapatite ceramic  
alloplastic implants in periodontal osseous defects. J Periodontol, 60, 544-551.  
(1989)
190. ZANER, D.J., YUKNA, R.A.: Particle size of periodontal bone grafting materials, J.  
Periodontol, 55, 406-408. (1984)
191. ZERBO, I.R., ZIJDERVELD, S.A., de BOER, A., BRONCKERS, A.L., de LANGE,  
G., BRUGGENKATE, C.M., BURGER, E.H.: Histomorphometry of human sinus  
floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study.  
Clin Oral Implants Res. 15(6), 724-32. (2004)
192. ZYBUTZ, M., RAPOPORT, D., LAURELL, L., PERSSON, G.: Comparisons of  
clinical and radiographic measurements of interproximal vertical defects before and  
1 year after surgical treatments. J. Clin. Periodontol., 27, 179-186. (2000)

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Aydın'da doğdum. İlköğrenimimi Aydın Cumhuriyet İlkokulu (Aydın), orta ve lise öğrenimimi Aydın Adnan Menderes Anadolu Lisesi'nde (Aydın) tamamladım. 1994 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 1999 yılında mezun oldum. 2000 yılında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimime başladım. 2003-2005 yılları arasında Okayama Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Sağlığı Anabilim Dalı'nda konuk araştırmacı olarak görev aldım. 2005 yılında G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.'na Araştırma Görevlisi olarak atandım.