



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİNE MATRİKS TÜREVİ VE OTOJEN KEMİK GREFTİ İLE
TEDAVİ EDİLEN PERİODONTAL DEFEKTLERDE DİŞETİ
OLUĞU SIVISI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR*- β 1 VE
ALKALEN FOSFATAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖMER BİRKAN AĞRALI
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Leyla KURU

İSTANBUL – 2012

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Periodontoloji

Tez Sahibi : Ömer Birkan Apırol

Tez Başlığı : Mine Matris Türerine Obez Kenik Grefti ile Tedavi Edilen Periodontal Defektlerde Dişeti Olgu Sırası Transforming Growth Factor- β ve Alkalen Fosfataz Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : M.Ü. Periodontoloji AD

Sınav Tarihi : 8/3/2012

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

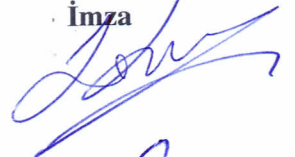
Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Leyla Kuru

Kurumu

Marmara Univ

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı,

Soyadı)

Prof. Dr. Selahut Yılmaz

Yeditepe Ü.

Prof. Dr. Ayşen Yavuz

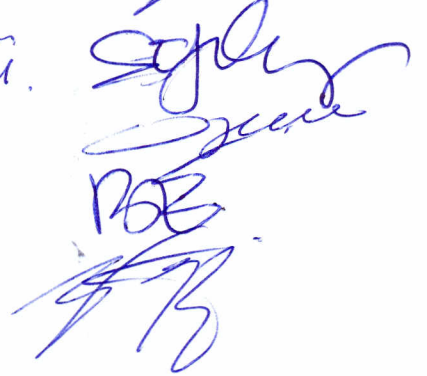
M.Ü.

Prof. Dr. Bahar Eren Kuru

M.Ü.

Prof. Dr. Barak Döğen

M.Ü.



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 22/03/2012 tarih ve 5. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

"Ad Soyadı" (İmza)

I. TEŞEKKÜR

Akademik ve kişisel gelişimime yönelik yaşama dair ciddi düşünselliğin ürünü öğretilerin, sistematığın ve yaşanmışlıkların sonucu edinilmiş engin tecrübelerin sabır ve anlayış sahibi aktarıcısı çok değerli hocam, danışmanım Prof. Dr. Leyla Kuru'ya,

Eğitimimin başlangıcından itibaren güçlü ve dopdolu desteğini hep hissettiğim tez izleme komitemin üyesi sevgili, saygıdeğer, güzel hocam Prof. Dr. Bahar Kuru'ya,

Tez izleme komitemin saygıdeğer üyesi değerli hocam Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a,

Çözüm odaklı bakışı, pozitif yaklaşımı ve yardımsever duruşuyla eğitime önemli katkıları olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Başak Doğan'a,

Eğitimim süresince destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizin değerli öğretim üyeleri, Yrd. Doç. Dr. Kemal Naci Köse'ye ve Yrd. Doç. Dr. H. Selin Yıldırım'a,

Doktora eğitimimin başlamasına vesile olmakla kalmamış bana sürekli olumlu katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Ülkü Noyan'a,

Biyokimyasal analizlerimin gerçekleşmesinde ciddi katkıları olan, anlayışlı, yardımsever, değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Yarat'a,

Başta çok değerli dostum Dt. Orhan Ofluoğlu olmak üzere birbirinden güzel ve değerli sayısız anıyı paylaştığım, Periodontoloji Kliniği'ne emek vermiş ve vermekte olan tüm eski ve yeni çalışma arkadaşlarıma ve personele,

Hayatımın yegane anlamı olan ailemin eşsiz fertleri biricik kızım Ece'me ve sevgili eşim Tuğba Ağralı'ya,

Canımdan öte sevdiğim annem Mihriban Ağralı, babam Kemal Ağralı ve kardeşim Özkan Ağralı'ya,

Verdiği burs ile sadece doktora eğitimimi değil hayatımı idame ettirebilmemi ve ayakta durmamı sağlayan TÜBİTAK-Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Bu çalışmayı SAG-C-DRP-090909-0288 nolu proje ile maddi olarak destekleyen M.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. TEŞEKKÜR	iii
II. İÇİNDEKİLER	iv
III. KISALTMALAR ve SİMGELER	viii
IV. TABLOLARIN LİSTESİ	xi
V. ŞEKİL ve RESİMLERİN LİSTESİ	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Periodontal Hastalıklar	6
4.2. Kronik Periodontitis	6
4.2.1. Epidemiyolojisi	8
4.2.2. Patogenezi	8
4.2.3. Kemik yıkım şekilleri	10
4.2.4. Başlangıç periodontal tedavi	12
4.2.5. Cerrahi tedavi	13
4.3. Periodontal Rejeneratif Tedavi	13
4.3.1. Greftler	14
4.3.1.1. Otojen greftler	15

4.3.1.2. Homogreftler	17
4.3.1.3. Ksenogreftler	17
4.3.1.4. Alloplastik greftler	18
4.3.2. Kök yüzeyi uygulamaları	19
4.3.3. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu	19
4.3.4. Doku mühendisliği uygulamaları	20
4.4. Mine Matriks Türevleri	21
4.4.1. Tarihçesi	21
4.4.2. İçeriği	22
4.4.3. Diş ve periodontal dokuların oluşumu	23
4.4.4. Mine matriks türevlerinin biyolojik temeli	24
4.4.5. Mine matriks türevleri ile ilgili hücre kültürü çalışmaları	26
4.4.6. Mine matriks türevleri ile ilgili histolojik çalışmalar	28
4.4.7. Mine matriks türevleri ile ilgili klinik çalışmalar	30
4.5. Periodontal Rejenerasyon Sonrası Yara İyileşmesi	44
4.6. Büyüme Faktörleri	45
4.7. Dişeti Oluğu Sıvısı	51
5. GEREÇ VE YÖNTEM	54
5.1. Hasta Seçimi	54
5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	55
5.3. Çalışma Grupları ve Araştırma Planı	55
5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler	58

5.4.1. Plak indeks	58
5.4.2. Gingival indeks	59
5.4.3. Sondalamada kanama	60
5.4.4. Sondalama derinliği	60
5.4.5. Rölatif ataşman seviyesi	60
5.4.6. Rölatif dişeti kenarı seviyesi	61
5.4.7. Mobilite	61
5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	62
5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik �l��m�	62
5.7. Test Materyali	67
5.8. Operasyon Yöntemi	68
5.9. Enfeksiyon Kontrolü ve Operasyon Sonrası Bakım	69
5.10. Dişeti Oluğu Sıvısı �rneklerinin Elde Edilmesi	70
5.11. Biyokimyasal İşlemler	71
5.11.1. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin elüsyonu	71
5.11.2. <i>Transforming growth factor</i> -�1 analizi	73
5.11.3. Alkalen fosfataz analizi	75
5.12. Verilerin Değerlendirmesi ve İstatistiksel Analizi	77
6. BULGULAR	79
6.1. Demografik Veriler	79
6.2. Klinik Bulgular	80
6.2.1. Plak indeks	80

6.2.2. Gingival indeks	83
6.2.3. Sondalamada kanama	84
6.2.4. Sondalama derinliği	85
6.2.5. Rölatif ataşman seviyesi	88
6.2.6. Rölatif dişeti kenarı seviyesi	89
6.2.7. Mobilite	90
6.2.8. Radyografik kemik dolumu	91
6.2.9. Operasyon sırasında yapılan değerlendirmeler	92
6.3. Laboratuvar Bulguları	97
6.3.1. Dişeti oluğu sıvısı hacmi	97
6.3.2. Dişeti oluğu sıvısı <i>transforming growth factor-�1</i> ve alkalen fosfataz analizi	98
7. TARTIşMA ve SONUÇ	103
8. KAYNAKLAR	123
9. EKLER	166
10. �ZGE�Mİş	177

III. KISALTMALAR ve SİMGELER

A.L.P.: Alkalen fosfataz

B.C.: Biyoaktif cam

B.M.P.: *Bone morphogenetic protein*

B.P.T.: Başlangıç periodontal tedavi

D.D.K.K.G.: Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti

D.E.D.N.: Defektin en derin noktası

D.K.K.G.: Dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti

D.O.S.: Dişeti oluğu sıvısı

E.D.T.A.: Etilendiamintetraasetik asit

E.G.F.: Epidermal büyüme faktörü

E.I.A.: *Enzyme immun assay*

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

F.G.F.: *Fibroblast growth factor*

H.E.K.: Hertwig epitel kını

HCl: Hidroklorik asit

HEPES: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetanosulfonik asit

I.G.F.: *Insulin-like growth factor*

IL-6: İnterlökin-6

K.P.: Kronik periodontitis

M.D.P.: Mikrobiyal dental plak

μ L: Mikrolitre

μ m: Mikrometre

M.M.P.: Matriks metalloproteinaz

M.M.T.: Mine matriks türevleri

mm: Milimetre

N: Normal

ng: Nanogram

NaOH: Sodyum hidroksit

O.K.G.: Otojen kemik grefti

Ö.B.A.: Ömer Birkan Ağralı

pH: Hidrojen iyonu potansiyeli

P.D.G.F.: *Platelet-derived growth factor*

P.G.A.: Propilen glikol aljinat

P.İ.: Plak indeks

r.h.: Rekombinant insan

R.A.S.: Rölatif ataşman seviyesi

R.D.K.S.: Rölatif dişeti kenarı seviyesi

rpm: *Rotation per minutes*

S.D.: Sondalama derinliği

S.K.: Sondalamada kanama

S.K.K.G.: Sığır kaynaklı kemik grefti

T.G.F.- β 1: *Transforming growth factor-beta1*

U/L: Ünite/Litre

V.E.G.F.: *Vascular endothelial growth factor*

Y.D.R.: Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu

®: Kayıtlı marka

™: Ticari marka

IV. TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 5.1. Randomizasyon tablosu	58
Tablo 6.1. Kemik içi defektlerin hasta sayısına göre dağılımı	79
Tablo 6.2. Kemik içi defektlerin lokalizasyonları ve morfolojilerine göre dağılımı	79
Tablo 6.3. Tüm ağız klinik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırmaları	81
Tablo 6.4. Başlangıçta ölçülen P.İ., G.İ. ve S.K. verilerinin gruplararası değerlendirilmesi	81
Tablo 6.5. Defekt bölgesindeki ara yüze ait P.İ., G.İ. ve S.K. verilerinin grup içi değerlendirmesi	82
Tablo 6.6. P.İ., G.İ. ve S.K. değişimlerinin gruplar arası değerlendirmesi	82
Tablo 6.7. Defekt bölgesindeki G.İ., S.K. değişimlerinin ikili grup karşılaştırması	84
Tablo 6.8. Defekt bölgesindeki D.E.D.N. ve iki nokta S.D., R.A.S., R.D.K.S. verileri ve mobilitenin grup içi değerlendirilmesi	86
Tablo 6.9. Başlangıçta ölçülen S.D. ve mobilite değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi	87
Tablo 6.10. S.D., R.A.S., R.D.K.S., mobilite değişimlerinin ve radyografik kemik dolumunun gruplar arası değerlendirilmesi	87
Tablo. 6.11. Defekt bölgesindeki R.A.S., R.D.K.S., mobilite değişimlerinin ve radyografik dolumun ikili grup karşılaştırılması.	88
Tablo. 6.12. Operasyon sırasında defekt bölgesinde yapılan ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplar arası karşılaştırılması	92
Tablo 6.13. D.O.S. hacmi, T.G.F.-β1 konsantrasyonu, T.G.F.-β1 miktarı ve A.L.P. aktivitesinin ölçüm dönemlerindeki değişimleri	100
Tablo 6.14. D.O.S. hacminin M.M.T.+O.K.G. grubuna ait farklı ölçüm dönemlerindeki karşılaştırılması	101
Tablo 6.15. D.O.S. hacmi ve T.G.F.-β1 seviyesi değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması	101
Tablo 6.16. T.G.F.-β1 tespit edilemeyen örnek sayısı	102
Tablo 6.17. A.L.P. tespit edilemeyen örnek sayısı	102

V. ŞEKİL ve RESİMLERİN LİSTESİ

Şekil 4.1. Periodontitis patogenezi	9
Şekil 4.2. Kemik defektlerinin sınıflandırılması	11
Şekil 4.3. Kemik içi defektlerin duvar sayısına göre görüntüsü, a. Bir duvarlı kemik içi defekt, b. İki duvarlı kemik içi defekt, c. Üç duvarlı kemik içi defekt	11
Şekil 4.4. Doku mühendisliği konsepti	21
Şekil 5.1. Çalışma planı	57
Şekil 5.2. Operasyon öncesi ve sonrasında yapılan ölçümler	61
Şekil 5.3. Operasyon sırasında kullanılan kemik içi ölçümler	62
Şekil 5.4. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış tüpün içerisinde ortasında bir deliğe sahip bir başka tüpün kapak kısmı bulunmaktadır	72
Şekil 5.5. Defekt bölgesine ait klinik ölçüm noktaları	78
Resim 5.1. Resim düzenleme programında kullanılan kesme aracı	64
Resim 5.2. Resim düzenleme programında kullanılan yeniden boyutlandırma aracı	64
Resim 5.3. Görüntü analiz programına aktarılan resmin üzerinde doğrusal çizim aracı kullanılarak ilgili dişin mine sement sınırlarının birleştirilmesiyle elde edilen doğrusal çizgi	65
Resim 5.4. 0. ve 6. ay görüntüleri üzerinde aynı dişe ait aynı noktalar birleştirilerek elde edilen doğruların uzunluğunun görüntü analiz programında ilgili araç kullanılarak hesaplanmasıyla elde edilen sonuçlar	65
Resim 5.5. Görüntü analiz programına aktarılan resmin üzerinde ilgili araç kullanılarak defekt alanının sınırlarının belirlenmesi ve başka bir renkle doldurulması	66
Resim 5.6. Defekt alanının hesaplanması	66
Resim 5.7. Başlangıçta ve 6. ay görüntüleri üzerinde belirlenen defekt alanlarının görüntü analiz programında analiz sekmesinde ölç komutu kullanılarak hesaplanması ve elde edilen sonuçlar	67
Resim 5.8. Test gruplarında kullanılan Emdogain® Jel	68
Resim 5.9. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu amacıyla uygulanan Prefgel™	69

Resim 5.10. D.O.S.'nın toplanması	71
Resim 5.11. Santrifüj cihazı	72
Resim 5.12. Spesifik T.G.F.- β 1 <i>sandwich</i> ELISA kiti	73
Resim 5.13. Deney prosedürü tamamlanmış <i>plate</i> 'in ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve abzorbanın ölçülmesi	75
Resim 5.14. Spesifik A.L.P. E.I.A. kiti	76
Resim 6.1a. Kontrol grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, b. Operasyon öncesi radyografik görüntü, c. Oluk içi ensizyon, d. Operasyon esnasında yapılan defekt ölçümleri, e. Operasyon bölgesinin kapatılması, f. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü, g. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, h. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü	93
Resim 6.2a. M.M.T. grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, b. Operasyon öncesi radyografik görüntü, c. Oluk içi ensizyon, d. Operasyon esnasında defekt ölçümleri, e. E.D.T.A. uygulaması, f. Serum fizyolojik ile yıkanması, g. M.M.T. uygulaması, h. Operasyon bölgesinin kapatılması, i. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü, j. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, k. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü	94
Resim 6.3a. M.M.T.+O.K.G. grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, b. Operasyon öncesi radyografik görüntü, c. Oluk içi ensizyon, d. Operasyon esnasında defekt ölçümleri, e. Kemik kesikleri yardımıyla O.K.G. elde edilmesi, f. Elde edilen O.K.G. ile M.M.T.'nin karıştırılması, g. E.D.T.A. uygulaması, h. Uygulanan asitin serum fizyolojik kullanılarak uzaklaştırılması, i. M.M.T. uygulaması, j. Kemik içi defekte M.M.T.+O.K.G. uygulaması, k. Operasyon bölgesinin kapatılması, l. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü, m. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri, n. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü	96

1. ÖZET

Bu çalışmada kronik periodontitisli hastalardaki kemik içi periodontal defektlere mine matriks türevleri (M.M.T.)+otojen kemik grefti (O.K.G.) kombinasyonu uygulanarak klinik ve radyografik parametreler ile dişeti oluğu sıvısı (D.O.S.)'nda *transforming growth factor-β1* (T.G.F.-β1) ve alkalen fosfataz (A.L.P.) seviyeleri üzerine olan etkisinin araştırılması ve sadece M.M.T. ve sadece flep uygulaması ile karşılaştırılması amaçlandı. Bu çalışma kapsamına dahil edilen 12 hastada 30 adet kemik içi defekt M.M.T.+O.K.G., M.M.T. ve sadece flep (kontrol) uygulanan gruplara rastgele dağıtıldı. Operasyondan önce ve 6 ay sonra plak indeks, gingival indeks, sondalamada kanama, sondalama derinliği, rölatif ataşman seviyesi, rölatif dişeti kenarı seviyesi (R.D.K.S.) ölçüldü, standart radyografilerde defekt dolum yüzdesi hesaplandı. Operasyondan hemen önce ve 7, 14, 30, 90 ve 180 gün sonra D.O.S. toplandı ve T.G.F.-β1 ile A.L.P. seviyeleri ELISA ile araştırıldı. Operasyondan 6 ay sonra tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşmeler görüldü ($p<0.01$). R.D.K.S. değişimi sadece kontrol grubunda anlamlıydı ($p<0.01$). M.M.T. uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha az dişeti çekilmesi ($p<0.05$), daha fazla ataşman kazancı ($p<0.001$) ve daha fazla radyografik defekt dolumu ($p<0.05$) gözlemlendi. Ancak M.M.T.+O.K.G. ile M.M.T. grupları arasında klinik, radyografik ve biyokimyasal açıdan, 3 grup arasında ise biyokimyasal açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Sonuç olarak, M.M.T.+O.K.G. ile M.M.T. gruplarının ölçülen tüm klinik ve radyografik parametrelerdeki değişimleri benzer olmakla birlikte kontrol grubuna kıyasla üstündü. Çalışmamızın bulguları, D.O.S. T.G.F.-β1 ve A.L.P. seviyelerinin rejeneratif iyileşmenin erken döneminde artış gösterdiğini ancak M.M.T. uygulamasının ilave bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Dişeti oluğu sıvısı, kronik periodontitis, mine matriks türevleri, otojen kemik grefti, periodontal flep operasyonu.

2. SUMMARY

Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Transforming Growth Factor- β 1 and Alkaline Phosphatase Levels After Treatment of Intrabony Periodontal Defects by the Use of Enamel Matrix Derivatives with Autogenous Bone Graft

The present study aimed to evaluate the effects of enamel matrix derivatives (E.M.D.) combined with autogenous bone graft (A.B.G.) application in chronic periodontitis patients with intrabony defects on clinical and radiographic parameters and gingival crevicular fluid (G.C.F.) transforming growth factor- β 1 (T.G.F.- β 1) and alkaline phosphatase (A.L.P.) levels and, to compare with E.M.D. alone and open flap debridement (O.F.D.) procedures. A total of 30 deep intrabony defects in 12 patients were randomly treated with E.M.D.+A.B.G., E.M.D. alone or O.F.D.. Clinical parameters including plaque index, gingival index, bleeding on probing, probing depth, relative attachment level and recession were recorded at baseline and 6 months post-surgery. Intrabony defect fill (DF) percentage was calculated on the standardized radiographs. T.G.F.- β 1 and A.L.P. levels were evaluated in G.C.F. just before surgery and 7, 14, 30, 90, 180 days after surgery using ELISA. All treatment procedures led to significant improvements at 6 months follow-up period ($p < 0.01$). Gain in attachment level ($p < 0.001$) and DF ($p < 0.05$) of the E.M.D.+A.B.G. and E.M.D. groups were found to be significantly higher than those of the O.F.D. group, while the use of E.M.D. either with A.B.G. or alone was observed to produce significantly less recession than the O.F.D. ($p < 0.05$). Furthermore, no significant differences were present between the E.M.D.+A.B.G. and E.M.D. groups in any of the clinical, radiographic and biochemical parameters. Also, no significant differences were present between all three groups biochemically. These findings suggested that G.C.F. T.G.F.- β 1 and A.L.P. levels were increased at the early healing phase but not affected from E.M.D. usage.

Key words: Autogenous bone graft, chronic periodontitis, enamel matrix derivatives, gingival crevicular fluid, periodontal flap surgery.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde toplumun büyük bir bölümünü etkileyen kronik enflamatuvar periodontal hastalıklar, diş kaybının en önemli sebebini oluşturur (265). Geçmişte periodontal hastalıkların tedavisinde amaç periodontal destek dokuların yıkımının durdurulmasına yönelikken günümüzde bununla birlikte hastalık sonucu yıkıma uğramış diş destek dokularının hastalıktan önceki sağlıklı yapısına benzer şekilde rekonstrüksiyonu ve rejenerasyonu periodontal tedavinin temel amaçlarından biri haline almıştır. Periodontal rejenerasyon, yara iyileşmesi sırasında doğru hücrelerin repopülasyonu ve organizasyonu yoluyla yeni hücresiz sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin sağlıklı bir periodonsiyumun yapılandırılması ve oluşan yeni dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır (53, 287). Bu hedefe ulaşabilmek amacıyla klasik periodontal cerrahi tedavi yöntemlerine ek olarak kemik grefti, kök yüzeyi muamelesi ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (Y.D.R.) uygulamaları ile mine matriks türevleri (M.M.T.), *bone morphogenetic protein* (B.M.P.) ve trombositten zengin plazma gibi biyolojik mediyatörlerin tek başlarına veya kombine olarak kullanıldığı tedavi yaklaşımları öne çıkmıştır (33, 34, 65, 89, 278, 312, 413). Bu biyolojik mediyatörler, periodontal yara bölgesinde repopüle olan hücrelerin aktivitesi üzerine seçici etki göstererek, bu hücrelerin farklılaşmasını, çoğalmasını, adezyonunu, çevre yapı ve moleküllerle olan iletişimini ve hücreler arası matriks sentezini düzenler (163).

Bu mediyatörlerden biri olan M.M.T., domuz embriyosuna ait gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilen, amelogenin ve non-amelogenin türevi proteinleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir ve dişin embriyolojik gelişim sürecinde gerçekleşen olayların periodontal yara iyileşmesi sırasında taklit edilmesini sağlamak amacıyla uygulanır (135). Kullanıma sunulduğu 1996 yılından bu yana literatürde yer alan klinik çalışmaların sonuçları incelendiğinde, M.M.T.'nin sondalama derinliği (S.D.)'nde azalma ve ataşman ve kemik kazancı sağladığı görülmektedir (6, 22, 46, 66, 92, 99, 101, 124, 140-142, 145, 147, 195, 227, 268, 272, 282, 292, 302, 328, 330-332, 334, 336-339, 341-344, 346, 347, 350, 352, 353, 381, 400, 412, 417, 418, 426).

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılan M.M.T. materyalinin jel kıvamında akıcı özellikte olması nedeniyle bir kemik greftiyle kombine kullanımı gündeme gelmiştir (34, 63, 101, 158, 183, 197, 306, 321, 328, 335, 388, 398, 417, 428). Otojen kemik grefti (O.K.G.) aynı bireyin bir bölgesinden diğer bölgesine nakledilen, içeriğindeki osteoprogenitör hücreler, B.M.P. ve kollajen matriks yapı sayesinde osteojenik özellik taşıyan tek greft materyalidir (235). Literatürde M.M.T. ile O.K.G.'nin kombine kullanıldığı az sayıda klinik çalışma (125, 198, 388, 417) olmakla birlikte, M.M.T.'nin tek başına ve O.K.G. ile kombinasyonunu değerlendiren ve sadece flep operasyonu ile karşılaştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Periodontal tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesinde, klinik ve radyografik parametrelerin yanında doku yapımını gösteren hücreler arası matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve enzimler belirleyici rol oynarlar (392). Hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, hücreler arası matriks sentezini ve depozisyonunu düzenleyen *transforming growth factor*- β 1 (T.G.F.- β 1) polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür (188) ve periodontal rejenerasyon sırasında hücre reseptörlerinin ekspresyonu (190) ile D.O.S.'ndaki konsantrasyonunun artışı nedeniyle periodontal tamir ve rejenerasyonun izlenmesi ve değerlendirilmesinde bir *marker* olabileceği ileri sürülmüştür (188). Alkalen fosfataz (A.L.P.), fosfat enzimlerinin hidrolizini katalizleyen, osteoblast membranına yerleşik protein yapıda, alkalen optimum pH'da bir enzimdir ve kemik yapımını gösterir (157). Periodontal rejenerasyonda rol alan hücrelerin A.L.P. aktivitesinin yüksek olduğunu (187) ve M.M.T.'nin *in vitro* şartlarda periodontal hücrelerdeki A.L.P. aktivitesini arttırdığını gösteren çalışmalar (111, 139, 159, 171, 207, 396, 419) bulunmakla birlikte periodontal kemik içi defektlerin M.M.T. ile rejeneratif tedavisinde A.L.P. aktivitesi henüz değerlendirilmemiştir.

Bu rastgele kontrollü paralel klinik çalışmada, K.P.'li hastalardaki kemik içi periodontal defektlerde M.M.T.+O.K.G. kombinasyonunun etkisini periodontal parametreler yoluyla klinik, standart dijitalize periapikal radyografiler aracılığıyla radyografik ve D.O.S. T.G.F.- β 1 ve A.L.P. seviyelerinin tespitiyle biyokimyasal açıdan değerlendirmeyi ve sadece M.M.T. ve sadece flep uygulaması ile karşılaştırmayı amaçladık. M.M.T. destekli periodontal rejenerasyona, farklı

aıllardan bakıp değerlendiren çalışmamız M.M.T.'nin klinik ve biyokimyasal etkinliğine ışık tutup konu ile ilgili literatüre katkı sağlayacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş çevresinde kolonize olan mikrobiyal dental plakta (M.D.P.) bulunan patojen mikroorganizmalar ve bunlara karşı verilen konak cevabı tarafından oluşturulan, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelen dişin destek dokularının yapı ve bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanan enfeksiyonlardır (255). Hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti periodontopatojen mikroorganizmalara, konağa ve bakterilerin konak ile olan ilişkisine bağlıdır. Bu mikroorganizmalar zamanında ve etkili bir şekilde kontrol altına alınmazlarsa periodontal doku hasarı artarak dişin kaybına neden olur. Son yıllarda periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalık, inme, prematüre ya da düşük kilo ağırlıklı bebekler, üst solunum yolu enfeksiyonları, diyabet, obezite, romatoid artrit ve renal hastalıklar gibi sistemik durumlarla ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (11, 107, 225, 409).

4.2. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis (K.P.) sürekli olarak ilerleme gösteren, bazı lokal bölgelerde daha aktif yıkım yapan, nadiren pasif dönemler içeren ve diğer periodontitis tiplerine kıyasla daha yavaş ilerleyen enflamatuvar bir hastalıktır (95, 176). Günümüzde toplumda en sık görülen periodontal hastalık olan K.P. halen diş kayıplarının en önemli sebebidir (265).

Tedavi edilmemiş K.P.'li hastalardaki karakteristik klinik görüntü genellikle diştaşlarının eşlik ettiği supragingival ve subgingival M.D.P. birikimidir (248). K.P.'in başlıca klinik özellikleri; dişeti rengi ve kıvamındaki değişiklikler, dişeti enflamasyonu, sondalamada kanama (S.K.), periodontal cep varlığı ve klinik ataşman

kayıdır. Ayrıca bazı vakalarda dişeti büyümesi veya dişeti çekilmesi, kök ve furkasyon bölgelerinin açığa çıkması, artmış diş mobilitesi ve dişlerin migrasyonu da görülebilmektedir (248). Radyografik olarak farklı şekillerde alveol kemiği kaybı mevcuttur (57).

