

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KEMİKİÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE  
TROMBOSİTTEN ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ PLAZMANIN  
SENTETİK KEMİK GREFT MATERYALİ İLE BERABER  
KULLANIMININ KLİNİK OLARAK İNCELENMESİ

Dt. Becen DEMİR

Periodontoloji Programı  
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Dilek Şengün

ANKARA  
2005

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarındaki bilimsel katkı ve yönlendirmelerinden dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilek Şengün'e,  
Bilgi ve tecrübelerini aktararak pek çok şeyi öğrenmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Feriha Çağlayan ve Sayın Prof. Dr. Gürhan Çağlayan'a,  
Tez çalışmama ve periodontoloji eğitimime olan katkılarının yanı sıra hayata dair öğrettiklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Kenan Eratalay'a,  
Tez protokolümün hazırlanmasındaki yardımlarından ve projesinin bir kısmında çalışmama izin vermesinden dolayı Sayın Doç. Dr. Atilla Berberoğlu'na  
Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleşmesinde yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Hematoloji Ünitesi Başkanı Sayın Prof. Dr. Osman İlhami Özcebe'ye, Koagülasyon Hemostaz Laboratuvarı Medikal Teknisyeni Sayın Şerafettin Kirazlı'ya, CBC laboratuvarı teknisyeni Sayın Ali Birinci'ye,  
Çalışmamın istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Ergun Karaağaoğlu'na,  
Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için Periodontoloji A.B.D öğretim üyelerine,  
Yoğun tez çalışmalarını süresince göstermiş oldukları anlayış ve destekten ötürü Periodontoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri ve tüm personeline,  
Bu projeyi destekleyerek gerekli maddi olanağı sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi'ne en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma, 98 01 201 003 proje numarası ile HÜBAB tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

**Demir,B.,Kemikiçi defektlerin tedavisinde trombositten zenginleştirilmiş plazmanın sentetik kemik greft materyali ile beraber kullanımının klinik olarak incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2005.** Kemikiçi periodontal defektlerin rejeneratif tedavisinde etkili olan ‘platelet derived growth factor’ ve ‘transforming growth factor  $\beta$ ’, otojen kaynaklı olarak hazırlanan ‘platelet rich plasma’ ile elde edilebilmektedir. Literatürde, kemikiçi defekt tedavisinde, platelet rich plasma (PRP) ile farklı kemik greftlerinin kombine kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, insan kemikiçi defektlerinde bioaktif cam kemik greftini PRP ile beraber ve tek başına kullanarak etkisini değerlendirmektir. Yirmidokuz kemikiçi defekt PRP/greft kombinasyonu (n:15) ya da sadece greft (n:14) ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta ve cerrahiden 9 ay sonra, plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), cep derinliği (CD), dişeti çekilmesi (DEÇ), klinik ataçman düzeyi (KAD), mine-sement sınırı ile defekt dibi arası mesafe (MSS-DDi), mine-sement sınırı ile defekt tepesi arası mesafe (MSS-DT) ve kemikiçi defekt derinliği (KDDe) elde edildi. Grup içi ve gruplar arası başlangıç ve postoperatif 9. ayda kaydedilen klinik parametreler arasındaki farklar eşleştirilmemiş t testi kullanılarak test edildi. Postoperatif 9. ayda her iki grupta da Pİ, Gİ, Kİ, CD, KAD, MSS-DDi ve KDDe parametrelerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Sonuçlar CD, KAD, MSS-DDi ve KDDe parametrelerindeki azalmalarda her iki tedavi yönteminin de başarılı olduğunu göstermektedir. Cep derinliği azalması PRP/greft grubunda  $3,60\pm 1,96$  mm ve greft grubunda  $3,29\pm 1,68$  mm olarak kaydedilmiştir. Klinik ataçman kazancı PRP/greft grubunda  $3,13\pm 1,77$  mm, greft grubunda  $2,86\pm 1,56$  mm olarak kaydedilmiştir. Kemikiçi defekt derinliği test ve kontrol gruplarında sırasıyla  $3,47\pm 0,53$  mm ve  $3,36\pm 0,55$  mm azalmıştır. Test ve kontrol grubunun tedavi protokolleri arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları hem PRP/greft kombinasyonunun hem de sadece bioaktif cam kemik greftinin, periodontitis hastalarındaki kemikiçi defektlerin rejeneratif tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Kemik greftine ek olarak PRP kullanımı cep derinliği, klinik ataçman kazancı ve defekt dolumu parametrelerinde ek bir yarar sağlamamıştır.

Anahtar kelimeler: Rejeneratif tedavi, PRP, kemik greftleri, kemikiçi defekt

Destekleyen Kurumlar: HÜBAB 98 01 201 003

## ABSTRACT

**Demir,B., Clinical evaluation of platelet rich plasma and a synthetic bone graft material in the treatment of intrabony defects, Hacettepe University Health Sciences Institute PhD Thesis in Periodontology, Ankara, 2005.** Autologous platelet rich plasma (PRP), a novel approach to obtain autologous polypeptide growth factors, especially platelet derived growth factor and transforming growth factor  $\beta$  has been shown to be effective in the regenerative treatment of intrabony periodontal defects. There are limited numbers of studies in the periodontal literature focused on the using of PRP combined with different types of bone substitutes in intrabony defects. The purpose of this study was to evaluate the effect of bioactive glass graft material (BGGM) with and without PRP on clinical healing of intrabony defects in humans. Twenty nine intrabony defects were randomly treated with either PRP/BGGM (n:15) or BGGM (n:14) alone. At baseline and 9 months after surgery, plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), gingival recession (GR), clinical attachment level (CAL), the distance between cemento-enamel junction and base of the defect (ESJ-BD), the distance between cemento-enamel junction and crest of the defect (ESJ-CD) and intrabony defect depth (IDD) were obtained. The differences of clinical parameters within and between the two groups at baseline and 9 months postoperatively were tested using unpaired t test. Significant reductions of PI, GI, BOP, PD, CAL, ESJ-BD and IDD were observed at nine months postoperatively in both groups. The results showed that both treatment modalities were effective in reduction of PD, CAL, ESJ-BD and IDD as compared to baseline values. Pocket depth reduction was  $3,60\pm 1,96$  mm in the PRP/BGGM group and  $3,29\pm 1,68$  mm in BGGM group. Clinical attachment gain was  $3,13\pm 1,77$  mm in the PRP/BGGM and  $2,86\pm 1,56$  mm in BGGM group. IDD was reduced  $3,47\pm 0,53$  mm and  $3,36\pm 0,55$  mm in the test and control groups, respectively. None of the differences between two treatment modalities were statistically significant. The results of this study suggest that both PRP/BGGM combination and BGGM alone are effective in the regenerative treatment of intrabony defects in patients with severe periodontitis. The results also showed that using PRP with BGGM has no additional benefit in the reduction of pocket depth, clinical attachment gain and defect fill.

Keywords: Regenerative treatment, PRP, bone substitutes, intrabony defect

Supported by: HÜBAB 98 01 201 003

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	6
2.1. Periodontitis	6
2.2. Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması	7
2.3. Kemik Defektlerinin Tedavisi	10
2.3.1. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rezektif Yöntem	11
2.3.2. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Kemik Greftleri	12
2.3.3. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rejeneratif Yöntem	18
2.4. Büyüme Faktörleri	22
2.4.1. Platelet Derived Growth Factor	24
2.4.2. Transforming Growth Factor- $\beta$	25
2.4.3. Insulin-like Growth Factor	25
2.5. Platelet Rich Plasma	27
BİREYLER ve YÖNTEM	33
3.1. Klinik Çalışmalar	33
3.1.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	33
3.1.2. Hastaların Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi	35
3.2. PRP'nin Hazırlanması	36
3.3. Operasyon Yöntemi	41
3.4. İstatistiksel Çalışmalar	46

BULGULAR	48
4.1. Verilerin Değerlendirilmesi	48
4.2. Klinik İndeks ve Ölçümlerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	49
4.3. Açık Ölçümlerin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi	51
TARTIŞMA	59
SONUÇ ve ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	76

## SİMGELER ve KISALTMALAR

CD	Cep Derinliği
DEÇ	Dişeti Çekilmesi
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EGF	Epithelial Growth Factor
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
<i>g</i>	Merkezkaç Kuvveti
Gi	Gingival İndeks
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL-1	İnterlökin 1
Kİ	Kanama İndeksi
KDDe	Kemik içi Defekt Derinliği
KAD	Klinik Ataçman Düzeyi
KGF	Keratynocyte Growth Factor
MSS-DDi	Mine Sement Sınırı–Defekt Dibi
MSS-DT	Mine Sement Sınırı–Defekt Tepesi
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
Pİ	Plak İndeksi
PRP	Platelet Rich Plasma
rpm	Round Per Minute
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Kemik defektlerinin sınıflandırılması.	8
4.1. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması	53
4.2. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının Kİ değerlerinin karşılaştırılması	53
4.3. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	54
4.4. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması	54
4.5. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kİ değerlerinin karşılaştırılması	55
4.6. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	55
4.7. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması	56
4.8. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kİ değerlerinin karşılaştırılması	56
4.9. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	57
4.10. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması	57



4.11. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının Kİ değerlerinin karşılaştırılması	58
4.12. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	58

## TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kemik greftlerinin sınıflandırılması	14
2.2. Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri	24
2.3. Literatürdeki PRP çalışmalarının karşılaştırılması	30
4.1. Tedavi öncesi test ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	49
4.2. Test grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması	50
4.3. Kontrol grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması	51
4.4. Tedavi sonrası test ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	52

## GİRİŞ

Periodontal hastalıklar periodonsiyumu oluşturan yapıları etkileyerek alveol kemiğinde farklı şekillerde yıkıma yol açarlar. Sık görülen yıkım şekillerinden bir tanesi kemikiçi defekt oluşumudur. Kemikiçi defektler, kemiğin içinde konumlanan, bir, iki ya da üç tarafı kemik duvarıyla çevrili periodontal defektlerdir. Kemikiçi defektlerin tedavisinde rezektif kemik cerrahisi (Carnevale ve Kaldahl, 2000), yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) (Cortellini ve Tonetti, 2000), kemik greftleri (Rosen ve ark., 2000) ve bu tedavilerin kombinasyonu kullanılmaktadır.

Kemik greftlerine ilgi, kemikiçi ya da furka problemlerinin tedavisinde, defekti çevreleyen sağlam kemiğin radikal biçimde uzaklaştırılması yerine defektin doldurulması fikrinin önem kazanmasıyla başlamıştır (Nasr ve ark.,1999).

Kemik greftleri temel olarak 4 grupta toplanabilir: Otogreftler, allogreftler, xenogreftler ve alloplastlar. Otogreftler periodontal uygulamalarda ilk kullanılan greftlerdir (Nasr ve ark.,1999). Otojen greftler değişmemiş mezenşimal hücreleri kemik hücrelerini oluşturmaları için stimüle ederler ve aynı zamanda yeni kemiğin gelişimi için iskelet işlevi görürler. Bununla beraber, birden fazla cerrahi bölgeye ihtiyaç duyulması, yeteri kadar madde elde edilememesi, postoperatif ağrı, hasta rahatsızlığı, operasyon süresi ve maliyeti azaltmak için klinisyenler alternatif greft materyallerine yönelmiştir. Bunlar insanlardan elde edilen allogreftler, hayvan kaynaklı xenogreftler ve alloplastlardır (Ruhaimi, 2001). Alloplastlar herhangi bir canlı doku ile ilgisi olmayan, sentetik olarak üretilen greft materyalleridir. Bioseramikler, bioaktif camlar ve polimerler alloplastların alt gruplarını oluştururlar (Nasr ve ark.,1999).

Bioaktif camlar,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  ve  $\text{P}_2\text{O}_5$ 'ten oluşurlar. Karbonatlı hidroksiapatit yüzey tabakası oluşturarak kemiğe bağlanırlar. In vivo ortamda vücut sıvılarıyla temas ettiklerinde, bioaktif cam, silika jel ve kalsiyum fosfattan zengin tabaka olmak üzere çift tabakayla kaplanır. Kalsiyum fosfattan zengin tabaka, osteoblastların mineralize ekstrasellüler matriks

oluşturmak için kullandıkları proteinleri yoğunlaştırır. Bu bioaktif özelliklerin osteogenezi yönlendirdiği, arttırdığı ve bu sayede kemik oluşumunu hızlandırdığı kabul edilmektedir (Schepers ve Ducheyne, 1997).

Partiküllü bioaktif camların 3 formu bulunmaktadır. Bunlar Unigraft, BioGran ve Perioglass'tır. Materyallerin kimyasal kompozisyonları birbirine benzer fakat partikül büyüklükleri ve üretim aşamalarında farklılıklar vardır. Perioglass 90-710 µ arasında değişen boyutuyla en geniş partikül aralığına sahiptir. BioGran 300-350 µm ve Unigraft 200-400 µ olmak üzere daha dar boyut aralığındadır. Genel olarak, geniş partikül aralığına sahip greft materyalleri defekti daha sıkı olarak doldururlar. Boyut aralığı birbirine daha yakın olan materyallerde, partiküller arasında daha fazla boşluk kalır. Bu boşluklar hücresel ve damarsal yapının greft içine girmesini kolaylaştırır (Wang ve Yang, 2001).

Furusawa ve Mizunuma (1997) BioGran'ı sinüs lift operasyonunda kullanmışlar ve işlemde 7 ay sonra kemik oluşumunu radyograf, tomografi, histolojik teknikler, element dağılım analizi ve biokimyasal analizle incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları, bioaktif camın, sinüs operasyonlarında greft materyali olarak kullanılabilmesini, kemik gelişimini sağladığını ve yeni oluşan kemiğin biomekanik özelliklerinin mevcut kemik dokusuna çok benzediğini göstermiştir.

Allan ve ark. (2001) Bioglass kullanarak yaptıkları çalışmada, bu materyalin supragingival ve subgingival bazı bakteriler üzerinde antibakteriyel etkileri olduğunu ve bu etkinin periodontal uygulamalardaki olası bakteri kontaminasyonunu azaltabileceğini göstermişlerdir.

Ruhaimi (2001), yaptığı çalışmada, 6 farklı osteoindüktif greft materyalinin osteojenik potansiyelini tavşan tibiasında oluşturduğu defektlerde incelemiştir. Çalışmanın sonuçları bioaktif camın (BioGran) sığır kaynaklı hidroksiapatitten sonra en iyi ikinci greft materyali olduğunu göstermiştir.

Wang ve Yang (2001), Unigraft'i periodontal defektlerin tedavisinde kullanmışlar ve sonuçları diğer bioaktif cam materyalleri ile yapılan literatür bilgileriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları, periodontal defektlerin

tedavisinde bioaktif cam kullanımının, cep derinliğinde ve ataçman seviyesinde belirgin iyileşme sağladığını göstermiştir.

Kemik defektlerinin tedavisinde kullanılan bütün bu materyal ve tekniklere rağmen, sonucun önceden tahmini şimdilik imkansızdır. Sement, periodontal ligament, kemik ve dişetini içeren doku kompleksinin rejenerasyonu gerçekleştiğinde, ancak o zaman başarılı bir periodontal rejenerasyondan söz edebiliriz. Bu birimlerden herhangi birisinin dahi rejenerasyonu; hücreler, lokal ve sistemik olarak hareket eden büyüme faktörleri, hormonlar ve ekstrasellüler matriksin, bir düzen içerisinde etkileşimini gerektiren kompleks bir olaydır. Bu nedenle araştırmacılar standart, güvenilir ve sonucun önceden tahmin edilebildiği bir tedavi protokolü oluşturmak için oldukça zor bir yolu kat etmeye çalışmaktadırlar. Son yıllarda bu çalışmaların bir kısmı biyolojik düzenleyiciler üzerine yoğunlaşmıştır. Biyolojik düzenleyiciler, dokuların rejenerasyonunda kullanılan, yara iyileşmesi ile ilgili birimleri stimüle etmek, yönlendirmek ya da düzenlemek için konak dokusunu değiştirme potansiyeline sahip protein veya faktörlerdir. Bu biyolojik düzenleyiciler içerisinde son yıllarda üzerinde en çok durulanlar büyüme faktörü olarak da isimlendirebileceğimiz '*growth faktörler*'dir. Büyüme faktörleri sistemik ya da lokal olarak etki gösterebilirler. Hücrelerin göçü, bölgeye ataçmanı, çoğalması, farklılaşması ve matriks sentezi üzerine etki ederek görevlerini yerine getirirler (McCauley ve Somerman, 1998).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor, PDGF) ilk tanımlanan büyüme faktörlerinden biridir. İlk olarak trombositlerden izole edilmiştir, yara iyileşmesini stimüle eder ve düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkisi olduğu gösterilmiştir (Ganong, 1989)

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) kemik ve diğer mezenşimal kaynaklı hücrelere olan etkisi nedeniyle geniş çapta araştırmalara konu olmuş bir diğer büyüme faktörüdür. TGF- $\beta$  da PDGF gibi ilk olarak trombositlerden izole edilmiş, daha sonraları kemikte büyük miktarlarda ve inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir (McCauley ve Somerman, 1998).

PDGF ve TGF- $\beta$  trombositlerin alfa granüllerinde yoğun olarak bulunmaktadır (Aukhil, 2000). Bu iki growth faktörü otojen olarak elde etmek

için en uygun yöntem trombositten zengin plazma (Platelet Rich Plasma-PRP) hazırlanmasıdır.

Platelet rich plasma (PRP) defekte uygulandığında bu büyüme faktörlerinin de ortama salındığı ileri sürülmüştür (Marx, 1998). Büyüme faktörlerini bu şekilde kullanmanın amacı, iyileşme yeteneği olan az sayıdaki kök hücrenin sayısını hızlı bir şekilde ve mümkün olduğu kadar çok artırmak ve yaranın iyileşmesi süresince aktivite göstermelerini sağlamaktır.

Marx ve ark. (1998) insanlarda geniş mandibular defektlerde PRP'yi otogreftle kombine olarak kullanmışlar ve postoperatif 6 aylık sürede histomorfometrik analizle etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak PRP'nin, sadece otogreft uygulanan bölgeye kıyasla, kemik maturasyonunu 1,62 - 2,16 kat arttırdığı saptanmıştır.

de Obarrio ve ark. (2000) yayınladıkları vaka raporu serisinde, kemikiçi defektlerde PRP/demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftini kombine kullanmışlardır. İki yıl takipli ve reentry yapılan çalışmanın sonunda, önemli derecede klinik ataçman kazancı ve defekt dolumu elde edildiği ifade edilmiştir.

Lekovic ve ark. (2002) PRP/hayvan kaynaklı kemik grefti/YDR kombinasyonunu, PRP/kemik grefti kombinasyonu ile karşılaştırmışlar ve YDR'nin PRP/kemik grefti kombinasyonuna ek bir yarar sağlamadığını göstermişlerdir. Bulguları insan kemikiçi defekt tedavisinde PRP/kemik grefti kullanımının etkili sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Camargo ve ark. (2002) insan kemikiçi defektlerinde PRP/hayvan kaynaklı kemik grefti/YDR kombinasyonunu sadece YDR ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları PRP ve greft ikilisinin, YDR'nin rejeneratif etkisini anlamlı derecede arttırdığını göstermektedir. Lekovic ve Camargo'nun aynı üçlü kombinasyonu farklı tedavi seçenekleriyle kullandıkları bu iki çalışma, elde edilen ataçman kazancında asıl etkinin PRP ve kemik greftinin beraber kullanılmasından kaynaklandığını göstermektedir. Ancak insanlarda PRP ile yapılan çalışmaların sayısı son derecede sınırlıdır. PRP ile beraber farklı taşıyıcılar kullanılarak oluşturulan farklı kombinasyonların klinik ve histolojik

sonuçlarının değerlendirildiği daha fazla insan ve hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamız;

1. PRP/Unigraft (Bioaktif cam greft) kombinasyonunu insan kemikiçi defektlerine uygulayarak sonuçları klinik olarak değerlendirmek,
2. PRP/Unigraft grubuna ait sonuçları, sadece greft uygulanan grubun sonuçlarıyla kıyaslamak üzere planlanmış ve PRP'nin etkinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodontitis

Periodonsiyum dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan ve diş destekleyen yapıdır. Dişeti, ana fonksiyonu alttaki yapıları korumak olan kısmı oluştururken, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği dişin çeneye tutunmasından sorumludur (Newman, 2002) Alveol kemiğinin yüksekliği ve yoğunluğu; lokal ve sistemik faktörler tarafından düzenlenen, kemik yapımı ve yıkımı arasında bir denge ile idame ettirilir. Yıkımın yapımdan fazla olduğu durumlarda kemik yüksekliği, yoğunluğu ya da her ikisinde birden azalma görülür (Carranza, 2002).

Ağızda bulunan bazı mikroorganizmalar ya da mikroorganizma grupları periodontal ligament ve alveol kemiğinin ilerleyen yıkımıyla karakterize, dişin destek dokularının iltihabi bir hastalığı olarak tanımlanan periodontitise neden olurlar. Konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucunda görülen periodontal hastalıklar sıklıkla cep oluşumuna, alveol kemiğinin yoğunluk ve yüksekliğinin azalmasına sebep olurlar (Novak, 2002).