Periodontal hastalığın en önemli bulgularından biri olan periodontal cep, dişeti oluşunun patolojik olarak derinleşmesi şeklinde tanımlanır (248). Bağlantı epitelinin apikale doğru yer değiştirmesi, S.D.'nin artmasına, destekleyici periodontal dokularda daha fazla kaybın ortaya çıkmasına ve bunun sonucu olarak diş kaybına yol açar. Fizyolojik boyuttaki dişeti oluşundan periodontal cep oluşumuna geçiş, M.D.P.'taki bakteri hücrelerinin kompozisyonu ile yakından ilişkilidir (375). Patojen bakterilerin varlığı K.P. başlangıcı için gereklidir ancak bu tek başına yeterli değildir. Konağın vereceği immün ve enflamatuvar cevap bu noktada kritik bir rol oynar. K.P. için risk faktörleri, M.D.P.'taki periodontopatojen mikroorganizmaların miktarı ve patojenitesi, yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar, stres ve genetik olarak sıralanabilir (175). Bu faktörlerden M.D.P. doğrudan, diğerleri ise konak savunmasını etkileyerek dolaylı yoldan ataşman ve alveol kemiği kaybının miktarı ve hızında rol oynar (175).

K.P.'in sınıflaması, ağızda mevcut periodontal bölgelerin %30'undan azında ataşman ve kemik kaybı var ise lokalize K.P., %30'undan çoğunda ataşman ve kemik kaybı var ise generalize K.P. şeklinde isimlendirilerek yapılır (248). Ayrıca hastalık şiddetine göre, 1-2 mm klinik ataşman kaybı olduğu durumlarda hafif, 3-4 mm klinik ataşman kaybı varsa orta, 5 mm ve üzeri ataşman kaybı varsa şiddetli K.P. olarak sınıflandırılmaktadır (248)

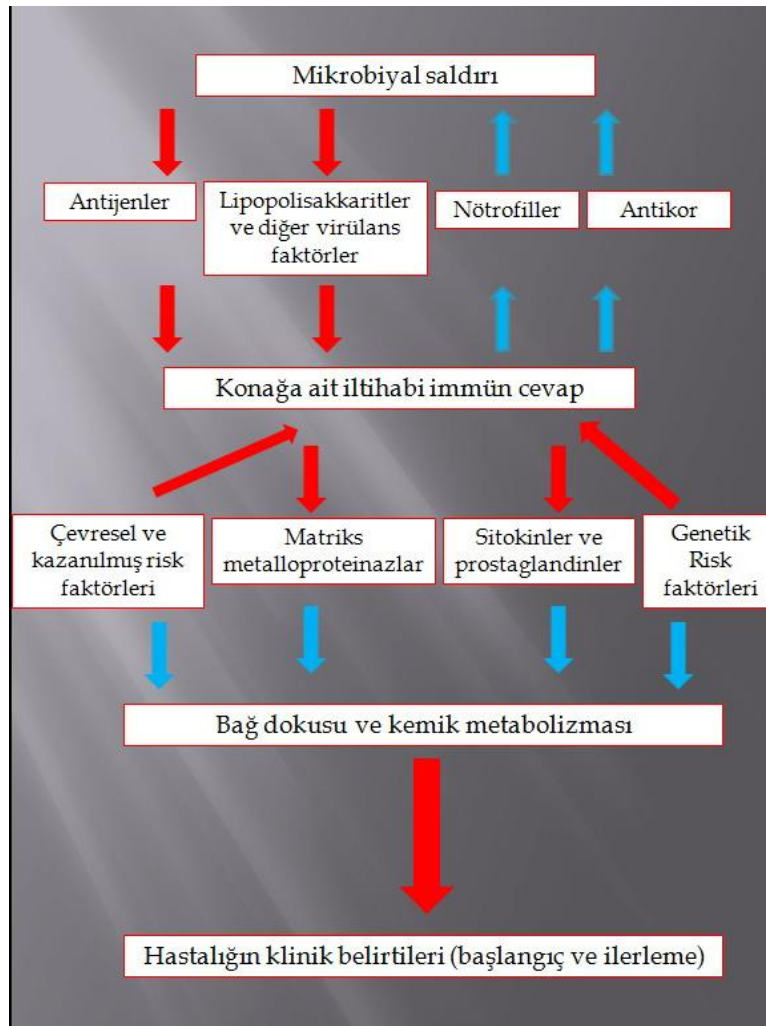
4.2.1. Epidemiyolojisi

Periodontitisin en yaygın tipi olan K.P.'te ataşman kaybı yavaş ilerler. Yapılan çalışmalar K.P.'in kadınlara oranla erkeklerde daha fazla görüldüğünü ve yaşlanma ile birlikte periodontal ataşman kaybı prevalansının arttığını bildirmektedir (17, 284). K.P. teşhisi yaşa bağlı değildir ancak yaşla ilişkilidir (81). Hastalık prevalansının ileri yaşlarda artışının sebebi periodontal dokuların M.D.P.'a maruz kalma süresinin artmasıdır (175). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitis görüldüğü, ancak ileri ve yaygın periodontitis oranının %7-15 olduğu bildirilmektedir (81). Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 yaştan büyük yetişkinlerin %35'inde K.P. gözlemlendiği, bu bireylerin %22'sinin hafif, %13'ünün ise orta ve şiddetli K.P.'e sahip olduğu bildirilmiştir (2). Tanzanya, Kenya , Venezuela ve Brezilya'da K.P.'in yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu ülkelerde görülen K.P.'in yaygınlığı ve şiddetinin diğer endüstriyel gelişmişliği yüksek ülkelere ve bölgelere çok az daha kötü olduğunu ortaya koymaktadır (8, 9, 304). Türkiye'de K.P.'in toplumda görülme sıklığı ve dağılımını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

4.2.2. Patogenezi

Mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki ilişkiler K.P.'in başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini belirleyen en önemli faktördür (265). Konağın verdiği immün yanıt iki spesifik mekanizma yoluyla gerçekleşir (423). Periodontitisin erken safhalarında gerçekleşen primer immün cevapta kompleman sistemi, trombositler bağlı beta-lizin, akut faz proteinleri ve lizozimden oluşan serum faktörleri görev alır. Eğer serum elemanları hastalığın kontrolünde yetersiz kalır ise immün cevap damar geçirgenliğinin artması ve iltihabi hücrelerin doku içine kemotaksisi ile devam eder. Bu aşamada periodontal enfeksiyon bölgesine polimorf nüveli lökositler göç ederek hücresel savunma hattını oluştururlar (423). Nötrofiller bakterilerin fagositozunda

görev alır, ayrıca kollajenaz, elastaz ve myeloperoksidaz gibi yıkıcı enzimlerin ve serbest radikallerin salınımına yol açar (4). Nötrofillerin başarısız olması durumunda monositler bölgeye gelerek doku makrofajlarına dönüşüp antijenin tümüyle sindirimini sağlar ve T.G.F. gibi sitokinlerle onarım işleminin sinyalini verir ya da kısmen sindirilmiş antijeni *major histocompatibility complex* sınıf II kodlu moleküller aracılığıyla lenfositlere sunar. Kollajenaz, antikor, prostaglandin E2, kompleman faktörleri ve sitokinler gibi maddelerin salgılanarak doku yıkım mekanizmalarının aktive olması sonrasında ataşman ve alveol kemiği kaybı gelişir ve periodontal hastalık meydana gelir. Bu aşamalar periodontal hastalık patogenezinde birbirleriyle ilişkilidir ve devamlı olarak gerçekleşmektedir (265) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Periodontitis patogenezi (265).

4.2.3. Kemik yıkım şekilleri

Tanı, tedavi ve prognoz açısından kemik defektlerinin sınıflandırılması büyük önem taşımaktadır. K.P.'te görülen alveol kemiği kayıpları, klinik kriterlere göre yatay (horizontal) ve açısal (dikey, vertikal) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (267).

Horizontal kemik kaybında dişi saran alveol kemiğinin yüksekliği azalmıştır, kret tepesi dişin uzun eksenine diktir ve cep tabanı alveol kretinin tepesinde konumlanır. Bir diş etrafındaki fasial, lingual kortikal kemikler ve interdental septa aynı derecede etkilenmemiş olabilir (267).

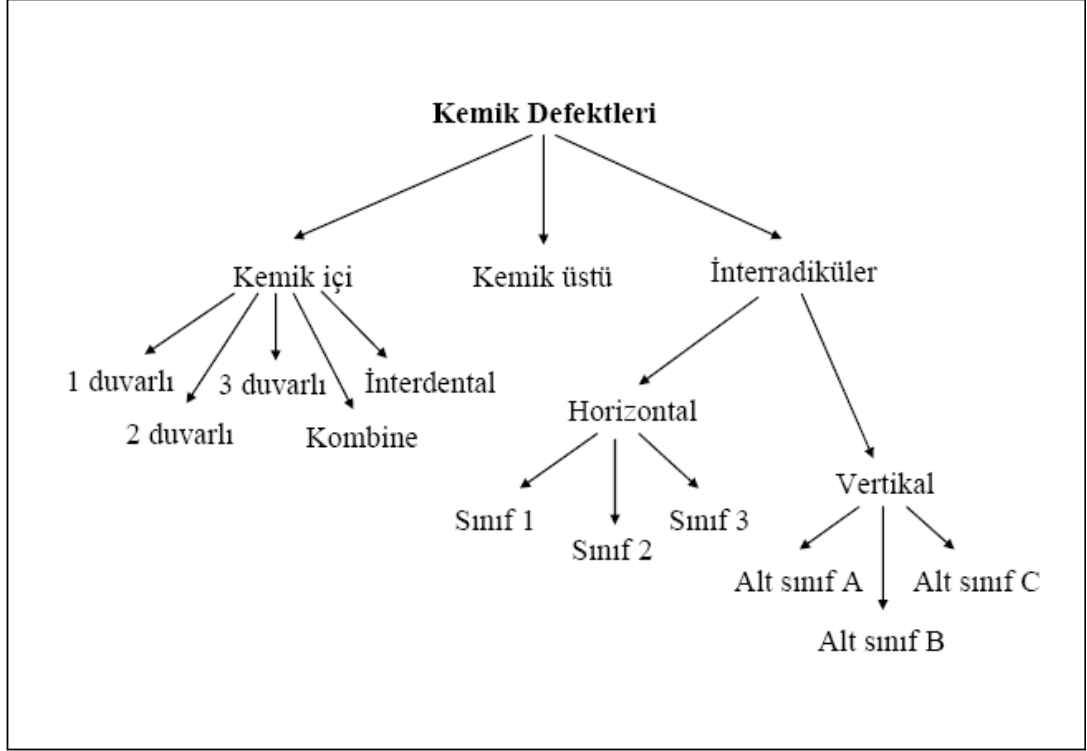
Vertikal (açısal) kemik kaybında defekt tabanı dişi saran alveol kemik kretinin apikalinde yer almaktadır. Bu tip defeklerde alveol kreti ile dişin uzun eksen arasında dar bir açı oluşmaktadır. Kemik içi defektler içerisinde iki farklı defekt türü vardır: Bunlar kemik içi defekt ve interdental kraterdir. Kemik içi defektin kemik içi komponenti bir dişi etkilerken, interdental kraterde komşu iki kök yüzeyi de benzer oranda etkilenmektedir (267).

Sınıflandırmada diğer bir önemli nokta kemik üstü, kemik içi ve furkasyon defektlerini birbirinden ayırmaktır (Şekil 4.2). Cep tabanı alveol kretinin koronalinde yer alan defektler kemik üstü defekt, cep tabanı alveol kretinin apikalinde bulunan defektler ise kemik içi defekt olarak tanımlanmıştır (267).

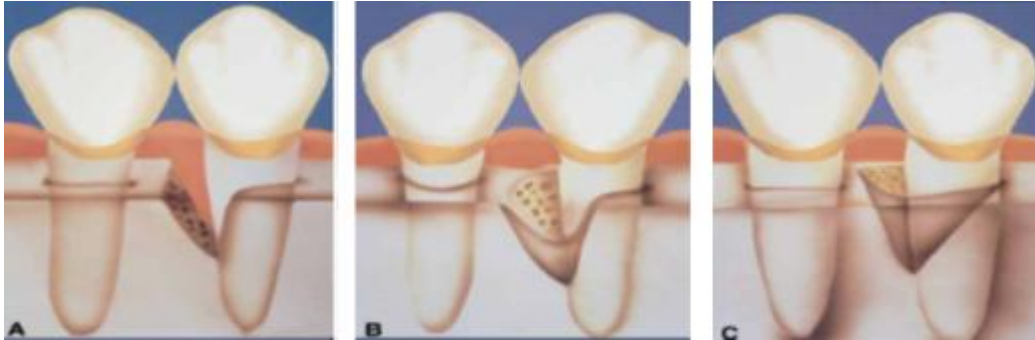
Kemik içi defektler, diş etrafındaki topografik yayılımına, kalan kemik duvarı sayısı ve defekt genişliğine göre sınıflandırılmaktadır. Defektler kalan kemik duvarı sayısına göre temel olarak, bir duvarlı (Şekil 4.3a), iki duvarlı (Şekil 4.3b) ve üç duvarlı (Şekil 4.3c) olarak adlandırılmaktadır. Defektin en apikal bölümünde üç duvarı, daha yüzeyel tabakasında ise iki veya bir duvarı bulunan defektler ise kombine defektler olarak adlandırılır. Komşu kökler arasında oluşan vertikal defektte septumun yarısının bir diş yüzeyinde varlığını koruduğu tek duvarlı defekt ise hemiseptal defekt olarak isimlendirilir (115).

İki komşu dişin köklerinde benzer oranda interdental alveol kemiği yıkımı görülüp, bukkal ve lingual kemik kretinin daha koronalde konumlandığı durumlarda oluşan defektler ise interproksimal krater olarak isimlendirilir. Bu defekt,

periodontitisin iki komşu diş arasındaki dar interproksimal alanda apikale yayılması sonucu oluşmaktadır (115).



Şekil 4.2. Kemik defektlerinin sınıflandırılması (267).



Şekil 4.3a. Bir duvarlı kemik içi defekt, **b.** İki duvarlı kemik içi defekt, **c.** Üç duvarlı kemik içi defekt (267).

4.2.4. Başlangıç periodontal tedavi

K.P.'in tedavisinde ilk aşama olan başlangıç periodontal tedavi (B.P.T.) ile hasta optimum düzeyde ağız hijyenini sağlayabilmesi yönünde bilgilendirilir, subgingival ve supragingival diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri ile M.D.P. ve diştaşları mekanik olarak temizlenir, biyolojik olarak kabul edilen pürüzsüz kök yüzeyi elde edilir ve plak birikimine sebep olan lokal etiyolojik faktörler ortadan kaldırılır (61). B.P.T., periodontal el aletleri ve ultrasonik aletler kullanılarak 1 ya da 2 hafta ara ile her bir yarım çenede gerçekleştirilir (61). Böylece tüm ağzın periodontal tedavisi 4-6 hafta içerisinde tamamlanır. Klasik yöntemle gerçekleştirilen B.P.T. M.D.P.'in azaltılmasında dolayısıyla klinik parametrelerin iyileştirilmesinde oldukça etkilidir (7, 130, 216). Periodontal sağlığın devamlılığı için, oral hijyen eğitimi ve mekanik periodontal tedaviden oluşan destekleyici periodontal tedavinin düzenli olarak yapılması gerekir (410, 411). B.P.T.'den sonra subgingival alandaki patojen miktarının belirgin oranda düştüğü fakat ulaşılamayan subgingival alanlardaki periodontopatojenlerin ortamdan tamamen elimine edilememesine, bu patojenlerin dentin tübüllerine ve dişeti dokularına invaze olması nedeniyle 1 hafta sonra yeniden mikroorganizma kolonizasyonunun gözlendiği bildirilmiştir (289, 358). Ayrıca ağız boşluğu içerisinde dilin dorsumu, bukkal mukoza, damak ve tonsillalar gibi çeşitli bölgelerde yerleşmiş periodontal patojenler de yeniden enfeksiyon oluşmasına sebep olabilirler (182, 290). Yakın dönemde ortaya atılan 'tüm ağız dezenfeksiyon' tedavi yaklaşımının amacı, tedavi edilmiş bölgelerin periodontal ceplerde ve periodontal patojenleri barındıran ağız içerisindeki diğer alanlarda yaşayan patojen mikroorganizmalar tarafından yeniden enfekte olmasını önlemektir (288). Bu amaçla klasik 4-6 seansta tamamlanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri, antimikrobiyal madde kullanımı ile birlikte ya da kullanmadan 24 saat içerisinde tamamlanmaktadır.

B.P.T. uygulaması ile subgingival mikroorganizma miktarında azalmanın yanı sıra subgingival mikrobiyal floranın içeriği de değişmekte (83, 182), bu da değişimler kliniğe S.D. ve S.K. gibi parametrelerde azalma ve klinik ataşman kazancı olarak yansımaktadır (393).

4.2.5. Cerrahi tedavi

B.P.T. ile dişeti iltihabının klinik semptomları ortadan kalkarken, periodontal cepler dişetin çekilmesi ve dokuların daha sıkı hale gelmesiyle sığlaşır (285). Ancak ataşman kaybı ve radyografik olarak tespit edilen kemik kaybı halen varlığını sürdürmektedir. Bu durumda, özellikle kemik içi defektlerin veya furkasyon defektlerinin varlığı söz konusu ise periodontal cerrahi prosedürler gerekmektedir (51).

Periodontal tedavide kullanılan cerrahi yöntemler rezektif ve rejeneratif olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir. Periodontal cebin yumuşak veya sert doku duvarının uzaklaştırıldığı rezektif tedavilerde, esas olarak periodontal dokulara fizyolojik şekil verilmeye çalışılır. Amaç, periodontal cebin tamamen eliminasyonu ve ağız hijyeninin sağlanabileceği periodontal doku morfolojisinin oluşturulmasıyla periodontal cebin nüksünün önlenmesidir (254). Ancak bu yaklaşım kemik içi defektlerin ve furkasyon defektlerinin tedavisinde başarılı değildir (19, 201). Buna ek olarak rezektif yöntemlerle uzaklaştırılan destek doku miktarı, bu uygulamaların endikasyonlarını sınırlamaktadır. Nitekim, kemik içi defektlerin tedavisinde uygulanan rezektif kemik cerrahisinin daha fazla ataşman kaybına neden olduğu gösterilmiştir (49, 360).

4.3. Periodontal Rejeneratif Tedavi

Periodontal cerrahi tedaviler sonrası iyileşme dört şekilde olmaktadır (109, 404). Bunlar:

a. Tamir: Tedavi sonucunda dokuların yapı ve fonksiyon olarak aynı özellikleri taşımayan dokular ile doldurulmasıdır. Periodontal defektlerde tamir uzun bağlantı epiteli oluşmasıyla gerçekleşir (109).

b. Rejenerasyon: Tedavi edilen dokularda, kayıp veya hasarlı kısmın aynı özellikleri taşıyan dokular ile yeniden yapılanmasıdır. Periodontal rejenerasyon sement, periodontal ligament ve alveol kemiğini içeren diş destek dokularının rejenerasyonudur (53, 287).

c. Yeni ataşman: Hastalık sebebiyle açığa çıkmış kök yüzeyinde kollajen fibrillerin ataşmanı ile beraber yeni sementin oluşumudur (109).

d. Reataşman: Travma nedeniyle veya periodontal cerrahi sırasında mekanik olarak tahribe uğramış bağ dokusu fibrillerinin sağlıklı kök yüzeyine tekrar tutunmasıdır (109).

Periodontal hastalıkların ideal tedavisi yeni alveol kemiği, yeni sement ve yeni periodontal ligament oluşturulması yoluyla periodontal destek dokuların rejenerasyonunun sağlanmasıdır (89). Bu hedefe ulaşabilmek amacıyla klasik periodontal cerrahi tedavi yöntemlerine ek olarak kemik grefti uygulamaları, kök yüzeyi uygulamaları, Y.D.R. teknikleri, M.M.T., B.M.P.'ler, büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş trombositten zengin plazma gibi biyolojik mediyatörlerin tek başlarına veya kombine olarak kullanıldığı rejeneratif tedavi girişimlerini içeren çeşitli çalışma ve araştırmalar önem kazanmıştır (33, 34, 65, 89, 279, 312, 413).

4.3.1. Greftler

Greft, implantasyon ya da transplantasyon için kullanılan herhangi bir doku ya da organ olarak tanımlanır. Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin yayınladığı periodontal terimler sözlüğünde ise greft, kemik defektlerinin tedavisinde kullanılan canlı veya cansız maddeler olarak tanımlanmıştır (115). Periodontal rejenerasyon çalışmalarında kemik greftlerinin uygulanmasına ilk defa Hegedüs tarafından tibiadan alınan kemik grefti uygulaması ile 1923 yılında başlanmıştır (144).

Periodontal cerrahi tedavide kemik greft materyalleri kullanımının amaçları, S.D.'ni azaltmak, ataşman kazancı sağlamak, kemik dolumu sağlamak, histolojik olarak ispatlanabilen periodonsiyumun rejenerasyonunu sağlamak şeklinde

sıralanabilir (52). Bu amaçlarla kullanılacak ideal bir kemik greft materyali toksik olmamalı, antijenik özellik göstermemeli, enfeksiyona karşı dirençli olmalı, kök rezorpsiyonuna ve ankiloza neden olmamalı, güçlü ve esnek olmalı, kolay uygulanabilmeli, minimal cerrahi prosedür gerektirmeli, yeni atışman oluşumunu stimüle etmeli, kolay elde edilmeli ve ucuz olmalıdır (307).

Kemik grefti kullanımı sonrasında gelişen kemik iyileşmesine ilişkin 4 temel mekanizma şöyle sıralanmaktadır (233):

Osteogenez: Uygulanan greft materyali içerisindeki osteoblastların yeni kemikleşme odakları oluşturmasıdır.

Osteokondüksiyon: Greft materyali tarafından oluşturulan iskelet yapının zamanla rezorpsiyonu ve çevre dokulardan kapiller ve osteoprogenitör hücrelerin grefte doğru gelişmelerini takiben yeni oluşan kemiğin depolanmasıdır.

Osteoindüksiyon: Mezenkimal hücrelerin kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşmesini stimüle eden bir mekanizmadır. B.M.P.'lerince kontrol edildiği kabul edilmektedir. Bir maddenin osteoindüktif olup olmadığı uygulandığı bölgede kemik oluşumunu indükleyip indüklememesiyle anlaşılmaktadır (85, 192).

Osteointegrasyon: Greft materyalinin kemik yüzeyine arada fibröz bir yapı olmaksızın bağlanmasıdır.

Greftler elde edildikleri kaynaklarına, yapılarına ve uygulama şekillerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır (240).

4.3.1.1. Otojen greftler

Otojen greftler, aynı bireyin bir bölgesinden diğer bir bölgesine nakledilen greftlerdir. Ağız içi ya da ağız dışı kaynaklı olabilirler. Kortikal kemik, ağız içi ya da ağız dışı kaynaklı kansellöz kemik ve iliği (*bone blend*), kortikal ve kansellöz kemik karışımı otojen greftlere örnek olarak gösterilebilir.

Osteojenik özellikteki tek greft materyali olan O.K.G. kemik iyileşmesine yardım eden unsurları içermesi açısından günümüzde “altın standart” olarak kabul edilmektedir (235, 240). Bu unsurlar, kemik iliğinde bulunan osteoprogenitör hücreler, osteokondüktif hidroksiapatit kollajen matriks yapı, içeriğindeki B.M.P. gibi birçok osteoindüktif büyüme faktörünün varlığı olarak sayılabilir (235).

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde O.K.G. kullanımı ile genellikle başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (263, 388). Nabers ve O’leary’nin (237) 1965 yılında operasyon bölgesinden aldıkları kortikal kemiği kullanarak kemik yüksekliğinde artış kaydettikleri çalışma, güncel periodontal kemik greft uygulamalarının temelini oluşturmuştur. Ağız dışı O.K.G. kaynakları iliak kemik, tibia ve kraniyumdur. Periodontal rejeneratif uygulamalar genellikle ayakta tedavi gören hastalarda gerçekleştirildiğinden ağız içi kaynaklı O.K.G.’nin kullanımı daha sık tercih edilmektedir. Ağız içi O.K.G. elde etmek için daha çok iyileşen çekim soketleri, dişsiz alveol kreti bölgeleri, toruslar ve maksiller tüber bölgesi tercih edilebilir (39, 240). *Osseous coagulum* operasyon yapılan bölgeden elde edilen ağız içi kortikal kemik partiküllerinin kan ile karışımıdır. *Osseous coagulum* uygulamalarının, aspirasyon problemleri, toplanan kemik miktarı ve kalitesinin yetersizliği gibi dezavantajlarının varlığı sebebiyle *bone blend* tekniği geliştirilmiştir (39). *Bone blend*, trefin frezler veya kemik kesikleri kullanılarak elde edilen kortikal veya kansellöz ağız içi kemiktir. Kemik karışımı 100-200 µm boyutundaki partikül boyutuna küçültülmek amacıyla öğütülür. *Bone blend* uygulamalarıyla başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (48, 103, 147, 192, 300). Verici bölgede ağrı, parestezi gibi postoperatif komplikasyonlar, hastaya iki kez travma uygulanması, operasyon süresinde artış, kök rezorpsiyonu, ankiloza sebep olması ve yeterli miktarda kolayca elde edilememesi gibi dezavantajlarına rağmen O.K.G. canlı hücre taşıması, osteojenik özellikte olması, yüksek indüksiyon potansiyeli göstermesi ve immün reaksiyona neden olmaması gibi önemli avantajlara sahiptir (319).

4.3.1.2. Homogreftler

Homogreftler aynı türden ancak farklı bireylerden alınan greft materyalleridir. Genetik benzerlik olan bireylerden alınanlar izogreftler; aynı türden farklı genetik yapıda olan bireylerden elde edilenler allogreftler olarak tanımlanır. Temel olarak, taze dondurulmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (D.K.K.G.), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (D.D.K.K.G.) olmak üzere 3 tip allogreft kullanılmaktadır.

Taze dondurulmuş kemik, sadece dondurma işleminden geçirilerek hazırlandığından osteoindüktif özelliği korunmaktadır, fakat uygulandığı bireyde güçlü bir immün cevaba neden olur ve hastalık bulaşma riski taşır (15). Dondurulup kurutulma işleminde, kemik greftine karşı gelişebilecek enflamatuvar cevap azaltılmaktadır. Kortikal kemik allogreftlerinin demineralizasyonu ile kemik matriksi içerisindeki B.M.P.'in açığa çıkması sağlanarak, greftin osteojenik potansiyelinin artırıldığı gösterilmiştir (394, 395). B.M.P. kemik matriksinin daha fazla olduğu kortikal kemikte daha çok bulunmaktadır. Bu yüzden D.D.K.K.G daha çok kortikal kemikten elde edilmektedirler (39). Allogreft kullanımı ile ilgili olarak başlıca endişelerden biri hepatit ve AIDS gibi hastalıkların bulaşma riskidir. Avantajları, ticari olarak ulaşılabilir olmaları, verici bölge ihtiyacının olmaması, anestezi ve cerrahi süresinin kısılmasıdır. Potansiyel dezavantajları ise hastalık bulaşma riski, immün reaksiyona neden olma ihtimali ve maliyetleridir (39).

4.3.1.3. Ksenogreftler

Ksenogreftler, farklı türler arasında kullanılan greft materyalleridir. Sığır kaynaklı hidroksiapatit ve mercan kaynaklı kalsiyum karbonat bu tip materyale örnek olarak gösterilebilir.

Sığır kaynaklı hidroksiapatit yapıdaki kemik greftlerinin organik içerikleri, çeşitli kimyasallar yardımıyla uzaklaştırılarak insan kemiğine benzeyen trabeküler ve

porözlü yapıda kemik grefti elde edilmektedir (15, 39). Bugün birçok üretici firmanın piyasaya sürdüğü farklı özelliklere sahip materyaller mevcuttur.

Periodontoloji’de doğal mercan ve rezorbe olmayan mercan kaynaklı pöröz hidroksiapatit olmak üzere mercandan elde edilen iki tip greft materyali kullanılmaktadır (361). Literatürde bu materyallerin uygulanmasını takiben S.D.’nde azalmayla birlikte, ataşman kazancı ve kemik seviyesinde artış olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (172, 173). Ksenogreftler osteojenik ve/veya osteoindüktif özelliklere sahip değildir, yeni kemik oluşumu için bir iskelet görevi görerek osteokondüktif özellik gösterir (378, 379, 421). Bu dezavantajı nedeniyle daha yüksek düzeyde olumlu klinik ve radyografik sonuç elde etmek amacıyla ksenogreftlerin diğer rejeneratif biyomateryaller ile kombine kullanımı önerilmektedir (44).

4.3.1.4. Alloplastik greftler

Alloplastik greftler sentetik olarak üretilen greft materyalleridir. Rezorbe olmayan polimetilmetakrilat ve rezorbe olabilen polilaktasit gibi polimerler, trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve biyoaktif camlar gibi seramik yapıdaki materyaller alloplastlara örnek olarak gösterilebilir (162, 233).

Alloplastik materyallerin kullanımı ile kemik oluşumu bildirilse de (365, 425). kollajen fibril içeren yeni sement elde edildiğine dair bir kanıt henüz mevcut değildir. 1996 yılındaki *American Academy of Periodontology World Workshop*’unda alloplastik greft materyalleri “defekt doldurucular” olarak kabul edilmiştir (162, 233).

4.3.2. Kök yüzeyi uygulamaları

Yeni ataşman oluşturabilmek için açığa çıkmış hastalıklı kök yüzeyinden bakteriler ve ürünlerinin, diştaşlarının ve endotoksinlerin uzaklaştırılması ve biyolojik olarak kabul edilebilen düzgün bir kök yüzeyinin sağlanması gereklidir. Kök yüzeyinin demineralizasyonu sonrası açığa çıkan dentin kollajeninin çevredeki mezenkim hücrelerin sementoblastlara farklılaşmasını sağlayacağı fikri ortaya atılmıştır (366). Bu amaçla sitrik asit, tetrasiklin ve etilendiamintetraasetik asit (E.D.T.A.) gibi materyaller kullanılmış 1980’li yılların başında periodontal rejenerasyon açısından olumlu görülmesine karşın, yeterli klinik başarının elde edilememesi nedeniyle sonrasında pek uygulama alanı bulamamıştır (366).

4.3.3. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu

Melcher’in teorisine göre periodontal cerrahi sonrası yara bölgesine yerleşen hücreler, meydana gelecek iyileşmenin niteliğini belirler (226). Periodontal flep operasyonu sonrasında yara bölgesine dört tip hücre göç eder. Bunlar epitel hücreleri, dişeti bağ dokusu hücreleri, alveol kemiği hücreleri ve periodontal ligament hücreleridir. Periodontal flep operasyonu sonrası gerçekleşen yara iyileşmesi, yüksek proliferasyon hızına sahip olan epitel hücrelerinin apikale doğru göç etmesi sonucu uzun bağlantı epitelinin oluşması şeklindedir (41, 50, 51, 251, 252). Bu hücrelerin hızla apikale göçü, periodontal ligament kökenli hücrelerin yara bölgesine yerleşmesini engelleyerek yeni bağ dokusu ataşmanının oluşumunu önler. Dişeti bağ dokusu kökenli hücreler kök rezorpsiyonuna, kemik kökenli hücreler ise rezorpsiyon veya ankiloza neden olmakta ve rejenerasyon sağlanamamaktadır (251). Periodontal flep operasyonları ile kemik içi ceplerin tedavisinden sonra rezorpsiyon ve ankilozun nadir görülmesinin sebebi, dişeti epitel hücrelerinin hızlı proliferasyonu ile oluşan epitelyal bağlantı yapısının kuvvetli bir bariyer görevi görmesidir (148, 165).

Periodonsiyum hücrelerinden yeni ataşman oluşturma özelliğine sahip periodontal ligament hücreleri periodontal yara bölgesine en yavaş göç eden hücre topluluğudur (164-166). Epitel ve dişeti bağ dokusu hücrelerini iyileşme bölgesinden uzak tutmak ve periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyi boyunca yerleşmesine imkan vermek amacıyla fiziksel bariyer kullanmak, Y.D.R. kavramının temelini oluşturur. Böylece periodontal yara bölgesinde fiziksel bariyerle oluşturulan boşluğa seçilmiş ve yönlendirilmiş hücreler ile doldurularak, kaybolmuş diş destek dokularının yeniden oluşturulması sağlanır (71, 118, 250).

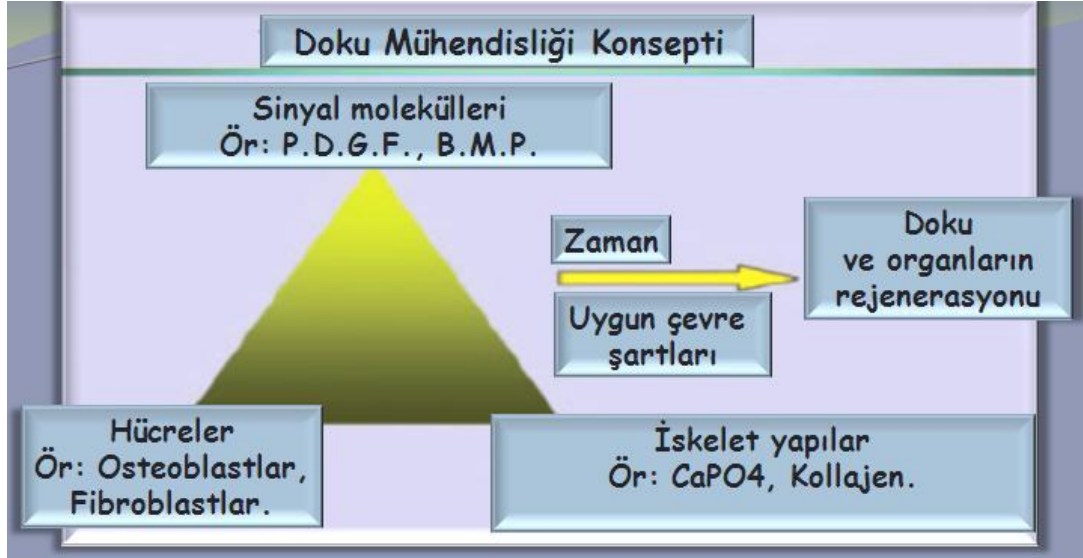
Y.D.R.'nin klinik uygulaması için geliştirilmiş olan materyaller rezorbe olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Klinik çalışmalarda ilk defa kullanılan materyaller genişletilmiş politetrafloretilen yapıda rezorbe olmayan membranlardır. Rezorbe olmayan membranın 4-6 hafta sonra ikinci bir cerrahi girişim ile çıkarılması sonucu doğan olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla sentetik veya doğal kaynaklı rezorbe olabilen polilaktik asit veya kollajen yapıda membranlar geliştirilmiştir (273, 301).

Y.D.R. tekniği prensip olarak periodonsiyumun rejenerasyonu için gerekli öncü hücrelerin periodontal ligamentten kaynaklandığı düşüncesine dayanır (119, 250). Bu yöntem periodontal cerrahide yaygın olarak kullanılsa da bu yöntemin klinik sonuçları oldukça değişken olabilmektedir (281, 402).

4.3.4. Doku mühendisliği uygulamaları

Günümüzde felsefesi, canlı organizmaların kaybedilmiş veya zarar görmüş doku ya da organlarını yerine koymak amacıyla hücre biyolojisi, gelişim biyolojisi ve biyomateryal bilimi ilkelerini taşıyan doku mühendisliği olarak da tanımlanan kombine tedavilerin kullanımı gündeme gelmiştir (242, 310). Bu konseptte *in vitro* koşullarda üretilen hücre ve matrikslerin operasyon esnasında defekt bölgesine uygulanması söz konusudur.

Doku mühendisliği, üç temel unsuru biraraya getirir. Bunlar, cerrahi sahaya yerleştirilen hücreler, hücreleri bir arada tutmaya yarayan iskelet yapı ve hücreleri yönlendirecek olan sinyal molekülleridir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Doku mühendisliği konsepti (209).

4.4. Mine Matriks Türevleri

4.4.1. Tarihçesi

Biyolojik mediyatörler periodontal yarayı repopüle eden hücrelerin aktivitesi üzerine seçici olarak etki eder, böylece yara bölgesinde çoğalmasını istediğimiz hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlamak noktasında etkilidirler. Biyolojik mediyatörler aracılığıyla periodontal rejenerasyonun hedeflendiği tedavi yaklaşımlarından biri dişin embriyolojik gelişim sürecinde gelişen olayların taklidi prensibine dayanan M.M.T. uygulamasıdır. Diş oluşumu/gelişimi sırasında gerçekleşen hücresel olayları taklit etmek amacıyla yapılan ve hücresiz sement oluşumunda H.E.K. kaynaklı amelogenin türevi proteinlerin periodontal hücreler

üzerine etkilerini ortaya koyan *in vitro* çalışmalar, doku mühendisliği konseptinde periodontal rejenerasyon sağlamak amacıyla M.M.T.'nin kullanıldığı öncü niteliğindeki çalışmalardır (354-357). M.M.T.'nin sement oluşumundaki etkin rollerinin tanımlandığı çalışmalar sonucunda biyolojik olarak kullanılabilir M.M.T. preparatları üretilmiş ve Emdogain® ticari adıyla 1996 yılından itibaren kullanıma sunulmuştur.

4.4.2. İçeriği

M.M.T. anne karnındaki domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilen ve domuz embriyosuna ait amelogenin ve non-amelogenin türevi proteinleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (134). M.M.T.'nin %90'ını amelogenin, %10'unu ise prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükürük proteinleri oluşturur (38, 362).

M.M.T. içeren preparat içerisinde propilen glikol aljinat (P.G.A.) taşıyıcı ajan olarak kullanılmıştır (110, 135). Asidik ortamda P.G.A. içinde çözünen M.M.T., nötral ortamda ve vücut sıcaklığında P.G.A.'ın ortamdaki uzaklaşması sonrası açığa çıkmaktadır. P.G.A.'ın pH'sı ve ortamın ısısına bağlı olarak değişen akışkanlığı, M.M.T. 'nin kök yüzeyi tarafından emilmesini ve çözülmeyen birikintiler oluşturmasını sağlamaktadır (134). Periodontal cerrahi sırasında M.M.T. uygulamasından önce, kök yüzeyi asit ile muamele edilerek demineralizasyon sağlanır; böylece kök yüzeyindeki *smear* tabakasının kaldırılması, kök yüzeyinin detoksifikasyonu ve kollajen liflerin açığa çıkarılması amaçlanır (108, 208, 279, 286, 298, 320).

4.4.3. Diş ve periodontal dokuların oluşumu

Embriyolojik dönemde gerçekleşen dişin oluşum ve gelişim süreci, moleküler seviyede gerçekleşen bir dizi morfolojik başkalaşım zinciri olarak tanımlanır (14). Embriyolojik gelişim döneminin ilk 3 haftasında hızlı bir hücre proliferasyonu ve migrasyonunu takiben endoderm, ektoderm ve mezoderm kaynaklı hücre tipleri oluşur. Dentin, sement, periodontal ligament ve alveol kemiği gibi dokular mezenkimal kaynaklı hücrelerden, mine ise ektodermal kaynaklı hücrelerden meydana gelir (14).

Diş gelişimi, dental laminanın oluşumuyla başlar. Intra uterin dönemin 6. ile 7. haftasında dental lamina, altındaki hem ektodermal hem de mezodermal hücreler içeren ve ektomezenkim olarak tanımlanan *lamina propria* adı verilen bağ dokusuna invajinasyon yapar. Epitelyal invajinasyon *lamina propria*ya doğru ilerlerken ikiye ayrılır: dış kısımda vestibülü oluşturan vestibüler *lamina*, iç kısımda tüm diş germelerinin kökenini oluşturan *dental lamina* bulunur. (14)

Diş germeleri, diş tomurcuğu ve ektomezenkim olmak üzere iki bölümden oluşur. Diş tomurcuğunun oluşumunu takiben diş germinin şekillenmesini içeren çan dönemi başlar. Bu noktadan itibaren mine organı, diş papillası ve diş folikülü ayrı ayrı gelişimlerini sürdürür. Epitelyal tomurcuk mine organını yapar. Mine organının konkav yüzüne komşu olan mezenkim doku diş papillasını oluştururken konveks yüzüne komşu doku periodonsiyumu oluşturacak öncül hücreleri içeren diş folikülü olarak adlandırılır (14, 313).

Mine organı taç dönemine doğru diş papillasına bakan yüzde konkavlaşırken, bu yüzün kenarında yer alan hücreler dış mine epiteli ve iç mine epiteline farklılaşırlar. Bu iki epitel tabakanın uzayarak birleştiği noktaya servikal halka denir (14). Dentin ve mine oluşumu mine organının farklılaşmasından hemen sonra başlar. Mine organının büyümesi, dişin kuron taslağı oluşunca durur. Sonra servikal halkada iç ve dış mine epiteli *hertwig* epitel kını (H.E.K.) olarak tanımlan iki sıralı bir epitel kılıf halinde büyüyerek kökün şekil ve büyüklüğünü belirler. H.E.K.'nın iç yüzündeki hücreler diş papillası hücrelerini odontoblastlara dönüştürürler ve böylece dentin

oluşumu devam eder. Dentin tabakaları H.E.K.'nın yüzeyinden içeriye doğru oluşurken, epitel kın giderek parçalanır ve çıplak dentin üzerine sement dışarıya doğru birikir. Bu durum tüm kök oluşumu gerçekleşene kadar devam eder. Oluşan sement ile alveol kemiği arasındaki diş folikülü periodontal ligamente dönüşür ve periodontal dokuların oluşumu tamamlanmış olur (213, 376).

Diş folikülü diş sürmesi sırasında periodonsiyumun oluşmasında görev alacak öncül hücreleri içeren bağ dokusudur (313). Diş sürerken bu öncül hücreler sementoblastlar, osteoblastlar ve periodontal ligamentler gibi ilgili hücrelere dönüşerek periodonsiyumu oluştururlar (313).

4.4.4. Mine matriks türevlerinin biyolojik temeli

Diş ve periodonsiyumun oluşumu/gelişimi sırasında ortamda yer alan faktörlerin varlığı, belirli bir zamandaki davranışları, bu davranış ve aktiviteleri yönlendiren spesifik unsurlar, proteinler ve bunların işleyiş mekanizmaları, rejeneratif modelin temelini oluşturmaktadır (163). Periodonsiyumda farklı uyaranlar eşliğinde farklı hücre fonksiyonları ortaya çıkmaktadır (65, 152, 214, 221, 223, 291, 377). Buna göre, hücre fonksiyonlarını etkileyen uyarıcı faktörler, sistemik hormonlar, polipeptid büyüme faktörleri ve sitokinler gibi çözünebilir uyaranlar ile hücreler arası doku elemanları gibi çözünmez uyaranlardır (219). Embriyolojik dönemdeki hücre yüzey reseptörleri ile yukarıda bahsedilen uyaranlar arasındaki etkileşimler, periodontal rejenerasyonda anahtar görevini görür (213, 219, 291, 377). Uyarıcı özellikteki herhangi bir molekül yara iyileşmesi sırasında uygulanarak, rejeneratif olaylar zinciri tetiklenebilmektedir (213). Embriyolojik gelişimde rol alan H.E.K. ile ilişkili olan ürünlerin diş kuronunun ve periodonsiyumun gelişiminde görev aldıkları kabul edilmektedir (98, 213, 215, 355, 357).

Periodontal dokuların embriyolojik gelişimi sırasında gerçekleşen olaylar zinciri ile periodontal dokuların rejenerasyonu sırasında yara bölgesinde gerçekleşen olaylar dizisi arasında önemli benzerlikler bulunmaktadır (212, 213, 277). Bir çok hücre grubunun, büyüme faktörünün, sistemik hormonun ve hücreler arası madde

proteinlerinin birbirleriyle etkileşim içinde çalışması ve böylece doğru hücre grubunun doğru bölgede repopüle olarak doğru dokuyu oluşturmaları her iki durum için de ortaktır (213). Periodontal rejenerasyonda kilit nokta olan yara iyileşmesi sırasında doğru hücre gruplarının doğru zamanlama ve sırayla harekete geçirilmesinin sağlanması bu yeni biyolojik yaklaşımı önemli kılmaktadır (65).

Diş kökü üzerinde bulunan kalsifiye bağ dokusu yapısındaki sement, periodontal ligamentin oluşması için gereklidir (60). Sağlıklı bir sement dokusunun varlığı, periodontal hastalık sonucu kaybedilmiş olan diğer periodontal destek dokuların yeniden oluşturulması noktasında önemli bir kriterdir (60). Sement dokusunun rejenerasyonunu ve gelişimini kontrol eden mekanizmalar henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir. M.M.T.'nin periodontal rejenerasyon amacıyla kullanılması M.M.T.'nin diş kökünün oluşumu sırasında sement ve destek periodontal dokuların oluşumunda oynadıkları önemli role dayanmaktadır (60). Emdogain®'in içerisindeki M.M.T.'nin periodontal hastalıktan etkilenmiş kök yüzeylerine cerrahi işlem sırasında uygulanması ile lokal büyüme faktörlerinin sekresyonu ve sitokin salınımı stimüle edilerek periodontal dokuları meydana getiren hücreler arası madde oluşturulması amaçlanır (134, 362). Böylelikle dişin embriyolojik gelişimi sırasında gerçekleşen hücresel olaylar taklit edilmeye çalışılır (134, 362).

Asitleme işleminden sonra uygulanan M.M.T. ile ortamdaki mezenkimal kökenli hücrelerin kök yüzeyine yerleşmesini uyaran çözünmez bir matriks oluşturulur (111). Bu hücreler, periodontal ataşmanın rejenerasyonunda rol alan yeni hücreler arası madde içeriğini ve büyüme faktörlerini üretirler (111, 325). M.M.T.'nin dişeti epitel hücreleri üzerindeki inhibisyon etkisiyle bu hücrelerin yara bölgesine ulaşması engellenir (110, 134). Gerekli gelişimsel moleküllerin ve yapıların periodontal yara bölgesindeki hücreler tarafından üretildiği doğal bir süreç taklit edilir. Böylece periodontal doku yıkımına uğramış bölgenin yeni hücresiz sement, yeni periodontal ligament ve yeni alveol kemiği ile dolması beklenir.

4.4.5. Mine matriks türevleri ile ilgili hücre kültürü çalışmaları

M.M.T.'nin periodontal doku hücreleri üzerine etkisinin ve altında yatan muhtemel mekanizmaların araştırıldığı çok sayıda *in vitro* çalışma mevcuttur (10, 34, 54, 79, 106, 111, 128, 129, 132, 138, 139, 149, 155, 167-170, 180, 210, 220, 231, 256, 257, 266, 325, 326, 349, 368, 372, 373, 380, 396, 397).

Periodontal ligament fibroblastları, periodontal rejenerasyonda anahtar role sahip hücre grubudur. Sadece periodontal ligament dokusunun, yapısının ve bütünlüğünün sağlanmasında değil aynı zamanda komşuluğunda bulunan sement ve alveol kemiği hücrelerinin prekürsörlerini içermesi açısından da önemlidir ve bu nedenle rejenerasyona yönelik laboratuvar çalışmalarında en sık kültüre edilen hücrelerdir (185). Periodontal ligament fibroblastları yara bölgesini repopüle etmesini takiben proliferasyon olarak ortam için gerekli hücreler arası madde salgırlar. Aynı zamanda hücre reseptörleri vasıtasıyla yara bölgesinde mevcut olan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi moleküllerle etkileşim içindedirler (185).

M.M.T.'nin biyolojik etki mekanizmasının araştırıldığı hücre kültürü çalışmalarında, periodontal ligament fibroblastlarının M.M.T.'ne bağlanmasının dişeti fibroblastlarına kıyasla daha hızlı olduğu bildirilmiştir (397). M.M.T.'nin, periodontal ligament fibroblastlarının metabolik aktivitesini hızlandırdığı ve hücreler arası maddede yer alan proteoglikan ve kollajenin biyosentezini arttırdığı gösterilmiştir (110, 129, 210, 276, 397). Ayrıca M.M.T.'nin periodontal ligament fibroblastlarının dentin yüzeyine tutunmasını da arttırdığı rapor edilmiştir (79).

Periodontal yara iyileşmesi sırasında gerçekleşen olayların çoğu büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kontrol edilmektedir (210). M.M.T.'nin periodontal ligament hücre kültürlerinde T.G.F.- β 1, *platelet-derived growth factor*-AB (P.D.G.F.-A.B.) ve interleukin-6 (IL-6) gibi faktörlerin otokrin olarak salınımına neden olduğu gösterilmiştir (210). M.M.T. periodontal ligament hücrelerinin *insulin-like growth factor*-1 (I.G.F.-1) üretimini stimüle ederken (246, 257, 266). T.G.F.- β 1 ve B.M.P. gibi mitojenik etkili faktörleri de içerebileceği düşünülmektedir (167, 169, 239, 368, 372). M.M.T. periodontal ligament fibroblastlarının proliferasyonunu

arttırarak A.L.P. salınımı stimüle ettiği (54, 238, 397) ve sementoblast benzeri hücrelere dönüşüm göstermesini tetiklediği bildirilmiştir (54).

Doku mühendisliği çalışmalarında, istenilen özellikteki dokuları veya bir bölümünü oluşturabilecek rejenerasyon potansiyeline sahip hücrelerden biri de sementoblastlardır. Sementoblastlar diş folikülünden köken alan ektomezenkimal kaynaklı hücrelerdir ve tip-1 kollajen, osteokalsin, osteopontin ve *bone sialoprotein* gibi polipeptid yapıda hücreler arası madde elemanlarını sentezlerler (30). M.M.T. sementoblastlarla ilişkili gen ekspresyonunu düzenleyerek periodontal rejenerasyonda kalsifiye bağ dokusu oluşumunun mineralizasyon basamağını etkiler (380). Hücre kültürü çalışmalarında sementoblast hücrelerine uygulanan M.M.T.'nin bu hücrelerin aktivitesi üzerine rejenerasyonu artırıcı yönde etki ettiği ve proliferasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (28, 380, 399).

Periodonsiyumun diğer hücresel elemanlarına göre daha hızlı proliferasyon özelliği gösteren dişeti epitel hücreleri, periodontal yara iyileşmesi sırasında alveol kemiğinin kök yüzeyiyle ilişkisini keserek uzun bağlantı epiteli şeklinde iyileşmenin gerçekleşmesine yol açar (253). Ancak, periodontal rejenerasyonun gerçekleşebilmesi ve yara bölgesinin istenen hücre grupları ile repopülasyonu için dişeti epitel hücrelerinin periodontal yara bölgesine hızlı göçü engellenmelidir (253). Bu bağlamda M.M.T. dişeti epitel hücreleri üzerine sitostatik etki göstererek proliferasyonlarını engellediği bildirilmiştir (110, 111, 168, 169, 210).

Periodonsiyuma ait ve rejeneratif potansiyele sahip bir diğer hücre grubu osteoblastlardır. Osteoblastlar organik kemik matriksini oluşturan proteinlerin sentezinden ve karakteristik bir özellik olarak bulundurdıkları A.L.P. sayesinde osteoid yapının mineralizasyonundan sorumlu mezenkimal kaynaklı bir hücre grubudur (264). M.M.T. hücre kültüründe osteoblastların proliferasyonunu arttırmaktadır (325, 326). Ayrıca M.M.T. kemik metabolizmasındaki önemli molekülleri ribonükleik asit seviyesinde düzenleyerek mineral dokunun oluşmasında stimüle edici rol üstlenir (373). M.M.T.'nin osteoblast ve osteoklast hücre aktivitesi üzerine etkisi periodontal rejenerasyonu destekleyecek yöndedir (132). Hücre kültürü ortamında uygulanan M.M.T.'nin osteoblastların proliferasyonunu ve *fibroblast growth factor-2* (F.G.F.-2)'yi anlamlı oranda arttırdığı, bunun yanında A.L.P.

ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (231). Aynı zamanda M.M.T.'nin preosteoblastların osteoblast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu ve bu hücrelerin proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir (138).

M.M.T.'nin antibakteriyel (5, 154, 245, 327, 363, 403) ve antienflamatuvar (236) etkinliğinin değerlendirildiği *in vitro* çalışmalar da mevcuttur. M.M.T.'nin antibakteriyel etkinliğinin büyük oranda içerisinde taşıyıcı ajan olarak bulunan P.G.A.'ya bağlı olduğu bildirilmiştir (5, 331). M.M.T.'nin periodontal yara iyileşmesinin erken dönemlerinde salgılanan enflamasyonla ilişkili moleküllerin ve genlerin ekspresyonunu azalttığı, büyüme ve tamir ile ilişkili genlerin ekspresyonunu ise arttırdığı bildirilmiştir (270).

Yeni damar oluşumu periodontal yara iyileşmesi sırasında kritik öneme sahip olaylardan biridir. Yara bölgesindeki damarlanma sayesinde bölgeye mikroorganizmalar ve ürünlerini yara bölgesinden uzaklaştıracak enflamatuvar hücreler ve oksijen taşınarak tam iyileşme sağlanabilir. Damarlanmanın yeterli oranda gelişmemesi durumunda genellikle ülser oluşumuyla sonlanan tam olmayan ve gecikmiş yara iyileşmesi gerçekleşir (37, 97, 204, 385, 420). M.M.T.'nin endotel hücreleri üzerine proliferatif etkiden çok kemotaktik etki gösterdiği ve endotel hücreleri ile periodontal ligament hücreleri arasındaki karşılıklı iletişimi arttırdığı bildirilmiştir (21, 324, 420). M.M.T.'nin yeni damar oluşumunu doğrudan endotel hücrelerini stimüle ederek, dolaylı yoldan ise periodontal ligament hücrelerinden *vascular endothelial growth factor* (V.E.G.F.) salınımını stimüle ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (324).

4.4.6. Mine matriks türevleri ile ilgili histolojik çalışmalar

Değişik türdeki hayvanlar kullanılarak gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda, M.M.T. uygulamasının yeni sement ve yeni alveol kemiği oluşumunu içeren periodontal rejenerasyonu uyardığı gözlenmiştir (64, 133, 135, 241, 297, 314-316, 335, 336). Köpekler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bir araştırmada kemik içi defektlere uygulanan M.M.T.'nin periodontal ligament proliferasyonunu arttırdığı

gözlenmiştir (262). Farelerde yapılan bir araştırmada M.M.T. uygulamasının epitelin yara bölgesine göçünü engellediği ve M.M.T.'nin periodontal yara iyileşmesine etkisinin hücresel değişime bağlı olmaksızın gerçekleşebileceği ortaya konmuştur (59).