Periodontal hastalıkta kemik yıkımının en yaygın sebebi, iltihabın dişetinden, destekleyici periodontal dokulara ilerlemesidir. Bu ilerleme sonucu meydana gelen kemik yıkımının şekli bazı anatomik faktörlerden etkilenir. Bu faktörler:

- Dişler arasındaki kemiğin (interdental septa) kalınlığı ve genişliği
- Fasial ve lingual yüzlerdeki alveol kemiğinin kalınlığı
- Fenestrasyon ve/veya dehisens varlığı
- Dişlerin dizilimi
- Kök ve gövde anatomisi
- Alveol kemiği içinde kökün pozisyonu
- Diğer kök yüzeyi ile olan yakınlık

olarak sayılabilir (Carranza, 2002)

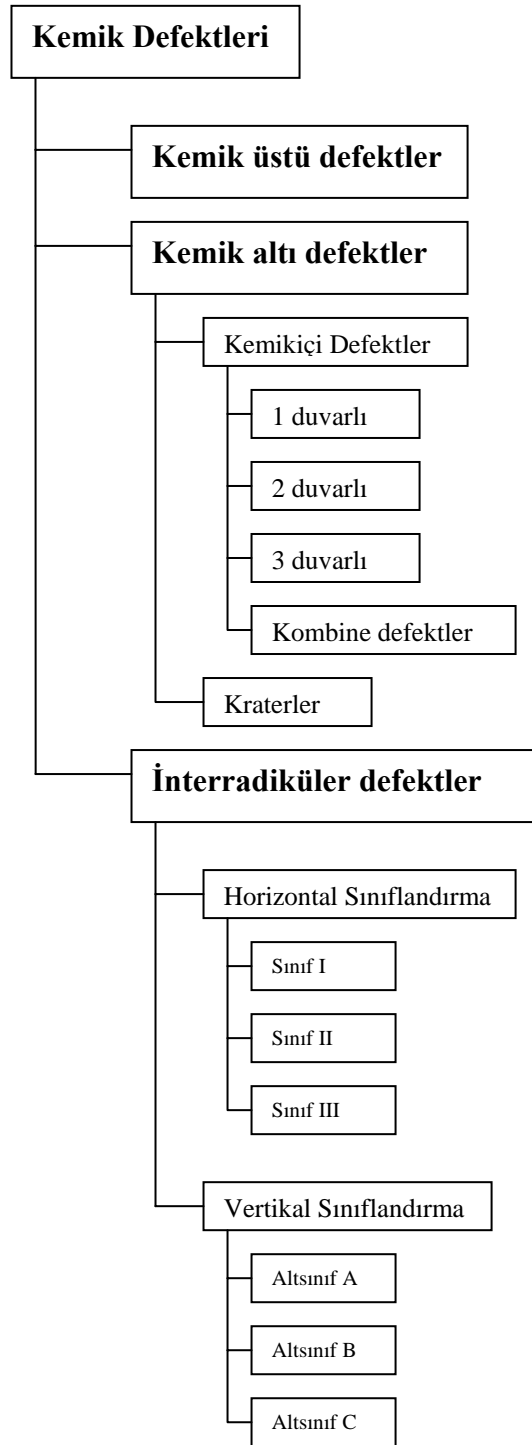


Carranza'nın (2002) Page ve Schroeder'den bildirdiğine göre, bakteriyel plağın kemik kaybına yol açtığı mesafe 1,5 - 2,5 mm arasında değişmektedir. Bundan daha uzak mesafelerde plak ve mikrobiyal ürünlerin kemik üzerinde yıkıcı etkisi bulunmamaktadır. Daha dar mesafelerde kemik horizontal şekilde yıkım eğilimi gösterdiğinden, kemikiçi defekt oluşabilmesi için 2,5 mm'den daha geniş interproksimal alan gereklidir.

## 2.2. Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması

Papapanou ve Tonetti (2000)'nin belirttiğine göre Goldman ve Cohen kemik defektlerini 3 ana başlık altında sınıflandırmıştır: Kemik üstü defektler, kemik altı defektler ve interradiküler defektler (furka defektleri) (Şekil 2.1.). Kemik üstü defektler cep tabanının alveoler kemik seviyesinin üzerinde olduğu defektlerdir. Cep tabanının kemik seviyesinin altında olduğu kemik altı defektler ise ikiye ayrılırlar. Kemikiçi defektler ve kraterler. Kemikiçi defektlerde, defektin kemik altında kalan kısmının bir dişle ilişkisi varken krater şeklindeki defektlerde komşu iki dişin kökleri, ortak olarak, benzer şekilde etkilenmiştir. Defekt sınıflandırmasında son grubu interradiküler defektler oluşturur. Bu defektler de kendi aralarında horizontal ve vertikal yıkım miktarlarına göre ikiye ayrılır. Horizontal yıkımın sınıflandırılmasında sınıf I furkasyonda minimal fakat fark edilebilir kemik kaybını, sınıf II tüm furkasyonu içermeyen, sınıf I'den fazla, değişen derecede kemik kaybını, sınıf III ise kemik rezorpsiyonunun tüm furkasyonu içerdiği tipte kemik kaybını tanımlar (Glossary of Periodontal Terms, 2001). Vertikal sınıflandırmada altsınıf A 3 mm ve daha az vertikal kemik kaybını, altsınıf B 4-6 mm vertikal kemik kaybını ve altsınıf C 7 mm ve daha fazla vertikal kemik kaybını tanımlar (Tarnow, 1984)

Kemikiçi defektler kalan kemik duvar sayısına, defektin genişliğine ve diş etrafındaki topografik yayılımlarına göre sınıflandırılırlar. Duvar sayıları defektleri bir, iki ve üç duvarlı kemik defekti olarak sınıflandırmaya yetse de kemikiçi defektlerde sıklıkla karmaşık bir anatomi gözlenmektedir (Goldman ve Cohen, 1973)

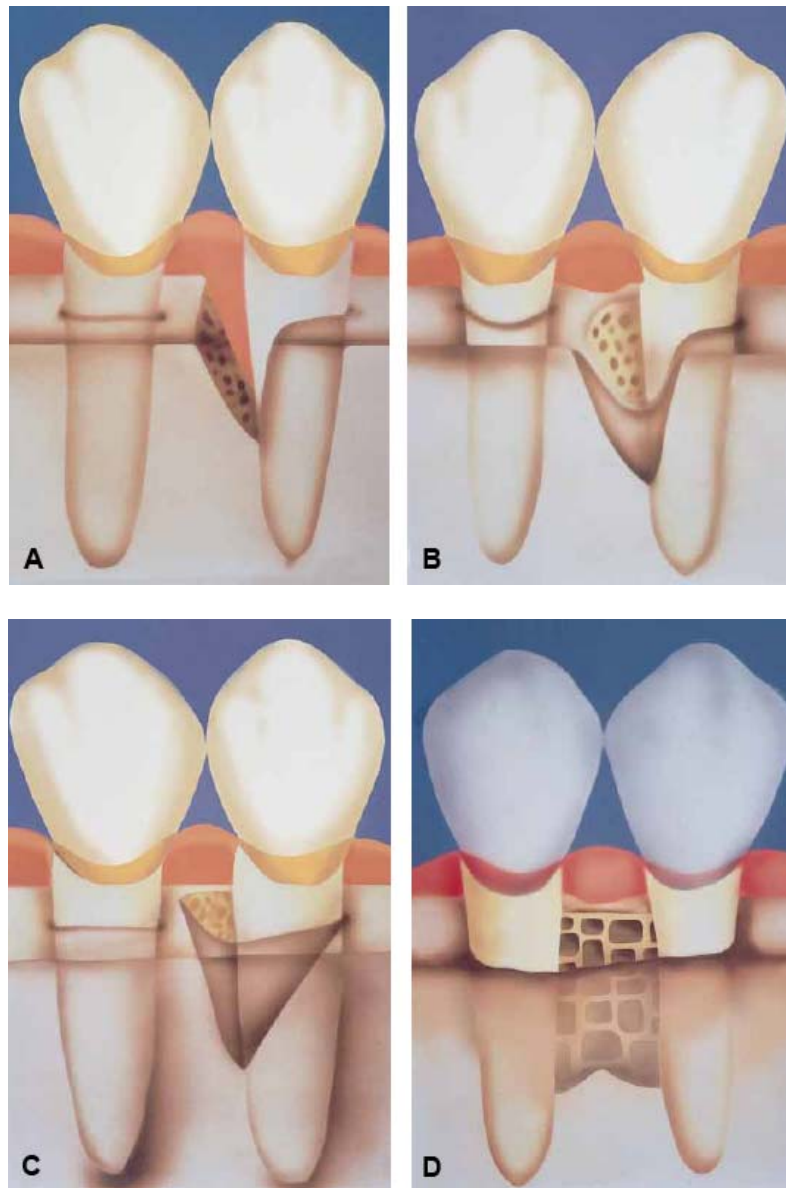


Şekil 2.1. Kemik defektlerinin sınıflandırılması. Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.

Bir duvarlı defektlerin bazıları hemisepta olarak da adlandırılırlar. Defekt tek bir kemik duvarı tarafından çevrenirken, fasial ve palatal/lingual tarafta defekti çevreleyen kemik duvarı bulunmaz (Resim 2.1.A).

İki duvarlı kemik defektlerinde hemiseptal defektten farklı olarak bukkal veya palatal/lingual kısımda da kemik duvarı mevcuttur. Defekt iki kemik duvarı tarafından çevrilir (Resim 2.1.B).

Üç duvarlı kemik defektlerinde ise defektin bir duvarını diş oluştururken, defektin etrafı tamamen kemik ile çevrilidir (Resim 2.1.C).



Resim 2.1. Kemik defektlerinin sınıflandırılması. Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.

Dişler arasındaki mesafe kısa olduğunda ya da aynı interproksimal alana bakan her iki kökü de ilgilendiren bir kemik yıkımı olduğunda, interproksimal kemik tamamen yıkılacağından kemikiçi defekt oluşumundan söz etmek mümkün olmayacaktır. Bu tip defektler interproksimal krater olarak adlandırılırlar (Resim 2.1.D).

Periodontal kemik lezyonlarının varlığının ve morfolojisinin tanısı büyük bir klinik zorluk yaratmaktadır. Tanı, temel olarak, klinik ataçman seviyesinin belirlenmesi ve bu bilginin radyolojik olarak var olan bilgi ile kombine edilmesine dayanmaktadır. Kemik defektinin şeklinin tam olarak belirlenmesi ancak flep kaldırıldıktan sonra gerçekleşir. Bununla beraber flep kaldırılmadan önce defektin şeklinin mümkün olduğu kadar belirlenmesi doğru tedavi planının yapılabilmesi bakımından önemlidir.

### **2.3. Kemik Defektlerinin Tedavisi**

Periodontal tedavinin en önemli bölümünü kişisel plak kontrolünün yeterli derecede yapılması, supragingival ve subgingival sert ve yumuşak eklentilerin profesyonel olarak uzaklaştırılması oluşturmaktadır. Oral hijyen uygulamaları ve supragingival plak kontrolü sığ ceplere sahip gingivitis tedavisinde oldukça başarılı iken, daha ileri periodontal lezyonlar sadece bu tedavi uygulandığında çok az fayda görürler. Subgingival eklentileri de olan derinleşmiş cepler genellikle profesyonel girişime ihtiyaç duyarlar (Lang, 2000).

Kornman ve Robertson'a (2000) göre orta dereceden ileri dereceye kadar olan periodontitis tedavisi, kemik lezyonlarının başarılı biçimde tedavi edilebilmesine bağlıdır. Başarılı klinik sonuç elde edebilmek için iki nokta önemlidir:

1. Kök yüzeyindeki bakteriyel eklentilerin etkin biçimde uzaklaştırılabilmesi için uygun fizyolojik yapının sağlanabilmesi
2. Gerekli ağız hijyeninin sağlanması

Bu iki durum temelde dıştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi, subgingival küretaj, gingivektomi, flep operasyonu ve rezektif kemik cerrahisi

teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Daha sonra geliştirilen, membran ve greft materyallerinin de kullanılmasını içeren yeni cerrahi teknikler, yumuşak ve sert doku rejenerasyonunda farklı seçenekler sağlamış ve bu şekilde bazı bölgelerdeki cepler rezektif tekniklere gerek kalmadan tedavi edilmiştir (Tonetti, 1996; Blumenthal ve Alves, 2000; Lekovic, 2001).

### **2.3.1. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rezektif Yöntem**

Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin tanımlamasına göre, kemik cerrahisi, dişlerin kemik desteğinin modifikasyonunu içeren periodontal cerrahidir. Osteoplasti, dişi destekleyen kemiği uzaklaştırmadan, daha fizyolojik bir forma ulaşmak için alveolar prosesin tekrar şekillendirilmesidir. Ostektomi ise marjinal ve intra-alveolar kemikte periodontitisin neden olduğu defektleri azaltmak ya da düzeltmek amacıyla yapılır ve dişi destekleyen kemiğin uzaklaştırılmasını içerir (Glossary of Periodontal Terms, 2001).

Osteoplasti, bukkal ve lingual kemikteki çıkıntıları ya da torusları, sığ lingual ya da bukkal kemikiçi defektler, kalın interproksimal alanlar gibi, destekleyen kemiğin uzaklaştırılmasının gerekli olmadığı durumların tedavisinde kullanılır. Ostektomi ise sığdan (1-2 mm) orta dereceye (3-4 mm) kadar olan kemikiçi ve hemiseptal defektlerin tedavisinde ve kemik topografisindeki bozuklukları düzeltmede kullanılır. Modifiye Widman flep ya da apikale pozisyone fleple beraber osteoplasti yapılmasının amacı sütür sırasında doku adaptasyonu ve yerleştirilmesinin sağlanmasıdır. Apikale pozisyone flep ya da inceltirilmiş palatal fleple beraber uygulanan ostektominin amacı ise kemikiçi cebin eliminasyonudur.

Rezektif kemik cerrahisi, dişler etrafında 'pozitif yapılı normal kemiği' sağlamak amacıyla osteoplasti ve ostektominin kombine kullanılmasıdır. Pozitif yapılı normal kemik, interdental kemik yüzeyinin, kök yüzeyindeki fasial ve lingual kemik yüzeylerinden daha koronalde olmasını tanımlar. Rezektif kemik cerrahisinin amacı minimal sondlama derinliklerine ulaşmak, optimal ağız bakımının sağlanabileceği dişeti doku morfolojisini oluşturmak

ve bunların sonucunda periodontal sağlığı devam ettirebilmektir. Bu amaçla kullanılacak olan teknik, defekti oluşturan duvarları uzaklaştırmak ve dişetini daha apikale pozisyonlandırmaktır.

Rezektif kemik cerrahisinin uygulanması son derece dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Elde edilmek istenen sonuçlara ulaşmak için uzaklaştırılacak olan kemiğin miktarı ve yeri son derece önemlidir. Gerektiğinden fazla miktarda kemiğin uzaklaştırılması veya inceltilmesi ek periodontal sorunlara yol açabilir. Ayrıca cerrahinin estetik açıdan sorun yaratmaması ve dişin mobilitesini arttırmamasına da dikkat etmek gerekir. Tüm bu tanımlamalar, uygulanan cerrahi teknik ve klinik tecrübe dikkate alındığında, sadece  $\leq 3$ mm derinliğe sahip kemikiçi ya da hemisepta defektlerinin rezektif kemik cerrahisi işlemleri için uygun olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Elde edilecek sonuçlar düşünöldüğünde daha derin defektlerde rejeneratif tekniklerin kullanılması önerilmektedir (Carnevale ve Kaldahl, 2000).

Periodontal tedavi, sadece iltihabın kontrolünü değil aynı zamanda cep derinliğinin azalmasını ve bununla ilişkili olan kemik defektlerinin düzeltilmesini de içerir. Orta dereceden ileri dereceye kadar olan kemik defektlerinde, ilgili diş ve komşu dişlerin kemik desteğini tehlikeye atmadan rezektif tedavi yapmak sıklıkla mümkün değildir. Uygun vakalarda, kayıp kemik ve ataçmanın rejenerasyonunun sağlanması dişin desteğini ve prognozunu olumlu yönde etkileyecektir. Kemik greftlerinin kullanımı bu noktada devreye girmektedir (Nasr ve ark.,1999).

### **2.3.2. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Kemik Greftleri**

Kemik greftleri (Tablo 2.1), periodontal kemik defektlerinin tedavisinde uzun yıllardan beri kullanıla gelen en yaygın yöntemdir. Periodontal destek dokuların restorasyonuna ihtiyaç duyulan tüm durumlarda kemik greftleri kullanım alanı bulmaktadır. İdeal kemik greft materyalinin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Toksik olmamalı
- Antijenik özellik taşımamalı
- Enfeksiyona dayanıklı olmalı
- Kök rezorpsiyonu ya da ankiyoza neden olmamalı
- Yapısal olarak güçlü ve dayanıklı olmalı
- Kolay uygulanabilmeli
- Hızlı ve yeterli miktarda elde edilebilmeli
- Minimal cerrahi işlemle kullanılabilmesi
- Yeni ataçmanı tetiklemeli (Rosenberg ve Rose, 1998)

Rejenerasyon açısından bakıldığında ise ideal kemik greft materyalinin osteogenez, sementogenez ve kök üzerinde daha koronal seviyede ataçman yapacak, fonksiyonel olarak düzenlenmiş periodontal ligamenti tetiklemesi beklenir (Aichelmann-Reidy ve Yukna, 1998). Osteogenez, osteoblastlar tarafından mineralize kemiğin yapılmasıdır ve sadece otojen kemik kullanılarak elde edilebilir. Osteogenezin olabilmesi için hücrenel elementlerin ya da progenitör hücrelerin greft içinde mevcut olması gerekmektedir (Nasr ve ark.,1999).

Otojen kemik iki yoldan elde edilebilir. Bunlardan birincisi intraoral kaynaklıyken diğeri ekstraoral kaynaklıdır. Mandibulanın uç kısmı, gövdesi ya da ramus bölgesinden blok halinde intraoral kemik almak mümkündür. Büyük blok greftler periodontal cerrahiden çok implant öncesi augmentasyon amacıyla kullanılmaktadır. Daha küçük hacimde grefte ihtiyaç olduğunda, maksiller tüber bölgesi, zygoma, ağızda mevcut toruslar, kret düzeltmesi sırasında elde edilen kemik parçaları, çekim soketleri, implant hazırlığı sırasında ortaya çıkan kemiklerin toplanması ile elde edilen kemik parçaları kullanılabilir (Misch ve Misch, 1999a).

Çenelerdeki defektlerde kullanılan greftlerin intraoral kaynaklı olması, aynı embriyolojik kökenden geldikleri için avantajlıdır. Tek operasyon bölgesi olması, cerrahi ve anestezi zamanlarını azaltmaktadır. İntraoral kaynaklı kemik greftleri çabuk iyileşirler ve iyileşirken minimal derecede rezorbe olup yoğun yapılarını korurlar (Misch ve Misch, 1999a).

Tablo 2.1. Kemik greftlerinin sınıflandırılması. Nasr (1999)'dan alınmıştır.

<p><b>İnsan kaynaklı kemik greftleri</b></p> <p><i>Otojen greftler (Otogreftler)</i></p> <p>Ekstraoral İntraoral</p> <p><i>Allojenik greftler (Allogreftler)</i></p> <p>Taze dondurulmuş kemik Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti Deminerale edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti</p> <p><b>İnsan kaynaklı olmayan kemik greftleri</b></p> <p><i>Xenojenik greftler (Xenogreftler)</i></p> <p>Sığır kaynaklı hidroksiapatit Mercan kalsiyum karbonat</p> <p><i>Alloplastik greftler (Alloplastlar)</i></p> <p>Polimerler Bioseramikler Trikalsiyum fosfat Hidroksiapatit dense, non-pöröz, rezorbe olmayan pöröz, rezorbe olmayan (xenogreft) düşük ısıda elde edilmiş rezorbe olabilen hidroksiapatit Bioaktif camlar</p>
--

Ekstraoral kaynaklı kemik greftleri daha çok oral-maksillofasial defektlerin tedavisi ile ileri derecede rezorbe olmuş maksilla ve mandibulada uygulanacak implant tedavisi öncesinde kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih



edilen ekstraoral kemik kaynakları iliak kret, tibia ve kraniyumdur. Daha az sıklıkla olmak üzere, kaburgalar ve fibula da hekimler tarafından tercih edilebilmektedir (Misch ve ark., 1999b).

Greft içinde kemik yapabilme potansiyeline sahip hücreler bulunduğundan, intraoral kaynaklı otojen kemik greftlerinin kullanımı periodontistler tarafından sıklıkla tercih edilse de kemik alınabilecek bölgelerin sınırlı olması, ek bir cerrahi işleme gereksinim duyulması ve greft alınırken potansiyel implant sahalarının ortadan kaldırılması ihtimali otojen kemik kullanımının dezavantajlarını oluşturur (Froum ve ark., 1998).

Hücreseleleman içermedikleri için, otojen kemik dışındaki kemik greftleri için iddia edilebilecek en iyi özellik osteoindüktif olmalarıdır. Osteoindüksiyon, iyileşen yarada bulunan ve kemik dokusu oluşturabilecek progenitör hücrelerin fenotipik değişimini stimüle etme temeline dayanmaktadır. Demineralize edilmiş, dondurulmuş-kurutulmuş insan kemiği ve 'Bone Morphogenetic Protein'ler bu grubu oluşturur (Nasr ve ark.,1999).

İnsanlar arasındaki kemik transplantasyonları 120 yıldan fazla süredir uygulanmaktadır. Tomford'un Mac Ewen'dan bildirdiğine göre rapor edilen ilk insan kaynaklı kemik transplantasyonu, osteomyeliti olan genç bir erkek hastanın tedavisi amacıyla 1881 yılında yapılmıştır. Bu uygulamayı takip eden yüz yıl boyunca allogreft kullanımının önündeki en büyük engelin transplante edilecek kemik miktarının azlığı olduğu rapor edilmiştir. Mevcut kemik greft ihtiyacının karşılanması ve bu konudaki tekniklerin geliştirilmesi Dr. George Hyatt'ın kuruluşunda görev aldığı Doku Bankası tarafından üstlenilmiştir. Ordunun ihtiyacını karşılamak amacıyla kurulan Doku Bankası'nda, kadavralardan elde edilen kemikleri kullanılacak hale getiren uygun sistemlerin geliştirilmesinin yanı sıra, elde edilen greftlerin uzun süre saklanabilmesi için, dondurulup kurutulması tekniği geliştirilmiştir (Tomford, 2000).

Allogreftler spongioz, kortikal ya da bunların kombinasyonu halinde bulunabilirler. Uzun süredir pazarda bulunmalarına rağmen hastalık bulaşma riski, immün reaksiyona neden olma ihtimali, maliyetleri ile dini ve finansal

nedenlerden dolayı dünya çapında yaygın olmamaları kullanım alanlarını kısıtlamaktadır (Parikh, 2002).

Periodontal defektlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmalarına rağmen bazı hastalar demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik kullanımına -bu greftler kadavralardan elde edildiklerinden- izin vermemektedir (Ong ve ark., 1998). Ayrıca demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik greftlerinin üretimi sırasında takip edilen prosedürler farklı markalarda farklı osteoindüktif kapasiteler gözlenmesine yol açmaktadır (Schwartz, 1996).

Otojen ve allojen kemik greftlerinin dezavantajları sentetik kemik greftlerinin yaygın olarak kullanımını gündeme getirmiştir. Bu gruba dahil kemik greftleri osteokondüktif özellik gösterir. Bu tip materyaller *inert* doldurma malzemeleridir ve kemikle bütünleşirler. Kemiğin üzerlerine ve içlerine doğru birikmesine izin verecek bir iskelet oluştururlar. Klinik sondlama derinliklerinde ve ataçman seviyelerinde anlamlı gelişmeler sağlamalarına rağmen histolojik olarak sınırlı rejenerasyon sağlamışlardır (Nasr ve ark.,1999). Sentetik kemik greftlerinin allogreftlere karşı olan bir diğer avantajı ise bu greftlerde hastalık bulaştırma riskinin bulunmamasıdır (Lovelace, 1998).

Bioaktif camlar alloplastik kemik greftlerinin alt gruplarından.  $SiO_2$ ,  $CaO$ ,  $Na_2O$  ve  $P_2O_5$  bioaktif camların içeriğini oluşturur. Greft partiküllerinin *in vivo* ortamda çevre dokularla ilişkiye girdikten sonra bir dizi iyon alış verişi gerçekleştirildiği ve bunun sonucunda greft partiküllerinin içinde oluşan boşluklarda kemik oluşumunu stimüle edecek bir ortam meydana geldiği düşünülmektedir. Bu ortam içine yerleşen ve osteoblasta dönüşme kapasitesine sahip osteoprogenitör hücreler, kemik gelişiminin komşu kemik duvarından uzakta meydana gelmesini sağlamaktadır. Bu sayede defekt içindeki birçok noktadan kemik gelişimi aynı anda başlar. Bu etki osteostimülator etki olarak adlandırılmıştır (Schepers ve Ducheyne, 1997).