Periodontal rejeneratif tedavide M.M.T.'nin kullanıldığı ilk histolojik insan çalışması 1997 yılında gerçekleştirilmiştir (145). Gönüllü bir bireyin alt çenesindeki kesici dişinde cerrahi olarak oluşturulan deneysel defekt ile açığa çıkarılan kök yüzeyine %37'lik orto-fosforik asit uygulamasını takiben M.M.T. uygulanmış ve flep dikilmiştir. Operasyondan 4 ay sonra çevresindeki yumuşak ve sert dokularla birlikte ilgili diş alınmıştır. Histolojik incelemede, yeni hücreli ektrinsik fibrilli sement, yeni periodontal ligament ve bununla ilişkili alveol kemiği oluşumu gözlenmiştir. Periodontal cerrahi ile birlikte M.M.T. uygulamasının histolojik bulgularla desteklenen periodontal rejenerasyonu sağlamaya yönelik bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (145). Kemik içi defektlerde ve deneysel olarak oluşturulan periodontal kemik defektlerinde M.M.T. kullanımıyla yeni hücreli sement, alveol kemiği ve periodontal ligament oluşumuyla karakterize periodontal rejenerasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (47, 218, 224, 227, 293, 332, 338, 422). M.M.T. uygulaması sonrası kök yüzeylerinde hücreli sement oluştuğu da bildirilmiştir (31, 32). M.M.T. uygulamalarının immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildiği çalışmalarda M.M.T.'nin 4 haftaya kadar kök yüzeyinde var olduğu gözlenmiş, yara iyileşmesi ve yeniden şekillenme işlemlerinin de 6 aya kadar sürdüğü ifade edilmiştir (329, 339, 346).

Mellonig (227), M.M.T. uygulamasını histolojik olarak değerlendirdiği vaka raporunda alt çene kanin dişinin mezial yüzeyinde 8 mm S.D., 9 mm klinik ataşman seviyesi, 1 mm dişeti çekilmesi ve kemik içi komponenti 5 mm olan 3 duvarlı bir defekt bölgesi incelemiştir. Operasyondan 6 ay sonra, S.D.'nde 5 mm azalma, 4 mm ataşman kazancı ve 1 mm apikal yönlü dişeti kenarı konum değişikliği olduğu gözlenmiştir. Dişin çekilmesiyle yapılan histolojik incelemede ise eski sement tabakası üzerinde ince bir hücreli sement tabakasının varlığı, lameller yapıda kemik ve kök yüzeyine paralel seyreden periodontal ligament lifleri görülmüştür. Araştırmacı, M.M.T. uygulaması ile histolojik olarak tespit edilen periodontal rejenerasyonun gerçekleştirilebileceğini bildirmiştir.

Sculean ve ark. (345), çekim endikasyonu olan üst çene 2 kesici dişte yapmış oldukları histolojik incelemede M.M.T. uygulaması sonrası yeni oluşan sementin hücreli ve hücreli olmak üzere karışık yapıda olduğunu, kollajen fibriller içerdiğini ve vakaların sadece birinde yeni bağ dokusu ataşmanı ile birlikte yeni kemik de oluştuğunu göstermişlerdir.

4.4.7. Mine matriks türevleri ile ilgili klinik çalışmalar

Klinik güvenilirliği kanıtlanmış bir biyomateryal olan M.M.T. (102, 140, 426) günümüzde kemik içi periodontal defektlerin, yatay kemik defektlerinin, furkasyon problemlerinin ve dişeti çekilmelerinin tedavisi ile travma sonucu avulse dişlerin veya ankiloze dişlerin reimplantasyonu gibi durumlarda tek başına, kemik greftleriyle birlikte veya Y.D.R. ile birlikte kullanılabilmektedir (8, 91, 93, 94, 184, 259, 297, 322, 418).

Literatürde yer alan çok sayıda vaka raporu ve kontrollü klinik çalışmanın sonuçları incelendiğinde, M.M.T.'nin periodontal klinik parametreler üzerine olumlu sonuçları olduğu görülmektedir (6, 22, 46, 66, 92, 99, 101, 124, 140-142, 145, 146, 195, 227, 268, 272, 282, 292, 302, 328, 336-338, 341-343, 347, 350, 352, 353, 381, 400, 412, 417, 418, 426).

M.M.T. kullanımının 1. ve 8. haftalar arasında gözlenen erken periodontal yara iyileşmesi üzerine anlamlı farklar ortaya koyan bir etki gösterdiğini bildiren çalışmaların (227, 292) yanı sıra anlamlı bir etki göstermediğini ortaya koyan çalışmalar da rapor edilmiştir (124, 131, 400, 405).

Sculean ve Reich (340), M.M.T.'nin kemik içi defektlerde klinik ve radyografik etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 15 hastadaki 20 adet 2 duvarlı kemik içi defekti M.M.T. uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyon öncesinde ve 6. ay sonunda S.D., dişeti çekilme miktarı ve klinik ataşman seviyesini içeren klinik ölçümler ve paralel teknikle alınan radyografiler değerlendirilmiştir. Tüm vakalarda postoperatif iyileşmenin başarılı olduğu ifade edilmiş, S.D. ortalama 4.2 mm azalırken, 2.8 mm ataşman kazancı belirtilmiştir. Ortalama dişeti çekilmesi

miktarının 1.4 mm olarak bildirildiği çalışmadaki 20 defektin 15'inde radyografik kemik dolumu meydana gelmiştir. Araştırmacılar kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T. uygulamasının klinik ve radyografik olarak anlamlı değişiklikler meydana getirdiğini ancak konvansiyonel ve diğer rejeneratif metodlarla kıyaslanması açısından daha fazla uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Sculean ve ark. (341) 28 hastadaki 32 kemik içi defekte kök yüzeylerine %37'lik orto-fosforik asit uygulanmasını takiben M.M.T. uygulamışlar ve 8 ay sonra 4.4 mm S.D.'nde azalma ve 3.0 mm ataşman kazancı saptamışlardır.

Heden ve ark. (142) 108 hastada bulunan toplam 145 açısal defekti tedavi etmek amacıyla operasyon sırasında kök yüzeylerine %24'lük E.D.T.A. uygulamasını takiben M.M.T. uygulamışlardır. Onikinci ayda yapılan klinik ölçümlerde 5.2 mm S.D. azalması, 4.6 mm ataşman kazancı ve 2.9 mm radyografik kemik kazancı gözlenmiş ve %69 kemik dolumu saptanmıştır. Bu sonuçlar M.M.T. kullanımıyla olumlu klinik ve radyografik değişiklikler elde edilebileceğini göstermiştir.

Mellonig (227) bir vaka raporunda radyografik olarak tespit edilen yatay kemik defektinin eşlik ettiği 8 mm S.D.'ne sahip üst çene birinci premolar dişin mezial yüzeyine M.M.T. uygulamasının sonuçlarını değerlendirmiştir. Sulkular ensizyonun ardından flep kaldırılmış, kök yüzeyi temizlenip düzleştirildikten sonra, %24'lük E.D.T.A. jelin ardından M.M.T. uygulanmıştır. Uygulamadan 6 ay sonra, S.D.'nde 5 mm azalma ve 4 mm ataşman kazancı gözlenmiştir. Ayrıca operasyonlardan sonraki ilk haftada yara iyileşmesinin hızlı olduğu belirtilmiştir.

Rasperini ve ark. (292) 3 vakada, M.M.T. uygulama tekniğini ve M.M.T. uygulamasının klinik ve radyografik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Operasyonlarda sulkular ensizyonun ardından flep kaldırılarak granülasyon dokuları temizlendikten sonra dikişler düğümlenmeden bırakılmış, %24'lük E.D.T.A. tatbiki ve M.M.T. uygulamasını takiben dikişler düğümlenmiştir. Birinci vakada, mezialinde 14 mm S.D.'nin eşlik ettiği 1 duvarlı çevresel bir defekte sahip üst çene santral dişe M.M.T. uygulanmıştır. Operasyondan 1 yıl sonra, 11 mm S.D.'nde azalma, 7 mm ataşman kazancı, 4 mm dişeti çekilmesi ve radyografide kemik seviyesi artışı bildirilmiştir. İkinci vakada, distalinde 12 mm S.D.'nin eşlik ettiği 3 duvarlı açısal bir defekte sahip üst çene kanin dişine M.M.T. uygulanmış,

operasyondan 1 yıl sonra 8 mm ataşman kazancı olduğu bildirilmiştir. *Re-entry* işlemi ile de 6 mm yeni kemik oluştuğu saptanmıştır. Üçüncü vakada, mezialinde 8 mm S.D.'nin eşlik ettiği, kombine 1+3 duvarlı defekte sahip üst çene santral dişe M.M.T. uygulanmış ve operasyondan 1 yıl sonra, S.D.'nde 5 mm azalma, 7 mm ataşman kazancı gözlenmiş ve operasyondan 18 ay sonra yapılan *re-entry* işleminde, ileri derecede anlamlı kemik oluşumu bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca, M.M.T. uygulanmasının ardından yumuşak dokudaki iyileşmenin çok hızlı gerçekleştiğini ifade etmişlerdir.

Sculean ve ark. (332) mezial ve vestibül yüzeylerde derin kombine 1 ve 2 duvarlı defektlere sahip ve çekim endikasyonu olan 2 vakada, santral dişlere cerrahi sırasında %24'lük E.D.T.A. ve takiben M.M.T. uygulamışlardır. Başlangıçta S.D. 12 mm, klinik ataşman seviyesi 14 mm, dişeti çekilmesi 2 mm olan 1. vakada operasyondan 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde, S.D.'nde 7 mm azalma, 5 mm ataşman kazancı ve 2 mm dişeti çekilmesi gözlenmiş, radyografik kemik seviyesinde değişiklik olmamıştır. Başlangıç S.D. 11 mm, klinik ataşman seviyesi 12 mm, dişeti çekilmesi 1 mm olan 2. vakada ise, S.D.'nde 6 mm azalma, 3 mm ataşman kazancı ve 3 mm dişeti çekilmesi gözlenmiştir.

Cardarapoli ve Leonhardt (46) M.M.T.'nin kemik içi defekte sahip derin ceplerin tedavisindeki rolünü klinik ve radyografik olarak değerlendirmeyi amaçlamışlardır. S.D. ≥ 8 mm, ataşman seviyesi ≥ 9 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 5 mm olan 7 hastadaki 10 adet kemik içi defekte M.M.T. uygulanmış ve operasyon bölgeleri 12 ay sonra yeniden değerlendirilmiştir. Bu süre sonunda S.D. 7.2 mm azalırken, ataşman kazancı 6.5 mm olarak belirlenmiş ve 0.5 mm dişeti çekilmesi görülmüştür. Radyografik kemik dolumu 4.7 mm kemik dolum oranı olarak, %77 tespit edilmiştir. Araştırma sonuçları değerlendirildiğinde periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T. uygulamasının S.D.'nde azalma klinik ataşman kazancı ve radyografik kemik dolumuyla sonuçlandığı neden olduğu bildirilmiştir.

Sculean ve ark. (342) bir başka klinik çalışmada 21 hastada kemik içi komponenti ≥ 3 mm, S.D. ≥ 6 mm olan 26 kemik içi defekte periodontal flep operasyonu ile birlikte M.M.T. uygulamışlardır. Bir yılın sonunda başlangıçtaki ortalama 10.0 ± 2.3 mm olan klinik ataşman seviyesi 6.8 ± 2.3 mm'ye gerilemiş, 9

yılın sonunda 7.0 ± 1.9 mm ile seviyesini korumuştur. Araştırmanın sonuçları kemik içi defektlerde M.M.T. kullanımının 9 yıl süreyle korunabilecek anlamlı klinik ve radyografik değişiklikler sağladığını ortaya koymuştur.

Bhatavadekar ve ark. (22) bir vaka raporunda 42 yaşındaki bir hastanın üst çene lateral dişinin meziyalindeki kemik içi defekte periodontal flep operasyonu ile birlikte M.M.T. uygulamışlardır. Başlangıçta ve 30 ay sonra yapılan klinik ve tomografik değerlendirmede periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T. kullanımı ile mükemmel düzeyde kemik dolumu elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

Harrel ve ark. (137) 13 hastadaki 142 kemik içi defekti minimal invaziv cerrahi teknikle beraber M.M.T. kullanarak tedavi etmiş ve vaka serisinin 6 yıllık sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Klinik ölçümler başlangıçta, 11. ayda ve 6. yılda yapılmıştır. Onbirinci ayda yapılan klinik ölçümlerde S.D. azalması 3.49 mm, ataşman kazancı 3.33 mm, 6. yılda S.D. azalması yine 3.49 mm ataşman kazancı 3.36 mm saptanmıştır. Araştırmacılar, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde minimal invaziv cerrahi teknikle beraber M.M.T. kullanımının etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve 11. ayda tespit edilen sonuçların 6. yılda da korunabildiğini bildirmişlerdir.

Periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T. kullanımının tedavi etkinliğini değerlendiren vaka raporları ve kontrolsüz klinik çalışmalar (22, 46, 137, 140-142, 146, 227, 292, 332, 341, 342, 422) sonucu elde edilen klinik ve radyografik başarı, tedavi etkinliğinin konvansiyonel ve diğer rejeneratif yaklaşımlarla karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarla da (66, 75, 92, 99, 101, 146, 268, 272, 282, 302, 334, 335, 337, 352, 353, 381, 400, 412) desteklenmiştir.

Heijl ve ark. (146) *split-mouth* olarak dizayn ettikleri çalışmalarında, 33 adet ileri K.P.'li hastada bulunan çift taraflı 34 kemik içi defekti modifiye *Widman* flep operasyonu+M.M.T. (test grubu) ve sadece modifiye *Widman* flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Her iki grupta da operasyon sırasında kök yüzeylerine %37'lik orto-fosforik asit 15 saniye süreyle uygulanmış ve takiben test grubuna M.M.T., kontrol grubuna ise M.M.T.'nin taşıyıcı solüsyonu olan P.G.A. uygulanmıştır. Radyografik ve klinik ölçümler 8. 16. ve 36. aylarda yapılmıştır. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla; 8. ayda S.D. azalması 3.3 mm ve 2.6 mm, 16. ayda

3.3 mm ve 2.6 mm, 36. ayda ise 3.1 mm ve 2.3 mm olurken, ataşman kazancı 8. ayda 2.1 mm ve 1.5 mm, 16. ayda 2.3 mm ve 1.7 mm, 36. ayda ise 2.2 mm ve 1.7 mm olarak ölçülmüştür. Radyografik kemik kazancı test grubunda 8. 16. ve 36. aylarda sırasıyla 0.9 mm, 2.2 mm ve 2.6 mm olarak belirlenirken, kontrol grubunda belirtilen ölçüm zamanlarında herhangi bir kazanç tespit edilmemiştir. Araştırmacılar K.P.li hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T. kullanımının S.D. azalması, ataşman kazancı ve kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir.

Pontoriero ve ark. (282) M.M.T.'nin ile 3 farklı tipte bariyer membranın kombine uygulamasını karşılaştırdıkları *split-mouth* çalışmada, 40 hastada ortalama 8 mm S.D., 9 mm klinik ataşman seviyesi, 0.8 mm dişeti çekilmesi ve >3 mm kemik içi defekte sahip simetrik araştırma bölgeleri kullanmışlardır. M.M.T. grubunda, M.M.T. uygulanmadan önce kök yüzeyleri %24'lük E.D.T.A. ile muamele edilmiştir. Operasyondan 12 ay sonra M.M.T. grubunda S.D.'nde ortalama 4.4 mm azalma, 3 mm ataşman kazancı, 1.7 mm dişeti çekilmesi gözlenmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca, 4 tedavi tekniğinin de derin kemik içi defektlere sahip bölgelerde, sık bölgelere oranla daha başarılı sonuçlar sağladığını bildirmişlerdir.

Froum ve ark. (101) yaptıkları çalışmada, 23 hastadaki 53 kemik içi defekti test grubunda M.M.T. ile tedavi ederken, 31 defektin oluşturduğu kontrol grubuna ise sadece flep operasyonu uygulamışlardır. Operasyondan 1 yıl sonra klinik ölçümler ve *re-entry* işlemi uygulanmıştır. S.D.'nde azalma, test grubunda kontrol grubuna göre 2.7 mm daha fazla ölçülürken, ataşman kazancı 1.5 mm, ortalama kemik dolum miktarı ise 2.4 mm daha fazla bulunmuştur. Kemik dolum yüzde değerleri incelendiğinde, M.M.T. grubu (%74), sadece flep uygulanan gruba (%23) oranla üç kat daha fazla kemik dolumu göstermiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, klasik flep operasyonuna ek olarak kullanılan M.M.T.'nin klinik olarak anlamlı sonuçlar verdiğini ve tek başına klasik flep operasyonu ile yapılan tedavilere göre daha etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmiştir.

Tonetti ve ark.'nın (381) yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, 172 hasta 2 gruba ayrılmış, 86 hastanın dahil olduğu test grubuna papil koruyuculu ensizyonla beraber M.M.T. uygulanmış, kontrol grubuna ise papil koruyuculu ensizyonla sadece

flep operasyonu uygulanmıştır. Klinik ölçümler başlangıçta ve operasyon sonrası 12. ayda değerlendirilmiştir. S.D.'nde azalma test ve kontrol gruplarında sırasıyla 3.9 mm ve 3.3 mm olarak ölçülürken, ataşman kazancı sırasıyla 3.1 mm ve 2.5 mm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda M.M.T.'nin, papil koruyuculu ensizyon tekniği ile beraber kullanılmasıyla daha başarılı klinik sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir.

Wachtel ve ark. (400) periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T.'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, 11 hastada bulunan çift taraflı defektleri M.M.T. (test grubu) ve klasik flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Flep, mikrocerrahi yöntemle papil koruyuculu ensizyonlar uygulanarak kaldırılmıştır. Operasyon sonrası 6. ayda test grubunda S.D.'nde 3.3 mm azalma ve 2.8 mm ataşman kazancı tespit edilmiş, kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 2.2 mm ve 2.0 mm olarak saptanmıştır. Onikinci ayda ise test grubunda S.D.'nde 3.9 mm azalma ve 3.6 mm ataşman kazancı tespit edilirken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 2.1 mm ve 1.7 mm olarak ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmada ataşman kazancı hem 6. hem de 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, M.M.T. uygulamasının sadece flep operasyonuna kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği bildirilmiştir.

Sanz ve ark. (317) yaptıkları çok merkezli kontrollü klinik çalışmalarında, M.M.T. ile rezorbe olabilen sentetik membranın klinik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya katılan 67 hastanın 35'i M.M.T. ile, 32'si Y.D.R. ile tedavi edilmiştir. Birinci yılda yapılan ölçümlerde M.M.T. ve Y.D.R. gruplarında sırasıyla 3.8 mm ve 3.3 mm S.D.'nde azalma ve sırasıyla 3.1 mm ve 2.5 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Araştırmacılar her iki uygulamanın klinik parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ancak birbirlerine bir üstünlüklerinin bulunmadığını bildirmiştir.

Sculean ve ark. (337) 42 hastada bulunan defektleri 4 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Bu gruplara M.M.T., Y.D.R., M.M.T.+Y.D.R. ve klasik flep operasyonu uygulanmıştır. Klinik parametreler başlangıçta, 1. yıl ve 5. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası 1. ve 5. yıllarda S.D. azalma M.M.T. grubunda 4.6 mm ve 4.3 mm, Y.D.R. grubunda 4.4 mm ve 3.9 mm, M.M.T.+Y.D.R.

grubunda 4.4 mm ve 4.0 mm ve klasik flep operasyonu grubunda 3.3 mm ve 2.7 mm olarak tespit edilmiştir. Bir ve 5 yıllık ataşman kazancı değerlerine bakıldığında sırasıyla M.M.T. grubunda 3.4 mm ve 2.9 mm, Y.D.R. grubunda 3.2 mm ve 2.7 mm, M.M.T.+Y.D.R. grubunda 3.0 mm ve 2.6 mm ve klasik flep operasyonu grubunda ise 1.6 mm ve 1.3 mm olduğu görülmüştür. Bir yıl sonunda, S.D.'de azalma ve ataşman kazancı değerleri yönünden sadece M.M.T. ve klasik flep operasyonu uygulanan gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Tedavinin 1 ve 5 yıllık sonuçları incelendiğinde, 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ve tüm tedavi uygulamaları ile kısa dönemde elde edilen başarılı sonuçların uzun dönemde de kalıcı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Y.D.R.'nin M.M.T. ile kombine kullanılmasının ilave bir katkı sağlamadığını bildirmişlerdir.

Rösing ve ark. (308) M.M.T.'nin klinik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, 16 hastayı 2 gruba ayırarak tedavi etmişlerdir. Her 2 grupta da flep operasyonu sırasında kök yüzeylerine E.D.T.A. uygulamasını takiben test grubuna M.M.T., kontrol grubuna ise plasebo solüsyon uygulanmıştır. Oniki ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerde test ve kontrol gruplarında S.D.'nde sırasıyla 4.12 mm ve 4.3 mm azalma tespit edilirken, yine sırasıyla 2.0 mm ve 2.1 mm ataşman kazancı belirlenmiştir. Araştırmacılar periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T. kullanımının kontrol grubuna göre klinik ve radyografik üstünlük sağlamadığını bildirmişlerdir.

Crea ve ark. (75) 40 kemik içi defektin yarısını M.M.T. ile, geriye kalan yarısını ise genişletilmiş politetrafloretillen membran kullanarak Y.D.R. tekniği ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler başlangıçta, 12. ayda ve 36. ayda yapılmıştır. 12. ayda yapılan ölçümler değerlendirildiğinde M.M.T. kullanılan grupta S.D.'nde 3.5 mm azalma ve 2.9 mm ataşman kazancı, 36. ayda yapılan ölçümlerde ise S.D.'nde 3.1 mm azalma ve 2.4 mm ataşman kazancı gözlenmiştir. Y.D.R. ile tedavi edilen grupta 12. ayda S.D.'nde 3.5 mm azalma, 2.5 mm ataşman kazancı ölçülürken, bu değerler 36. ayda sırasıyla 3.2 mm ve 2.0 mm olarak bulunmuştur. Her iki grupta da 36. aylarda yapılan ölçümlerde 12. aya göre ataşman kaybı olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada S.D. azalması ve ataşman kazancında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar daha fazla defekt sayısı

içeren çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlar ve her iki tedavi yönteminin de kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Fickl ve ark. (92) kemik içi periodontal defektlere mikrocerrahi teknikle M.M.T. uygulanması sonrası etkinliğini kontrollü bir klinik çalışmayla araştırmışlardır. Bu çalışmada 19 hastada bulunan 70 kemik içi defekt rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Bu defektler M.M.T. (test grubu) kullanılarak ve sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta, 6. ve 12. aylarda klinik ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Altıncı ve 12. ayda yapılan ölçümlere göre S.D. azalması sırasıyla test grubunda 3.5 mm ve 4.2 mm olurken, bu değerler kontrol grubunda yine sırasıyla 2.1 mm ve 2.4 mm olarak ölçülmüştür. Ataşman kazancı değerleri test grubunda 6. ve 12. aylarda sırasıyla 2.7 mm ve 3.7 mm bulunmuş, kontrol grubunda ise bu değerler 1.6 mm ve 1.7 mm olarak saptanmıştır. Ayrıca test grubunda 6. ayda 1.4 mm ve 12. ayda 2.5 mm kemik kazancı görülürken, bu değerler kontrol grubunda sırasıyla 0.7 mm ve 1.1 mm olarak ölçülmüştür. Tüm parametrelerde 2 grup arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Araştırmanın sonuçları kemik içi defektlerin tedavisinde mikrocerrahi tekniği ile beraber kullanılan M.M.T.'nin, tek başına flep operasyonundan daha başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur.

Ribeiro ve ark. (302) kemik içi defektlerde minimal invaziv cerrahi teknikle M.M.T. uygulamasının tedavinin sonuçları üzerine etkilerini incelemek amacıyla randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 29 hastada tek köklü dişlere ait 29 adet kemik içi defekt rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar M.M.T. kullanılarak ve sadece flep operasyonu uygulanarak minimal invaziv cerrahi teknik ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta ve 6. ayda klinik ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Araştırmanın sonuçları minimal invaziv cerrahi teknikle uygulanan flep operasyonuna ek olarak M.M.T. kullanımının tek başına flep operasyonu ile elde edilen klinik ve radyografik sonuçların üstünlük sağlamadığını ortaya koymuştur.

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisi amacıyla tek başına M.M.T. kullanılarak olumlu klinik sonuçlar elde edilse de materyalin jel kıvamında ve akıcı özellikte olması, geniş kemik içi defektlerde operasyon bölgesinde yeterli sürede bulunamaması gibi olumsuzlukları beraberinde getirmektedir. Defektin hacmi

büyüdükçe defekt boşluğu desteklenmedikçe, flep yara bölgesine çökecek ve rejenerasyonun sağlanabilmesi için gerekli temel basamaklardan biri olan defekt içerisindeki pıhtının korunması da zorlaşacaktır (227, 306, 321, 398). Materyalin kıvamı sebebiyle olası negatif etkiyi en aza indirmek, defekt boşluğunu desteklemek amacıyla materyalin bir kemik greftiyle kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu amaçla alloplastik kemik greftleri, sığır kaynaklı kemik grefti (S.K.K.G.), D.D.K.K.G., D.K.K.G. ve O.K.G. kombinasyon materyali seçenekleri arasında yer almıştır (7, 34, 63, 104, 158, 183, 197, 306, 321, 328, 335, 388, 398, 417, 428). Kombinasyon sonucunda materyaller arasındaki sinerjik etkileşimle, kemik defekti içerisinde iki farklı iyileşmenin aynı anda oluşabileceği beklenmektedir. Birinci iyileşme modelinde greft materyali bir yandan osteoindüktif ve/veya osteokondüktif etkiyi, yeterli boşluğun korunmasını, biyomateryalin stabilizasyonunu sağlayıp flepin çökmesini önlerken, diğer yandan ikinci iyileşme modelinde M.M.T. yeni sement ve bağ dokusu ataşmanı oluşumunu indükleyebilir.

Brunsvold ve Mellonig (39) demineralizasyon, dondurma ve kurutma işlemlerinin kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini arttırdığını bildirmiş, demineralizasyon işleminde kullanılan hidroklorik asitin kemik matriksinde yer alan osteoindüksiyon potansiyeline sahip B.M.P.'in açığa çıkmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir.

Boyan ve ark.'nın (34) çalışmasını dikkate alarak, Rosen ve Reynolds (306), 1, 2 ve 1-2 duvarlı kemik içi defekte sahip başlangıç ortalama S.D. değerleri 8.6 mm olan 22 K.P.'li hastayı iki gruba ayırmış ve gruplardan birine M.M.T.+D.D.K.K.G. uygularken diğer gruptaki defektlere M.M.T.+D.K.K.G. uygulamışlardır. D.D.K.K.G.+M.M.T. uygulanan grupta, tedavi öncesi S.D. ortalama 8.4 mm, klinik ataşman seviyesi 9.2 mm olarak bildirilmiştir. D.D.K.K.G.+M.M.T. grubunda ise bu değerler ortalama 8.9 mm ve 9.1 mm'dir. Tedavi sonrası değerlere bakıldığında 6. ay sonunda yapılan ölçümlerde ilk grupta S.D. 5.4 mm azalırken, diğer grupta bu azalma 5.8 mm olarak bulunmuştur. Klinik ataşman seviyesi ölçümlerinde ise sırasıyla 4.5 mm ve 5.3 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Araştırmacılar M.M.T.'nin D.D.K.K.G. ve D.K.K.G. ile kombine edilmesinin klinik fayda sağladığını bildirmişler ve M.M.T.+D.K.K.G. grubundaki klinik ataşman kazancına dikkat çekmişlerdir.