Zamet ve ark. (1997) insan kemikiçi defektlerinde bioaktif cam kemik greftini flep operasyonu ile karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda her iki

tedavi biçimini de başarılı bulmuş, bununla beraber greft uygulanan grupta daha yüksek derecede kemik dolumu gözlediklerini belirtmişlerdir.

Ong ve ark. 1998 yılında yayınladıkları çalışmada bioaktif camların insan dokuları tarafından iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir.

Froum ve ark. (1998) insan periodontal defektlerinde bioaktif cam ile flep operasyonunu karşılaştırmış ve bioaktif camların, cep derinliği azalması, defekt dolumu ve klinik ataçman kazancı parametrelerinde iyileşme sonucunu olumlu olarak etkilediklerini belirtmişlerdir. Hastalara ilk cerrahiden 12 ay sonra yapılan reentry operasyonu sonucunda greft uygulanan grupta cep derinliği 4.26 mm azalırken kontrol grubunda azalma 3.44 mm'dir. Klinik ataçman kazancı incelendiğinde test grubunda 2.96 mm kazanca karşılık kontrol grubunda 1.54 mm'lik bir kazanç söz konusudur. Defekt dolumu test grubunda 3.28 mm iken kontrol grubunda 1.45 mm dolum gözlenmiştir. Tüm parametrelerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Lovelace ve ark. (1998) bioaktif cam kemik greftini insan periodontal defektlerinde kullanmış ve materyalin etkinliğini dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti ile karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçları, kemikiçi periodontal defektlerin tedavisinde bioaktif cam veya insan kaynaklı greft kullanmanın benzer sert ve yumuşak doku değişikliğine yol açtığını göstermiştir. Bu çalışmaya göre bioaktif cam, insan kaynaklı greftle aynı sonuçları oluşturma potansiyeline sahiptir.

Anderegg ve ark. (1999) sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde bioaktif cam ile flep operasyonunu karşılaştırmış ve greftlenen furkasyon defektlerinde sondlama derinliğinde anlamlı azalma kaydetmişlerdir.

Kemikiçi defektlerde, kemik grefti kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, başarılı klinik sonuçlara ulaşmak için şu noktalara dikkat edilmesi gerektiğini göstermiştir (Yukna, 1994):

1. Tüm etyolojik faktörlerin uzaklaştırılması
2. Dişlerin gerekli durumlarda stabilizasyonu
3. Sonuçta elde edilmek istenen primer kapanmayı sağlayacak flep dizaynı
4. Defekt ve flep içerisindeki granülasyon dokularının temizlenmesi

5. Kök yüzeyinin hazırlanması
6. Kanayan kemik yüzeyinin elde edilmesi
7. Greft yerleştirilmeden atılan sütür yardımıyla olası greft yer değiştirmesinin engellenmesi
8. Greftin uygun şekilde kondensasyonu
9. Greft materyalinin etrafındaki kemik seviyesine kadar doldurulması
10. Uygun, primer doku kapanışının elde edilmesi
11. Pat uygulanması
12. Antibiyotik uygulanması
13. Cerrahi sonrası uygun bakım

Dikkat edilmesi gerekli noktalar olarak belirlenen bu başlıkların hepsi yapılan çalışmalar ve klinik gözlemlerin birer sonucudur. Klinisyenler kendi tecrübelerine göre bu maddelere yenilerini ekleyebilirler. Burada önemli olan nokta yapılacak tedaviden sonra elde edilecek olan sonucun tahmininin mümkün olduğunca artırılmasıdır. Rejeneratif çalışmaların verileri başarılı olsa da henüz her vakada hangi sonucun elde edilebileceği bilinmemektedir. Rejeneratif yöntemlerdeki sınırları aşmak ve başarıyı öngörülebilir biçimde artırmak için öncelikle yara iyileşmesinin anlaşılması, bu süreçte rol alan hücre ve moleküllerin görevlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

### **2.3.3. Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rejeneratif Yöntem**

Amerikan Periodontoloji Akademisi, rejenerasyonu, kaybedilmiş ya da yaralanmış dokuda yapı ve fonksiyonu restore etmek amacıyla, kayıp veya yaralı kısmın yeniden üretilmesi, yeniden yapılanması olarak tanımlamıştır. Periodontal rejenerasyon ise sement, periodontal ligament ve alveol kemiğini içeren, dişi destekleyen yapıların rejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır (Garrett, 1996).

Melcher'in, 1976 yılında yayınladığı ve periodontal dokuların tamir potansiyeli ile ilgili bilgiler verdiği makalede, periodontal cerrahi sonrasında kök yüzeyinde çoğalan hücrelerin, oluşacak ataçmanın doğasını belirlediği

belirtmiştir. Rejenerasyon çalışmalarına öncü olan bu makalede temel olarak iki noktanın üzerinde durulmuştur:

- Yara iyileşme bölgesini dişeti bağ dokusu hücrelerinin doldurması halinde kemik yüksekliğinde bir artış ya da periodontal ligament oluşmayacaktır. Bunun nedeni dişeti hücrelerinde herhangi bir osteojenik potansiyelin bulunmamasıdır.
- Yara bölgesine kemik ya da ilik içeren greftler yerleştirmek, dişetini bölgeden uzaklaştıracak ve dişeti hücrelerinin yara bölgesinde çoğalmak için kat etmesi gereken mesafeyi arttıracaktır. Bu zaman aralığında osteojenik potansiyeli olan hücreler yara bölgesinde çoğalabilirler.

Caton ve ark. (1980) maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada flep, flep/otojen kemik, flep/ $\beta$  trikalsiyum fosfat kemik grefti ve periyodik kök düzeltmesi/yumuşak doku küretajı tedavi modellerinin bağ dokusu ataçman seviyesi üzerine etkilerini histolojik olarak incelemişler ve tüm gruplardaki iyileşmenin uzun epitelyal ataçmanla olduğunu belirtmişlerdir.

Nyman ve ark. (1982a) periodontal ligamentin rejeneratif potansiyelini belirlemek için maymunlarda yaptıkları çalışmada yara bölgesinde periodontal ligament hücrelerinin çoğalmasına izin vermiş ve sonuçta, orijinal sement ve periodontal ligamenti cerrahi olarak uzaklaştırılmış kök yüzeyi üzerinde yeni sement ve yeni bağ dokusu ataçmanının oluşabileceğini göstermişlerdir.

İnsanda rejeneratif yöntem kullanılarak periodontal bir defektin tedavisi ilk defa Nyman ve ark. (1982b) tarafından yapılmıştır. Alt anterior bölgede 2 milimetre kemikiçi defekti bulunan bir erişkin periodontitis hastasında tam kalınlık flep kaldırılıp, alveol kemiğinin tepesine denk gelen seviyede kök yüzeyine bir çentik işaretlenmiş ve millipore filtre defekti de kapatacak şekilde mine sement sınırına kadar uzatılarak yerleştirilmiştir. Üç ay sonra diş ve defektle ilişkili çevre dokular blok halinde çıkarılıp histolojik olarak incelenmiş ve işaretlenen noktadan 5 mm koronale kadar yeni sement ile içine gömülmüş lifler gözlenmiştir. Defekt içinde kemik dolumu olmuş fakat kemik seviyesinde bir artış bulunamamıştır. Bu vaka, önceden periodontitis bulgusu

olan hastalıklı kök yüzeyine yeni ataçman olabileceğini ve yeni bağ dokusu ataçmanının alveol kemiğinin koronale doğru rejenere olmasından bağımsız oluştuğunu göstermektedir.

Bowers ve ark. 1989 yılında yaptıkları bir dizi çalışmada insanlarda oluşan yeni ataçmanı incelemişlerdir. Bu çalışmalar histolojik sonuçlar verdiği için oldukça önem taşımaktadır. Üç kısımdan oluşan çalışmada, kemikiçi defektlerin rejenerasyonu '*submerged*' (ağız ortamıyla ilişkisi kesilmiş) olan ve olmayan ortamlarda greft materyalleri ile birlikte ve greft materyalleri olmadan incelenmiştir. Çalışmaların sonuçları, yeni ataçman elde edilebilmesi için epitelin etkin biçimde uzaklaştırılması gerektiğini, demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik kullanıldığında anlamlı derecede daha fazla yeni ataçman ile yeni kemik oluşumu olduğunu ve greftlenmeyen bölgelerde alveol kemik yüksekliğinde azalma olabileceğini göstermiştir (Bowers ve ark., 1989a, 1989b, 1989c)

Bariyer membranla yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun, epitel ve dişeti bağ dokusu hücrelerinin kök yüzeyindeki pıhtı içine göç etmesini engellemede başarılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Magnusson, 1985; Aukhil, 1986; Salama, 1994) Bu teknikte, YDR yapılmak istenen bölge üzerine fiziksel bir bariyer (membran) yerleştirilir. Bariyer, kemik defekti ve kök üzerinde bir boşluk yaratacak biçimde şekillendirilir. Bu sayede, membran altındaki boşlukta periodontal ligament ve kemik hücreleri pıhtıya doğru göç eder ve rejenerasyon potansiyellerini ortaya koyarlar. Bu yöntemde sement, periodontal ligament ve alveolar kemiğin, fonksiyonel bir bütünlük içinde oluşması beklenmektedir (Cortellini ve Tonetti, 2000)

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunu kemikiçi defekt tedavisinde kullanmanın amacı, periodontal hastalıktan ileri derecede etkilenmiş dişlerdeki desteği arttırmaktır. Bu amacın klinik kısmını ise dişlerin fonksiyon ve prognozunun geliştirilmesi oluşturmaktadır. Cortellini ve Tonetti'ye göre hastaların bu tedaviden elde edecekleri en büyük yarar, çiğneme fonksiyonunda iyileşme ve estetik görünümde minimum kayıp olacaktır. Ayrıca kemikiçi defektlerin rejeneratif tedavisi, fonksiyonel diş desteğinde artış, cep derinliğinde azalma ve minimal dişeti çekilmesi sağlar.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu çalışmalarında, 1993 yılında Cortellini, Pini-Prato ve Tonetti tarafından yayınlanan bir dizi makale bir dönüm noktasını oluşturmuştur. Yirmiüç hastada toplam 40 kemikiçi defektin rejeneratif yöntemle tedavi edildiği ve reentry sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda, tedaviden bir yıl sonra 4.1 mm ataçman kazancı ve 5.9 mm cep derinliği azalması elde edildiği (Cortellini, 1993a), 4.3 mm kemik rejenerasyonu olduğu ve histolojik incelemede 4.6 mm yeni sement ve içine gömülmüş kollajen liflerinin bulunduğu gösterilmiştir (Cortellini, 1993b). Aynı çalışmanın devamında Tonetti ve ark. (1993) membran altındaki defektin derinliğinin ve genişliğinin rejenere olan dokunun miktarını etkilediğini belirtmiştir.

Cortellini ve ark. 1994 yılında yayınladıkları çalışmalarında, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tedavileri sonucunda elde edilen kazançların uzun dönem başarısını değerlendirmiş ve sonuçta derin kemikiçi defektlerde elde edilen kazançların en az 4 yıl boyunca idame edilebileceğini ve düzenli destekleyici periodontal tedavi ile elde edilen ataçman kazancının stabilitesi arasında ciddi bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bu veriler beraber değerlendirildiğinde, kemikiçi defektlerde rejeneratif yöntemler kullanılarak yapılan tedaviler sonucunda anlamlı kazançlar elde edilebileceği ve bu kazancın korunması için uygun idame programının uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Rejeneratif tedavilerin sonuçlarının klinik yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi sondlama ve kemik seviyesinin belirlenmesi ile yapılır. Sondlama, cep derinliği ve klinik ataçman seviyesini belirlerken, kemik seviyesini belirlemek için reentry cerrahileri, anestezi altında kemiğin sondlanarak topografyasının belirlenmesi ve radyograflardan faydalanılır. Rejeneratif işlemler sonucunda elde edilen yapının tam olarak ne türde bir ataçman olduğu ise ancak histolojik değerlendirme ile belirlenebilir. Bununla beraber, insanlardan biyopsi materyalinin elde edilmesinin etik olarak zor olması, bu konudaki çalışma sonuçlarının çoğunun histolojik kanıt olmaksızın sunulmasını zorunlu kılmaktadır.

## 2.4. Büyüme Faktörleri

Periodontal dokular epitel, yumuşak ve sert (mineralize) bağ dokusunun bir araya gelerek birleşim oluşturmasıyla meydana gelen ve vücutta tek olan dentogingival birleşimi içerir. Bu birleşim karmaşık bir yapıdadır ve bütünlüğü alttaki kemik ve periodontal ligamentin korunması için kritik bir önem taşır. Periodontal hastalıklarla ilişkili kronik iltihapta bu birleşimin yapısı bozulur. Kronik periodontal hastalığın yıkıcı etkisini kontrol etmeye ve kayıp dokuları rejenere etmeye çalışan girişimler, dentogingival birleşimin yeniden oluşturulmasını gerektirmektedir. Klasik periodontal tedavi, cerrahi olsun veya olmasın, genellikle iltihaplı dentogingival birleşimde çalışmayı gerektirir ve ek yaralanmalara neden olur. Tüm bu nedenlerden dolayı, periodontal tedavi yaklaşımlarının sonucu, yara iyileşmesi ile ilişkili hücresel ve moleküler olaylarla yakından ilişkilidir. Periodontal yaraların iyileşmesindeki hücresel ve moleküler olayların çoğu, vücudun diğer bölgelerindeki yaralanmalara benzerlik gösterir. Diğer dokularla periodontal dokuların arasındaki fark, periodontal yaralarda iyileşmenin, epitel ve bağ dokusu ile mineralize doku arasında olmasıdır (Aukhil, 2000).

Cerrahi ya da periodontal tedaviler sırasında kan damarlarının zedelenmesi, kanın damar dışına çıkmasına neden olur. Kanın pıhtılaşması ve trombositlerin çökmesi sonucunda meydana gelen fibrinden zengin tıkaç, kesilmiş damarlardan daha fazla kan akmasını engeller (Aukhil, 2000). Pıhtı aynı zamanda sitokinler ve büyüme faktörleri için bir depo görevi görür. Aktive olan trombositler granül içeriklerini boşalttıkça bu sitokin ve büyüme faktörleri ortama salınır. Erken dönemde bu büyüme faktörleri yara iyileşme sürecini başlatır. Bu sayede iltihabi hücreler yara bölgesine toplanır ve dokuya özgü yara iyileşme cevabı gelişir (Martin, 1997).

Pıhtı içindeki sinyal moleküller, nötrofil ve monositlerin yara bölgesine gelmesini sağlarlar. Nötrofiller, yarayı, yabancı cisimler, doku artıkları ve bakterilerden temizlerler. Komşu fibroblast ve keratinositleri aktive eden proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak da görev yapan nötrofillerin sayısı takip eden bir kaç gün içinde azalır ve sonunda makrofajlar ya da fibroblastlar



tarafından fagosite edilirler. Bu aşamada, periferik kan monositleri yara bölgesinde artmaya devam etmektedir ve aktivasyonla makrofaj haline d6nmektedir. Fibrin, pıhtıdaki fibronektin aracılığıyla, monosit ve fibroblastların toplanması için geçici matriksi oluşturur. Makrofajlar yaradaki bakteriyel, hücresel veya matriks kaynaklı artıkları fagosite etmeye devam ederler. Bütün bu olaylar bir düzen içinde meydana gelirken, makrofajlar, yara ortamındaki büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezlenmesi ve salgılanması görevini yerine getirmeye devam ederler. Böylece degranüle olan trombosit ve nötrofillerin başlattığı ve yaranın tamirini yönlendiren sinyaller, makrofajlar tarafından devam ettirilmiş olur (Cromack ve ark. 1990; Aukhil, 2000).

Büyüme faktörleri (polipeptid büyüme faktörleri) hücrelerin proliferasyonu, kemotaksisi, farklılaşması ve matriks sentezi gibi doku tamirindeki anahtar hücresel olayları, spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak düzenleyen bir sınıf doğal biyolojik mediatöre verilen isimdir (Position Paper, 1996). Büyüme faktörlerinin çoğu ekstrasellüler matrikste depolanır. Matriks yıkılmasında ortama salınan bu mediatörler doku remodelasyonu ve rejenerasyon sırasında farklı etkilere sahip karmaşık bir sinyal ağının bir parçası olarak görev yaparlar (Schliephake, 2002).

Yaralanmış organın tamirinde tedavi amaçlı büyüme faktörlerinin uygulanması, fetal ya da postnatal büyüme sırasında bu organ ya da vücut kısmını oluşturan gelişimsel süreci indüklemek yoluyla dokunun rejenerasyonunu sağlamak amacıyla yapılmaktadır (Schliephake, 2002). Büyüme faktörleri, hücrelerin büyüme ve fonksiyonlarını kontrol etmek amacıyla sistemik ya da lokal etki gösterebilirler. Kendilerini üreten hücrelerin de etkilenmesini sağlayan otokrin yolla etkilerini gösterebilecekleri gibi, daha sıklıkla, üretildikleri hücre tipinden farklı bir hücre tipini etkileyecek parakrin yolla etki gösterirler. Büyüme faktörleri aynı zamanda hücrelerin fenotipik durumlarını da kontrol ederler. Böylelikle, mezenşimal hücreler gibi öncül hücreler, osteoblast gibi tam olgunlaşmış fonksiyonel hücrelere değişirler (McCauley ve Somerman, 1998).

Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri, hangi kaynaklardan salgılandıkları ve potansiyel etkileri Tablo 2.2.'de görülmektedir.

Tablo 2.2. Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri. Aukhil (2000)'den alınmıştır.

<b>Büyüme Faktörü</b>	<b>Kaynak</b>	<b>Etkisi</b>
FGF 1,2 ve 4	Makrofaj, Endotelial hücreler	Fibroblast proliferasyonu ve damarlanma
TGF- $\alpha$	Makrofaj, Keratinosit	Reepitelizasyon
TGF- $\beta$ 1 ve $\beta$ 2	Trombosit, Makrofaj	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; ekstrasellüler matriks sentezi; proteaz inhibitörlerinin salgılanması
EGF	Trombosit	Reepitelizasyon
PDGF(AA, AB, BB)	Trombosit, Makrofaj Keratinosit	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; fibroblast proliferasyonu ve matriks sentezi
KGF	Deri fibroblastları	Keratinosit proliferasyonu
IGF	Plazma, Trombosit	Endotel ve fibroblast proliferasyonu
VEGF	Keratinosit, Makrofaj	Damarlanma
IL-1 $\alpha$ ve $\beta$	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme
TNF $\alpha$	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme

Literatür incelendiğinde PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor) ve IGF (Insulin-Like Growth Factor)'ün periodontal rejenerasyonu indüklemek amacıyla sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (Lynch ve ark.,1991a,1991b; Rutherford ve ark., 1992).

#### **2.4.1. Platelet Derived Growth Factor**

Schliephake'nin (2002) Cochran ve Rydziel'den belirttiğine göre PDGF 30 kD ağırlığında, yüksek derecede bazik özellikli, dimerik bir glikoproteindir. A ve B zincirlerinin oluşturduğu kombinasyonlara göre PDGF-AA, PDGF-BB ve PDGF-AB formlarında bulunabilir. Trombosit ve makrofajlarda bulunan

PDGF yara iyileşmesini stimüle eder, büyüyen embriyoda birçok doku ve organın gelişiminde önemli rol oynar.

#### **2.4.2. Transforming Growth Factor - $\beta$**

TGF- $\beta$ , PDGF gibi trombosit ve makrofajlarda bulunur ve sentezlenir. TGF- $\beta$ 'nın kendisi, aktivinler, bone morfojenik proteinler gibi 30'dan fazla protein TGF- $\beta$  üst ailesini (superfamily) oluşturur. TGF- $\beta$ 'lar 25 kD moleküler kütleyle sahip homodimerik proteinlerdir (Schliephake, 2002). Cromack ve ark. (1990) ekzojen olarak uygulanan TGF- $\beta$ 'nın, fibroblastları etkileyerek kollajen sentezini direkt olarak stimüle ettiğini ve bu sayede yaranın gerilim kuvvetlerine dayanıklılığının arttığını belirtmişlerdir.

#### **2.4.3. Insulin-like Growth Factor**

IGF adını insüline benzeyen yapısından almış bir başka büyüme faktörüdür. Diğer büyüme faktörleri sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken IGF'ler birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi destekleyen etkilere sahiptir (Schliephake, 2002).

PDGF ve IGF'nin tek başına gösterdiği olumlu etkiler, kombine olarak kullanıldıklarında sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda daha etkili olabileceklerini düşündürmüştür. Bu amaçla Lynch ve ark. (1991a) beagle köpeklerinin periodontal dokularına kısa dönem rekombinant PDGF-IGF kombinasyonu uygulamış ve sonuçta uygulamadan 4 hafta sonra kemik metabolizmasında ve periodontal rejenerasyonda artış gözlemişlerdir.

Lynch ve ark.'nın (1991b) aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada ise, beagle köpeklerinde, titanyum implant etrafına uygulanan PDGF-IGF kombinasyonunun erken dönemdeki iyileşmeyi stimüle ettiği ve klinik olarak bu kombinasyonu kullanmanın hızlanmış ve artmış osseointegrasyona yol açacağı belirtilmiştir.

Rutherford ve ark. (1992) maymunlarda oluşturdukları periodontitisi tedavi etmek için PDGF-BB ve PDGF-AA'yı IGF ile kombine olarak kullanmış

ve büyüme faktörü kullanılan gruplarda elde edilen rejenerasyonun plasebo ya da sadece flep yapılan gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre büyüme faktörleri ortamdaki hızla uzaklaştırılmakla beraber büyük olasılıkla reseptörü olan hücrelerle ilişkiye girerek bir dizi olayın başlamasını tetikleyip, farklı dokuların oluşmasını sağlamaktadır.