Gurinsky ve ark. (126) M.M.T.'nin tek başına ve D.D.K.K.G. kombinasyonu ile kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini incelemişlerdir. Yaşları 19 ile 76 arasında değişen 40 hastada, S.D. ≥ 5 mm, defekt derinliği ≥ 3 mm olan 67 kemik içi defekte tek başına M.M.T. veya M.M.T.+D.D.K.K.G. kombinasyonu uygulanmıştır. Tedavi öncesi S.D., ataşman seviyesi ve kemik içi defekt derinliği M.M.T. ve M.M.T.+D.D.K.K.G. grubu için sırasıyla 7.5 mm ve 7.6 mm, 8.1 mm ve 8.2 mm, 4.9 mm ve 5.2 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar M.M.T. ve M.M.T.+D.D.K.K.G. uygulanan gruplarda S.D.'deki azalmayı, ataşman kazancını ve kemik dolumunu sırasıyla 4.0 mm ve 3.2 mm, 3.2 mm ve 3.0 mm, 2.6 mm (%55.3) ve 3.7 mm (%74.9) bulmuşlardır. Gruplar arası karşılaştırılan klinik parametrelerde kemik dolumu hariç iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. M.M.T.+D.D.K.K.G. kombinasyonunun uygulandığı grupta tek başına M.M.T. uygulanan gruba göre daha fazla kemik dolumu gözlenmiştir.

Hoidal ve ark. (151) yaşları 31 ile 68 arasında değişen 32 hastada, S.D. ≥ 5 mm, defekt derinliği ≥ 3 mm olan 41 kemik içi defekte tek başına D.D.K.K.G. veya M.M.T.+D.D.K.K.G. uygulamıştır. 6 ay sonra cerrahi olarak *re-entry* ile değerlendirilen klinik parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Aspriello ve ark. (6) yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada periodontal kemik içi defektlerde kombine M.M.T.+D.D.K.K.G. ile tek başına D.D.K.K.G. kullanımının klinik ve radyografik olarak değerlendirmişlerdir. Yaşları 48 ile 62 arasında değişen 56 hastada S.D. ≥ 6 mm, defekt derinliği ≥ 3 mm olan 56 adet kemik içi defekte tek başına D.D.K.K.G. veya M.M.T.+D.D.K.K.G. uygulanmıştır. 12 ay sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede uygulanan tedavinin her 2 grupta da parametrelerde olumlu değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir. Kombine kullanımın tek başına D.D.K.K.G. kullanımına göre S.D., ataşman kazancı ve kemik dolumu parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha olumlu etkiler gösterdiği ortaya konmuştur.

M.M.T. ile kombine edilen diğer bir greft olan S.K.K.G.'nin doğal yapısı, fiziksel ve kimyasal olarak insan kemiğinin mineralize matriks kısmına benzemektedir. Ortalama 400x100 A° boyutlarında kristallere sahip kortikal granül

ve bloklardan oluşur. Çok iyi osteokondüktif özelliklere sahip bir greft materyali olan S.K.K.G.'nin rezorbsiyonu osteoklastik aktivite ile yavaş gerçekleşir (228).

Camargo ve ark. (43) kemik içi defekt derinliği ≥ 6 mm olan 2-3 duvarlı 48 açışal kemik içi defektin tedavisinde M.M.T.+S.K.K.G. kombinasyonu ile klasik flep operasyonunu karşılaştırmıştır. Altı ay sonunda yapılan klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda her iki grupta da S.D.'nde azalma görülmekle beraber, M.M.T.+S.K.K.G. grubunda ataşman kazancı ve kemik dolumunun daha olumlu sonuçlar gösterdiği saptanmış ve rejeneratif periodontal tedavide M.M.T.+S.K.K.G. kombinasyonunun kullanılması desteklenmiştir.

Scheyer ve ark. (321) *splith mouth* dizaynla 17 K.P.'li hastadaki kemik içi defekt derinliği ≥ 5 mm olan 2-3 duvarlı defektlerin tedavisinde tek başına S.K.K.G. ve M.M.T.+S.K.K.G. kombinasyonunun kullanımını karşılaştırmıştır. Altıncı ayda elde edilen klinik ve radyografik bulgulara göre her iki yöntemin de kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılabileceğini ve tedavi yöntemlerinin birbirlerine üstünlüğünün olmadığını bildirmiştir.

Sculean ve ark. (333) 24 K.P.'li hastaya ait S.D. ≥ 6 mm ve radyografik kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan 44 kemik içi defektin tedavisinde S.K.K.G. ve M.M.T.+S.K.K.G. kombinasyonunun kullanımını karşılaştırmıştır. Bir yıl sonunda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı gelişmelerin olduğu, yapılan histolojik incelemelerde her iki grupta da bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik elde edildiği ve iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir.

Lekovic ve ark. (197) S.D. ≥ 6 mm olan kemik içi defekte sahip 21 K.P.'li hastanın tedavisinde tek başına M.M.T. ve M.M.T.+S.K.K.G. kombinasyonunun klinik sonuçlarını değerlendirmiştir. Araştırmacılar 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlere göre kombine tedavi uygulanan grupta daha fazla S.D. azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumu gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Diğer bir greft materyali olan osteokondüktif etkili β -trikalsiyum fosfat kısa sürede rezorbe olur ve kemik ile bütünleşir (15).

Döri ve ark. (84) 24 şiddetli periodontitise sahip hastada S.D. ≥ 6 mm ve radyografik kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T.+S.K.K.G. ve M.M.T.+ β -trikalsiyum fosfat kombinasyonlarının klinik etkinliğini araştırmışlardır. Bir yıl sonunda yapılan klinik değerlendirmede, M.M.T.+S.K.K.G. ve M.M.T.+ β -trikalsiyum fosfat gruplarında sırasıyla 4.8 ± 0.9 mm ve 4.6 ± 0.8 mm S.D. azalması, 4.3 ± 0.8 mm ve 4.1 ± 0.8 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir ve değişimler başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar klinik sonuçların histolojik olarak da desteklendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu rapor etmişlerdir.

M.M.T. ile kombine olarak kullanılan bir diğer alloplastik kemik grefti biyoaktif cam (B.C.)'dir. B.C.'in yapısında ağırlık oranlarına göre %45 silikon dioksit, %24.5 sodyum oksit ve %6 fosfor penta oksit bulunmaktadır (348). B.C.'in partikül büyüklüğü 90 ile 710 μ m arasında değişmektedir (348).

Sculean ve ark. (347) 30 K.P.'li hastada S.D. ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan defektlerin tedavisinde tek başına M.M.T. ve M.M.T.+B.C. kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birinci yılda M.M.T. ve M.M.T.+B.C. gruplarında sırasıyla 4.5 ± 2.0 mm ve 4.2 ± 1.4 mm S.D.'nde azalma, 3.9 ± 1.8 mm ve 3.2 ± 1.7 mm ataşman kazancı ve 0.9 ± 0.7 ve 1.1 ± 0.8 mm dişeti çekilmesi saptanmıştır. İncelenen klinik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sculean ve ark. (328) tek başına B.C. ve M.M.T.+B.C. kombinasyonunu çekimi planlanan 1-2 ve 3 duvarlı 6 adet kemik içi defekte rastgele uyguladıktan 6 ay sonra dişleri çevre dokularıyla birlikte klinik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Altıncı ayın sonunda yapılan klinik değerlendirmede M.M.T.+B.C. grubunda 3.20 ± 1.70 mm, B.C. grubunda ise 3.90 ± 1.80 mm klinik ataşman kazancı saptanmıştır. Gruplar arası değerlendirmede histolojik iyileşme açısından önemli farklar tespit edilmiştir. M.M.T.+B.C. grubundaki iyileşme çoğunlukla periodontal rejenerasyonda istenilen yeni sement, kollajen lifler ve periodontal ligament oluşumu ile sonuçlanırken, tek başına B.C. grubundaki iyileşme greft materyalinin çevresine epitelin ve bağ dokusunun göçü ile sonuçlanmıştır. Tek başına B.C. kullanımının defekt içine epitel göçünü engellemediği, kök yüzeyinde yeni sement oluşumu

sağlamadığı ve bu nedenlerle periodontal rejenerasyonda yetersiz kaldığı, ancak M.M.T. ile birlikte kullanıldığında periodontal rejenerasyon elde edildiği bildirilmiştir.

Kuru ve ark (183) M.M.T. ve M.M.T.+B.C.'nin klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmaya S.D. ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan defektlere sahip 23 K.P.'li hasta dahil etmişlerdir. Sekizinci ayda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede, M.M.T. ve M.M.T.+B.C. gruplarında sırasıyla, 5.03 ± 0.89 mm ve 5.73 ± 0.80 mm S.D. azalması, 4.06 ± 1.06 mm ve 5.17 ± 0.85 mm ataşman kazancı, 0.97 ± 0.24 mm ve 0.56 ± 0.18 mm dişeti çekilmesi ve 2.15 ± 0.42 mm ve 2.76 ± 0.69 mm radyografik kemik kazancı saptanmıştır. Araştırmacılar her iki tedavi grubunda da klinik ve radyografik parametreler açısından iyileşme gözlendiğini bildirmişler, M.M.T.+B.C. kombinasyonunun iyileşmenin etkisini arttırdığını ortaya koymuşlardır.

M.M.T. ile kombine olarak kullanılan bir diğer kemik grefti de O.K.G.'dir. O.K.G., ikinci bir operasyon bölgesi gereksinimine neden olması, verici bölgelerin yetersizliğinin fazla miktarda greft materyaline ihtiyaç duyulan durumlarda problem oluşturması, vakalarda ankiloz ve kök rezorbsiyonu gözlenmesi gibi dezavantajlarına rağmen immünolojik reaksiyon göstermemesi, hastalık taşıma riskinin bulunmaması, çevresinde hızlı damarlanmanın gözlenmesi ve potansiyel büyüme faktörleriyle osteogenezi sağlaması gibi nedenlerle altın standart olarak kabul edilir (39). Kemik greftleri içinde osteojenik potansiyeli en yüksek kemik grefti olarak tanımlanması sebebiyle rejeneratif periodontal tedavide sıklıkla tercih edilmektedir (63, 101, 198, 415, 417, 424, 427).

Froum ve ark. (101) sistemik olarak sağlıklı 46 yaşında, sigara kullanmayan bir hastanın kemik içi defektlerinin tedavisinde M.M.T. ve O.K.G. kombinasyonunu kullanmıştır. Başlangıç S.D. sırasıyla kanin ve lateral diş için 10 mm ve 8 mm olarak kaydedilmiştir. Operasyon sırasında ölçülen kemik içi defekt derinliği ise 6 mm ve 5 mmdir. Hastaya 1 yıl sonra yapılan *re-entry* işleminde kanin ve lateral diş için sırasıyla 5 mm ve 4 mm kemik kazancı bulunmuş ve bu klinik veri radyografik bulgularla da desteklenmiştir. Araştırmacılar M.M.T. ve O.K.G.'nin kombine kullanımın defekt dolumunu olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

Trombelli ve ark. (388) bir dizi hastada kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde M.M.T. ve O.K.G. kombinasyonu kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Yaşları 30 ile 65 arasında değişen toplam 13 hastada, başlangıç S.D. ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan, 15 adet 1 ve 2 duvarlı defekti çalışmalarına dahil etmişlerdir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve 6 ay sonra yapılmıştır. Başlangıç S.D. 9.4 mm iken operasyon sonrası bu derinlik 4.7 mm olarak ölçülmüştür. Elde edilen klinik ataşman kazancı ise 4.3 mm'dir. Çalışma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar elde edilen sonuçların M.M.T. ile birlikte O.K.G. kullanımını desteklediğini ifade etmişlerdir. Ancak O.K.G.'nin rezorbe olma oranlarının yüksek olması nedeniyle uzun dönemde başarısını inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Guida ve ark. (125) yaptıkları çalışmalarında yaşları 30 ile 65 arasında değişen 14'ü kadın 13'ü erkek 27 K.P.'li hastadaki S.D. ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan 28 adet defekti tedavi etmişlerdir. Bu çalışmada 14 defekt yalnızca M.M.T. uygulanarak diğer 14 defekt ise M.M.T+ kortikal yapıda O.K.G. ile tedavi edilmiştir. Altıncı ve 12. ayda ölçülen klinik ve radyografik parametrelerin grup içi değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edilmiş, gruplar arası karşılaştırmada ise ölçülen tüm parametrelerde 6. ayda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Onikinci ayda ise M.M.T.+O.K.G. grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha az dişeti çekilmesi gözlenmesinin dışında ölçülen diğer tüm parametrelerde gruplarda benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Yılmaz ve ark. (417) yaşları 30 ile 50 arasında değişen 16'sı kadın 24'ü erkek 40 adet K.P.'li hastada S.D. ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlere M.M.T.+O.K.G. uygulamasının klinik ve radyografik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Defektler rastgele yalnızca M.M.T ve M.M.T.+O.K.G. kombinasyonu uygulanan gruplara ayrılmıştır. Bir sene sonunda yapılan değerlendirmede ölçülen tüm parametrelerde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmede M.M.T.+O.K.G kombinasyonunun uygulandığı grupta yalnızca M.M.T. grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha iyi yumuşak ve sert doku iyileşmesi gözlemlendiği bildirilmiştir.

4.5. Periodontal Rejenerasyon Sonrası Yara İyileşmesi

Periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi, zarar görmüş dokuların, yabancı cisimlerin ve mikrobiyal hücrelerin temizlenmesi ile başlayıp, yarayı çevreleyen sağlıklı hücrelerin yara bölgesine göçü, yeni hücreler arası matriks oluşumu ve dokunun olgunlaşmasıyla sonlanan bir dizi moleküler ve hücresel olayı içermektedir (131, 150). Yara iyileşmesi, enflamasyon aşaması, hücrelerin çoğalmasını içeren proliferatif aşama ve yaranın yeniden şekillenme aşaması olmak üzere 3 aşamada gerçekleşmektedir (131, 150).

Operasyon sonucu gelişen hemoraji sonrası kan damarlarında büzülme meydana gelir ve pıhtı oluşur. Kanın pıhtılaşma süreci ve kompleman yolunun aktivasyonu polipeptid yapıda birçok maddenin ortaya çıkmasına neden olur (131, 150). Kan pıhtısı enflamatuvar hücrelerin göçü için geçici bir matriks görevi görür. Nötrofil ve monositlerin enzimleri ve reaktif oksijen türleriyle yaradaki bakteri, yabancı cisim ve ölü dokular temizlenir (131, 150). Bu işlem tamamlandıktan sonra periferik kan monositlerinin yara bölgesine infiltrasyonu devam eder. Monositler dokuda aktive olarak makrofaj haline gelirler. Makrofaj ve aktif trombositler, yara iyileşmesine katılan çeşitli hücrelerin aktivitelerini düzenleyip yönlendiren çok sayıda polipeptid büyüme faktörü ve sitokinleri salgılar (131, 150). Makrofajlar trombositlerden farklı olarak depo protein ve peptidlerini devamlı olarak salgılayarak granülasyon dokusunun oluşumunu başlatırlar. Bu süre içerisinde epitel hücreleri yara kenarından yara bölgesine göç eder ve yaralanmayı takiben birkaç saat içinde epitelizasyon başlar. Keratinositler, adezyon molekülleri aracılığıyla bazal laminaya bağlanırlar. Hücre göçü ve çoğalmasından dolayı keratinositlerin sayısı artar ve bölge epitel ile kaplanır. Bu süre boyunca yeni kan damarlarının oluşumu ve kollajen sentezi gerçekleşerek diğer hücreler arası doku elemanları aktif hale gelir. Pıhtının yerini granülasyon dokusu alır. Yara bölgesi aktif sentezleme yapan fibroblastlarla dolar ve bağ dokusunun sıkılaşmasıyla yara kontraksiyonu başlar. Kontraksiyon yarayı daraltır ve yara kenarları birbirine yaklaşır. Kollajenden zengin matriks oluşuktan sonra fibroblastlar, T.G.F.- β üretimini devam ettirmelerine rağmen kollajen üretimini keserler. İyileşmenin 10. gününden sonra fibroblast hücrelerinin ölümleri görülmeye

başlar. Yeniden şekillenme aşaması süresince yeni bağ dokusu ve kan damarları granülasyon dokusunun yerini alır. Takip eden haftalar ve aylar boyunca yeniden şekillenme devam eder. Proteolize ek olarak matriks içerisindeki hücre göçü dokunun yeniden şekillenmesi için gereklidir. Yara iyileşmesi süresince enflamatuvar hücreler ve diğer birçok hücre çok sayıda farklı matriks metalloproteinaz (M.M.P.)'ları üretir. Keratinositlerin hareketi için M.M.P.-1 ekspresyonu gerekir, bazal hücrelerde üretilen bu enzim kollajenleri böler, kollajen I ve kollajen III'leri parçalayarak hücre göçüne yardımcı olur. M.M.P.'ler ayrıca granülasyon doku matriksinin yeniden şekillenmesinde görev alırlar. (131, 150)

Yara iyileşmesi, çok sayıda hücre tipinin göçü, adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasını içermektedir. Polipeptid yapıdaki büyüme faktörleri ve A.L.P. gibi enzimler iyileşme sürecinde hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemektedir (131, 150).

4.6. Büyüme Faktörleri

Biyolojik olarak aktif polipeptid yapıda hormonlar olan büyüme faktörleri periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında hücrelerin stimülasyonu ve aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu işlevlerini dişeti fibroblastları, periodontal ligament fibroblastları, osteoblastlar ve sementoblastlar gibi çeşitli hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler (112).

P.D.G.F. yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenen ilk büyüme faktörüdür, çünkü P.D.G.F. hücre kültüründe mezenkimal hücreler için potansiyel mitojenik ve kemotaktik etki göstermektedir (163). P.D.G.F. disülfid kaplı A ve B olmak üzere iki polipeptid zinciri içeren bir moleküldür, hem homodimer (A.A., B.B.) hem de heterodimer (A.B.) olarak bulunur. P.D.G.F.'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir, bunun yanında monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve kemik matriksi gibi diğer hücre ve dokulardan da salınabilirler (112, 113). Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak, osteoblastlar ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (112, 113). Periodontal rejenerasyon elde edilen bölgelerde D.O.S.'nda P.D.G.F.-

A.B. tespit edildiği rapor edilmiştir (185). P.D.G.F.-B.B., çeşitli büyüme faktörleriyle birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonunu artırarak osteoblastik aktivite üzerinde sinerjik bir etki yaratmakta (55), periodontal ligament ve dişeti fibroblastlarının proliferatif potansiyelini arttırmaktadır (112, 113). Köpeklerde, titanyum implant etrafına uygulanan P.D.G.F. içeren büyüme faktörü kombinasyonunun erken dönemdeki iyileşmeyi stimüle ettiği ve klinik olarak bu kombinasyonu kullanmanın osseointegrasyonu hem hızlandıracağı hem de arttıracığı öne sürülmüştür (209). Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada kısa süreli P.D.G.F. uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle ettiği gözlenirken, genişletilmiş politetrafloroetilen membranla P.D.G.F.'nün beraber kullanılmasının ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (404). P.D.G.F.'nün sentetik greft materyalleri ile birlikte periodontal kemik defektlerinin tedavisinde kullanıldığında atışman düzeyini ve kemik dolumunu önemli ölçüde arttırdığı, dişeti çekilmesini ise azalttığı görülmüştür (243). P.D.G.F.-B.B. + P.D.G.F.-A.A. içeren büyüme faktörü kombinasyonu maymunlarda oluşturulan deneysel periodontitis bölgelerine uygulanmış ve plasebo ya da sadece flep yapılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde periodontal rejenerasyon gözlemlendiğini bildirilmiştir (311). Araştırmacılar büyüme faktörlerinin uygulandıkları ortamdan hızla uzaklaştırıldığını bununla birlikte büyük olasılıkla reseptörü olan hücrelerle ilişkiye girerek bir dizi olayın başlamasını tetikleyip, farklı dokuların oluşmasını sağladığını bildirmişlerdir (311). P.D.G.F. günümüzde hastanın kendi kanı alınıp santrifüj edildikten sonra elde edilen trombosit zengin plazma içerisinde lokal olarak uygulanabilmektedir (162).

I.G.F. adını insüline benzeyen yapısından almış bir polipeptid büyüme faktörüdür. I.G.F'nün bir çok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir (323). I.G.F ailesi üç klasik üyenin (insülin, I.G.F.-I ve I.G.F.-II) yanı sıra iki klasik olmayan üyeye de sahiptirler (406). Osteoblast öncül hücrelerinin hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimüle ederler (16, 45) ama mezenkimal farklılaşma veya vaskülarizasyonda etkileri yoktur (65). Periodontal ligament fibroblastları üzerinde I.G.F. reseptörleri bulunmaktadır (223). I.G.F.-I insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zamana bağlı olarak

stimüle eder ama hücre adhezyonunu, migrasyonunu ve tip I kollajen oluşumunu etkilemez (266). I.G.F.-I ile muamele edilen sementoblastların proliferasyonları ve kemik siyaloprotein gen ekspresyonları hızlanırken, osteokalsin ve osteopontin gen ekspresyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir (318). Yapılan araştırmalar I.G.F.'nün tek başına hücrel aktivite önemli ölçüde etkilemediğini, I.G.F.-I'in daha çok P.D.G.F. ile birlikte kullanıldığında etkili olabildiğini göstermiştir (82).

F.G.F. periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiyojenik etki gösterir (106). F.G.F.'nin iki üyesi vardır asidik ve bazik F.G.F. Bazik F.G.F. birincil olarak insan periodontal ligament fibroblastlarında ve endotel hücrelerinde üretilir, kronik periodontal inflamasyon varlığında düzeyi azalır (106). Bazik F.G.F. periodontal ligament hücrelerinin proliferatif yanıtlarını doza bağlı bir şekilde artırır (371). Köpeklerde yapılan bir çalışmada mineralize ve mineralize olmayan dokularla doldurulan ve membran uygulanan III. sınıf furkasyon defektlerinde bazik F.G.F.'nün rejenerasyonu arttırdığı böne sürülmüştür (309). Bazik F.G.F.'nün periodontal ligament hücrelerinin mineralize doku oluşturan hücrelere farklılaşmasını baskılayarak ankiloz oluşumunu önleyebileceği böylece periodontal ligament boşluğunu koruyabileceği bildirilmiştir (234).

Epidermal büyüme faktörü (E.G.F.) periodontal dokuların farklılaşmasında ve epitelin proliferasyonunda rol oynayan polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür (247). Epitel, endotel ve mezoderm kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimüle eder (247). Sağlıklı bağlantı epitelinden elde edilen hücrelerde önemli ölçüde E.G.F. ve E.G.F. reseptörleri bulunduğu tespit edilmiştir (58, 369). Rejenere olan periodontal dokularda yüksek düzeyde E.G.F. reseptörüne rastlanırken sağlıklı dişeti dokusunda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir (269). E.G.F.'nün periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında hücre proliferasyonunu düzenlediği de düşünülmektedir (105).

V.E.G.F. yeni damar oluşumunda, endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon, invazyon ve yaşam süresinde yer alan önemli bir büyüme faktörüdür. V.E.G.F., endotel hücrelerinin, osteoklastların ve osteoblastların üzerine etki ederek kemiğin yeniden oluşmasının ve şekillenmesinin düzenlenmesinde dolayısıyla periodontal rejenerasyonda önemli bir role sahiptir. V.E.G.F. enflamasyonda

damarsal yapının genişlemesinden sorumlu olduğundan gingivitis ve periodontitisin gelişiminde kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (29, 160).

Sağlıklı ve neoplastik dokulardan izole edilebilen büyüme faktörlerinden T.G.F.- α tek zincirli bir polipeptid iken T.G.F.- β disüfid bağlı 2 aminoasit zincirine sahip dimerik bir polipeptiddir (283). T.G.F.- β 'nın ana kaynağı trombositler olmasına rağmen bir çok hücre tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için önemli bir düzenleyici olan T.G.F.- β 'nın hücre proliferasyonunu stimüle veya inhibe edebildiği düşünülmektedir (283). T.G.F.- β tüm hücre tiplerinin hücreler arası matriks sentezini, tip I kollajen ve fibronektin biyosentezini arttırmakta, matriks depozisyonunu indüklemektedir (283). Kemik hücreleri için kemotaktik olan T.G.F.- β 'nın kemik hücre proliferasyonunda, hücrelerin farklılaşma durumu, kültür koşulları ve konsantrasyona bağlı olarak artış ve azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (283).

T.G.F.- β 'nın *in vitro* koşullarda yeni kıkırdak veya yeni kemik oluşumunu arttırdığı ancak, bir kemik alanının uzağına implante edildiğinde yeni kemik oluşumunu indüklemediği gösterilmiştir (42).

Mohammed ve ark. (232) yaptıkları bir hayvan çalışmasında 24 koyunun 48 alt 2. premolar dişindeki sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde T.G.F.- β 'nın etkisini histolojik olarak incelemişler ve 3 çalışma grubu oluşturmuşlardır. Sadece taşıyıcı içeren kontrol grubu ve iki deney grubu: 80 μ g/mL T.G.F.- β ve taşıyıcı içeren grup A ve 80 μ g/mL T.G.F.- β taşıyıcı ve bariyer membran içeren grup B. Sonuçlar cerrahiden sonra 2. veya 6. haftalarda değerlendirilmiş ve hem 2. haftanın hem de 6. haftanın sonunda B grubunda diğer gruplara oranla daha fazla kemik oluşumu görülmüştür. Bu çalışma T.G.F.- β 'nın sınıf II furkasyon defektlerinin rejenerasyonunu geliştirdiğini ve bu etkinin membran kullanımı ile de desteklenebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Tatakis ve ark. (374) cerrahi sırasında uygulanan rekombinant insan (r.h.) T.G.F.- β 'nın alveol kemiği ve sement üzerindeki rejeneratif etkisini değerlendirmek üzere 5 köpekte bilateral, kemik üstü periodontal defekt oluşturmuşlardır. Bu defektlerde kalsiyum karbonat taşıyıcı içerisinde r.h. T.G.F.- β veya sadece taşıyıcı kullanmışlar ve operasyondan 4 hafta sonra bu bölgelerden aldıkları blok şeklinde

biyopsileri histolojik ve histometrik olarak incelemişlerdir. Sonuçlar T.G.F.- β 'nın periodontal defektlerde kullanılması sonucunda klinik kazancın sınırlı düzeyde olduğunu göstermiştir.

Kuru ve ark. (188) Y.D.R. uygulanan 16 ve flep uygulanan 11 hastada cerrahi bölgelerin D.O.S. T.G.F.- β 1 seviyesi ile sağlıklı bölgelerin D.O.S. T.G.F.- β 1 seviyesini karşılaştırmışlardır. D.O.S. örneklerini kağıt şeritler ile başlangıçta ve cerrahiden sonra Y.D.R. grubunda 2., 3., 6., 7., 12. ve 26. haftalarda, flep grubunda 1., 6., 12. ve 26. haftalarda toplamışlardır. D.O.S. T.G.F.- β 1 seviyesinin cerrahiden 2 hafta sonra tüm örneklerde arttığını, daha sonra başlangıç seviyesine düştüğünü ancak Y.D.R. uygulanan bölgelerin örneklerinde 7. haftada hala yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte sağlıklı bölgelerin örneklerinde herhangi bir değişim gözlenmediğini bildirilmişlerdir. Periodontal cerrahiyi takiben T.G.F.- β 1'in D.O.S.'ndaki artışının periodontal tamir ve rejenerasyonun izlenmesinde bir *marker* olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bazı büyüme faktörleri aynı zamanda farklılaşma faktörü olarak da görev yapmaktadır. Bu moleküllerin birincil görevi mezenkimal kök hücrelerinin kondroblast ve osteoblastlara farklılaşmasını uyarmaktır (163, 177). Kemik oluşumunu uyaran ve kemik matriksinden izole edilen B.M.P., aslında T.G.F.- β ailesinin bir üyesidir. B.M.P.-1'den B.M.P.-15'e kadar farklı aminoasit dizilimine göre ayrılmış 15 değişik B.M.P. bilinmektedir (177).