Wang ve ark.'nın (1994) köpeklerde yaptığı çalışmada kısa süreli PDGF uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edici etki gösterdiği gözlenirken, teflon membranla PDGF'nin beraber kullanılmasının sonuçlara ek bir fayda sağlamadığı gözlenmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan bu çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar büyüme faktör kombinasyonlarının insanlarda kullanımını gündeme getirmiştir. Howell ve ark.'nın 1997 yılında yaptıkları çalışma büyüme faktörü kombinasyonunun insanlarda kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmanın amacı, insanlarda periodontal flep cerrahisi sırasında kemik defektlerine jel taşıyıcıda rekombinant olarak üretilmiş PDGF-BB ve IGF-I kombinasyonunun tek doz uygulanmasının güvenilirliğini belirlemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise periodontal doku rejenerasyonu sağlanmasında büyüme faktörlerine karşı olan biyolojik cevabın değerlendirilmesidir. Karşılaştırılabilir interproksimal açışal ve/veya sınıf II furka defektli olan 38 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları rekombinant faktörlerin insanlarda güvenle kullanılabileceğini, yüksek dozda (150 µg/ml) tek sefer uygulamanın etkili olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunda %18.5 kemik defekt dolumu gözlenirken büyüme faktörü uygulanan grupta %43.2 oranında kemik dolumu meydana gelmiştir. Araştırmacılar aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Büyüme faktörleri sadece jel taşıyıcılarla değil kemik greftleriyle de defektlere uygulanmış, kollajen ve saflaştırılmış kemik matriksinde PDGF-BB'nin emilim ve salınım dinamikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmadaki gözlemler saflaştırılmış kemik minerali, kollajen ve PDGF-BB içeren karışımın gelişmiş osteojenik özellikler içeren etkili bir kemik greft materyali olabileceğini göstermektedir (Stephan ve ark., 2000).

Rekombinant gen teknolojisi kullanılarak üretilen büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon amacıyla kullanımının yararlarının yanı sıra bu teknolojinin pahalı olması, bu faktörlerin klinik kullanımda yaygınlaşması önünde en büyük engeli oluşturmuş ve bu faktörlerin kullanımı klinik pratikte rutin hale geçememiştir. Büyüme faktörlerinin kullanımındaki bu sınırlandırmaları kaldırmak, PRP'nin kullanımıyla mümkün olmuştur.

## 2.5. Platelet Rich Plasma

PRP kullanımının literatürdeki gelişimi incelendiğinde karşılaşılan tarih çok eskilere dayanmasa da bu fikrin doğmasında önemli rol oynayan 'fibrin seal' teknolojisinin uzun zamandır bilindiği ve kullanıldığı gözlenmektedir.

Fibrinin kan pıhtılaşması ve yara iyileşmesindeki rolünün anlaşılması, bu proteinin öncülü olan fibrinojenin dokuları birleştirmek amacıyla kullanımını gündeme getirmiştir. Matras'ın (1985) Bergel'den bildirdiğine göre bu uygulama 1909 yılına kadar gitmektedir. Yine Matras'ın (1985) Cronkite ve Tedrick'ten bildirdiğine göre 1944 yılında fibrinojen ve trombin ilk olarak kombine edilmiş ve deri greftlerinin yapıştırılmasında kullanılmıştır.

Fibrin yapıştırıcı felsefesi, kan pıhtılaşmasının son aşamasını taklit etmektedir. Bu aşamada fibrinojen fibrine dönüşür. Yapıştırıcı sistem iki kısımdan oluşur. Birinci kısımda fibrinojen, pıhtılaşma proteinleri (globülin ve albümin) ve Faktör XIII varken ikinci kısımda trombin ve  $CaCl_2$  vardır. Bu iki komponent karıştırıldığında trombin fibrinojeni fibrine çevirir, pıhtılaşma başlar ve karışım katılaşır. Trombin, aynı zamanda, iyonize kalsiyum varlığında Faktör XIII'ü Faktör XIIIa oluşturmak üzere aktive eder. Daha ileri aşamalarda aktive olan Faktör XIIIa, fibrin ve globülinin çapraz bağlanmasını katalazlayarak pıhtının dayanıklılığını ve gücünü artırır. Yapıştırıcı ve kanamayı durdurucu etkilerinin yanı sıra fibrinojen, trombin ve  $CaCl_2$  karışımının yara iyileşmesini de olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Periodontal cerrahide de gingivektomi ve flep operasyonu sonrasında fibrin yapıştırıcının kullanımı mukozanın reataçmanı ve adaptasyonunda olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (Martas,1985). Bu teknik aynı zamanda

oral ve maksillofasial cerrahi uygulamalarında kullanım alanı bulmuş, kemik partiküllerinin otojen fibrin yapıştırıcı ile karıştırılarak güvenli bir şekilde taşınabileceği ve yara iyileşmesine olumlu etkileri olacağı bildirilmiştir (Tayapongsak ve ark., 1994).

Whitman ve ark.'nın 1997 yılında yayınladıkları çalışmada Trombosit Jeli tanımlanmış ve fibrin yapıştırıcı sistemle aralarındaki fark belirtilmiştir. Buna göre Trombosit Jeli, PRP ile trombin ve CaCl<sub>2</sub>'in karıştırılmasından elde edilmektedir. Fibrin yapıştırıcı ile aralarındaki kritik fark Trombosit Jeli içinde yüksek konsantrasyonda trombosit ve doğal fibrinojen bulunmasıdır. Trombositler, trombin varlığında aktive olduğunda çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerini ortama salarlar. Trombosit Jeli, önceden kullanılmakta olan yapıştırıcı sistemlerle karşılaştırıldığında daha güvenli, hastanın kan bankasına gitmesine gerek olmadığı için zaman kazandırıcı ve ortama salınan büyüme faktörleri göz önüne alındığında yara iyileşmesine katkısı olan bir uygulama olarak literatürdeki yerini almıştır.

Marx ve ark.'nın 1998 yılında yayınladıkları ve PRP kullanarak tedavi ettikleri 5 cm veya daha büyük mandibular defekte sahip 88 hastadan elde edilen sonuçlar PRP'nin greft içine yerleştirilmesiyle en az 3 büyüme faktörüne kaynaklık ettiğini göstermiştir. Bunlar PDGF, TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ 'dir. Aynı çalışmayla, ilik hücrelerinde bu faktörlerin reseptörleri olduğu, PRP'nin kemik oluşumunu artırıcı etkisi olduğu ve PRP'nin etki mekanizmasının anlaşılması sağlanmıştır. Büyüme faktörlerinin kullanılmasındaki amaç, farklı hücrelere dönüşme yeteneği olan ve az sayıda bulunan kök hücreyi hızlı bir şekilde ve mümkün olduğu kadar çok artırmak ve yaranın iyileşmesi süresince aktivite görmelerini sağlamaktır. Bu çalışma sonrasında PRP'nin oral cerrahilerde kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır.

PRP hazırlanmasında, venöz kanda bulunan trombositler diğer kan hücrelerinden ayrılır ve plazma içerisinde yoğunlaştırılır. Bu amaca ulaşmak için başlangıçta hücre ayırıcılarından yararlanılırken daha sonraları basit santrifüj makinelerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Günümüzde farklı kliniklerde farklı uygulamalar devam etmekte ve her iki yöntem de kullanım alanı bulmaktadır.

Literatürde birbirinden farklı tekniklerden bahsedilmesine rağmen tam kandan yoğun trombosit elde etmek için izlenmesi gereken yol aynıdır. Bunun için öncelikle venöz kan elde edilir. Damar dışına çıkan kan pıhtılaşma eğiliminde olduğundan antikoagülan bir madde ile karıştırılmalıdır. Bu karışım uygulanan tekniğin gerektirdiği sürede kanın pıhtılaşmasını engeller. Elde edilen karışım belli bir merkez kaç kuvvetine maruz bırakılır. Buradaki amaç kanda bulunan şekilli elemanların ağırlıklarına göre çökmesini sağlayarak istenen kan fraksiyonunu (trombosit) belirli bir bölgede toplamaktır. Antikoagülan ile karıştırılmış ve tüpe yerleştirilmiş kan ilk santrifüj sonrasında iki kısma ayrılmış gibi görünmektedir. Ağırlıklarından dolayı eritrositler tüpün alt kısmında birikirken, üst kısımda sarı renkli plazma bulunur. Plazma kısmının eritrositlere yakın olan alt bölümünde ise trombositler yoğunlaşır. Yapılan incelemelerde yeni sentezlenen trombositlerin, eritrositlerin oluşturduğu fraksiyonun üst kısmında yoğun olarak bulunduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle tüm plazma içeriğinin yanı sıra eritrositlerin bulunduğu kısmın üzerinden bir miktar alınması da önerilmektedir. Sonuçta elde edilen ve plazma ile az miktarda eritrositten oluşan karışım bir kez daha santrifüj edilerek trombosit fraksiyonunun tüpün alt kısmında toplanması sağlanır. Bu aşamadan sonra trombosit sayısı artmış olan plazma elde edilmiş olur ve antikoagülan etkinin ortadan kalkması için  $\text{CaCl}_2$ , trombositleri aktive edip granül içeriklerini boşaltmalarını sağlamak için ise trombin ya da hastanın kendi kanı ile karıştırılır. Sonuçta normal trombosit sayısından daha yoğun miktarda trombosit içeren ve bu trombositlerin aktive olması sonucu granüllerindeki büyüme faktörlerinin ortama salındığı bir jel elde edilmiş olur.

PRP elde etmek için izlenecek yoldaki temel mekanizmalar aynı olsa da, literatürde, aşağıda belirtilen noktalarda farklılıklar bulunmaktadır:

- Hastadan alınan venöz kanın miktarı
- Antikoagülan olarak kullanılan ajanlar
- Uygulanan merkez kaç kuvvetinin değeri ve süresi
- Santrifüj sayısı
- Jelasyon ve trombosit aktivasyonunda kullanılan ajanların farklılığı

Tablo 2.3. Literatürdeki PRP çalışmalarının karşılaştırılması.

<b>Venöz Kan Miktarı (ml)</b>	<b>Antikoagülan Cinsi</b>	<b>Santrifüj Sayısı</b>	<b>Merkez Kaç Kuvveti</b>	<b>Jelasyon Kaynağı</b>	<b>Yazar</b>
450	Sitrat	2	5600 rpm 2400 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Whitman ve ark. (1997)
400-450	Sitrat	2	5600 rpm 2400 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Marx ve ark. (1998)
10-20	Sitrat	1	160 g	Kalsiyum	Anitua (1999)
450	Sitrat	2	5600 rpm 2400 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	de Obarrio ve ark. (2000)
5	Sitrat EDTA	2	100-200 g 100-400 g	ITA jel ajanı Sığır Trombini	Landesberg ve ark. (2000)
18-48	Sitrat	2	160 g 400 g	Tisseel Fibrin Yapıştırıcı	Sonnleitner ve ark. (2000)
1000-2500	Sitrat	2	5600 rpm 2400 rpm	Hastanın Kendi Trombini	Kassolis ve ark. (2000)
450	Sitrat	2	5600 rpm 2400 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Lozada ve ark. (2001)
60	Sitrat	2	3650 rpm 3000 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Petrungaro (2002)
10	Sitrat	2	1300 rpm 2000 rpm	Kalsiyum Tam kan Sığır Trombini	Gonshor (2002)
250	-	2	205 g 800 g	Kalsiyum	Dugrillon (2002)
10	Sitrat	1	5600 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Lekovic ve ark. (2002)
10	Sitrat	1	5600 rpm	Kalsiyum Sığır Trombini	Camargo ve ark. (2002)
55-60	Sitrat	2	180-200 g 560 g	Hastanın Kendi Trombini	Robiony (2002)
60	Sitrat	2	3000 rpm 3000 rpm	-	Weibrich (2002)
8,5	Sitrat	2	2400 rpm 3600 rpm	-	Weibrich (2002)



PRP tanımlandıktan sonra birçok çalışmada kullanılmış ve elde edilen olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Anitua (1999) diş çekimi ve daha sonra implant uygulaması endikasyonu olan 20 hastada yaptığı ve sonuçları biyopsi ile değerlendirdiği çalışmasında epitelizasyon, yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunun PRP uygulanan grupta daha iyi olduğunu belirtmiştir.

Kassolis ve ark. (2000) PRP ile dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftini alveol kreti ve sinüs yükseltilmesi ameliyatlarında kullanmış ve bu hastaların implant bölgelerinden biyopsiler alarak sonuçları değerlendirmişlerdir. Yazarlara göre PRP/kemik grefti kombinasyonu yeni kemik oluşumunu desteklemektedir. Aynı zamanda PRP'nin jel oluşturuyor olması greftin uygulanması, pıhtı stabilitesi ve adeziv özelliğinden dolayı avantajlıdır.

PRP enfekte olmuş implant bölgelerinin tedavisi amacıyla da kullanılmıştır. Vaka raporu şeklindeki bu çalışmada az sayıda implant tedavi edilmiş olmasına rağmen, implant etrafında meydana gelen defektlerin tedavisinde greft ile PRP'nin kombine kullanılmasının greftin iyileşme ve olgunlaşma sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir (Petrungaro, 2002).

Camargo ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada PRP'yi periodontal defektlerde kullanmışlardır. Test grubunda PRP ve hayvan kaynaklı kemik grefti kombinasyonunu yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile beraber kullanırken, kontrol grubunda sadece YDR uygulamışlar ve sonuçta gruplar arasında incelenen parametrelerdeki tüm farkların (cep derinliği, klinik ataçman kazancı, defekt dolumu) PRP uygulanan grup lehine olduğunu belirtmişlerdir. Aynı grubun bir başka çalışmasında, kemikiçi defekt tedavisinde PRP/greft/YDR kombinasyonu PRP/greft kombinasyonu ile kıyaslanmış ve her iki tedavinin de etkili olduğu, YDR'nin herhangi bir ek yarar sağlamadığı belirtilmiştir (Lekovic, 2002).

Lekovic ve ark.'nın (2003) sınıf II furka defektlerinde yaptığı bir başka çalışmada ise PRP/greft/YDR tedavisi sadece flep operasyonu ile kıyaslanmış ve sonuçta kombine tedavinin sadece flep operasyonuna göre çok daha etkin sonuçlar sağladığı belirtilmiştir.

Cerrahi tedavinin uygulanacağı tüm dişhekimliği uygulamalarında PRP'de kullanılabilir. PRP yönteminde hastanın kendi kanından preparatın hazırlanması, hem maliyeti düşürmesi açısından hem de hastalık transferi ve immünolojik reaksiyon riski taşıması açısından da avantajlıdır (Marx, 1998).

## BİREYLER ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal tedavi amacıyla başvuran 16 kadın ve 13 erkek toplam 29 hasta üzerinde yürütüldü. Hastalara yapılan her türlü işlem Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Onayı'nın dahilinde gerçekleşti.

### 3.1. Klinik Çalışmalar

#### 3.1.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışma gruplarını oluşturan hastalara tedavi planı anlatıldıktan sonra onamları alındı. Başlangıç tedavileri tamamlanan hastaların hijyen durumu değerlendirildi ve oral hijyen düzeyleri cerrahi tedavi için uygun olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda aranan kriterler:

1. Cerrahi periodontal tedaviye engel herhangi bir hastalığının bulunmaması
2. Başlangıç tedavisini takiben interproksimal alanda 6 mm veya daha fazla periodontal cebi olan dişin olması
3. İlgili dişin radyografında interproksimal vertikal defekt varlığının gözlenmesi
4. Dişte herhangi bir protetik restorasyon ya da kanal tedavisi bulunmaması
5. Pıhtılaşma sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmaması

Çalışmaya dahil edilen hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Test grubunu 15 hasta oluştururken kontrol grubu 14 hastadan meydana geldi. Test grubundaki hastalara PRP/greft\* kombinasyonu uygulanırken kontrol grubundaki hastalara sadece greft (Resim 3.1. ve Resim 3.2.) yerleştirildi.

---

\* Unigraft :Unicare Biomedical, Inc. Santa Ana, CA.



Resim 3.1. Unigraft, Unicare Biomedical, Inc. Santa Ana, CA.



Resim 3.2. Unigraft 0,37 g vial

### 3.1.2. Hastaların Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

Tedavi öncesinde hastaların klinik indeks değerleri ve ölçümleri kaydedildi. Milimetrik klinik ölçümlerin tekrarlanabilir olması için akrilik stentler hazırlandı. Bu amaçla hastalardan aljinat ölçü alındı. Model elde edildikten sonra soğuk akril materyalinden stent hazırlandı. Stent steril edildikten sonra, cerrahi öncesinde uygun giriş yolları belirlenerek frez yardımıyla üzerine oluk açıldı. Ölçümlerde Williams sondu kullanıldı. Tüm milimetrik ölçümler stent yardımıyla mine-sement sınırı rehber alınarak yapıldı. Aşağıdaki indeksler ve klinik ölçümler kaydedildi:

**Plak İndeksi (Pİ) :** Hastaların ilgili dişindeki mevcut plak miktarı Sillness ve Løe'nin (1964) plak indeksi yardımıyla aşağıdaki şekilde belirlendi.

0=Dişeti bölgesinde plak olmadığını,

1=Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sond yardımı ile görülebilen plak varlığını,

2=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığını,

3=Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Her hasta için plak indeksi değerleri, ilgili dişteki plak indeksi değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edildi.

**Gingival İndeks (Gİ) :** Hastaların ilgili dişindeki dişeti iltihabının klinik durumu Løe ve Sillness'in (1963) gingival indeksi yardımıyla aşağıdaki şekilde belirlendi.

0=Sağlıklı dişetini,

1=Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak sondlamada kanama olmadığını,

2=Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını,

3=Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını gösterir.

Her hasta için gingival indeks değerleri, ilgili dişteki gingival indeks değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edildi.

**Kanama İndeksi (Ki)** : Dişetinde kanama olup olmadığı Ainamo ve Bay'in (1975) tanımladığı Dişeti Kanama İndeksi ile belirlendi. Bu indekste, periodontal sond yardımıyla sulkus içine hafif bir basınç uygulamasını takiben, kanama bulgusunun olması durumunda (+), kanama olmaması durumunda ise (-) değer verildi.

Aşağıdaki ölçümler akrilik stentin rehberliğinde gerçekleştirildi:

**Cep Derinliği (CD)** : İnterproksimal defektin bulunduğu bölgedeki cep derinliği stent yardımıyla ölçülerek kaydedildi.

**Dişeti Çekilmesi (DEÇ)** : İnterproksimal defektin bulunduğu bölgedeki dişeti çekilmesi miktarı mine-sement sınırından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedildi.

**Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)** : Defekt bölgesindeki KAD, mine-sement sınırından periodontal cebin tabanına olan mesafe olarak ölçüldü.

Flep operasyonu ve 9 ay sonraki ikinci cerrahi esnasında aşağıdaki parametreler açık ölçümler olarak kaydedildi:

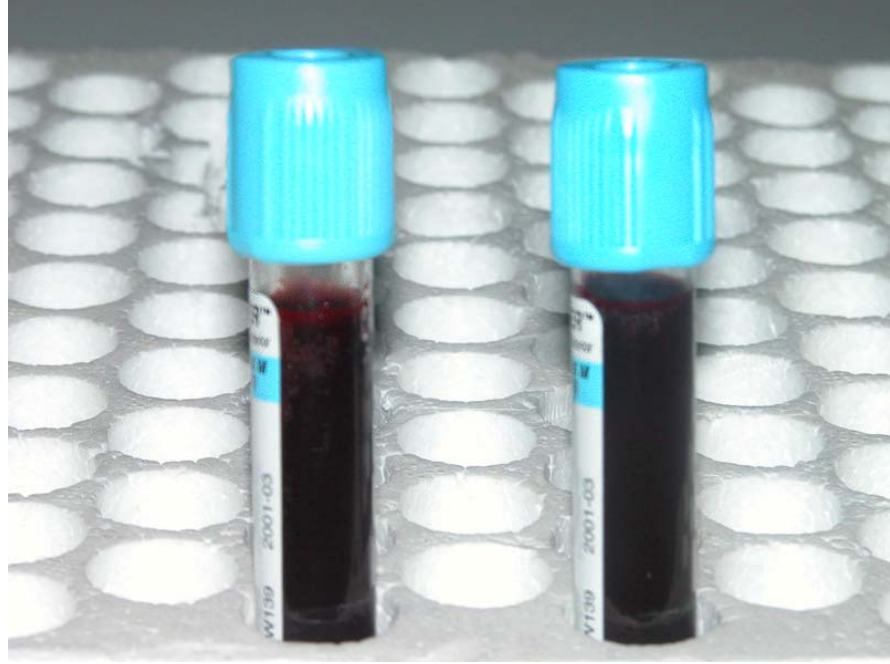
**Mine sement sınırı–Defekt Dibi (MSS-DDi)** : Flep kaldırıldıktan ve granülasyon dokuları temizlendikten sonra, mine-sement sınırından defektin en derin kısmına kadar olan mesafe kaydedildi.

**Mine sement sınırı–Defekt Tepesi (MSS-DT)** : Flep kaldırıldıktan ve granülasyon dokuları temizlendikten sonra, mine-sement sınırından defektin üst kısmına kadar olan mesafe kaydedildi.

**Kemikiçi Defekt Derinliği (KDDe)** : Defektin tepesi (kemik greftinin yerleştirilebileceği en koronal seviye) ile dibi arasındaki mesafe ölçülerek kaydedildi.

### 3.2. PRP'nin Hazırlanması

Cerrahiden 30 dk önce PRP hazırlanmasına başlandı. Bu amaçla 0.5 ml sitrat içeren 5 ml'lik vakumlu tüpler kullanıldı. Toplam 9 ml kan alındıktan sonra, tüpler birkaç sefer ters çevrilerek içindeki antikoagülanın kanla homojen olarak temas etmesi ve pıhtılaşmanın engellenmesi amaçlandı (Resim 3.3.).

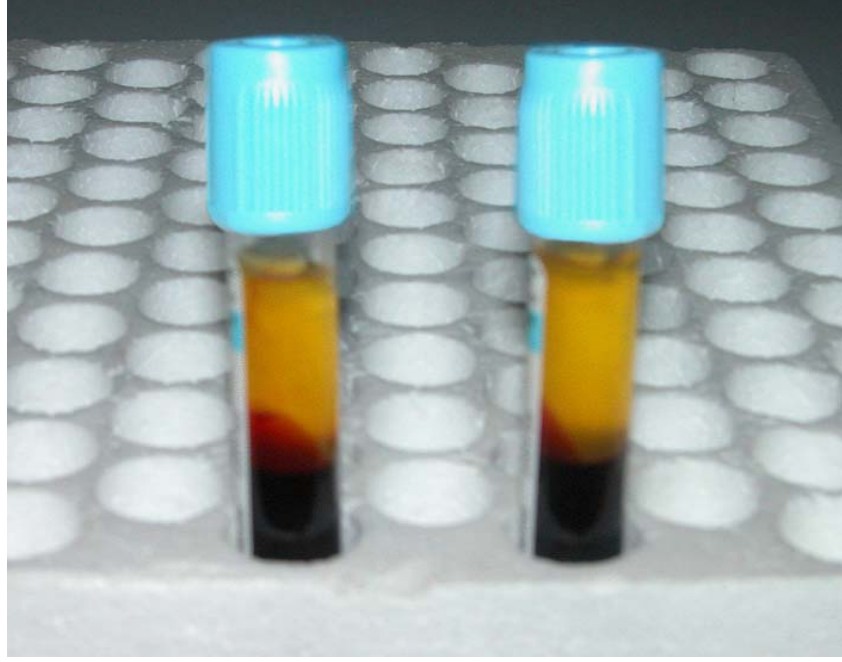


Resim 3.3. Antikoagulan içeren tüplere alınmış olan 9 ml kan.

Santrifüje (Resim 3.4.) yerleştirilen tüpler 200 g kuvvetinde 10 dk süre ile santrifüj edildi. Bu işlem sırasında eritrositler ağırlıkları nedeniyle tüplerin alt kısmında birikirken kanın plazma kısmı tüplerin üst kısmında kaldı (Resim 3.5.).



Resim 3.4. Santrifüj Makinesi



Resim 3.5. Birinci santrifüj sonrası fraksiyonlarına ayrılmış kan

Plazmanın tamamı ve eritrositlerin, dolaşıma yeni katılan taze trombositleri içerdiği kabul edilen üstten 1-2 mm'lik kısmı pipet (Resim 3.6.) yardımıyla propilen (Resim 3.7.) tüpe aktarıldı. Bu işlem sonrasında baştaki 9 ml kandan, yaklaşık olarak 3,5 - 4 ml plazma elde edildi (Resim 3.8.).



Resim 3.6. Jencons 1000 ml pipet





Resim 3.7. Propilen tüp



Resim 3.8. Propilen Tüpe Aktarılmış Plazma

İkinci santrifüj işlemi 250 g kuvvetinde 10 dk süreyle yapılarak trombositlerin tüpün alt kısmında yoğunlaşması sağlandı. Tüpün üst kısmında bulunan ve Trombositten Fakir Plazma olarak kabul edilen kısım, üstten 3.5 ml plazmanın alınmasıyla uzaklaştırıldı.

Test grubunu oluşturan hastaların ameliyatı bu aşamada başlatıldı. Tüp içinde kalan 0.5 ml PRP greft materyali ile karıştırıldı. Üzerine 0.3 ml  $\text{CaCl}_2$  (Resim 3.9.) ve operasyon bölgesinden elde edilen kan karıştırılarak jelasyon beklenmeye başlandı (Resim 3.10.).



Resim 3.9.  $\text{CaCl}_2$



Resim 3.10. Greft, PRP ve  $\text{CaCl}_2$  karıştırılmış

### 3.3. Operasyon Yöntemi

Uygun lokal anesteziyi takiben papil koruyuculu flep kaldırılarak, ameliyat sonrasında greft/defekt kombinasyonunun tam olarak kapatılması hedeflendi. Granülasyon dokuları temizlendikten sonra kök düzeltmesi yapıldı ve defekt greft materyali uygulamaya hazır hale getirildi (Resim 3.11.). Açık ölçümler bu aşamada kaydedildi.

Kontrol grubunda 0,37 g'lık viallerde bulunan bioaktif cam greft materyali serum fizyolojik ya da hastanın kendi kanıyla nemlendirildi ve defekte uygulandı (Resim 3.12.). Defektin etrafındaki kemik seviyesine kadar doldurulmasına dikkat edildi.



Resim 3.11. Kontrol grubu, defekt.



Resim 3.12. Kontrol grubu, greft.



Resim 3.13. Kontrol grubu, reentry 9. ay.

Test grubunda vial içinde hazırlanan ve godeye alınan PRP ile karışmış greft materyali defekte uygulandı (Resim 3.14. - Resim 3.20.).



Resim 3.14. Test grubu, defekt.



Resim 3.15. Test grubu, greft.



Resim 3.16. Test grubu, reentry öncesi ölçüm.



Resim 3.17. Test grubu, reentry 9. ay.



Resim 3.18. Test grubu, defekt



Resim 3.19. Test grubu, greft.



Resim 3.20. Test grubu, reentry 9. ay.

Flep primer olarak kapatıldı. Periodontal pat uygulandı. Hastalara postoperatif önerilerde bulunuldu ve Amoksisilin 1 g tablet 2x1, Naproksen Sodyum 550 mg tablet 2x1, klorheksidin glukonat % 0,12 gargara reçete edildi.

Sütürler 10 gün sonra alındı. Operasyondan 3 hafta sonra tekrar görülen hastalara hijyen alışkanlıklarına dönmeleri söylendi ve 9 ay boyunca hastalar her ay kontrole çağrıldı. Düzenli kontrollerde sadece profilaksi uygulamaları yapıldı.

Hastalar ikinci cerrahi (reentry) için operasyon sonrası 9. ayda çağrıldı (Resim 3.13., Resim 3.17.) Klinik indeksler ile ölçümler alındı. Reentry aşamasında da açık ölçümler tekrarlandı.

### 3.4. İstatistiksel Çalışmalar

Çalışmamızın istatistiksel analizinde GraphPad InStat 3.00 adlı bilgisayar programı kullanıldı. Başlangıç ve reentry aşamasında elde edilen bulgular unpaired t test ile, kanama indeksi ise Hacettepe Üniversitesi Tıp



Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Mc Nemar testi kullanılarak analiz edildi. Bu amaçla SPSS 12.5 adlı bilgisayar programından faydalanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamız 16 kadın, 13 erkek toplam 29 hasta üzerinde tamamlandı. Yaş ortalaması  $38 \pm 14$  olan 15 birey test grubunu oluştururken,  $34 \pm 9$  yaş ortalamasına sahip 14 birey kontrol grubunu oluşturdu. İnterproksimal kemikiçi defekte sahip hastalardan oluşan bu gruplarda, test grubuna PRP/greft kombinasyonu uygulanırken kontrol grubundaki hastalara sadece kemik grefti uygulandı. Test grubunu oluşturan 15 bireyde 10 adet maksiller ve 5 adet mandibular defekt tedavi edildi. Defektlerin 2 tanesinin 3 duvarlı, 8 tanesinin 2 duvarlı ve 5 tanesinin de tek duvarlı olduğu kaydedildi. Kontrol grubunu oluşturan 14 bireyde ise 6 adet maksiller ve 8 adet mandibular defekt tedavi edilirken defektlerin 3 tanesinin 3 duvarlı, 8 tanesinin 2 duvarlı ve 3 tanesinin de tek duvarlı olduğu gözlemlendi. Test grubunu oluşturan defektlerin 4 tanesi anterior, kalan 11 tanesi ise posterior bölgedeyken kontrol grubundaki defektlerin tamamı posterior bölgedeydi. Tedavi öncesinde ve tedaviden 9 ay sonra plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), cep derinliği (CD), dişeti çekilmesi (DEÇ), klinik ataçman düzeyi (KAD), mine sement sınırı-defekt dibi (MSS-DDi), mine sement sınırı-defekt tepesi (MSS-DT) ve kemikiçi defekt derinliği (KDDe) ölçümleri yapıldı.

Elde edilen bulguların analizi unpaired t test ile ve Mc Nemar Testi ( Kİ için) kullanılarak yapıldı.

Cerrahi sonrası 10. günde dikişleri alınan hastalar, postoperatif dönemde tüm önerilere uyduklarını, reçete edilen ilaçları tavsiye edilen şekilde kullandıklarını ve herhangi bir rahatsızlıkla karşılaşmadıklarını beyan ettiler. Tüm operasyon bölgelerinde yara iyileşmesinin sorunsuz olarak gerçekleştiği gözlemlendi.

### 4.1. Verilerin Değerlendirilmesi

Tedavi başlangıcında, test ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden kaydedilen klinik ölçümler Tablo 4.1. ve Şekil 4.1. - 4.3.'de gösterilmiştir.

İncelenen hiçbir parametrede, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Elde edilen p değerleri çalışmanın homojen gruplarda yapıldığını göstermektedir.

Tablo 4.1. Tedavi öncesi test ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Test (n=15)	Kontrol (n=14)	p
<b>Pİ</b>	0.50 ± 0.10	0.64 ± 0.15	0.4389
<b>Gİ</b>	0.92 ± 0.09	0.93 ± 0.15	0.9458
<b>CD</b>	7.80 ± 0.28	8.36 ± 0.53	0.3518
<b>DEÇ</b>	0.73 ± 0.30	0.72 ± 0.38	0.9689
<b>KAD</b>	8.53 ± 0.42	9.07 ± 0.57	0.4507
<b>MSS-DDi</b>	9.07 ± 0.47	9.64 ± 0.61	0.4573
<b>MSS-DT</b>	3.80 ± 0.42	3.50 ± 0.34	0.5860
<b>KDDe</b>	5.27 ± 0.42	6.14 ± 0.48	0.1785

( ortalama ± standart hata)

#### 4.2. Klinik İndeks ve Ölçümlerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Kapalı ölçümlerde test grubuna ait veriler Tablo 4.2. ve Şekil 4.4. - 4.6.'da, kontrol grubuna ait veriler Tablo 4.3. ve Şekil 4.7. - 4.9.'da, tedavi sonrası test ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 4.4. ve Şekil 4.10. - 4.12.'de verilmiştir.

**Pİ. Gİ. Kİ.** Test ve kontrol gruplarına ait tedavi öncesi Pİ, Gİ ve Kİ değerlerinin operasyon sonrası önemli derecede azaldığı görülmüştür. p değerleri Tablo 4.2. ve 4.3.'te verilmiştir. Her üç parametre için iki grup operasyon sonrası birbiriyle kıyaslandığında arada fark olmadığı görülmüştür.

**CD.** Test grubunda operasyon sonrası cep derinliğindeki azalma ortalama  $3.60 \pm 0.51$  mm, kontrol grubunda ise  $3.28 \pm 0.45$  mm olarak kaydedilmiştir. Her iki grupta da operasyon sonrasındaki cep derinliklerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.0001$ ). Test ve kontrol grubunun operasyon sonrası cep derinliği değerleri birbirleriyle kıyaslandığında aradaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=2033$ ).

**DEÇ.** Test grubunda tedavi öncesi ortalama  $0.73 \pm 0.30$  mm olan dişeti çekilmesi, operasyon sonrası 9. ayda  $1.20 \pm 0.35$  mm olarak kaydedilmiştir ve aradaki fark ortalama  $-0.47 \pm 0.19$  mm'dir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde operasyon sonrası önemli derecede dişeti çekilmesi olmadığı görülmüştür ( $p=0.32$ ). Kontrol grubunda ise tedavi başlangıcında ortalama  $0.72 \pm 0.38$  mm olan dişeti seviyesi, reentry aşamasında  $1.14 \pm 0.40$  mm olarak kaydedilmiştir. Aradaki fark  $-0.43 \pm 0.25$  mm'dir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.449$ ). Test ve kontrol gruplarının operasyon sonrası 9. aydaki DEÇ değerleri birbirleriyle kıyaslandığında aralarında bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p=0.9158$ ).

**KAD.** Test grubunda operasyon sonrası ataçman kazancı ortalama  $3.13 \pm 0.46$  mm olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki ataçman kazancı ise ortalama  $2.86 \pm 0.42$  mm'dir. Her iki gruptaki ataçman kazancı istatistiksel olarak anlamlıdır (test  $p<0.0001$ , kontrol  $p=0.0017$ ). Test ve kontrol gruplarının operasyon sonrası 9. aydaki KAD değerleri birbirleriyle kıyaslandığında, ataçman kazancı açısından her iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.2997$ ).

Tablo 4.2. Test grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması. (n=15)

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Fark
<b>Pİ</b>	$0.50 \pm 0.10$	$0.13 \pm 0.04$	<b>0.0027*</b>	
<b>Gİ</b>	$0.92 \pm 0.09$	$0.25 \pm 0.05$	<b>&lt;0.0001**</b>	
<b>CD</b>	$7.80 \pm 0.28$	$4.20 \pm 0.49$	<b>&lt;0.0001**</b>	$3.60 \pm 0.51$
<b>DEÇ</b>	$0.73 \pm 0.30$	$1.20 \pm 0.35$	0.32	$-0.47 \pm 0.19$
<b>KAD</b>	$8.53 \pm 0.42$	$5.40 \pm 0.50$	<b>&lt;0.0001**</b>	$3.13 \pm 0.46$
<b>MSS-DDi</b>	$9.07 \pm 0.47$	$5.93 \pm 0.56$	<b>0.0002**</b>	$3.00 \pm 0.55$
<b>MSS-DT</b>	$3.80 \pm 0.42$	$4.13 \pm 0.46$	0.59	$-0.33 \pm 0.19$
<b>KDDe</b>	$5.27 \pm 0.42$	$1.80 \pm 0.56$	<b>&lt;0.0001**</b>	$3.47 \pm 0.53$

( ortalama  $\pm$  standart hata)

\* İstatistiksel olarak anlamlı \*\* İstatistiksel olarak çok anlamlı

Tablo 4.3. Kontrol grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması. (n=14)

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Fark
<b>Pİ</b>	0.64 ± 0.15	0.23 ± 0.08	<b>0.0262*</b>	
<b>Gİ</b>	0.93 ± 0.15	0.34 ± 0.08	<b>0.0020**</b>	
<b>CD</b>	8.36 ± 0.53	5.07 ± 0.45	<b>&lt;0.0001**</b>	3.28 ± 0.45
<b>DEÇ</b>	0.72 ± 0.38	1.14 ± 0.40	0.4490	-0.43 ± 0.25
<b>KAD</b>	9.07 ± 0.57	6.21 ± 0.58	<b>0.0017*</b>	2.86 ± 0.42
<b>MSS-DDi</b>	9.64 ± 0.61	6.50 ± 0.57	<b>0.0009**</b>	3.14 ± 0.45
<b>MSS-DT</b>	3.50 ± 0.34	3.71 ± 0.41	0.6928	-0.21 ± 0.15
<b>KDDe</b>	6.14 ± 0.48	2.78 ± 0.59	<b>0.0002**</b>	3.36 ± 0.55

( ortalama ± standart hata)

\* İstatistiksel olarak anlamlı \*\* İstatistiksel olarak çok anlamlı

### 4.3. Açık Ölçümlerin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Test grubuna ait değerler Tablo 4.2.'de, kontrol grubuna ait değerler Tablo 4.3.'te, tedavi sonrası test ve kontrol gruplarının kıyaslanması Tablo 4.4.'te verilmiştir.

**MSS-DDi.** Tedavi öncesi mine sement sınırı-defekt dibi mesafesi test grubunda  $9.07 \pm 0.47$  mm olarak kaydedilmiştir. Operasyon sonrası 9. ayda yapılan reentry işleminde bu mesafenin  $5.93 \pm 0.56$  mm olduğu, ortalama  $3.00 \pm 0.55$  mm'lik defekt dolumu elde edildiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.0002$ ). MSS-DDi mesafesi kontrol grubu içinde değerlendirildiğinde operasyon öncesi ( $9.64 \pm 0.61$  mm) ve sonrası ( $6.50 \pm 0.57$  mm) değerleri arasındaki farkın  $3.14 \pm 0.45$  mm olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0.0009$ ). Defekt dolumu açısından test ve kontrol grupları birbirleriyle kıyaslandığında arada fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.4836$ ).

**MSS-DT.** Tedavi öncesi ve sonrası mine sement sınırı-defekt tepesi mesafesi ortalama değerleri arasındaki fark test grubunda  $-0.33 \pm 0.19$  mm, kontrol

grubunda  $-0.21 \pm 0.15$  mm olarak saptanmıştır. Her iki grupta operasyon sonrası defekt tepesine denk gelen alveol kemiği yüksekliğinde bir azalma olsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (test  $p=0.59$ , kontrol  $p=0.6928$ ). İki grup birbirleriyle kıyaslandığında, gruplar arasında da fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.5033$ )

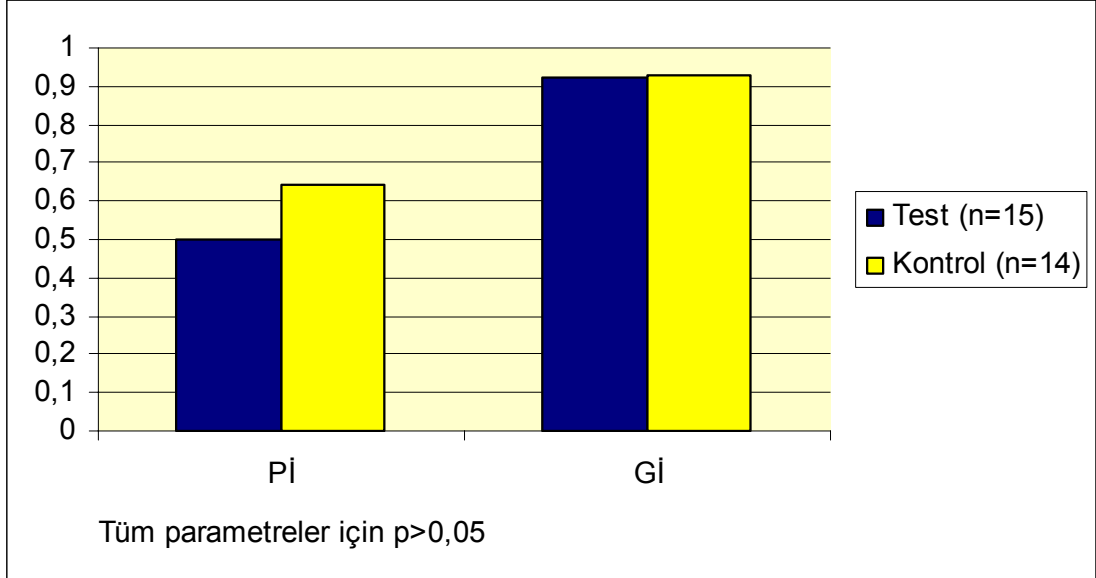
**KDDe.** Test grubunda operasyon sonrası kemikiçi defekt derinliğinde ortalama  $3.47 \pm 0.53$  mm'lik bir azalma olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.0001$ ). Kontrol grubunda kemikiçi defekt derinliğinde ortalama  $3.36 \pm 0.55$  mm'lik bir azalma olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0.0002$ ). İki grup birbirleriyle kıyaslandığında, gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.2385$ )

Tedavi sonrasında, test ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden kaydedilen klinik ölçümler Tablo 4.4.'de gösterilmiştir. İncelenen hiçbir parametrede, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar test grubunun protokolü ile kontrol grubunun protokolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir.

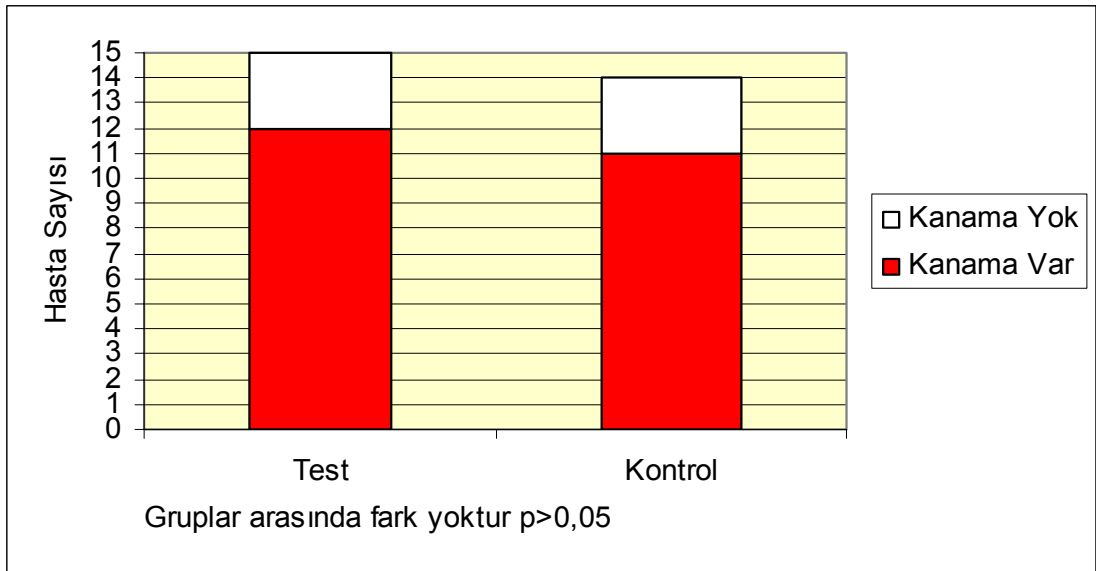
Tablo 4.4. Tedavi sonrası test ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

Parametreler	Test (n=15)	Kontrol (n=14)	p
<b>Pİ</b>	$0.13 \pm 0.05$	$0.23 \pm 0.08$	0.2940
<b>Gİ</b>	$0.25 \pm 0.05$	$0.34 \pm 0.08$	0.3469
<b>CD</b>	$4.20 \pm 0.49$	$5.07 \pm 0.45$	0.2033
<b>DEÇ</b>	$1.20 \pm 0.35$	$1.14 \pm 0.40$	0.9158
<b>KAD</b>	$5.40 \pm 0.50$	$6.21 \pm 0.58$	0.2997
<b>MSS-DDi</b>	$5.93 \pm 0.56$	$6.50 \pm 0.57$	0.4836
<b>MSS-DT</b>	$4.13 \pm 0.46$	$3.71 \pm 0.41$	0.5033
<b>KDDe</b>	$1.80 \pm 0.56$	$2.79 \pm 0.59$	0.2385

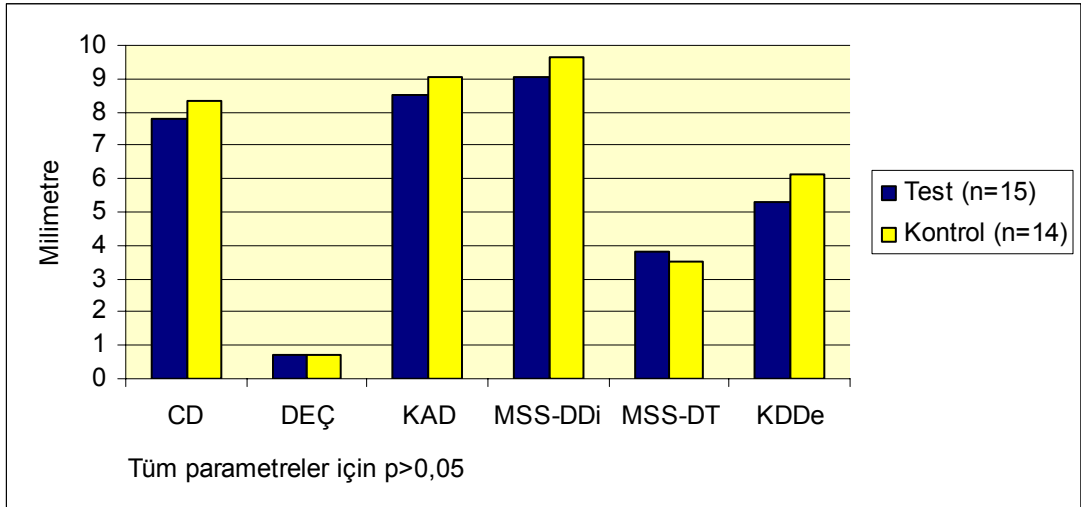
( ortalama  $\pm$  standart hata)