Osteoblastlar tarafından üretilen ve kemikte depolanan B.M.P., preosteoblastların osteoblastlara dönüşmesini uyardığı ayrıca osteoblastlar tarafından kollajen üretimini stimüle ettiği görülmüştür. B.M.P.'ler, kemik şekillenmesi ve kemik matriksinin bozulması sırasında açığa çıkan ve osteoindüktif özelliğe sahip tek faktör olarak kabul edilmektedirler (120).

Periodontal rejenerasyon amacıyla yapılan çalışmalar daha çok B.M.P.-2, B.M.P.-3 ve B.M.P.-7 üzerinde odaklanmıştır. B.M.P.'ler kemik içi, kemik üstü, furkasyon ve fenestrasyon defektlerinin tedavisinde kullanılabilmektedir (163).

Ripamonti ve ark. (303) 3 erişkin babunun 1. ve 2. alt molar dişlerinde oluşturdukları 12 furkasyon defektinde B.M.P.-7 ve B.M.P.-2'nin tek başına veya kombine kullanımının periodontal doku rejenerasyonu üzerine etkilerini

araştırmışlardır. B.M.P.-7 uygulanan bölgelerin 60 gün sonraki histolojik analizlerinde sementogenez tespit edilmiştir. Sadece B.M.P.-2 uygulanan bölgelerde sadece B.M.P.-7 uygulanan veya kombine uygulamanın yapıldığı bölgelere oranla daha fazla mineralize kemik görülmüştür. Kombine uygulamaların alveol kemiği rejenerasyonu veya yeni atışman oluşumu üzerindeki etkilerinin B.M.P.-7 ve B.M.P.-2'nin tek başına kullanımlarından elde edilen etkilere göre daha üstün olmadığını göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışma ile B.M.P.-7'nin sementogenezini uyardığını, B.M.P.-2'nin kısıtlı sement oluşumuna neden olduğunu ancak alveol kemiği rejenerasyonunu desteklediğini bildirmişlerdir.

Xu ve ark. (414) B.M.P.-4, -5 ve -6'nın kültüre edilmiş insan periodontal ligament hücrelerinde kemik ilişkili proteinlerin salınımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar B.M.P.-4, -5 ve -6'nın bu proteinler üzerinde çeşitli etkilere sahip olduklarını ve periodontal rejenerasyonu desteklediklerini bildirmişlerdir.

Takahashi ve ark. (370) 6 erişkin kedinin premolar dişlerinde oluşturdukları sınıf III furkasyon defektlerinin tedavisinde B.M.P.-2 kullanmışlar ve ankilozun çözülmesi üzerine olan etkilerini histolojik açıdan değerlendirmişlerdir. Histolojik değerlendirmede 3. ve 6. haftalarda ankiloz tespit edilirken, 12. haftada ankiloz belirtilerine rastlanmamıştır. Aynı zamanda örneklerde 6. haftada osteoklast benzeri hücrelerin görülmeye başladığını bildirmişlerdir. Bu çalışma ile B.M.P.-2 kullanımı ile osteoklast benzeri hücrelerin ankilozu çözebileceğini gösterilmiştir.

Huang ve ark. (153) 24 farede sentetik B.M.P.-6'nın periodontal fenestrasyon defektlerindeki etkisini histolojik olarak incelemişlerdir. Alt çene molar diş köklerinin bukkal yüzeylerini açığa çıkarmak amacıyla cerrahi sırasında alveol kemiğinde fenestrasyon oluşturmuşlardır. Bu defektlere uyguladıkları B.M.P. miktarına (0, 1, 3 ve 10 µg) göre fareleri 4 gruba ayırmışlardır. Sonuçlar, B.M.P.-6 uygulanan tüm gruplarda B.M.P.-6 uygulanmayan gruba oranla kemik ve sement oluşumunda belirgin bir artış gösterirken, tüm B.M.P.-6 grupları arasında kemik ve sement oluşumunun 3 µg'lık B.M.P.-6 grubunda maksimum olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar B.M.P.-6'nın periodontal rejenerasyonda doza bağlı önemli bir rolü olduğunu savunmuşlardır.

4.7. Dişeti Oluğu Sıvısı

D.O.S. esas olarak kan plazmasından kaynaklanan, dişeti oluğu veya periodontal cep içinde değişen kompozisyonlarda bulunan, bulunduğu ortamın ekolojisini belirleme özelliğine sahip bir biyolojik sıvı olarak tanımlanabilir (116). Bu biyolojik sıvının hacmi ve akış hızı periodontal hastalık ile ilişkilidir (116). Sağlıklı alanlarda D.O.S. serum kaynaklı transudayı andırır, dişetindeki iltihap artınca bu transuda iltihabi bir eksudaya dönüşerek daha yüksek miktarda serum kaynaklı molekülleri, iltihabın damar kaynaklı hücresel bileşenlerini ve dişeti dokusu kaynaklı yerel molekülleri içermeye başlar (86). D.O.S. aynı zamanda dişeti oluğu bölgesindeki bakteri ve konak hücrelerinin metabolizma ürünlerini de içermektedir (116). Yani DOS serum, lökositler, ağızdaki bakteriler ve periodonsiyumun yapısal hücrelerinden kaynaklanan maddelerin kompleks bir karışımıdır (86, 392).

Mekanik temizleme etkisine ek olarak D.O.S.'nın içerdiği doğal ve kazanılmış immün moleküller ile bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (86). Bu sıvının dişeti oluğunu sürekli yıkaması, antikorlar ve kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşınması sayesinde subgingival plak yüzeyindeki bakteriler sürekli bir antimikrobiyal bileşen etkisinde tutulabilmektedir (86).

D.O.S. prostaglandinler, sitokinler ve antikorlar gibi iltihabi ürünleri ve molekülleri, aspartat aminotransferaz ve A.L.P gibi konak kaynaklı enzimleri, osteonektin, hidroksiprolin gibi doku yıkım ürünlerini, büyüme faktörleri ve kollajen propeptidleri gibi doku yapım ürünlerini içerir (186).

D.O.S.'ndaki bileşenler periodontal hastalık varlığı ve tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesinde belirleyici olarak kullanılabilirler (392). Periodontal hastalığa bağlı doku yıkımı sonucu oluşan moleküller ve büyüme faktörleri periodontal hastalık sürecini yansıtır (392). D.O.S. oluk içi yıkama yöntemi, mikropipetler veya kağıt şeritler kullanılarak toplanabilir. Toplanan D.O.S. örnekleri içindeki moleküller *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) veya *radio-immunoassay* gibi hassas yöntemler kullanılarak değerlendirilir (86).

D.O.S. içeriği prognoz ve tedavi yanıtı ile de ilişkili olabilir. Osteoid oluşumunda ve mineralizasyonunda önemli role sahip olan A.L.P. alkalen pH'da fosfat enzimlerinin hidrolizini katalizleyen polipeptid yapıda bir enzim grubudur ve kemik yapımının değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır (157). Serumda karaciğer, kemik, böbrek, bağırsak, dalak ve plasentadan kaynaklanan ve farklı genler tarafından kodlanmış A.L.P.'lar tespit edilmiştir (80). A.L.P.'ın kemik spesifik izoenzimi olan kemik A.L.P. osteoblast membranına yerleşik bir protein olup osteoblast aktivasyonunun varlığında dolaşıma salınır. Bu nedenle kemik oluşumunu gösterir (217).

M.M.T.'nin periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu ve A.L.P. aktivitesini stimüle ettiği bildirilmiştir (111). M.M.T.'nin primer osteoblastların farklılaşmasını ve proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde uyardığı buna bağlı olarak A.L.P. aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (132, 139, 159, 419).

Van der Pauw ve ark. (396) araştırmalarında M.M.T.'nin periodontal ligament fibroblastlarının ve dişeti fibroblastlarının A.L.P. aktivitesinde meydana getirdiği etkiyi ve bu hücrelerden T.G.F.- β 1 salgılanma miktarını değerlendirmişlerdir. Araştırmanın sonucunda M.M.T.'nin doza bağlı bir şekilde etki ederek bu hücrelerden T.G.F.- β 1 ve A.L.P. salınımı ve üretimini arttırdığını bildirmişlerdir.

M.M.T. doku mühendisliği konsepti içerisinde periodontal rejenerasyon amacıyla kullanılabilen ve ticari olarak erişilebilen biyolojik moleküllerdir. Maksimum rejeneratif yanıtın başarılabilmesi için biyolojik bir karışımının gerekliliği akla gelmektedir. Daha iyi sonuçlar elde etmek üzere M.M.T. iyi tanımlanıp optimal sonuçlar elde etmek üzere sinerjistik etki gösteren kombinasyonlar geliştirilebilir. Proteinlerin, enzimlerin ve büyüme faktörlerinin etki mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılması bu materyalin klinik kullanım ilkesini kuvvetlendirebilecektir.

Literatürde *in vitro* şartlarda yapılan çalışmalardan elde edilen histolojik ve biyokimyasal sonuçları ve *in vivo* koşullardaki araştırmaların klinik ve radyografik sonuçları oldukça iyi dökümanite edilmiştir ancak bu biyomateryalin özellikle *in vivo* ortamdaki biyokimyasal etkilerinin randomize kontrollü klinik çalışmalar ile değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, K.P.'li hastalardaki kemik içi periodontal defektlerde M.M.T.+O.K.G. kombinasyonunun uygulandığı ve D.O.S.'ndaki biyokimyasal etkinliğinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma yapılmış olmasından yola çıkılarak, biyomateryalin rejeneratif etkinliğine ışık tutmak amacıyla planlandı.

Bu çalışmada K.P.'li hastalardaki kemik içi periodontal defektlere M.M.T.+O.K.G kombinasyonu uygulanarak klinik ve radyografik parametreler ile D.O.S.'nda T.G.F.- β .1 ve A.L.P. seviyeleri üzerine olan etkisinin araştırılması ve sadece M.M.T. uygulamasının yanı sıra sadece flep uygulaması ile karşılaştırılması amaçlandı.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan bireyler, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvuran, detaylı sistemik ve dental anamnezleri ile klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda kronik periodontitis tanısı konmuş ve B.P.T.'si tamamlanmış bireylerden seçildi.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin ve defekt bölgesinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Son 6 ayda antibiyotik ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Sosyo-ekonomik olarak uygun olmaları,
4. Sigara kullanmıyor olmaları,
5. Penisilin alerjisi bulunmuyor olması,
6. Defekt bölgesinde herhangi bir protetik restorasyon bulunmaması,
7. B.P.T.'sini takiben S.D. ≥ 6 mm olan bölgede radyografik olarak tespit edilen vertikal kemik kayıplarının bulunması,
8. Seçilen dişin fasiyal yüzünde en az 2 mm keratinize dişeti bulunması,
9. Cerrahi sırasında defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektlerin tespit edilmesi.

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalar herhangi bir işlem yapılmadan önce, periodontal dokular ve hastalıkları ile uygulanacak periodontal cerrahi tedavi protokolü konusunda bilgilendirildi. Hastalara bilgilendirilmiş onam formları (Ek 1) okutuldu ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara gönüllü olur formları (Ek 2) imzalatıldı. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'na sunuldu, 27.02.2009 tarih ve B30.2.MAR.0.01.02/AEK/122 sayı ile onaylandı (Ek 3).

5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

B.P.T. dahilinde hastalara M.D.P. ve M.D.P.'ı uzaklaştırma yöntemleri hakkında bilgi verildi. Hastalara kendi ağızlarında ve model üzerinde modifiye Bass fırçalama metodu, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı gösterilerek anlatıldı (274). Sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben günde en az 1 kere arayüz temizliği yapmaları gerektiği söylendi.

B.P.T. sırasında her hastaya diş ve kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri uygulandı (178). Bu işlemler ultrasonik cihazlarla¹ ve Gracey küretlerle² gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça ve temizleme patları ile dişler cilalandı. Hastaların öğretilen ağız hijyeni yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı.

Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları saptanıp bu alanlar ortadan kaldırıldı; çürük dişler mevcutsa tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinin bitiminden 2 ay sonra yapılan kontrol muayenesinde tüm ağız plak indeks (P.İ.) <1 olan yani ağız hijyeni seviyesini yeterli düzeyde sağlayabilen hastalar yeniden değerlendirildi.

5.3. Çalışma Grupları ve Araştırma Planı

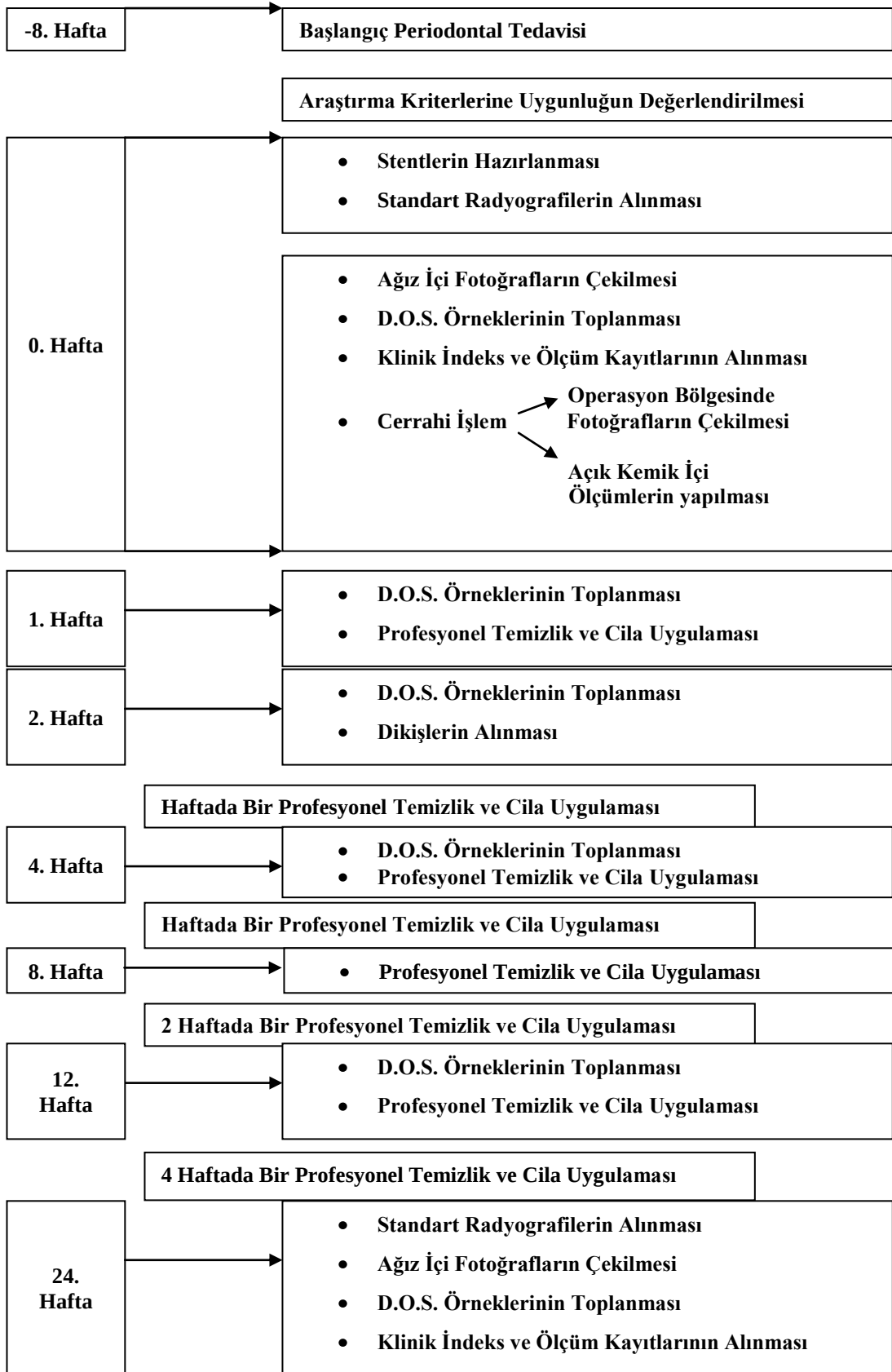
B.P.T.'si tamamlanmış ve seçim kriterlerine uygunluk gösteren 12 adet hastada toplam 30 vertikal kemik içi defekt araştırmaya dahil edildi ve her bir grupta 10 adet olmak üzere randomizasyon tablosuna göre 3 gruptan birine rastgele ayrıldı (Tablo 5.1). Araştırmanın çalışma grupları şu şekildedir:

¹ Cavitron® Bobcat Pro®, Dentsply International Inc, A.B.D.

² Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Minifive, SAS 3/4, Hu-Friedy, A.B.D.

- I. Kontrol grubu: Yalnızca periodontal flep operasyonu uygulanan 10 kemik içi defekt,
- II. M.M.T. grubu: Periodontal flep operasyonu ile birlikte M.M.T. uygulanan 10 kemik içi defekt,
- III. M.M.T.+O.K.G. grubu: Periodontal flep operasyonu ile birlikte M.M.T ve O.K.G. uygulanan 10 kemik içi defekt.

Araştırmanın çalışma planı Şekil 5.1’de gösterilmektedir. Bu plana göre B.P.T.’lerinden sonra çalışma kriterlerine uygunluk gösteren hastaların ilgili çenesinden aljinat ile ölçü alındı, alçı model oluşturuldu ve akrilik stent hazırlandı. Operasyondan önce standart periapikal radyografiler alındı, ağız içi fotoğraflar çekildi, D.O.S. örnekleri toplandı ve klinik ölçümler yapılarak özel formlara (Ek 4) kaydedildi. Operasyon sırasında kemik içi ölçümleriyle beraber fotoğraf çekimi de gerçekleştirildi. Altı aylık takip süresince belirli aralıklarla profesyonel temizlik ve cila işlemleri yapıldı ve D.O.S. örnekleri toplandı. Operasyondan 6 ay sonra standart periapikal radyografi, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümler tekrarlandı ve D.O.S. örnekleri elde edildi.



Şekil 5.1. Çalışma planı.

Tablo 5.1. Randomizasyon tablosu.

DEF.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
GRUP	1	3	3	3	3	2	1	1	1	2	2	2	3	2	2	3	1	1	2	1	1	2	3	2	1	3	2	1	3	3

5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan indeks ve ölçümler belirli bir sıra ve düzen içinde tek bir araştırmacı (Ö.B.A.) tarafından yapıldı. Özel olarak hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 6 ay sonrasında kaydedildi. Bu işlemler sırasında ağız aynası, muayene sondu ve 0.5 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda* kullanıldı. Periodontal sondanın doğru bölgeye doğru açıyla yerleştirilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde tekrarlanabilirliğin sağlanması amacıyla akrilik okluzal stentler sabit rehber noktası olarak alındı. Bu stentlerin tedavi edilecek dişi ve bu dişe komşu olan mezial ve distaldeki en az birer dişi daha kapsamasına dikkat edildi.

5.4.1. Plak indeks

Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki M.D.P. boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi. Bu inceleme sonucunda meziyobukkal, midbukkal, distobukkal ve midlingual/palatinal olmak üzere dişlerin dört yüzünde 0-3 arasında P.İ. değeri verildi (351).

* University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD.

Silness ve L  e'n  n (351) 1964 yılında yayınlanan çalışmasına göre P.  . değerleri şu şekildedir:

- 0: Gözle bakıldığında ve sonda ile muayene edildiğinde dişeti kenarında M.D.P. yoktur.
- 1: Dişeti kenarında M.D.P. gözle zor seçilirken sadece sonda ile muayenede sondanın ucunda M.D.P. gözlenmektedir.
- 2: Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde M.D.P. vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.
- 3: Dişeti kenarında, dişeti oluğu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda M.D.P. vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

5.4.2. Gingival indeks

Her dişin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal ve midlingual/palatinal olmak üzere 4 yüzünde dişetinin renk,   dem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında G.  . değeri verildi (206).

L  e ve Silness'in (206) 1963 yılındaki çalışmasına göre G.  . değerleri şöyledir:

- 0: Normal dişeti.
- 1: Dişetinde hafif iltihap gözlenir, hafif renk değişimleri ve   dem vardır, ancak S.K. yoktur.
- 2: Orta derecede iltihap gözlenir, dişetinde kırmızılık,   dem ve parlaklık vardır, S.K. mevcuttur.
- 3: şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve   dem vardır, ülserasyon olabilir. Spontan kanamaya eğilim söz konusudur.

5.4.3. Sondalamada kanama

Sondalamada kanama, her dişin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal, meziyolingual/palatinal, midlingual/palatinal ve distolingual/palatinal olmak üzere 6 yüzünde tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru yöneltilerek cep içerisinde hafif ve dikkatli olarak hareket ettirildi. Sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanamanın varlığına veya yokluğuna göre (+) veya (-) değerler verildi. Daha sonra (+) değer alan bölge sayısının tüm ağızda değerlendirilen bölge sayısına olan oranı, S.K. yüzdesi olarak ifade edilerek kaydedildi.

5.4.4. Sondalama derinliği

Sondalama derinliğinin ölçümü defekt bölgesindeki dişin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal, meziyolingual/palatinal, midlingual/palatinal ve distolingual/palatinal yüzeyinden olmak üzere toplam 6 bölgede akrilik stent üzerindeki oluklar yardımı ile yapıldı. Periodontal sonda cep tabanına yerleştirilerek cep tabanından dişeti kenarına kadar olan S.D. ölçülerek kaydedildi (şekil 5.2).

5.4.5. Rölatif ataşman seviyesi

Okluzal stentler üzerinde S.D. ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stentin apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe periodontal sonda ile ölçülerek kaydedildi. Her dişin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal, meziyopalatinal/lingual, midlingual ve distopalatinal/lingual yüzeyinden olmak üzere R.A.S. ölçümü toplam 6 noktadan yapıldı (şekil 5.2).

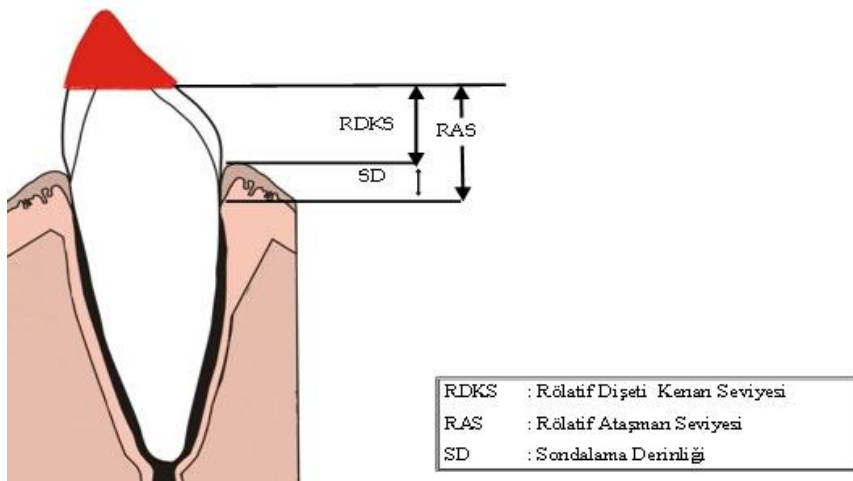
5.4.6. Rölatif dişeti kenarı seviyesi

Oklüzal stentler üzerinde S.D.  l  mlerinin yapıldığı noktalarda, stent kenarı sabit rehber noktası alınarak stent kenarı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe, R.D.K.S. olarak kaydedildi. Bu  l  m dişin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal, meziyolingual, midlingual ve distolingual olmak üzere toplam 6 noktasından elde edildi (şekil 5.2).

5.4.7. Mobilite

İki el aletinin sapları ile kuronun bukkal ve lingualinden kuvvet uygulanarak dişin mobilitesi değerlendirildi ve Miller (229) tarafından düzenlenen mobilite sınıflamasına göre 0-3 arasında değerler verildi. Bu sınıflamaya göre:

- 0: Kuvvet uygulandığında 0.2 mm'yi geçmeyen hareketlilik,
- 1: 1 mm'den daha az hareketlilik,
- 2: 1-2 mm hareketlilik,
- 3: 2 mm'yi aşan, vertikal yönde veya rotasyonel hareketlilik fark edilir.



şekil 5.2. Operasyon  ncesi ve sonrasında yapılan ölçümler.

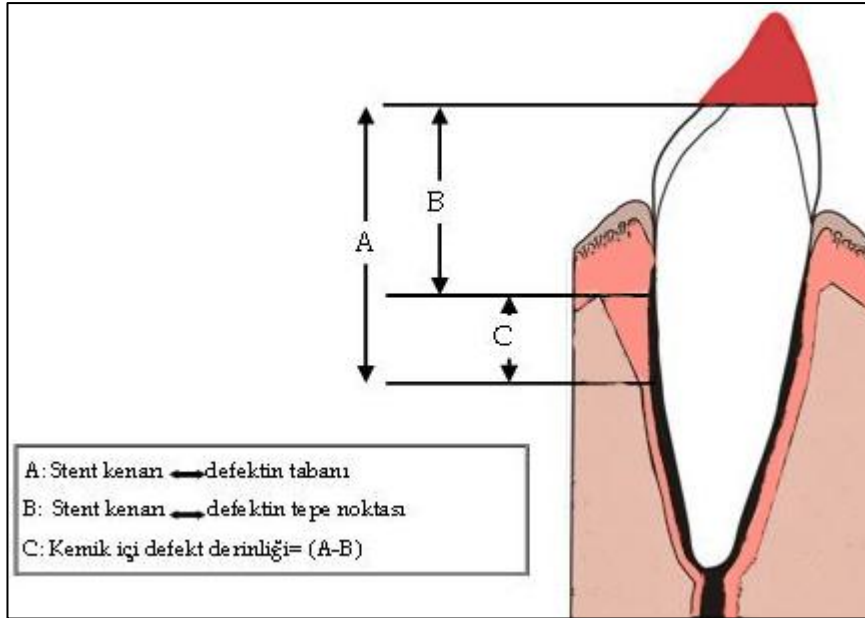
5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

Operasyon sırasında alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası mesafesi yani defekt derinliği ≥ 3 mm derinliği olan 1, 1-2, 1-2-3 duvarlı kemik içi defektler araştırma kapsamına alındı (143, 381) Bu aşamada;

A= Stentin apikal kenarı ile defektin tabanı arasındaki mesafe,

B= Stentin apikal kenarı ile defektin tepe noktası arasındaki mesafe ölçüldü,

C= A-B formülüyle kemik içi defekt derinliği hesaplandı (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Operasyon sırasında kullanılan kemik içi ölçümler.

5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Ölçümü

Defekt bölgesinden cerrahi işlem öncesi ve 6 ay sonrasında paralel röntgen sistemi* ile standart periapikal radyografi çekildi. Bu sistemde röntgen tüpüne

* RWT Roentgenographic-System, Kentzler-Kaschner Dental GmbH, Almanya.

yerleştirilen özel bir başlık³ ve bu başlık üzerine yerleştirilen film tutucu⁴ her defasında sabit açı ve sabit uzaklıkta yerleştirildi, böylece operasyon öncesi ve sonrasında aynı açı ve geometride radyografilerin standart olarak elde edilmesi sağlandı. Araştırma kapsamındaki tüm defektlerde aynı ışınlama süresi (0.25 sn) ve aynı özellikte film⁵ kullanıldı.