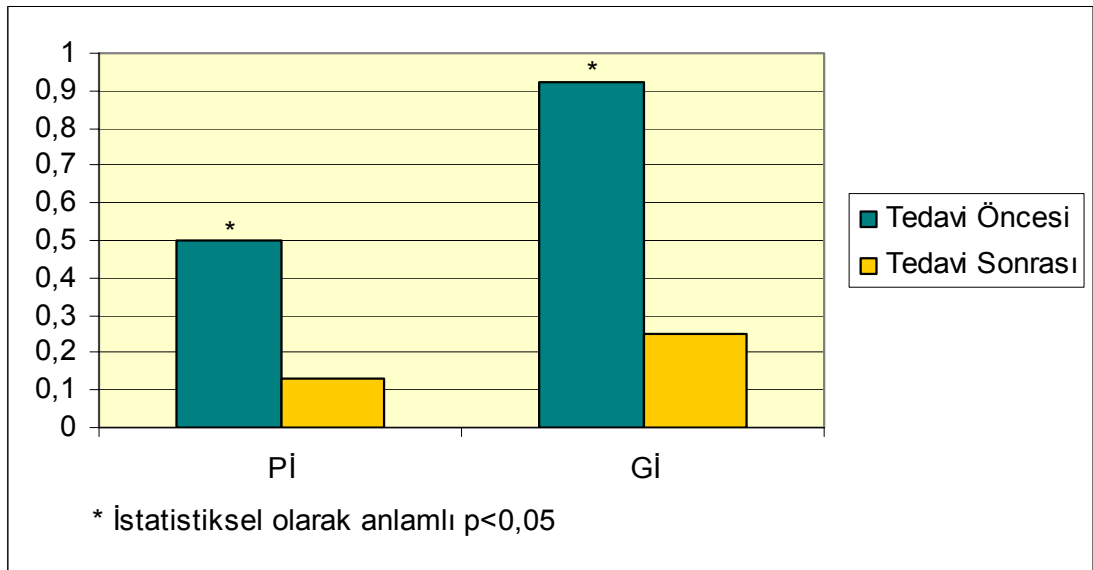
Şekil 4.1. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının PI ve GI değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının KI değerlerinin karşılaştırılması

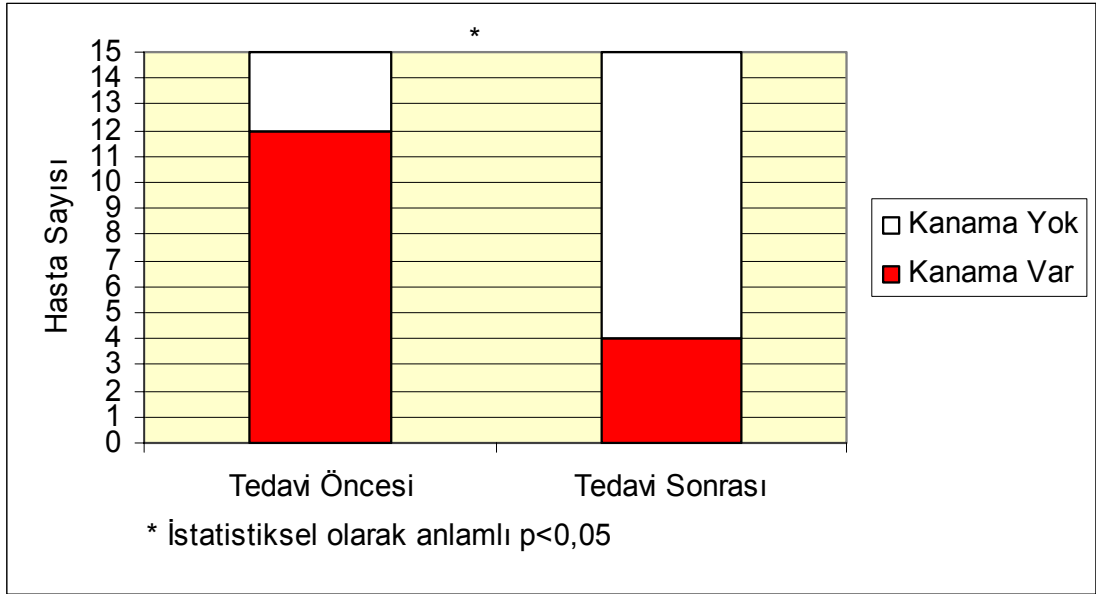


Şekil 4.3. Tedavi öncesi Test ve Kontrol gruplarının klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

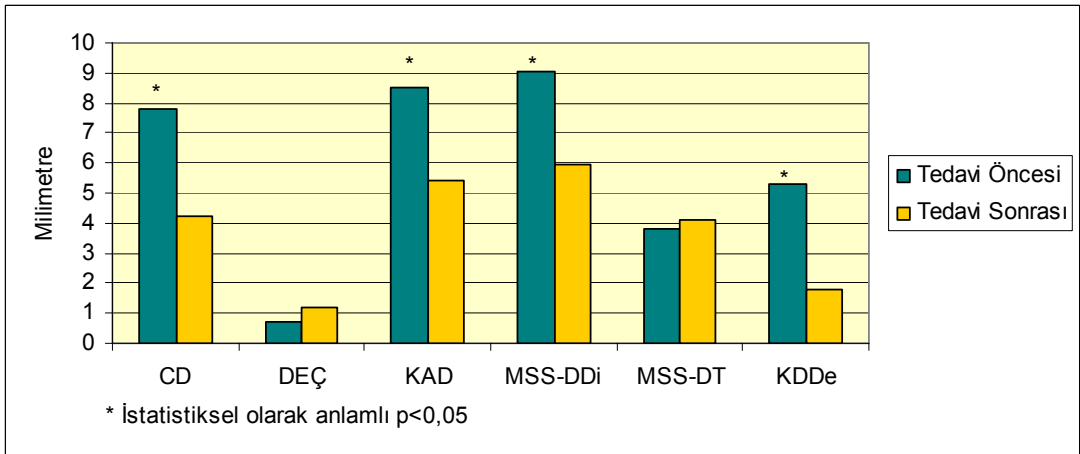


Şekil 4.4. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması

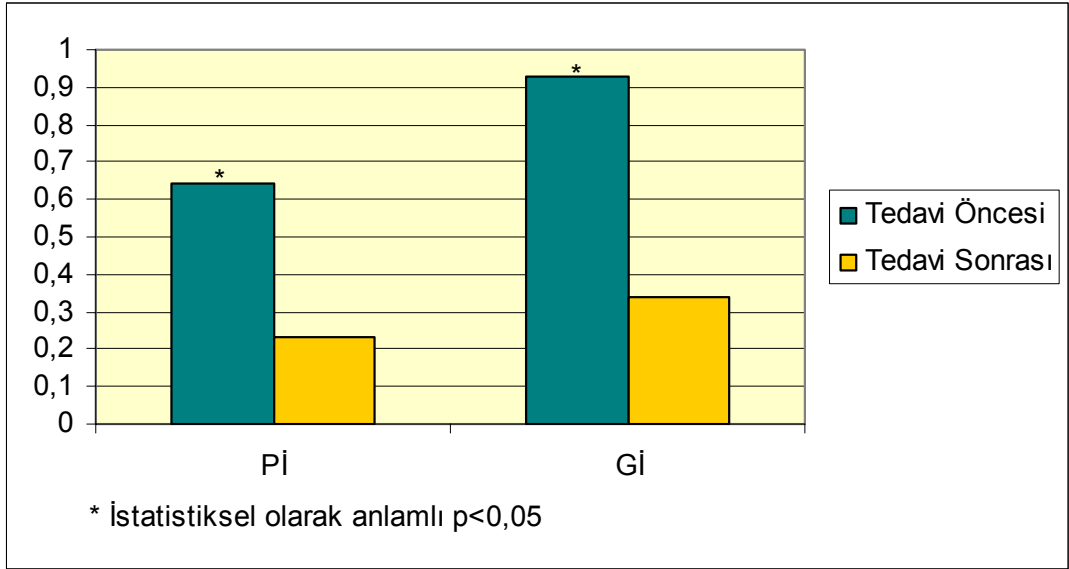




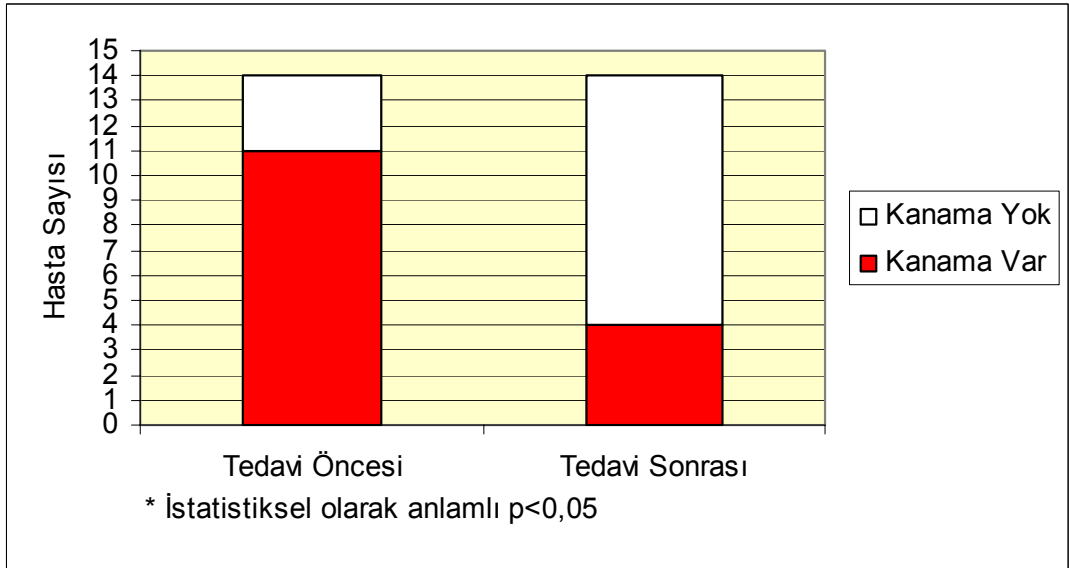
Şekil 4.5. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kİ değerlerinin karşılaştırılması



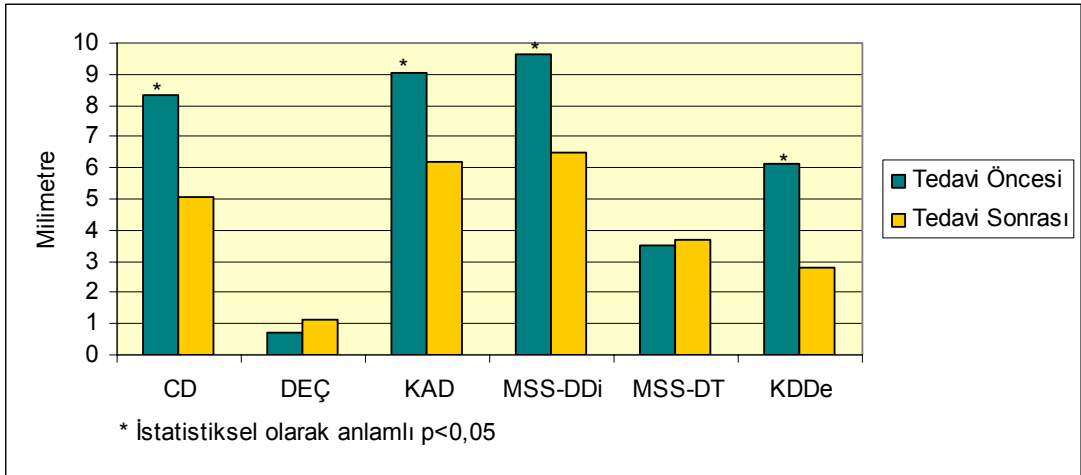
Şekil 4.6. Test grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması



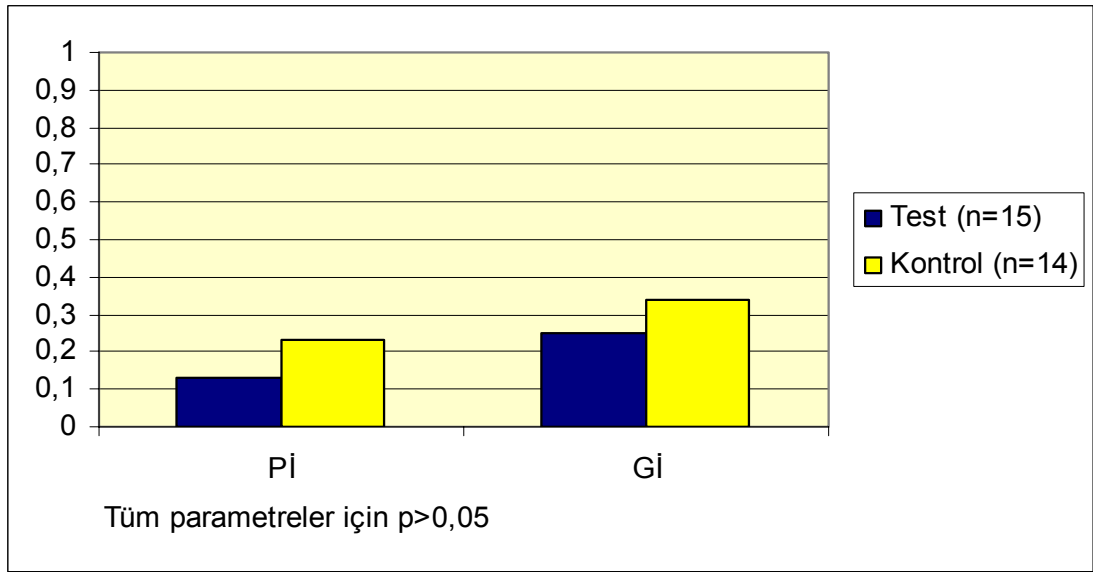
Şekil 4.7. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması



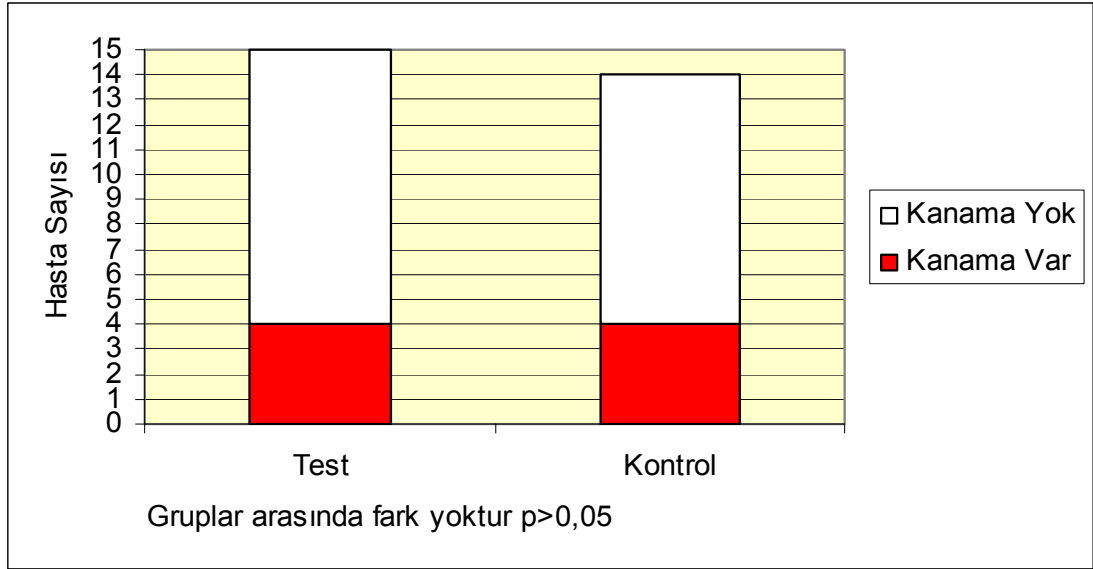
Şekil 4.8. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kİ değerlerinin karşılaştırılması



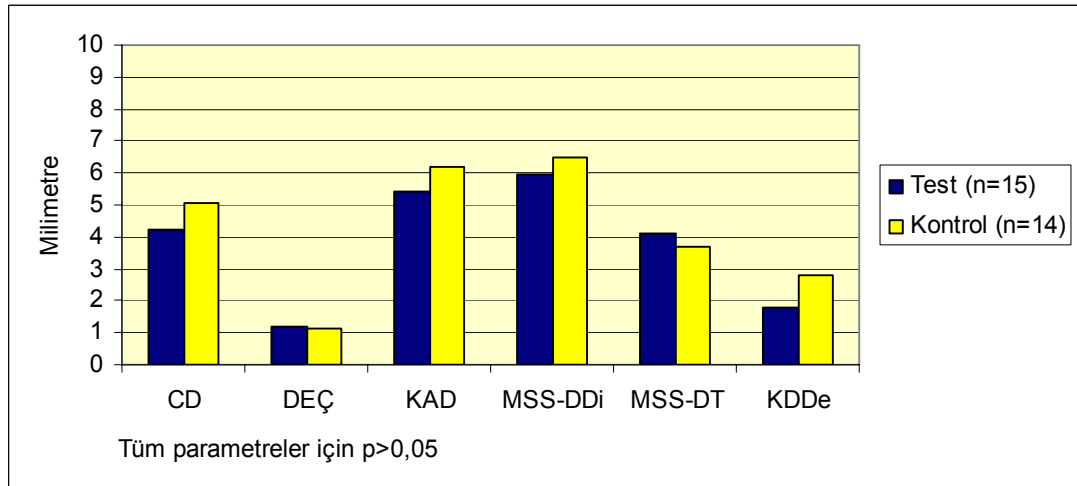
Şekil 4.9. Kontrol grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.10. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının Pİ ve Gİ değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.11. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının Kİ değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.12. Tedavi sonrası Test ve Kontrol gruplarının klinik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

'Periodontal hastalık' hem gingivitis hem de periodontitisi tanımlayan bir terimdir. Gingivitis dişin etrafını saran yumuşak dokuların (dişeti) iltihabıdır. Periodontitis ise gingivitis takip eder ve gingivitis gibi bireyin immün ve iltihabi cevabıyla ilişkilidir. Periodontitiste periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokular gibi dişi destekleyen dokuların harabiyeti söz konusudur (Kinane, 2001). Tüm periodontitisler gingivitisle başlar ama hepsi periodontitise dönüşmez. Hastalar arasındaki farkı bireysel özellikler belirlemektedir. Ülkemizdeki populasyonda periodontitis yaygınlığıyla ilgili bir veri bulunmamakla beraber Amerika Birleşik Devletlerinde erişkinlerin %35'inde periodontitis hastalığı bulunduğu rapor edilmiştir (Albandar ve ark., 1999). Periodontitisin diş kaybına neden olan ana faktörlerden olduğu göz önünde bulundurulursa bu rakamın yüksekliği ve periodontal tedavinin önemi ortaya çıkacaktır.

Periodontal tedavinin amacı hastalığın nedenini ortadan kaldırmak, hastalığa bağlı olarak meydana gelmiş sekelleri düzeltmek ve tedavi sonrasında elde edilen sağlık durumunu idame ettirmektir. Periodontal yıkıma bağlı olarak meydana gelen kemikiçi defektler dişhekimlerinin sıklıkla karşılaştıkları problemlerdendir. Bu nedenle biz de çalışmamızda kemikiçi defektleri seçtik. Kemikiçi defektlerin tedavisinde kemik greftleri, bariyer membranlar ve büyüme faktörleri kullanılmaktadır. Çalışmaların sonucunda başarılar elde edilmiş olsa da, tüm vakalarda tam ve önceden tahmin edilebilir bir rejenerasyonun elde edilebilmesi hala güçtür. Bu nedenle tek başına avantajları olan tekniklerin kombinasyonları yapılarak en ideal ve sonucun önceden tahmin edilebileceği rejeneratif bir teknik bulunmaya çalışılmaktadır.

Çalışma grubunu oluşturan hastalar Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine tedavi amacıyla başvuran kişiler arasından seçilmiştir. Yapılan muayene sonucunda çalışma kriterlerine uyan 16 kadın, 13 erkek toplam 29 hasta tedavi protokolünü kabul etmiş ve

başlangıç tedavileri tamamlandıktan sonra cerrahi faza geçilmiştir. Test grubunu oluşturan 15 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 14 hastanın cerrahi öncesi klinik parametreleri kıyaslandığında, gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Test grubunda 5, kontrol grubunda 10 hasta sigara kullanmaktadır, sigaraya yönelik herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Test ve kontrol grubu hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrasında plak indeksi ve gingival indeks bakımından birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark bulunmadığı görülmektedir (tedavi öncesi Pİ için  $p=0.4389$ , Gİ için  $p=0.9458$ ; tedavi sonrası Pİ için  $p=0.2940$ , tedavi sonrası Gİ için  $p=0.3469$ ). Bununla beraber grup içi karşılaştırmalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında her iki parametrede anlamlı farklar gözlenmiştir (test grubu Pİ için  $p=0.0027$ , Gİ için  $p<0.0001$ ; kontrol grubu Pİ için  $p=0.0262$ , Gİ için  $p=0.0020$ ). Bu sonuçlar, rejeneratif cerrahi tedaviden sonra hastaları ayda bir defa kontrol etmenin hasta uyumunu ve enfeksiyon kontrolünü olumlu yönde etkilediğini belirten Cortellini ve ark.'nın (1998) bulgularıyla uyumludur.

Kemikiçi periodontal defektlerde yapılan çalışmalar, defekt etrafındaki duvar sayısının, defektin iyileşme potansiyeli üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Defekti çevreleyen duvar sayısının fazla olması iki bakımdan önemlidir. Bunlardan birincisi, duvar sayısı fazla olduğunda defekte doğru hareket eden ve iyileşmeyi sağlayan hücre sayısının fazla olmasıdır. İkincisi ise sadece membran kullanılarak tedavi edilen defektlerde, duvar sayısının fazla olması, membranın çökmesini önleyerek gerekli boşluğu sağlar ve hücre göçüne izin verir (Blumenthal ve ark., 2003). Ancak interproksimal kemikiçi defektlerde çalışma yapılırken standardizasyonu sağlamak oldukça zordur. Literatürde benzer çalışmalarda, farklı duvar sayısına sahip defektlerde çalışma yapıldığı görülmektedir (Lovelace ve ark., 1998; Hanna ve ark., 2004). Çalışmamızın test grubunda 2 adet 3 duvarlı, 8 adet 2 duvarlı ve 5 adet tek duvarlı defekt tedavi edilirken, kontrol grubunda 3 adet 3 duvarlı, 8 adet 2 duvarlı ve 3 adet tek duvarlı defekt tedavi edilmiştir.

Kemik greftlerinin morfolojisinin osteokondüktif kapasitelerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu durum, greftin partikül boyu ve şekli ile partiküller arası boşluktan etkilenmektedir. Partikül boyutu ve şekli,

rezorpsiyon hızını ve rezorbe olan greft yerine yeni kemik oluşumunu etkilerken, partiküller arası boşluk damarsal-hücrel elemanların greft içine infiltrasyonunu belirler. Boyut olarak büyük partiküllerin daha yavaş rezorbe olacağı ve tüm yüzeyler bir arada düşünüldüğünde yüzey alanını küçülteceği, bununla beraber çok küçük boyuttaki greftlerin ise çok hızlı rezorbe olup ya da fagosite edilip partiküller arası boşluğu azaltacağı ve bunun sonucunda hücrel göç ile kemiğin partiküller arasına büyümesini engelleyici bir durum yaratacağını düşünmek akılcı olacaktır (Nasr ve ark., 1999)

Nasr ve ark.'nın (1999) Hirschorn ve ark. ile Klawitter ve ark.'dan bildirdiğine göre sağlıklı kemik incelendiğinde, kemik trabekülasyonunun boyutunun 20  $\mu$  ile 100  $\mu$  arasında değiştiği görülür. Trabekül boyutu yaklaşık 100  $\mu$ 'a ulaştığında, Haversian kanalını taşıyan bir osteon gibi kendi kan damarını taşır. Kompakt kemiğin 50-250  $\mu$  arasında değişen Haversian sistemi ya da osteonları vardır. Bu nedenle, trabeküler kemiğin greft içine büyümesini desteklemek için, greftler arasındaki pore genişliğinin en az 40-100  $\mu$  olması gerekirken, osteonal kemik büyümesini desteklemek için pore genişliğinin en az 100  $\mu$  olması gerekmektedir. Bu minimal boyutların elde edilmesi için 380  $\mu$  çapındaki partikül boyutları yeterli iken, günümüzde bu iddiayı destekleyecek histolojik bulgu mevcut değildir.

Dişhekimliğinde kullanılan kemik greftleri insan kaynaklı olan ve olmayan kemik greftleri olarak iki temel gruba ayrılabilir. İnsan kaynaklı olmayan kemik greftleri hayvan ya da mercan kökenli olabileceği gibi sentetik yapıda da olabilirler. Çalışmamızda kullandığımız bioaktif cam, insan kaynaklı olmayan alloplastik kemik grefti grubuna dahildir. Yapısında farklı oranlarda  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  ve  $\text{P}_2\text{O}_5$  bulunan bioaktif camlar, diğer sentetik kemik greftleri gibi osteokondüktif özellik göstermelerinin yanı sıra osteostimülatör olarak da tanımlanmaktadır. Bu özellik, kemik gelişiminin komşu kemik duvarından uzakta meydana gelmesini sağlarken defekt içindeki birçok noktadan kemik gelişiminin aynı anda başlamasına olanak sağlar (Schepers ve Ducheyne, 1997).

Periodontal defektlerin tedavisinde kullanılan bioaktif camlar 3 farklı marka altında pazarlanmaktadır. İçerik olarak benzer olan bu greft

materyalleri arasındaki fark partikül büyüklüklerinden ve üretim tekniklerinin değişikliğinden kaynaklanır. Perioglass bahsedilen üç greft materyali arasında, 90-710  $\mu$  ile en geniş partikül boyut aralığına sahip olan markadır. BioGran (300-350  $\mu$ ) ve Unigraft (200-400  $\mu$ ) partikül büyüklüklerinin birbirine daha yakın olduğu markalardır (Wang ve Yang, 2001). Çalışmamızda kullanılan greft materyali 200-400  $\mu$  partikül büyüklüğüne sahip olan Unigraft'tir.

İnsan kemikiçi periodontal defektlerinin tedavisinde bioaktif cam ile flep operasyonunun karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur (Zamet ve ark.,1997;Ong ve ark., 1998; Froum ve ark., 1998; Park ve ark., 2001). Bu çalışmaların sonuçları greft kullanılan gruplarda istatistiksel olarak daha anlamlı derecede klinik ataçman kazancı ve defekt dolumu olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın amacı PRP'nin kemik greftine ek bir yarar sağlayıp sağlamayacağını test etmek olduğundan sadece flep operasyonu yapılan bir kontrol grubuna ihtiyaç duyulmamıştır.

Çalışmamızın kontrol grubunu oluşturan ve sadece bioaktif cam kemik grefti uygulanan 14 hastanın başlangıç cep derinliği ortalaması 8.36 mm iken tedavi sonrası cep derinliği 5.07 mm'dir. Aradaki fark 3.28 mm olarak kaydedilmiştir. Aynı grupta klinik ataçman düzeyi 9.07 mm ve tedavi sonucu elde edilen kazanç 2.86 mm'dir. Başlangıç kemikiçi defekt derinliği 6.14 mm olan hastalarda 3.36 mm kemik dolumu kaydedilirken, dişeti çekilmesi miktarı -0.43 mm'dir. Bu grubun sonuçlarını literatürde yayınlanmış, farklı gruplar arasında yapılmış çalışmalarla kıyaslamak mümkündür.

Low ve ark. (1997) 12 hastadaki 17 defekti bioaktif cam kemik grefti kullanarak tedavi etmişlerdir. Başlangıçta 7.71 mm olan ortalama cep derinliği 3. ayda 4.74 mm'ye, 6. ayda 4.34 mm'ye inmiştir. Son olarak 24. ayda tekrar değerlendirilen hastaların cep derinliklerinin ortalaması 4.38 mm olarak kaydedilirken yapılan istatistiksel çalışma sonucunda 3, 6 ve 24. aylar arasında fark bulunmadığı gözlenmiştir. Cep derinliğindeki azalma 3.33 mm olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmada 3. aydaki ortalama ataçman kazancı 2.00 mm, 6. aydaki kazanç 1.56 mm ve 24. aydaki ortalama ataçman kazancı 1.92 mm iken radyolojik olarak değerlendirilen kemik dolumu 3.47 mm'dir.



Çalışmamızda elde edilen bulgular bu değerlerle karşılaştırıldığında cep derinliği azalması ve defekt dolumu açısından sonuçlar arasında benzerlik mevcutken, klinik ataçman kazancı parametresinde bizim sonuçlarımız rakamsal olarak daha iyidir.

Ong ve ark. (1998), farklı yarım çenelerde 6 mm'ye eşit ya da daha derin defekti olan 14 hastada yaptıkları çalışma sonucunda bioaktif cam greft uygulanan grupta 1.24 mm cep derinliği azalması, 0.87 mm klinik ataçman kazancı ve 1.1 mm defekt dolumu kaydetmişlerdir. Bu çalışmanın kontrol grubunu oluşturan ve sadece flep operasyonu yapılan hastalarda ise 1.4 mm defekt dolumu meydana gelmiştir. Sadece flep operasyonu ile kemik grefti uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmaların genelinde greft uygulanan grupların kazancı daha fazla olmaktadır. Bu çalışmada elde edilen defekt dolumu literatürle uyum göstermemekle beraber araştırmacılar bu durumu, reentry sırasında sert kemiğe ulaşmak için yapılan küretaja bağlamaktadır. Çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızın tüm parametrelerde daha iyi sonuçlara ulaştığı görülmektedir.

On altı hastada toplam 59 defektin kemik grefti ya da sadece flep operasyonu ile tedavi edildiği bir başka yayında, 32 bölgeye greft uygulaması yapılmış ve sonuçlar 12. ayda reentry ile değerlendirilmiştir. Kemik grefti uygulanan grupta 4.26 mm cep derinliği azalması, 2.96 mm ataçman kazancı 1.29 mm dişeti çekilmesi ve 3.28 mm defekt dolumu kaydedilmiştir. Bu çalışmada elde edilen cep derinliğindeki azalma bizim bulgularımızdan daha iyidir. Ataçman kazancı ve defekt dolumu çalışmalar arasında paralellik gösterirken bu çalışmada gözlenen dişeti çekilmesi bizim bulgularımızın 3 katıdır (Froum ve ark., 1998).

Lovelace ve ark. (1998) 15 hastada yaptıkları çalışmada bioaktif cam ile demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftini karşılaştırmışlar ve 6 ayda bioaktif camın demineralize edilmiş dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftine benzer sonuçlar elde edilmesini sağladığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın bulgularına göre bioaktif cam grubunda 3.07 mm cep derinliği azalması, 2.27 mm ataçman kazancı ve 2.73 mm defekt dolumu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızın tüm parametreleri bu çalışma ile de

uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızın bir diğer bulgusu olan krestal rezorpsiyon miktarı da (-0.21 mm) Lovelace ve ark.'nın bulgusu ile (-0.53 mm) karşılaştırılabilir düzeydedir.

Nevins ve ark.'nın 2000 yılında yayınladıkları çalışmada 5 diş etrafındaki kemikiçi defekti bioaktif cam kemik grefti ile tedavi edilmiş ve sonuçlar klinik ölçümler, radyografik gözlem ve histolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 2.7 mm cep derinliği azalması, 2.2 mm ataçman kazancı ve 0.5 mm dişeti çekilmesi meydana gelmiştir. Çalışmanın histolojik bulguları ise sadece bir dişte rejenerasyon bulgusu olduğunu, diğer dişlerde iyileşmenin uzun birleşim epiteli ile tamamlandığını göstermektedir. Çalışmamızda histolojik değerlendirme yapılmamıştır ancak klinik parametreler açısından bakıldığında, çalışmamızın sonuçları Nevins ve ark.'nın sonuçlarıyla paralel şekildedir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız Unigraft'i kemikiçi defekt tedavisinde kullanan ve hastaların bir kısmını 6. diğer bir kısmını ise 12. ayda değerlendiren Wang ve Yang (2001), 6. ayda 3.50 mm cep derinliği azalması, 3.00 mm klinik ataçman kazancı ve 0.50 mm dişeti çekilmesi kaydetmişlerdir. Diğer grupta ise 3.10 mm cep derinliği azalması, 2.79 mm klinik ataçman kazancı ve 0.21 mm dişeti çekilmesi kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızın tüm parametreleri bu çalışma ile uyum göstermektedir.

Park ve ark. (2001), bioaktif cam kemik grefti ile flep operasyonunun etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarının test grubunda 21 hastaya kemik grefti uygulamışlar ve 4.1 mm cep derinliği azalması, 1.2 mm dişeti çekilmesi, 1.6 mm klinik ataçman kazancı ve 2.8 mm kemik dolumu kaydetmişlerdir. Çalışmamızın ataçman kazancı, defekt dolumu ve dişeti çekilmesi parametreleri Park ve ark.'nın elde ettiği değerlerden daha olumlu sonuçlara ulaşmasına rağmen, cep derinliğinde meydana gelen azalma referans edilen çalışmada daha fazladır.

Mine matriks proteini ile bioaktif cam kemik grefti karışımını sadece kemik grefti ile karşılaştıran Sculean ve ark. (2002) çalışma sonucunda gruplar arasında fark bulamadıklarını belirtirken, sadece greft uygulanan grupta 4.22 mm cep derinliği azalması, 3.07 mm ataçman kazancı ve 1.28

mm dişeti çekilmesi kaydetmişlerdir. Çalışmada elde edilen cep derinliği azalması ve klinik ataçman kazancı bizim çalışmamıza göre daha iyi sonuçlar vermesine rağmen, bu çalışmanın dişeti çekilmesi bulguları hem test hem de kontrol grubunda anlamlı derecede artmıştır.

Mengel ve ark. (2003) kemikiçi defektlerin tedavisinde rezorbe olan membran ile (Resolut) bioaktif cam kemik greftinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve bu amaçla 12 hastada toplam 30 defekt tedavi etmişlerdir. Membran grubuna greft uygulaması yapılmayan çalışmanın sadece kemik grefti uygulanan kontrol grubunda 12. ay sonunda 3.8 mm cep derinliği azalması, 2.8 mm ataçman kazancı ve 1.0 mm dişeti çekilmesi gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla da uyum içindedir.

Tüm bu çalışmaların sonuçları ile bizim çalışmamızın kontrol grubunun sonuçları bir arada düşünüldüğünde elde edilen sonuçların literatürde bulunan değerler arasında olduğu söylenebilir. Cep derinliğindeki azalma, klinik ataçman kazancı ve defekt dolulukları arasında çok fark bulunmamasına rağmen çalışmamızın sonuçları, dişeti çekilmesi parametresinde daha olumludur. Bunun nedeni cerrahi teknikten kaynaklanıyor olabilir. Yukarıda atfedilen çalışmaların tamamında flep kaldırılması sırasında sulkuler insizyon kullanılmış ve papil bölgesi mümkün olduğu kadar korunmaya çalışılmıştır. Ancak, sulkuler insizyon kullanılarak flep kaldırıldığında interproksimal doku ne kadar korunmaya çalışılırsa çalışılsın, bukkolingual genişlik, özellikle posterior bölgede, flebin primer kapanmasını engellemekte ve çökmesine neden olmaktadır. Literatürdeki dişeti çekilmesinin bizim bulgularımızdan fazla olmasının nedeni bu olabilir.

Bizim çalışmamızda papil koruyucu flep kaldırılmıştır. Cortellini ve ark.'nın yayınladığı iki farklı çalışmada (1996 ve 1999), membran kullanılarak tedavi edilen defektlerde papil koruyucu flep kaldırılmış ve daha az oranda membran ekspozu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda membran kullanılmamış ancak defektlere greft uygulanmıştır. Papil koruyucu flep kaldırılmış olması greftlenen bölgenin primer kapatılmasına olanak sağlayarak defekt ile ağız ortamının ilişkisini daha iyi kesmiş ve bunun sonucunda klinik parametrelerde daha olumlu sonuçlar kaydedilmiş olabilir. Sonuçlar arasındaki farklar

operasyon yöntemi, çalışma bölgelerinin lokalizasyonu (anterior – posterior dişler), ölçüm yöntemleri arasındaki farklılıklar gibi faktörlerden de etkilenmiş olabilir.

PRP çalışmalarının başlangıcında tedavi edilen defektlerin boyutunun büyük olması daha fazla miktarda kemik grefti kullanımını ve dolayısıyla da daha fazla miktarda PRP elde edilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu amaçla, başlangıçtaki çalışmalarda bir ünite kana denk gelen 450 ml. venöz kan kullanılarak PRP elde edilmiştir. Kassolis ve ark.'nın çalışmasında ise 1000-2500 ml kan ameliyathane ortamında hastadan alınmış ve trombositler elde edildikten sonra venöz dolaşıma geri verilmiştir. Periodontal defektler çok büyük hacimli olmadıklarından fazla miktarda kanın hastadan alınarak PRP elde edilmesi anlamsız olacaktır. Bizim çalışmamızda 0,5 ml sitrat içeren tüplere toplam 9 ml kan alınarak 0,5 ml PRP elde edilmiş ve 0,3 ml  $CaCl_2$  ile operasyon bölgesinden elde edilen otojen kan karıştırılarak sonuçta 1 ml'lik bir karışıma ulaşılmıştır.

Kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılan antikoagülan seçimi bakımından literatür incelendiğinde büyük çoğunlukla sitrat türevlerinin kullanıldığı görülmektedir. Sitrat fosfat dekstroz adenozin, trisodyum sitrat, sodyum sitrat bu amaçla kullanılmaktadır. Landesberg ve ark. (2000), çalışmalarında sodyum sitratla beraber Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) kullanmışlar ve EDTA grubunda daha yüksek sayıda trombosit elde etmelerine rağmen, ışık mikroskobu incelemesi yapıldığında, bu gruptaki trombositlerin zarar gördüğünü, parçalandığını ve çok sayıda nonselüler artık bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız steril tüpler 0,105 M sodyum sitrat içermektedir.

PRP hazırlanırken araştırmacıların farklı yöntemler izlediği görülmektedir. Amaç trombosit sayısı bakımından daha zengin bir plazmaya ulaşmak ve sonuçta trombositlerin degranülasyonu ile elde edilecek olan otojen büyüme faktörlerinin miktarını mümkün olduğu kadar artırmaktır. Bununla birlikte uygulanacak merkez kaç kuvvetinin değeri ve süresi ile uygulama sayısı konusunda da ortak kabul edilen bir değer henüz yoktur. Yapılan çalışmalar incelendiğinde yayınların bir kısmında tek, bir kısmında iki santrifüj yapıldığı,

bazı yayınlarda santrifüjün dakikada dönme sayısını bildiren rpm (round per minute) değerinin belirtildiği, bazılarında ise merkez kaç kuvvetini belirten  $g$  kuvvetinin değerinin belirtildiği görülecektir. Merkez kaç kuvveti santrifüjün yarıçapı ve santrifüjün dakikada dönme sayısından etkilendiğinden, sadece rpm değerinin verilmesi kanın şekilli elemanlarına uygulanacak gerçek kuvvetin bilinmemesine yol açacaktır. Marx, 1998 yılında yayınladığı makalesinde uyguladığı santrifüjün rpm değerini vermiş olmasına rağmen, 2000 yılında yayınlanan ve Landesberg'in (2000) çalışmasını değerlendirdiği makalede rpm cinsinden değer vermenin anlamsız olduğunu ve  $g$  değerinin verilmesinin gerekliliğinden bahsetmektedir.

Merkez kaç kuvvetinin değeri kandaki şekilli elemanlara uygulanacak kuvvetin değerini belirtmektedir. Venöz kan alındığında bütün kan elemanları karışık halde bulunduğundan santrifüj sırasında kullanılan kuvvet önemlidir. Fazla kuvvet trombositlerin eritrositlerle beraber tüpün tabanına toplanmasına yol açar. Bu konuyu araştırmak üzere yapılan çalışmaların sonuçlarına göre aşırı  $g$  kuvvetlerinin kullanılması trombosit sayısının artmasından çok azalmasıyla sonuçlanacaktır (Marx, 2000). Landesberg ve ark.'nın çalışması 200  $g$  ile ve 10 dakika süre ile yapılan iki santrifüjün maksimum artışı sağlayabileceğini göstermiştir. Dugrillon ve ark. (2002) 205  $g$  kuvvetinde santrifüj uyguladıktan sonra trombosit sayısında 1.4 kat artış elde etmişlerdir. Daha sonra farklı kuvvetler uygulayarak optimum ikinci santrifüj değerini belirlemeye çalıştıkları çalışmada 800  $g$ 'den fazla uygulanan ikinci santrifüjün elde edilen büyüme faktör miktarını artırmaktan çok azalttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada sonuçta elde edilen trombosit sayısı başlangıçta tam kanda bulunan trombositin 17 katıdır. Artış dikkat çekici derecede yüksek olsa da başlangıçta hastadan alınan kanın 250 ml olduğu ve sonuçta elde edilen konsantre trombositin 8 ml olduğu unutulmamalıdır.

Marx ve ark.'na göre (1998) tam kana oranla %300 oranında artmış trombosit sayısına sahip plazma PRP olarak kabul edilmektedir. Farklı hazırlama yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kullanılan yöntemlerden bir tanesi trombosit sayısını 3 kat artırırken bir diğeri 7 kat

artırmaktadır (Weibrich ve Kleis, 2002). Bizim çalışmamızda kullandığımız değerler birinci santrifüjde 200 g 10 dakika ve ikinci santrifüjde 250 g 10 dakikadır. Bu değerleri kullanarak yapılan pilot çalışmada 10 gönüllüden çalışma protokolüne uygun olacak şekilde tam kan alınmış, trombosit sayıları belirlenmiş ve PRP hazırlanmıştır. Sonuçta ulaşılan trombosit değerleri başlangıca oranla trombosit sayısının % 350 artığını ve kullanılan tekniğin PRP elde edilmesine olanak sağladığını göstermiştir. Hastadan alınan kan miktarının az olması, karmaşık tekniklere ihtiyaç duyulmadan PRP'nin basitçe hazırlanması, hastanın herhangi bir kan merkezine gitmesine gerek olmaması kullandığımız tekniğin literatürle uyumlu avantajlarını oluşturmaktadır.

PRP hazırlandıktan sonra antikoagülan olarak kalsiyumun kullanılması konusunda literatür uyum içindedir. Kalsiyumun kullanılmasının nedeni, başlangıçta antikoagülan amaçlı kullanılan sitratın görevinin, pıhtılaşma mekanizmasında rol alan kalsiyumu inhibe etmesidir. Sonuçta, hazırlanan preparata kalsiyum eklenerek başlangıçtaki inhibisyon ortadan kaldırılmış olur.

PRP jeli hazırlığının son aşamasını, jelasyonu başlatacak ve trombositleri aktive edecek ajanın eklenmesi oluşturur. ITA jel ajanı, Tisseel fibrin, sığır kaynaklı trombin, hastanın kendi kanı ve otojen kemik bu amaçla kullanılan maddeleri oluştururken literatürde en sık kullanılan ajanın sığır kaynaklı trombin olduğu göze çarpmaktadır. Landesberg'in (2000) Cmolik'ten bildirdiğine göre sığır kaynaklı trombinin kullanımı kan koagülopatilerine yol açabilmektedir. PRP'nin kullanımında ve yaygınlaşmasında büyük rolü bulunan Marx (2000) Landesberg'in makalesinin tartışmasında mevcut koagülopatilerin problem yaratmayacağını, bu vakalarda taze trombinin direkt olarak kanama bölgesinde kullanıldığını ve bu hastaların aktif antikoagülan tedavisi aldığını belirterek sığır trombininin güvenilirliğini savunmaktadır. Bununla beraber hastanın kendi kanında ve kemiğinde trombin bulunması bu sorunu ortadan kaldırmaktadır ve hastanın kendi kanının kullanılabileceğini savunan yazarlar mevcuttur (Kassolis ve ark., 2000; Robiony, 2002; Gonshor, 2002). Su ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada insan kanından elde

ettikleri trombini sığır trombini ile karşılaştırmışlar ve insan trombini kullanılarak yapılan PRP'deki PDGF ve TGF konsantrasyonlarını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarının sonuçları sığır trombini yerine insan trombini kullanmanın trombosit jelinin biyolojik ve fiziksel özelliklerini korumanın yanı sıra malzemenin güvenilirliğini de artırdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda jelasyonu sağlamak ve trombositleri aktive etmek amacıyla  $CaCl_2$ 'nin yanı sıra operasyon bölgesinden elde edilen otojen kan kullanılmıştır. Hiçbir vakada jelleşme ile ilgili bir problem yaşanmamıştır.

Çalışmamızın test grubunu oluşturan ve bioaktif cam kemik grefti ile PRP karışımı uygulanan 15 hastanın başlangıç cep derinliği ortalaması 7.80 mm iken tedavi sonrası cep derinliği 4.20 mm'dir. Aradaki fark 3.60 mm olarak kaydedilmiştir. Aynı grupta klinik ataçman düzeyi 8.53 mm ve tedavi sonucu elde edilen kazanç 3.13 mm'dir. Başlangıç kemikiçi defekt derinliği 5.27 mm olan hastalarda 3.47 mm kemik dolumu kaydedilirken, dişeti çekilmesi miktarı -0.47 mm'dir.