Radyografik değerlendirme dijital kamera⁶ yardımıyla dijitalize edilen fotoğrafların resim düzenleme programıyla⁷ düzenlenip, yarı otomatik bir görüntü analiz programına⁸ aktarılmasıyla yapıldı. Buna göre dijitalize edilen 0. gün ve 6. ay radyografi görüntüleri resim düzenleme programının yeniden boyutlandırma ve kesme komutları kullanılarak eşit boyutlara getirildi (Resim 5.1). Daha sonra görüntüler 8-bitlik siyah beyaz özellikte ve 300 *dots per inch* (d.p.i.) çözünürlükte kaydedildi (Resim 5.2). Elde edilen resimler görüntü analiz programında açıldı. Her iki resimde de aynı dişin mezial ve distal mine sement sınırları arasında bir doğru çizildi (Resim 5.3) ve bu doğru çizginin uzunluğu ölçüldü. (Resim 5.4). Radyografiler elde edilirken açısal sapmalara bağlı muhtemel boyutsal değişimleri ortadan kaldırmak ve oranları daha doğru belirleyebilmek amacıyla, birleştirilen iki noktanın resim üzerinde hem yatay yönde hem de dikey yönde olası boyutsal değişimi ortaya koyabilecek şekilde seçilmesine özen gösterildi. Defekt alanının sınırlarının belirlenmesi amacıyla şekilde defektin tepe noktasından geçen resmin tabanına paralel birinci çizgi, diş yüzeyine ve kök yüzeyine çizilen ikinci çizgi ve defekt içini kaplayan kemik yüzeyini gösteren üçüncü çizgi birleştirilip defekt alanının sınırları oluşturularak oluşturularak defekt alanı hesaplandı (Resim 5.5-5.7). Elde edilen değerler defekt dolum yüzdesini hesaplamak amacıyla formülize edildi. Öklid'in benzerlik teoreminden yola çıkılarak benzer iki alansal ifadenin karşılaştırılması amacıyla kullanılacak doğrusal ifadelerin karesinden faydalanılarak 6. aydaki alanın 0. gündeki alanın yüzde kaç olduğunu ortaya koyan, ayrıca yüzdesel defekt dolumunu ifade eden aşağıdaki denklem elde edildi (211).

³ Ainting Ring, Anterior/59, 5123, Kentzler-Kaschner Dental GmbH, Almanya.

⁴ Bite Block, Anterior/61, 5018, Kentzler-Kaschner Dental GmbH, Almanya.

⁵ Kodak Ultra Speed, ReadyOmet, Fransa.

⁶ Canon Powershot G10 dijital kamera, Japonya.

⁷ ACD Photo Editor 3.1 (Build 30), Copyright © 200, A.C.D Systems, Ltd., A.B.D.

⁸ Image J 1.43u, Wayne Rasband, National Institute of Health, A.B.D.

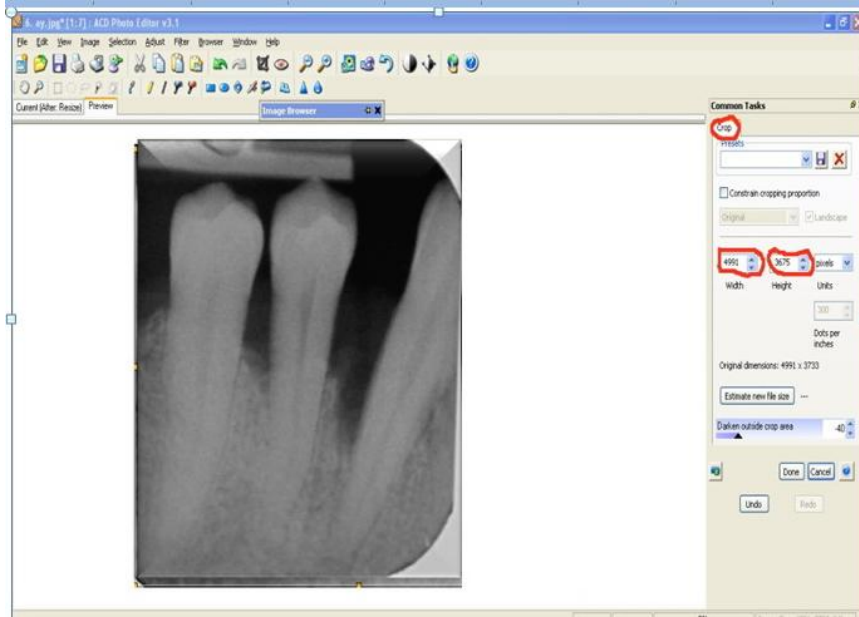
$L_1 = 0$. gün radyografisinde oluşturulan doğrusal uzunluk.

$L_2 = 6$. ay radyografisinde oluşturulan doğrusal uzunluk.

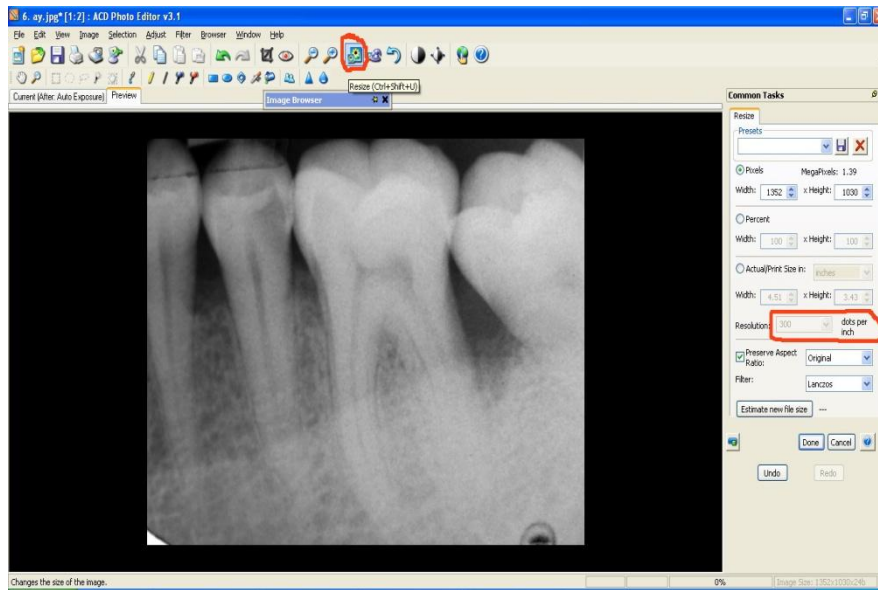
$A_1 = 0$. gün defekt alanı.

$A_2 = 6$. ay defekt alanı.

$$\text{Defekt dolum yüzdesi} = [1 - A_2 / A_1 \times (L_1 / L_2)^2] \times 100$$



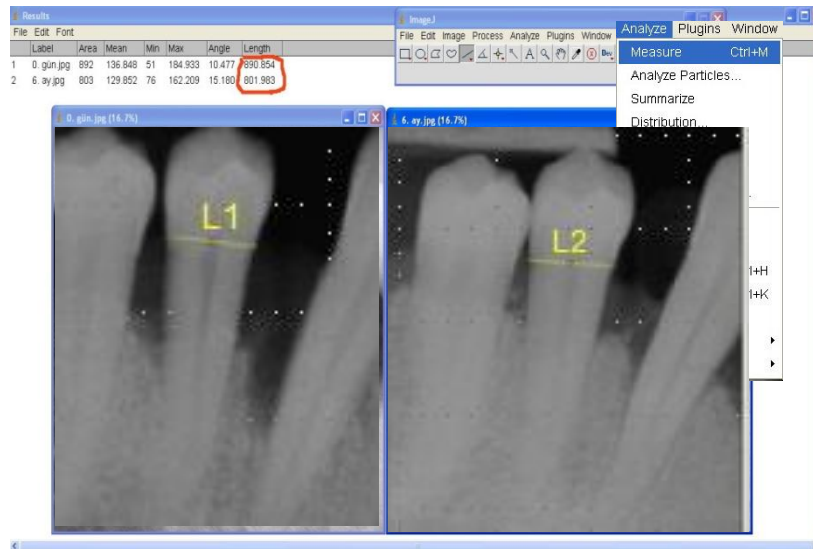
Resim 5.1. Resim düzenleme programında kullanılan kesme aracı.



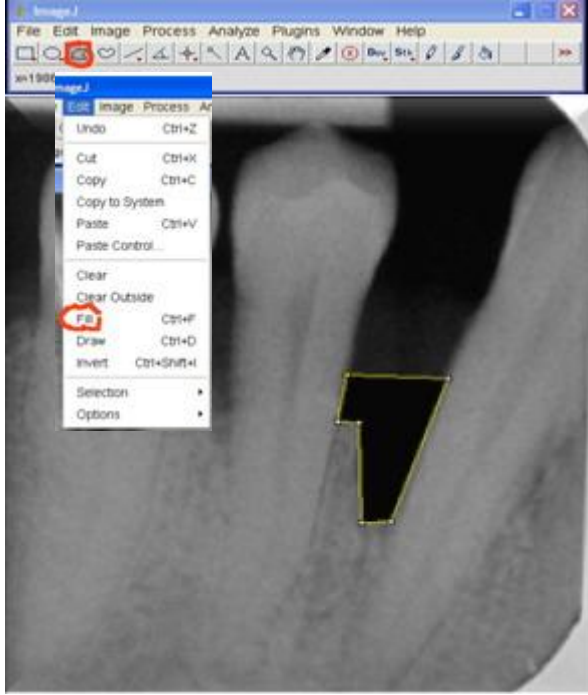
Resim 5.2. Resim düzenleme programında kullanılan yeniden boyutlandırma aracı.



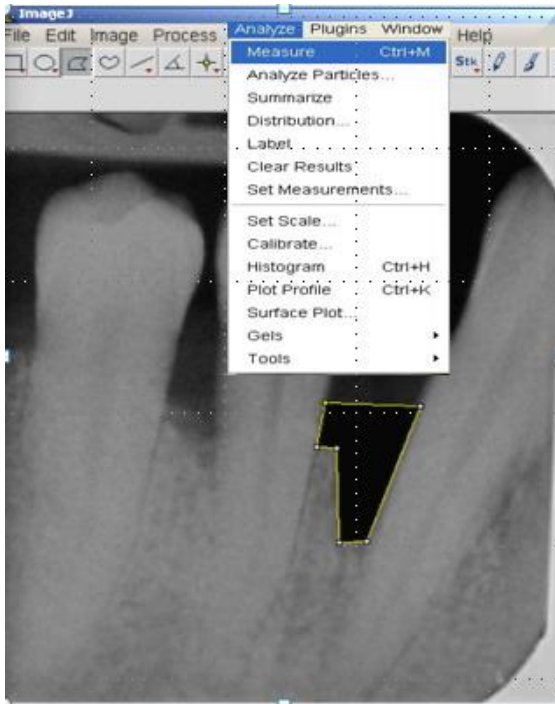
Resim 5.3. Görüntü analiz programına aktarılan resmin üzerinde doğrusal çizim aracı kullanılarak ilgili dişin mine sement sınırlarının birleştirilmesiyle elde edilen doğrusal çizgi.



Resim 5.4. 0. ve 6. ay görüntüleri üzerinde aynı dişe ait aynı noktalar birleştirilerek elde edilen doğruların uzunluğunun görüntü analiz programında ilgili araç kullanılarak hesaplanmasıyla elde edilen sonuçlar.



Resim 5.5. Görüntü analiz programına aktarılan resmin üzerinde ilgili araç kullanılarak defekt alanının sınırlarının belirlenmesi ve başka bir renkle doldurulması.



Resim 5.6. Defekt alanının hesaplanması.



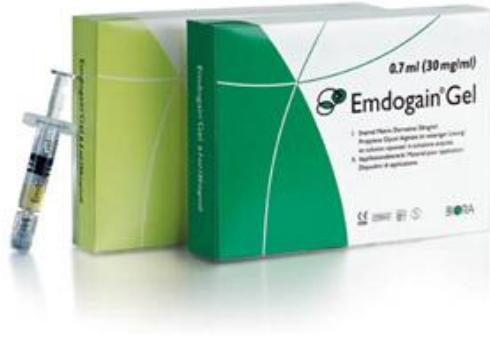
Resim 5.7. Başlangıçta ve 6. ay görüntüleri üzerinde belirlenen defekt alanlarının görüntü analiz programında analiz sekmesinde ölç komutu kullanılarak hesaplanması ve elde edilen sonuçlar.

5.7. Test Materyali

Rejeneratif materyalin uygulandığı gruplarda kullanılan biyomateryal, materyal için uygulama yapılacak kök yüzeyindeki smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla karboksimetil selüloz içerisinde materyalini takiben kullanılmaktadır Embriyonik domuz mine dokusundan elde edilmiş hidrofobik mine matriks protein türevlerini içeren bir jel, 0.7 cc (Emdogain®)⁹ (Resim 5.8). her iki test grubunda da uygulanmıştır. Biyomateryalin 4-8°C de saklanması gereklidir ve normal oda sıcaklığında kalma süresi en fazla 72 saattir. O.K.G. ise operasyon esnasında periodontal kemik kesikleri¹⁰ yardımıyla operasyon bölgesine komşu alveol kemiği yüzeyindeki kompakt kemikten elde edildi.

⁹ Emdogain, Straumann Company İsviçre.

¹⁰ Ochsenbein Periodontal Chisel CO2, Rhodes Back Action Periodontal Chisel C36/37, Hu-Fiedy Inst. Co. A.B.D.



Resim 5.8. Test gruplarında kullanılan Emdogain® Jel.

5.8. Operasyon Yöntemi

Çalışma kapsamındaki her periodontal defektin vestibül ve palatinal/lingualine lokal infiltratif anestezi¹¹ uygulandı. Vestibül ve palatinal/lingualde 15 nolu bistüri yardımıyla yapılan sulkular ensizyonlar, vertikal kemik içi defekte sahip dişi içeren yarım çene açılacak şekilde gerçekleştirildi. Ayrıca interproksimalde papillerin korunmasına dikkat edildi. Dikey rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinal/lingualde mukoperiostal flep kaldırıldı. Dokunun beslenmesini olumsuz etkileyebilecek flep inceltme tekniklerinden kaçınıldı, her üç grupta da dokunun maksimum seviyede korunması hedeflendi. Kontrol grubunda granülasyon dokuları uzaklaştırıldı, kök yüzeyleri hafif kuvvetler uygulanarak Gracey küretlerle düzleştirildi. Rezektif kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında bu işlemlere ek olarak operasyon bölgesi serumla yıkandı; dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla %24'lük E.D.T.A. içeren Prefgel^{TM12} (Resim 5.9) 2 dakika süre ile uygulandı ve operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Kemik içi defekt iyice kurutularak M.M.T. içeren biyomateryal, bölgenin tükürük ve/veya kanla kontaminasyonu engellenerek kök yüzeylerine uygulandı. M.M.T.+O.K.G.

¹¹ Ultracain®D-S forte, Hoechst Marion Roussel San. ve TİC.A.Ş., Türkiye.

¹² Prefgel, Straumann Company, İsviçre.

grubunda, biyomateryal kök yüzeylerine uygulandıktan sonra elde edilen O.K.G., M.M.T. içeren biyomateryal ile karıştırılarak defekt içerisine uygulandı ve bir miktar daha biyomateryal defekt içine yerleştirilen karışımın üstüne uygulandı. Her üç grupta da dikişler¹³ düğümlenerek yara kenarları basit kesikli dikişlerle primer kapatıldı.



Resim 5.9. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu amacıyla uygulanan Prefgel™.

5.9. Enfeksiyon Kontrolü ve Operasyon Sonrası Bakım

Tedavi edilen hastalara operasyon sonrası, amoksisilin+klavulanik asit¹⁴ günde iki kere 1000 mg ve naproksen sodyum¹⁵ günde iki kere 550 mg olmak üzere 7 gün süreyle verildi. Ayrıca % 0.2'lik klorheksidin glukonat¹⁶ içeren ağız gargarası günde 2 kez olmak üzere 4 hafta süre ile verildi. Hastaların cerrahi sonrasında operasyon bölgesi dışındaki alanlarda rutin ağız bakımı işlemlerine devam etmelerine, ancak operasyon bölgesinde en az 4 hafta süreyle diş fırçası, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamalarına dikkat çekildi. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Operasyondan 2 hafta sonra dikişler alındı. Operasyonun 4. haftasında hastalara, cerrahi işlem yapılmış bölgede de dişfırçalama

¹³5-0 Pegelak, Doğan A.Ş. Trabzon, Türkiye.

¹⁴Augmentin BID 1000 mg. tablet, GlaxoSmithkline.

¹⁵Aprol Fort 550 mg. tablet, Bilim İlaç. Türkiye.

¹⁶Klorhex %0.2 Drog-san İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.

ve arayüz temizliği yapabilecekleri belirtildi. Profesyonel diş yüzeyi temizliği 8. haftanın sonuna dek haftada bir aynı biçimde tekrarlandı. Bundan sonra 12. haftaya kadar 2 haftada bir, 6 aylık takip süresi sonuna kadar da ayda bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği uygulandı.

5.10. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

D.O.S. örnekleri, kemik içi defekte komşu dişin defekte bakan yüzünde meziyobukkal ve meziyolingual veya distobukkal ve distolingual olmak üzere 2 ayrı bölgeden operasyondan hemen önce (0. gün), bir hafta sonra (7. gün), 2 hafta sonra dikiş alınmadan hemen önce (14. gün), bir ay sonra (30. gün), 3 ay sonra (90. gün) ve 6 ay sonra (180. gün) olmak üzere toplam 6 kez toplandı. Örneklerin tükürük ve/veya supragingival plak ile kontamine olmasını engellemek amacıyla bölge tampon ile izole edildi. Sonra, aspiratör ucu ilgili bölgede gezdirilerek tükürük, periodontal sonda yardımı ile supragingival plak dikkatle uzaklaştırıldı (123). Bu işlemler sırasında dişeti dokusunun mekanik travmaya maruz kalmamasına özen gösterildi (122). Hazır kağıt şeritler (*Periopaper*¹⁷) önceden seçilmiş olan 2 ayrı noktadan periodontal cep girişine yerleştirildi ve 30 sn sonra uzaklaştırıldı (Resim 5.10). Periotron cihazı¹⁸ kullanılarak D.O.S. hacmi belirlendi. D.O.S. emdirilmiş kağıt şeritler Eppendorf tüplerine yerleştirildi ve analiz yapılana kadar -20°C'de saklandı.

¹⁷ *PerioPaper® Oraflow Inc., New York, A.B.D.*

² *Periotron 8000 Smithtown, New York, A.B.D.*



Resim 5.10. D.O.S.'nın toplanması.

5.11. Biyokimyasal İşlemler

5.11.1. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin elüsyonu

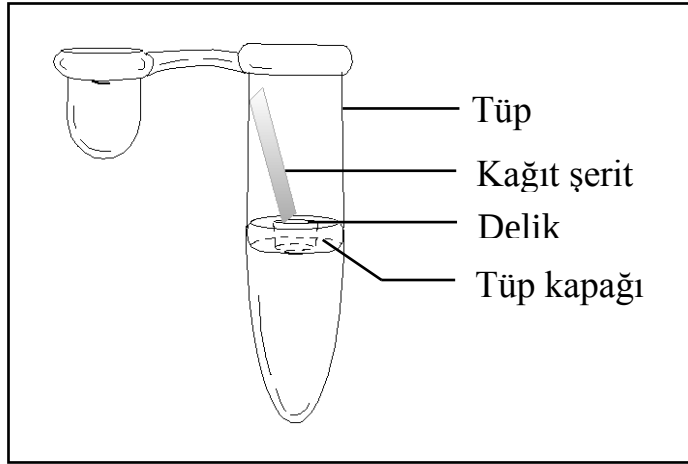
Kağıt şeritlerdeki D.O.S. örnekleri -20°C 'deki derin dondurucudan çıkartıldı, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek örneklerin çözünmeleri sağlandı. Elüsyon işlemine geçmeden önce *Beckman* tüpleri özel olarak hazırlandı (185). Bu aşamada 500 μL 'lik tüplerin iç kısmının yarısına kadar ortasından delinmiş başka bir tüpün kapak kısmı, tüpün zarar görmemesine dikkat edilerek yerleştirildi (Şekil 5.4).

Hazırlanmış bu tüplere yerleştirilen D.O.S. içeren kağıt şeritlerin üzerine 50 μL *phosphate buffered saline*¹⁹ eklenerek vortekste²⁰ karıştırıldı ve 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj²¹ edildi (122) (Resim 5.11). Bu işlem bir kez daha tekrarlanarak toplam 100 μL elüsyon sıvısı elde edildi. Santrifüj işlemi sonrasında özel tüplerin alt boşluğunda

¹⁹ *Phosphate buffered saline*, Oxoid, Ltd, Basingstoke Hampshire, İngiltere.

²⁰ VF2, Janke&Kunkel GmbH&Co.KG-IKA-Labortechnik, Staufen, Almanya.

³ Biofuge Pico, Heraeus Instruments, Almanya.



Şekil 5.4. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış tüpün içerisinde ortasında bir deliğe sahip bir başka tüpün kapak kısmı bulunmaktadır (185).



Resim 5.11. Santrifüj cihazı.

birikmiş olan elüsyon sıvısı, tüplerin ortadan bistiiri yardımıyla dikkatle kesilmesinin ardından pipet yardımıyla toplandı, yeni bir tüpe aktarıldı ve +4⁰C’de 1 gece bekletildi.

5.11.2. *Transforming growth factor-β1* analizi

D.O.S. örneklerindeki T.G.F.-β1 seviyesi, spesifik *sandwich* ELISA kiti* (Resim 5.12) kullanılarak tespit edildi. Bu kit, T.G.F.-β1’e karşı spesifik özellikte monoklonal antikor uygulanması esasına dayanır. Bu yöntemde, standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor kaplı kuyucuklara konulmasının ardından, ortama T.G.F.-β1 için spesifik olan enzim bağlı poliklonal antikor eklenir. Kromojenik substrat solüsyonu ilave edilerek T.G.F.-β1 bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Renk değişimi reaksiyonu durdurularak rengin yoğunluğu spektrofotometrede ölçülür.



Resim 5.12. Spesifik T.G.F.-β 1 *sandwich* ELISA kiti.

* Quantikine Human T.G.F.-β1, R&D Systems, Inc. A.B.D.

Bu deneyde üretici firmanın kullanım kılavuzundaki önerileri takip edilerek deneyden önce ELISA kiti oda sıcaklığına getirildi ve kullanılacak çözeltiler hazırlandı. D.O.S. örnekleri de oda sıcaklığına getirildi ve D.O.S. içeren 40 µL elüsyon sıvısı örneklerine 20 µL, 1 N HCl eklenerek asidifiye edildi. Vortekste karıştırılmasının ardından 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 20 µL 1.2 N NaOH/HEPES eklenerek nötralize edildi ve karışım tekrar vortekste karıştırıldı. T.G.F.-β1 standart çözeltilerini hazırlama işlemine geçildi. 4.0 ng liyofilize rekombinant T.G.F.-β1 standartına 2 mL kalibratör çözücü ilavesiyle 2000 pg/mL konsantrasyonunda ilk standart çözelti elde edildi. Takiben 200 µL kalibratör çözücü 6 ayrı tüpe aktarıldı ve sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62.5 ve 31.2 pg/mL konsantrasyonlarında diğer T.G.F.-β1 standart çözeltileri hazırlandı. *Plate* içindeki kuyucuklara 50 µL deney çözücü otomatik pipet²² yardımıyla eklendi. Hazırlanan standart solüsyonlar ve sırasıyla elüsyon, asidifikasyon ve nötralizasyon işlemlerinden geçirilmiş D.O.S. örneklerinden 50 µL, her örnek için ayrı pipet ucu kullanılarak *plate* içindeki kuyucuklara yerleştirildi. *Plate*'in üzeri yapışkan bir bant ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 120 dakika enkübe edildi. Takiben kuyucuklardaki tüm sıvılar *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Distile su ile dilüe edilerek önceden hazırlanmış olan yıkama tampon çözeltisi, kuyucukları tümüyle kaplayacak şekilde uygulandı ve yine *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Kuyucukların içindeki sıvıların tamamının boşaldığından emin olmak için *plate* ters şekilde kağıt havlu üzerine şiddetle vuruldu. Bu yıkama prosedürü toplam 4 kez tekrar edildi.

Daha sonra her kuyucuğa 100 µL T.G.F.-β1 konjugat eklenerek *plate* yapışkan bant ile kapatıldı ve 120 dakika oda sıcaklığında enkübe edildi. Aynı yıkama prosedürü tekrar edildi ve her kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu konuldu. Alüminyum folyo ile sarılıp ışıktan korunarak ve 30 dakika oda sıcaklığında enkübe edildi.

Son adım olarak her kuyucuğa 100 µL durdurucu solüsyon konuldu. Standart ve örneklerin bulundukları kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de ELISA okuyucuda²³ (Resim 5.13) deneyin sonlanmasını takiben 30 dakika içerisinde okundu.

²² Socorex Ecostep 50-500 µL Stepper Pipette 411, İsviçre.

²³ Kayto RT-2100c ELISA Microplate Reader, Çin.



Resim 5.13. Deney prosedürü tamamlanmış *plate*'in ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve absorbansın ölçülmesi.

5.11.3. Alkalen fosfataz analizi

D.O.S. örneklerindeki kemik A.L.P. seviyesi, spesifik *enzyme immunoassay* (EIA) kiti* (Resim 5.14) kullanılarak tespit edildi. Bu kit, kemik A.L.P.'a karşı spesifik olan monoklonal antikor uygulanması esasına dayanır. Bu yöntemde, standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara konulmasını takiben kemik A.L.P. için spesifik olan kromojenik substrat solüsyonu p-nitrofenil fosfat ilave edilerek kemik A.L.P. bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Renk değişimi reaksiyonu durdurularak rengin yoğunluğu spektrofotometrede ölçülür.

Bu deneyde üretici firmanın kullanım kılavuzundaki önerileri takip edildi. Tüm elüe edilmiş D.O.S. örnekleri ve EIA kiti oda sıcaklığına getirildi. *Plate* içindeki tüm kuyucuklara önce 125 µL deney tampon solüsyonu yerleştirildi sonra kit içerisinde her biri ayrı şişede hazır halde bulunan, sırasıyla 0, 2, 20, 50, 80, 140 U/L konsantrasyonlarına sahip A.L.P. standart solüsyonlardan ve elüe edilmiş D.O.S.

* *Microvue Bone Health B.A.P. EIA kiti, Quidel Corporation, San Diego, ABD.*

örneklerinden 20 µL pipet yardımıyla yerleştirildi. *Plate*'in üzeri yapışkan bir bant ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 180 dakika enkübe edildi. Takiben distile su ile dilüe edilerek önceden hazırlanmış olan yıkama tampon çözeltisi kuyucukları kaplayacak şekilde uygulandı ve *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Kuyucukların içindeki sıvıların tamamının boşaldığından emin olmak için *plate* ters şekilde kağıt havlu üzerine şiddetle vuruldu. Bu yıkama prosedürü toplam 4 kez tekrar edildi. Substrat solüsyonu, kit içinde hazır olarak bulunan substrat tabletinin substrat sıvısı içerisinde 30-60 dakika boyunca tamamen çözünmesi sağlanarak önceden hazırlandı. Yıkama işleminin ardından 150 µL substrat solüsyonu kuyucuklara yerleştirildi ve oda sıcaklığında 30 dakika enkübe edildi. Son adım olarak her kuyucuğa 100 µL durdurucu solüsyon konuldu. Standart ve örneklerin optik yoğunluğu 405 nm'de deneyin sonlanmasını takiben 15 dakika içerisinde okundu.