Test grubunun sonuçları literatürle karşılaştırıldığında, PRP'nin periodontal defektlerin tedavisinde kullanımının çok yaygın olmadığı gözlenmiştir. de Obarrio ve ark. (2000) yayınladıkları vaka serisinde ciddi derecede lokalize kemik kaybı bulunan 3 hastanın tedavisini sunmaktadır. İlk vakada bukkal ve distalde 12 mm cep derinliği kaydedilen hastaya PRP ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti kollajen membranla beraber uygulanmış ve 6 ay sonunda cep derinliği 3 mm olarak ölçülmüştür. İkinci vakada 12 mm cep derinliğine sahip sirkumferensiyel defekti olan bir dişe PRP ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti uygulanmış, membranın kullanılmadığı bu vakada cep derinliği 13. ayda 4 mm olarak kaydedilmiştir. Üçüncü vakada 12 mm cep derinliği olan ve sınıf II furka problemi bulunan alt ikinci büyük azı dişi PRP ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti ile tedavi edilmiş, membranın kullanılmadığı bu vakada da cep derinliği 19. ayda 3 mm olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızın sonuçları bu vaka raporlarıyla karşılaştırıldığında de Obarrio'nun elde ettiği sonuçların bizden daha başarılı olduğu görülmektedir. Tedavi sonuçları arasındaki farkın bu kadar çok

olmasının sebebi kullanılan greft materyalleri arasındaki fark ve bu greft materyallerinin PRP ile olası ilişkisi olabilir. PRP sentetik bir greft materyali ile karıştırıldığında sadece defekte komşu kemikteki canlı hücreleri etkileyerek görev yaparken allogreft ile karıştırıldığında, bu materyalin etkisini potansiyelize ediyor olabilir.

Lekovic ve ark. (2002), PRP/hayvan kaynaklı kemik grefti/YDR kombinasyonunu, PRP/kemik grefti kombinasyonu ile karşılaştırmışlar ve tedavi ettikleri 21 hastanın sonucunu 6. ayda yaptıkları reentry ile değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda PRP/kemik grefti grubunda bukkalde 3.98 mm, lingualde 3.94 mm cep derinliği azalması kaydedilmiştir. Klinik ataçman kazancı parametresinde PRP/kemik grefti grubunda bukkalde 3.78 mm, lingualde 3.84 mm ataçman kazancı kaydedilmiştir. Çalışmamızın test grubunun sonuçları bu parametrelerde Lekovic ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Defekt dolumu karşılaştırıldığında PRP/kemik grefti grubunda bukkalde 4.82 mm, lingualde 4.74 mm defekt dolumu kaydedilmiştir. Çalışmamızın defekt dolumu parametresi de bu çalışma ile uyumludur.

Lekovic ve ark.'ı (2002, 2003) ile Camargo ve ark.'ı (2002) bir seri çalışma yapmışlar ve bu çalışmalarda PRP/kemik greftini, YDR ile beraber ve ayrı olarak incelemişlerdir. Çalışmalarının sonuçları PRP ile kemik grefti beraber kullanıldığında ek olarak YDR uygulamaya gerek olmadığını göstermektedir. Bu çalışmalarda PRP'nin kullanılmadığı, sadece kemik greft materyalinin uygulandığı grup bulunmamaktadır. Bundan dolayı sadece kemik greftinin, PRP/greft kombinasyonu ile karşılaştırılması yapılamamıştır. Dolayısıyla bu çalışmalarda bu konu ile ilgili bir tartışma mevcut değildir.

Literatürde sadece kemik grefti ile PRP/kemik grefti kombinasyonunu klinik bir çalışmada karşılaştıran ve PRP'nin etkinliğini değerlendiren sadece 1 çalışma mevcuttur (Hanna ve ark.,2004). Bu çalışmada 13 hastada mevcut periodontal kemikiçi defektler sadece hayvan kaynaklı kemik grefti ve PRP/hayvan kaynaklı kemik grefti kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. Çalışmanın kontrol grubunda başlangıç cep derinliği 7,00 mm, 6. ayda elde edilen kazanç 2,53 mm'dir. Test grubunda cep derinliği başlangıçta 7,30 mm iken 3,54 mm kazanç elde edilmiştir. Klinik ataçman düzeyi kontrol ve test



grubunda sırasıyla 7,07 ve 7,15 mm iken elde edilen kazanç 2,31 ve 3,15 mm'dir. Bu çalışmanın sonuçlarını bizim çalışmamızla karşılaştırdığımızda PRP ile kemik greftinin kullanıldığı test gruplarında elde edilen sonuçların birbirine çok yakın olduğu gözlenmektedir. Çalışmaların kontrol gruplarında ise cep derinliği ve klinik ataçman düzeyi açısından değerlerimiz daha yüksektir ve bu değerler istatistiksel fark yaratmamış olabilir.

PRP/Unigraft (Bioaktif cam greft) kombinasyonunu insan kemikiçi defektlerine uygulayarak sonuçları klinik olarak değerlendirmek ve PRP/Unigraft grubuna ait sonuçları, sadece greft uygulanan grubun sonuçlarıyla kıyaslamak üzere planlanan ve PRP'nin etkinliğinin değerlendirilmesini amaçlayan çalışmamızın, test ve kontrol grubunun, tüm parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 9. ayda aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar insan kemikiçi defekt tedavisinde bioaktif cam kemik greftine PRP ilavesinin ek bir yarar sağlamadığını göstermiştir. Araştırmanın hedeflerinden olmamakla beraber PRP'nin kemik greftinin uygulanmasını kolaylaştırdığı ve yumuşak doku iyileşmesine katkıda bulunduğu araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Le Guehennec ve ark. (2004), fibrin yapıştırıcı ve seramik biomateryallerin kombinasyonu ile yapılan çalışmaları incelemişler ve bu materyallerin beraber kullanımının olumlu sonuçlar verdiğini, bu kombinasyonun, greft materyalinin kemik defektine uygulanması ve defekt duvarına tutunmasında olumlu etki gösterdiğini ve elde edilen fiziksel ve biyolojik özelliklerin hekimler tarafından özellikle tercih edilebilir olduğunu belirtmişlerdir.

Froum ve ark.'nın 2002 yılında yayınladıkları çalışmada bilateral sinüs augmentasyonu ihtiyacı olan 3 hasta inorganik sığır kemiği kullanılarak tedavi edilmiş, test grubunda greft ile PRP karıştırılmıştır. Yapılan histomorfometrik analiz sonucunda, grefte PRP eklemenin ne yeni kemik üretiminde ne de kemik ile kullanılan test implantları arasındaki temasta olumlu bir fark yaratmadığı belirlenmiştir. Froum'a göre literatür küçük periodontal defektlerde PRP'nin etkili olabileceğini düşündürtse de greft içinde otojen kemik bulunmadığında veya defekt büyük hacimli olduğunda PRP istenen stimülatör etkiyi gösteremeyebilir. Bunun nedeni bu stimülasyonun

gerçekleşebilmesi için greft içinde canlı kemik hücrelerinin bulunmasının gerekliliğidir.

Wiltfang ve ark. (2003) 35 hastada uyguladıkları sinüs augmentasyonunda 1000-2000  $\mu$  boyutunda  $\beta$ -tri kalsiyum fosfat kemik grefti uygulamışlar, 17 sinüste greft ile PRP'yi karıştırırken, kalan 18 sinüste sadece greft kullanmışlardır. Operasyondan 6 ay sonra implant uygulaması öncesinde alınan biyopsilerden elde edilen sonuçlar, PRP uygulamasının sadece osteosit veya osteoblast gibi hedef hücrelerin varlığında hızlanmış kemik oluşumuna yol açacağını ve PRP kullanımının greft materyalinin degrade olmasını hızlandırmayacağını göstermiştir.

Bir başka çalışmada ise, Wiltfang ve ark. (2004) domuzlarda açtıkları defektlere otojen kemik, xenojenik kemik grefti ile PRP uygulamışlar ve sonuçta PRP'nin gruplar arasında belirgin bir fark yaratmadığını sadece otojen kemik kullanılan grupta etkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre xenojenik kemik ile PRP'nin kombine kullanımı olumlu sonuçlar vermemiş hatta olumsuz sonuçlara neden olmuştur. Yazarlar bu kombinasyonun tedavi amacıyla kullanımından kaçınılması gerektiğini önermektedir. Bu çalışmanın sonuçları PRP ile sığır kaynaklı kemik greftini insanlarda kombine olarak kullanan ve olumlu sonuçlar rapor eden Lekovic ve ark.'nın (2002, 2003) sonuçları ile uyum göstermemektedir.

Marx, 2004 yılında yayınladığı ve literatürdeki PRP kullanımını irdelediği derlemesinde, PRP'nin faydalı olabilmesi için, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış sistemler kullanılarak hazırlanması gerektiğini ve günümüzde bu sistemlerden sadece iki tane olduğunu belirtmiştir. Araştırmacı bu sistemler kullanılmadan hazırlanan PRP'nin olumlu sonuç vermemesi halinde, başarısızlığın sebebini yönleme bağlamaktadır. Başarılı tedavilere örnek olarak ise Camargo ve ark.'nın (2002) kemikiçi periodontal defekt tedavisini, Kim ve ark.'nın (2002) periimplant defekt tedavisini, Kassolis ve ark.'nın (2000) sinüs lift cerrahilerini göstermektedir. Bununla beraber yukarıda atfedilen 3 çalışmada da, Marx'ın bahsettiği onaylı sistemlerin kullanılmamış olması dikkat çekicidir. Dolayısıyla

PRP'nin başarısını sadece onaylı sistemlere bağlamak, başarısızlığı ise diğer faktörlerle açıklamak gerçeği yansıtmayabilir.

Bizim çalışmamızda PRP grubunun fark yaratamamasının sebebi de Froum ve ark. (2002) ile Witfang ve ark.'nın (2003, 2004) belirttiği nedenlerden dolayı olabilir. Çalışmamızda tedavi ettiğimiz defektler her ne kadar küçük hacimli olsa da kullandığımız greft materyalinin sentetik olması ve içinde canlı hücre olmaması elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Bununla beraber literatürde bioaktif cam ve PRP kullanılarak yapılan başka bir çalışma olmaması elde edilen sonuçların direkt olarak karşılaştırılmasına olanak sağlamamaktadır.

Çalışmamızın test ve kontrol grubunun parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında, başlangıçta gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı, tüm parametrelerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunduğu ancak tedavi sonrasında test ve kontrol grubu kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar insan kemikiçi defekt tedavisinde sadece bioaktif cam kemik grefti kullanımıyla, bu grefti PRP ile kombine etmenin aynı sonucu verdiğini ve aynı derecede etkili olduğunu, PRP'nin sentetik greft materyali ile beraber kullanılmasının tedaviye ek bir yarar sağlamadığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, insan kemikiçi defektlerinin tedavisinde bioaktif cam kemik grefti ile PRP'nin kombine kullanımının klinik iyileşmede bir fark yaratmadığı, kemik greftinin tek başına kullanımının da olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

İnsan kemikiçi defektlerinin tedavisinde, tedavinin sonuçlarını etkileyen pek çok faktör vardır. Çalışma bölgelerinin lokalizasyonu, kemik defektlerinin topoğrafisi, insizyon şekli, ölçüm yöntemleri arasındaki farklılıklar, kullanılan kemik greft materyalinin özellikleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve diğer rejeneratif yöntemlerin özellikleri ilk bakışta sıralanabilecek faktörlerdir. Dolayısıyla PRP kullanılan yöntemlerin sonuçları da bunlardan etkilenecektir. Farklı PRP hazırlama yöntemlerinin, taşıyıcı olarak farklı greft materyallerinin kullanıldığı, sonuçların klinik ve histolojik olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar yapıldıkça rejeneratif periodontal

tedavide PRP'nin etkinliği ile ilgili bilgilerimiz yoğunlaşacak ve farklı kombinasyonlarla kullanımı periodontal tedavideki yerini alacaktır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

PRP/Unigraft (Bioaktif cam greft) kombinasyonunu insan kemikiçi defektlerine uygulayarak sonuçları klinik olarak değerlendirmek ve PRP/Unigraft grubuna ait sonuçları, sadece greft uygulanan grubun sonuçlarıyla kıyaslayarak PRP'nin klinik etkinliğini belirlemek amacıyla planlanan çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pİ, Gİ, Kİ, CD, KAD, MSS-DDi ve KDDe klinik ölçümlerinde anlamlı farklar elde edilmiştir.
2. İnsan kemikiçi defektlerinin tedavisinde bioaktif cam kemik greftinin tek başına kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir.
3. PRP'nin bioaktif cam kemik grefti ile karıştırılması, klinik parametrelerde herhangi bir olumlu fark yaratmamıştır.
4. PRP kullanımının kemik greftinin uygulanmasını kolaylaştırdığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı klinik olarak dikkati çekmiştir.
5. Bu çalışmada tarif edilen yöntemle PRP hazırlanması hem ekonomiktir hem de hasta ve hekim açısından herhangi bir zorluk yaratmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dental Clinics of North America* 1998;42:491-503.
2. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal* 1975;25:229-235.
3. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2001;16:105-114.
4. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology* 1999;70:13-29.
5. Allan I, Newman H, Wilson M. Antibacterial activity of particulate Bioglass® against supra and subgingival bacteria. *Biomaterials* 2001; 22:1683-1687.
6. Anderegg CR, Alexander DC, Freidman M. A bioactive glass particulate in the treatment of molar furcation invasions. *Journal of Periodontology* 1999;70:384-387.
7. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 1999;14:529-535.
8. Aukhil I, Simpson DM, Suggs C, Pettersson E. In vivo differentiation of progenitor cells of the periodontal ligament. An experimental study using physical barriers. *Journal of Clinical Periodontology* 1986;13:862-868.
9. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontology* 2000 2000;22:44-50.

10. Blumenthal NM, Alves ME. The use of demineralized freeze-dried bone-glycoprotein matrix grafts in treating baboon periodontal infrabony defects. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2000;20:61-69.
11. Blumenthal NM, Alves ME, Al-Huwais S, Hofbauer AM, Koperski RD. Defect-determined regenerative options for treating periodontal intrabony defects in baboons. *Journal of Periodontology* 2003;74:10-24.
12. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part I. *Journal of Periodontology* 1989a;60:664-674.
13. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *Journal of Periodontology* 1989b;60:675-682.
14. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *Journal of Periodontology* 1989c;60:683-693.
15. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of Periodontal Research* 2002;37:300-306.
16. Carnevale G, Kaldahl WB. Osseous resective surgery. *Periodontology* 2000 2000;22:59-87.
17. Carranza FA. Bone loss and patterns of bone destruction, 'Carranza's Clinical Periodontology' (Ed. Michael G. Newman, Henry H. Takei,

- Fermin A. Carranza)'de, 9. baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, s. 354-370.
18. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *Journal of Clinical Periodontology* 1980;7:224-231.
  19. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *Journal of Periodontology* 1993a;64:254-260.
  20. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-Entry procedures and bone measures. *Journal of Periodontology* 1993b;64:261-268.
  21. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long-term stability. *Journal of Clinical Periodontology* 1994;21:606-610.
  22. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique with bioresorbable barrier membranes in the treatment of intrabony defects. Case reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1996;16:546-559.
  23. Cortellini P, Carnevale G, Sanz M, Tonetti MS. Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 1998;25:981-987.
  24. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1999;19:589-599.
  25. Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 2000;22:104-132.
  26. Cromack DT, Porras-Reyes B, Mustoe TA. Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *The Journal of Trauma* 1990;30(12 Supplement):129-133.



27. de Obarrio JJ, Arauz-Dutari J, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology-case reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2000;20:486-497.
28. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;31:615-619.
29. Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *Journal of Periodontology* 1998;69:698-709.
30. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2002;22:45-53.
31. Furusawa T, Mizunuma K. Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone-grafting material. *Implant Dentistry* 1997;6:93-101.
32. Ganong WF. *Circulating body fluids, 'Review of medical Physiology' (Ed. William F. Ganong)'de*, 14. baskı, Appleton&Lange, Connecticut. 1989, s. 436-458.
33. Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *World Workshop in Periodontics (Ed. Genco R.)'de*, Lansdowne, VA. American Academy of Periodontology 1996, s. 621-666.
34. Giannobile WV, Finkelman RD, Lynch SE. Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I. *Journal of Periodontology* 1994;65:1158-1168.

35. Glossary of periodontal terms. American Academy of Periodontology, Chicago. 4.baskı, 2001.
36. Goldman HG, Cohen DW. Surgical management of osseous defects, 'Periodontal Therapy' (Ed. Goldman HG, Cohen DW)'de, 5.baskı, Mosby Company, Saint Louis. 1973, s. 758-828.
37. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2002;22:547-557.
38. Greenberg J, Laster L, Listgarten MA. Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. *Journal of Periodontology* 1976;47:514-517.
39. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology* 2004;75:1668-1677.
40. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. 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. *Journal of Periodontology* 1997;68:1186-1193.
41. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *Journal of Periodontology* 2000;71:1654-1661.
42. Kim HY, Yi SW, Choi SH, Kim CK. Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *Journal of Periodontology* 2000;71:729-735.

43. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2002;17:86-94.
44. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001;25:8-20.
45. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontology* 2000 2000;22:22-43.
46. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;58:297-300.
47. Lang NP. Focus on intrabony defects-conservative therapy. *Periodontology* 2000 2000;22:51-58.
48. Le Guehennec, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *European Cells and Materials* 2004;8:1-11.
49. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *Journal of Periodontology* 2001;72:583-589.
50. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *Journal Periodontology* 2002;73:198-205.
51. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of Periodontology* 1998;69:1027-1035.

52. Low SB, King CJ, Krieger J. An evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1997;17:358-367.
53. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I—Background and processing techniques. *The Journal of Oral Implantology* 2001;27:38-42.
54. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* 1963;21:533-551.
55. Lynch SE, de Castilla GR, Williams RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy MS, Antoniades HN. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *Journal of Periodontology* 1991a;62:458-467.
56. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *Journal of Periodontology* 1991b;62:710-716.
57. Magnusson I, Nyman S, Karring T, Egelberg J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *Journal of Periodontal Research* 1985;20:201-208.
58. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997;276:75-81.
59. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 1998;85:638-646.

60. Marx RE. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;58:300-301.
61. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;62:489-496.
62. Matras H. Fibrin seal: the state of the art. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1985;43:605-611.
63. McCauley LK, Somerman MJ. Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dental Clinics of North America* 1998;42:361-387.
64. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *Journal of Periodontology* 1976;47:256-260.
65. Mengel R, Soffner M, Flores de Jacoby L. Bioabsorbable membrane and bioactive glass in the treatment of intrabony defects in patients with generalized aggressive periodontitis: results of a 12-month clinical and radiological study. *Journal of Periodontology* 2003;74:899-908.
66. Misch CM, Misch CE. Intraoral autogenous donor bone grafts for implant dentistry, 'Contemporary Implant Dentistry' (Ed. Penny Rudolph)'de, 2. baskı, Mosby, Missouri. 1999a, s. 497-508.
67. Misch CE, Misch FD, Misch CM. Extraoral autogenous donor bone grafts for endosteal implants, 'Contemporary Implant Dentistry' (Ed. Penny Rudolph)'de, 2. baskı, Mosby, Missouri. 1999b, s. 521-538.
68. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontology* 2000 1999;19:74-86.
69. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, King CJ, Oringer RJ, Schenk RK, Fiorellini JP. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2000;20:458-467.

70. Newman MG. The normal periodontium, 'Carranza's Clinical Periodontology' (Ed. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Fermin A. Carranza)'de, 9. baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, s. 15.
71. Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium, 'Carranza's Clinical Periodontology' (Ed. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Fermin A. Carranza)'de, 9. baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, s. 64-73.
72. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *Journal of Clinical Periodontology* 1982a;9:257-265.
73. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1982b;9:290-296.
74. Ong MM, Eber RM, Korsnes MI, MacNeil RL, Glickman GN, Shyr Y, Wang HL. Evaluation of a bioactive glass alloplast in treating periodontal intrabony defects. *Journal of Periodontology* 1998;69:1346-1354.
75. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontology* 2000 2000;22:8-21.
76. Parikh SN. Bone graft substitutes: past, present, future. *Journal of Postgraduate Medicine* 2002;48:142-148.
77. Park JS, Suh JJ, Choi SH, Moon IS, Cho KS, Kim CK, Chai JK. Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass implantation in intrabony periodontal defects. *Journal of Periodontology* 2001;72:730-740.
78. Petrungaro PS. Treatment of the infected implant site using platelet-rich plasma. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 2002;23:363-376.

79. Position Paper. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *Journal of Periodontology* 1996;67:545-553.
80. Robiony M, Polini F, Costa F, Politi M. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;60:630-635.
81. Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontology* 2000 2000;22:88-103.
82. Rosenberg E, Rose LF. Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. *Dental Clinics of North America* 1998;42:467-490.
83. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *Journal of Periodontal Research* 1992;27:285-290.
84. Salama H, Rigotti F, Gianserra R, Seibert J. The utilization of rubber dam as a barrier membrane for the simultaneous treatment of multiple periodontal defects by the biologic principle of guided tissue regeneration: case reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1994;14:16-33.
85. Schepers EJ, Ducheyne P. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: a 1-24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges. *Journal of Oral Rehabilitation* 1997;24:171-181.
86. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International Journal Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;31:469-484.

87. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL Jr, de la Fontaine J, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *Journal of Periodontology* 1996;67:918-926.
88. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Journal of Periodontology* 2002;73:401-408.
89. Silness J, L oe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964;22:121-135.
90. Sonleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2000;15:879-882.
91. Stephan EB, Renjen R, Lynch SE, Dziak R. Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute. *Journal of Periodontology* 2000;71:1887-1892.
92. Su CY, Chiang CC, Lai WF, Lin KW, Burnouf T. Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor- $\beta$ 1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion* 2004;44:945.
93. Tarnow D, Fletcher P. Classification of the vertical component of furcation involvement. *Journal of Periodontology* 1984;55:283-284.
94. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1994;52:161-165.
95. Tomford WW. Bone allografts: past, present and future. *Cell and Tissue Banking* 2000;1:105-109.



96. Tonetti MS, Pini Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *Journal of Periodontology* 1993;64:934-940.
97. Tonetti MS, Pini Prato G, Stalpers G, Cortellini P. Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1996;16:378-387.
98. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA, Chiego DJ Jr, Shyr Y, Smith BA. The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: an autoradiographic study on dogs. *Journal of Periodontology* 1994;65:429-436.
99. Wang KC, Yang SS. Clinical application of bioactive glass in the treatment of human periodontal defects. *Unicare Research*, January 2001:1-7.
100. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2002;17:184-190.
101. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clinical Oral Implants Research* 2002;13:437-443.
102. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997;55:1294-1299.
103. Wiltfang J, Schlegel KA, 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? *Clinical Oral Implants Research* 2003;14:213-218.

104. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clinical Oral Implants Research* 2004;15:187-193.
105. Yukna RA. Synthetic grafts and regeneration, *Periodontal Regeneration: current status and directions*. (Ed. Polson AM)'de, Quintessence Publishing, Hong Kong. 1994, s. 103-112.
106. Zimet JS, Darbar UR, Griffiths GS, Bulman JS, Bragger U, Bürgin W, Newman HN. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology* 1997;24:410-418.