Resim 5.14. Spesifik A.L.P. EIA kiti.

5.12. Verilerin Değerlendirmesi ve İstatistiksel Analizi

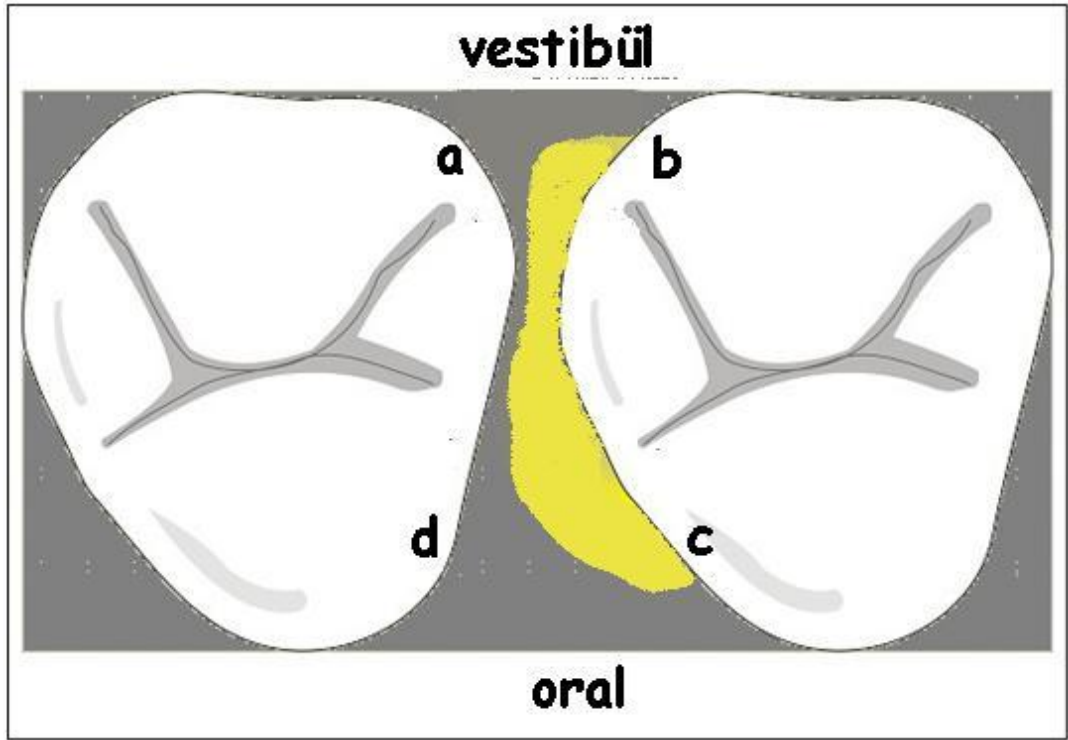
Araştırmaya dahil edilen defekt sayıları, araştırmamıza benzer çalışmaların (125, 127) verileri dikkate alınarak yapılan güç analizine göre belirlendi. Araştırmanın gücü % 95 olarak saptandı ve $\alpha:0.05$ sabit olarak alındı.

Tüm ağız P.İ. ve G.İ. ve S.K. değerlerine ilave olarak bu ölçümlerin ara yüz değerleri de verildi. Şekil 5.5'te görüldüğü gibi, P.İ. ve G.İ. ara yüz değeri interdental defekt bölgesindeki iki dişin vestibül köşe açısı değerlerinin ortalaması $[(a+b)/2]$ olarak alındı. S.K. ara yüz değeri, defekt bölgesindeki iki dişin vestibül ve oral köşe açılarının ortalaması $[(a+b+c+d)/4]$ olarak hesaplandı (Şekil 5.5).

S.D., R.A.S., R.D.K.S. iki nokta değerleri, defekt bölgesindeki tek dişin vestibül ve oral köşe açılarından yapılan ölçümlerin ortalaması $[(b+c)/2]$ olarak alındı (Şekil 5.5). S.D., R.A.S., R.D.K.S. D.E.D.N. değerleri ise en derin vestibül veya oral tek nokta (b veya c) olarak belirlendi (Şekil 5.5).

İstatistiksel analizler SPSS 15 paket programı* (364) kullanılarak yapıldı. Aynı gruba ait tekrarlayan verilerin grup içi değerlendirmesinde *Friedman* testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edilen parametrelerin ikili grup içi değerlendirmesi *Wilcoxon Signed-Rank* testi ile yapıldı. Üç grubun verilerinin çoklu karşılaştırmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

* SPSS for Windows, Release 15.0, SPSS Inc., A.B.D.



Şekil 5.5. Defekt bölgesine ait klinik ölçüm noktaları.

6. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran hastalara ait seçim kriterlerine uygunluk gösteren 12 hastada toplam 30 adet kemik içi defekt çalışma kapsamına alındı. Tablo 6.1'de defektlerin hastalara göre dağılımı görülmektedir. Çalışma, defektlerin tümünün tedavisi ve takibiyle sonlandırıldı.

Gruplara ait birer defekt bölgesinin operasyon öncesi ve sonrası ağız içi klinik görünüşleri ile periapikal radyografileri kontrol grubu, M.M.T. grubu ve M.M.T.+O.K.G. grubu olmak üzere sırasıyla Resim 6.1.a-h, 6.2.a-k ve 6.3.a-n'de görülmektedir.

Tablo 6.1. Kemik içi defektlerin hasta sayısına göre dağılımı.

	Adet (n)				Toplam
Hasta Sayısı	2	5	2	3	
Defekt Sayısı	1	2	3	4	
Toplam	2	10	6	12	30

6.1. Demografik Veriler

Bu çalışma kapsamına yaş ortalaması 44.17 ± 7.80 olan 6'sı erkek 6'sı kadın toplam 12 kronik periodontitisli hastaya ait 30 kemik içi defekt dahil edildi. Rastgele 3 gruba ayrılan defektlerin lokalizasyonları ve morfolojilerine göre dağılımı Tablo 6.2'de görülmektedir.

Tablo 6.2. Kemik içi defektlerin lokalizasyonları ve morfolojilerine göre dağılımı.

	Defekt Lokalizasyonu			Kemik Duvar Sayısı		
	Kesici/ Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı	1 Duvarlı	1-2 Duvarlı	1-2-3 Duvarlı
Kontrol	3	2	5	1	9	-
M.M.T.	2	6	2	4	5	1
M.M.T.+O.K.G.	5	2	3	1	6	3

6.2. Klinik Bulgular

6.2.1. Plak indeks

Çalışma gruplarında operasyondan önce (0. gün) ve operasyondan 6. ay sonra (180. gün) tespit edilen tüm ağız ortalama P.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.3’de görülmektedir. Tüm gruplarda operasyondan önce ve sonra ölçülen tüm ağız P.İ. değerlerinin benzer olduğu ve grup içi değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Tüm ağız ve arayüz bölgesinde ölçülen P.İ. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde 3 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).

Her üç grupta operasyondan önce ve sonra kemik içi defektin bulunduğu dişler arası bölgede tespit edilen arayüz P.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.5’te görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde P.İ. 0.70 ± 0.25 iken, operasyondan 6 ay sonra 0.35 ± 0.24 değerine düştü. Defekt bölgesindeki ara yüzde gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.01$). Yine M.M.T. grubunda başlangıçta 0.65 ± 0.24 olan P.İ. değeri, operasyondan 6 ay sonra 0.15 ± 0.24 ’e, M.M.T.+O.K.G. grubunda ise 0.55 ± 0.16 ’dan 0.05 ± 0.16 ’ya azalma gösterdi. M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında görülen bu azalmalar da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Her üç grubun tüm ağızda ve ara yüz bölgesinde ölçülen P.İ. değerlerinin 0. gün ile 6. ay (180. gün) arasındaki değişimi gruplar arası kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.3. Tüm ağız klinik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırmaları.

	Kontrol			M.M.T.			M.M.T.+O.K.G.		
	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*
P.İ.	0.36±0.17	0.35±0.17	0.317	0.23±0.06	0.22±0.06	0.157	0.32±0.14	0.30±0.14	0.109
G.İ.	0.31±0.15	0.30±0.15	0.102	0.24±0.09	0.22±0.10	0.102	0.28±0.12	0.26±0.11	0.066
S.K. (%)	8.50±2.03	8.21±1.95	0.063	8.29±2.33	7.67±2.68	0.063	8.98±2.29	8.74±2.23	0.066

*Wilcoxon Signed-Rank Testi

Tablo 6.4. Başlangıçta ölçülen P.İ., G.İ. ve S.K. verilerinin gruplararası değerlendirilmesi.

	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.	p*
P.İ. tüm ağız	0.36±0.17	0.23±0.06	0.32±0.14	0.121
P.İ. arayüz	0.70±0.25	0.65±0.24	0.55±0.16	0.316
G.İ. tüm ağız	0.31±0.15	0.24±0.09	0.28±0.12	0.321
G.İ. arayüz	0.90±0.21	0.90±0.21	0.80±0.26	0.517
S.K. (%) tüm ağız	8.50±2.03	8.29±2.33	8.98±2.29	0.598
S.K. (%) arayüz	62.50±17.68	55.00±10.54	60.00±17.48	0.588

*Kruskal-Wallis Testi

Tablo 6.5. Defekt bölgesindeki ara yüze ait P.İ., G.İ. ve S.K. verilerinin grup içi değerlendirilmesi.

	Kontrol				M.M.T.				M.M.T.+O.K.G.			
	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	0. gün	6. ay	p*	p
P.İ. arayüz	0.70±0.25	0.35±0.24	0.002	0.65±0.24	0.15±0.24	0.002	0.55±0.16	0.05±0.16	0.55±0.16	0.05±0.16	0.002	0.002
G.İ. arayüz	0.90±0.21	0.55±0.37	0.008	0.90±0.21	0.15±0.24	0.006	0.80±0.26	0.05±0.16	0.80±0.26	0.05±0.16	0.004	0.004
S.K. (%) arayüz	62.50±17.68	37.50±17.68	0.002	55.00±10.54	12.50±13.18	0.004	60.00±17.48	12.50±13.18	60.00±17.48	12.50±13.18	0.004	0.004

*Wilcoxon-Signed Rank Testi

Tablo 6.6. P.İ., G.İ. ve S.K. değişimlerinin gruplar arası değerlendirmesi.

	Kontrol		M.M.T.		M.M.T.+O.K.G.		p*	
	0.01±0.02	0.01±0.01	0.01±0.01	0.02±0.03	0.02±0.03	0.02±0.03	0.547	0.547
P.İ. tüm ağız	0.01±0.02	0.01±0.01	0.01±0.01	0.02±0.03	0.02±0.03	0.02±0.03	0.547	0.547
P.İ. arayüz	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00	1.000	1.000
G.İ. tüm ağız	0.01±0.01	0.02±0.04	0.02±0.04	0.02±0.03	0.02±0.03	0.02±0.03	0.830	0.830
G.İ. arayüz	0.35±0.24	0.75±0.35	0.75±0.35	0.75±0.26	0.75±0.26	0.75±0.26	0.009	0.009
S.K. (%) tüm ağız	0.28±0.37	0.62±0.97	0.62±0.97	0.24±0.33	0.24±0.33	0.24±0.33	0.852	0.852
S.K. (%) arayüz	25.00±0.00	42.50±12.08	42.50±12.08	47.50±18.45	47.50±18.45	47.50±18.45	0.002	0.002

*Kruskal-Wallis Testi

6.2.2. Gingival indeks

Her üç grubun operasyondan önce (0. gün) ve operasyondan 6. ay sonra (180. gün) tespit edilen tüm ağız G.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.3'de görülmektedir. Tüm gruplarda operasyondan önce ve sonra ölçülen tüm ağız G.İ. değerlerinin benzer olduğu ve grup içi karşılaştırmada aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tüm ağız ve ara yüzde ölçülen G.İ. değerlerinin, 0. günde üç grup arasında karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).

Her üç grupta operasyondan önce ve sonra kemik içi defektin bulunduğu dişler arası bölgede tespit edilen arayüz G.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.5'te görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde G.İ. 0.90 ± 0.21 iken, operasyondan sonra 0.55 ± 0.37 değerine düştü. Defekt bölgesindeki ara yüzde gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.01$). M.M.T. grubunda başlangıçta 0.90 ± 0.21 olan G.İ. değeri, operasyondan sonra 0.15 ± 0.24 'e azaldı ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p<0.01$). Benzer şekildeki M.M.T.+O.K.G. grubunda 0.80 ± 0.26 'dan 0.05 ± 0.16 'ya azalma gösterdi ve bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Her üç grubun tüm ağızda ölçülen G.İ. değerlerinin 0. gün ile 180. gün arasındaki değişimi gruplar arası kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.6). Buna karşın defekt bölgesi ara yüz G.İ. değişimlerinin gruplar arası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$) (Tablo 6.5). Yapılan ikili karşılaştırmada M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. grubunun arayüz G.İ. değişiminin M.M.T. kullanılmayan kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2 katı olduğu ve kontrol grubu ile M.M.T. grubu ve kontrol grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 6.7). M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarının G.İ. değişimi benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.7).

Tablo. 6.7. Defekt bölgesindeki G.İ., S.K. değişimlerinin ikili grup karşılaştırılması.

	Kontrol- M.M.T. p*	Kontrol- M.M.T.+O.K.G. p*	M.M.T.- M.M.T.+O.K.G. p*
G.İ. arayüz	0.019	0.011	0.853
S.K. (%) arayüz	0.007	0.007	0.631

*Mann-Whitney U Testi

6.2.3. Sondalamada kanama

Her üç grubun operasyondan önce ve 6 ay sonra tespit edilen tüm ağız S.K. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.3’de görülmektedir. Üç grupta da S.K. yüzdelерinin operasyondan sonra hafif bir azalma gösterdiği ancak bu değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tüm ağız ve ara yüzde ölçülen S.K. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.4).

Her üç grupta operasyondan önce ve sonra kemik içi defektin bulunduğu dişler arası bölgede tespit edilen arayüz S.K. değerleri ile grup içi karşılaştırmaları Tablo 6.5’te görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde S.K. 62.50 ± 17.68 iken, operasyondan sonra 37.50 ± 17.68 değerine düştü ve bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.01$). M.M.T. grubunda başlangıçta 55.00 ± 10.54 olan S.K. değeri operasyondan sonra 12.50 ± 13.18 ’e azaldı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu, M.M.T.+O.K.G. grubunda S.K. 60.00 ± 17.48 ’den 12.50 ± 13.18 ’e azalma gösterdi ve bu azalmalar da istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.01$).

Her üç grubun defekt bölgesi ara yüz S.K. değişimlerinin gruplar arası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$) (Tablo 6.6). Yapılan ikili karşılaştırmada kontrol grubunun 25.00 ± 0.00 olan ara yüz S.K. değişiminin M.M.T. grubunun (42.50 ± 12.08) ve M.M.T.+O.K.G. grubunun

(47.50±18.45) S.K. değişiminden istatistiksel açıdan farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 6.7). M.M.T. grubu ile M.M.T.+O.K.G. grupları kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.6).

6.2.4. Sondalama derinliği

D.E.D.N'ndan ölçülen S.D. kontrol grubunda 0. günde 7.60±1.51 mm iken operasyondan sonra bu değer 3.20±0.79 mm'ye düştüğü görüldü, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 6.8). Benzer şekilde, M.M.T. grubunun S.D. değeri 8.30±1.70 mm'den 180. günde 3.30±0.67 mm'ye, M.M.T.+O.K.G. grubunun 8.00±1.70 mm'den 3.20±0.42 mm'ye azalma gösterdi, bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Her üç gruba ait S.D. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.8'te aynı zamanda her üç grubun operasyondan önce ve 6 ay sonra defektin iki noktasından vestibülde/lingualde veya vestibülde/palatinalde ölçülen S.D. değerleri ile grup içi karşılaştırması gösterilmiştir. D.E.D.N. S.D. ölçümlerine benzer şekilde her 3 grupta da operasyondan 6 ay sonra istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar saptandı ($p<0.01$).

Her üç gruba ait S.D. değerlerindeki değişim gruplar arasında karşılaştırıldığında, 180. günde hem D.E.D.N. hem de iki nokta S.D. değişimlerinin sadece flep operasyonu uygulanan kontrol grubunda en az olduğu gözlenmekle beraber gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.8. Defekt bölgesindeki D.E.D.N. ve iki nokta S.D., R.A.S., R.D.K.S. verileri ve mobilitenin grup içi değerlendirmesi.

	Kontrol				M.M.T.				M.M.T.+O.K.G.			
	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*	0. gün	6. ay	p*
S.D. (mm)	7.60±1.51	3.20±0.79	0.004	8.30±1.70	3.30±0.67	0.005	8.00±1.70	3.20±0.42	0.005			
D.E.D.N.												
R.A.S. (mm)	12.30±2.11	10.50±1.78	0.004	13.70±2.58	9.20±2.66	0.005	13.10±1.79	9.00±1.49	0.005			
D.E.D.N.												
R.D.K.S. (mm)	4.70±1.70	7.30±1.49	0.004	5.40±1.96	5.90±2.28	0.310	5.10±1.91	5.80±1.55	0.053			
D.E.D.N.												
S.D. (mm)	8.10±1.71	3.70±0.86	0.004	9.05±1.44	3.75±0.82	0.005	8.70±1.65	3.90±0.84	0.005			
iki nokta												
R.A.S. (mm)	12.80±2.31	11.20±1.80	0.004	15.05±2.70	10.05±3.16	0.005	14.30±2.63	10.40±1.58	0.005			
iki nokta												
R.D.K.S (mm)	4.70±1.70	7.50±1.58	0.004	6.05±2.81	6.35±2.98	0.435	5.60±2.94	6.50±1.70	0.137			
iki nokta												
Mobilite	1.30±0.48	1.20±0.42	0.317	1.20±0.42	0.60±0.70	0.014	1.30±0.48	0.60±0.52	0.008			

*Wilcoxon Signed-Rank Testi

Tablo 6.9. Başlangıçta ölçülen S.D. ve mobilite değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.	p*
S.D. (mm) D.E.D.N.	7.60±1.51	8.30±1.70	8.00±1.70	0.631
S.D. (mm) iki nokta	8.10±1.71	9.05±1.44	8.70±1.65	0.350
Mobilite	1.30±0.48	1.20±0.42	1.30±0.48	0.848

*Kruskal- Wallis Testi

Tablo. 6.10. S.D., R.A.S., R.D.K.S., mobilite değişimlerinin ve radyografik kemik dolumunun gruplar arası değerlendirmesi.

	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.	p*
S.D. (mm) D.E.D.N.	4.40±1.17	5.00±1.41	4.80±1.69	0.660
R.A.S. (mm) D.E.D.N.	1.60±0.70	4.50±3.24	3.90±1.37	0.000
R.D.K.S. (mm) D.E.D.N.	-2.70±0.95	-0.50±2.72	-0.70±0.95	0.002
S.D. (mm) iki nokta	4.40±1.17	5.30±1.25	4.80±1.55	0.283
R.A.S. (mm) iki nokta	1.60±0.70	4.90±3.18	3.90±1.45	0.000
R.D.K.S. (mm) iki nokta	-2.80±0.79	-0.30±2.63	-0.90±1.66	0.003
Mobilite	0.10±0.06	0.60±0.28	0.70±0.04	0.010
Radyografik Dolum (%)Δ	35.31±20.56	64.39±17.93	60.96±25.59	0.010

*Kruskal-Wallis Testi

Tablo. 6.11. Defekt bölgesindeki R.A.S., R.D.K.S., mobilite değişimlerinin ve radyografik dolumun ikili grup karşılaştırılması.

	Kontrol- Kontrol-M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.	M.M.T.- M.M.T.+O.K.G.
	p*	p*	p*
R.A.S. (mm) D.E.D.N.	0.000	0.000	0.912
R.D.K.S. (mm) D.E.D.N.	0.019	0.000	0.529
R.A.S. (mm) iki nokta	0.000	0.000	0.684
R.D.K.S. (mm) iki nokta	0.003	0.003	0.796
Mobilite	0.023	0.023	1.000
Radyografik Dolum (%) Δ	0.004	0.015	0.912

*Mann-Whitney U Testi

6.2.5. Rölatif ataşman seviyesi

Her üç grubun operasyondan önce ve operasyondan 6 ay sonra D.E.D.N’ndan ölçülen R.A.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.8’de görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde D.E.D.N.’ndan ölçülen R.A.S. 12.30 ± 2.11 mm iken operasyondan sonra 10.50 ± 1.78 mm’ye düştüğü görüldü. R.A.S. değerlerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalma ile ataşman kazancı saptanırken, elde edilen 1.60 ± 0.70 mm kazancın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Aynı şekilde, M.M.T. grubunun R.A.S. başlangıç 13.70 ± 2.58 mm değeri 180. günde 9.20 ± 2.66 mm’ye azalma gösterdi, tespit edilen 4.50 ± 3.24 mm ataşman kazancı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). M.M.T.+O.K.G. grubunun R.A.S. başlangıç 13.10 ± 1.79 mm değeri 180. günde 9.00 ± 1.49 mm’ye azalma gösterdi, tespit edilen 3.90 ± 1.37 mm ataşman kazancı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Grupların operasyondan önce ve 6 ay sonra defektin iki noktasında ölçülen R.A.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.8’de görülmektedir. Kontrol grubunda R.A.S. 0. günde 12.80 ± 2.31 mm iken operasyondan sonra bu değer 11.20 ± 1.80 mm’ye düştüğü görüldü. R.A.S. değerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, M.M.T. grubunun R.A.S. değeri 15.05 ± 2.70 mm’den 180. günde 10.05 ± 3.16 mm’ye, M.M.T.+O.K.G. grubunun 14.30 ± 2.63 mm’den 10.40 ± 1.58 mm’ye azalma gösterdi, bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Her üç grubun D.E.D.N.’nda ve iki noktasında R.A.S. değişimlerinin gruplar arası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 6.10). D.E.D.N.’nda ve iki noktasında ataşman kazancı kontrol grubu ile M.M.T. grubu ve kontrol grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve M.M.T. uygulanan gruplarda daha fazla ataşman kazancı elde edildiği gözlemlendi ($p < 0.01$) (Tablo 6.11). M.M.T. grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında ise M.M.T grubunda elde edilen daha fazla ataşman kazancı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 6.11).

6.2.6. Rölatif dişeti kenarı seviyesi

Her üç grubun operasyondan önce ve 6 ay sonra D.E.D.N. ve iki noktasından ölçülen R.D.K.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.8’de görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde R.D.K.S. 4.70 ± 1.70 mm iken operasyondan sonra 7.30 ± 1.49 mm’ye yükseldiği görüldü. R.D.K.S. değerlerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu artış ile dişeti çekilmesi saptanırken, oluşan 2.70 ± 0.95 mm dişeti çekilmesinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). M.M.T. grubunun R.D.K.S. başlangıç 5.40 ± 1.96 mm değeri 180. günde 5.90 ± 2.28 mm’ye artış gösterdi, tespit edilen 0.50 ± 2.72 mm dişeti çekilmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). M.M.T.+O.K.G. grubunun R.D.K.S. başlangıç 5.10 ± 1.91 mm değeri 180. günde 5.80 ± 1.55 mm’ye artış gösterdi, tespit edilen 0.70 ± 0.95 mm dişeti çekilmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Grupların operasyondan önce ve 6 ay sonra defektin en derin bölgesinde vestibölde/lingualde veya vestibölde/palatalinde ölçülen iki nokta R.D.K.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.8’de görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde R.D.K.S. 4.70 ± 1.70 mm iken operasyondan sonra 7.50 ± 1.58 mm’ye yükseldiği görüldü. R.D.K.S. değerlerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu artma ile dişeti çekilmesi saptanırken, oluşan 2.80 ± 0.79 mm dişeti çekilmesinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). M.M.T. grubunun R.D.K.S. başlangıç 6.05 ± 2.81 mm değeri 180. günde 6.35 ± 2.98 mm’ye artış gösterdi, tespit edilen 0.30 ± 2.63 mm dişeti çekilmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). M.M.T.+O.K.G. grubunun R.D.K.S. başlangıç 5.60 ± 2.94 mm değeri 180. günde 6.50 ± 1.70 mm’ye artış gösterdi, tespit edilen 0.90 ± 1.66 mm dişeti çekilmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Her üç grubun D.E.D.N.’nda ve iki noktasında R.D.K.S. değişimlerinin gruplar arası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 6.10). D.E.D.N.’nda ve iki noktasında dişeti çekilmesi kontrol grubu ile M.M.T. grubu ve kontrol grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve M.M.T. uygulanan gruplarda daha az dişeti çekilmesi gözlemlendi ($p < 0.01$) (Tablo 6.11). M.M.T. grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında ise M.M.T. grubunda görülen daha az dişeti çekilmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 6.11).

6.2.7. Mobilite

Her üç grupta kemik içi defekte sahip dişlerde ölçülen mobilite değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.8’de görülmektedir. Kontrol grubunda mobilite 0. günde 1.30 ± 0.48 iken operasyondan sonra bu değer 1.20 ± 0.42 ’ye düştüğü görüldü. Mobilite değerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). M.M.T. grubunda mobilite başlangıç 1.20 ± 0.42 değerinden 180. günde 0.60 ± 0.70 değerine azalma gösterdi, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). M.M.T.+O.K.G. grubunda mobilite başlangıç

1.30±0.48 değerinden 180. günde 0.60±0.52 değerine azalma gösterdi, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Her üç grupta kemik içi defekte sahip dişlerde ölçülen mobilite değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.9). Operasyondan 6 ay sonraki mobilite değerlerindeki değişimin gruplararası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.10). Ölçülen 0. gün ile 180. gün arası mobilite değerlerindeki değişim M.M.T. grubu ve kontrol grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve M.M.T. uygulanan gruplarda mobilite değerindeki azalmanın daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 6.11). M.M.T. ile M.M.T.+O.K.G. grupları kıyaslandığında ise M.M.T.+O.K.G. grubunda tespit edilen daha fazla mobilite değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6.11).

6.2.8. Radyografik kemik dolumu

Her üç grupta kemik içi defekte sahip dişler bölgesinden elde edilen standardize radyografiler üzerinde yapılan hesaplamalar ile ölçülen radyografik kemik dolumu yüzdesel değişiminin gruplar arası karşılaştırması Tablo 6.10'da görülmektedir. Kemik dolumu yüzdesel değişim değerleri gruplararası kıyaslandığında farkların istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçülen 0. gün ile 180. gün arası radyografik kemik dolumu yüzdesel değişim değerleri kontrol grubu ile M.M.T. grubu ve kontrol grubu ile M.M.T.+O.K.G. grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve M.M.T. uygulanan gruplarda daha fazla radyografik kemik dolumu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 6.11). M.M.T. grubu ile M.M.T.+O.K.G. grupları kıyaslandığında ise M.M.T. grubunda tespit edilen daha fazla radyografik kemik dolumu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6.11).

6.2.9. Operasyon sırasında yapılan değerlendirmeler

Operasyon sırasında kemik içi defekt bölgesinde kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında ölçülen sırasıyla 14.64 ± 1.16 mm, 14.44 ± 2.29 mm, 13.99 ± 1.57 mm olan rölatif kemik seviyesinin gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$) (Tablo 6.12). Benzer şekilde, üç grupta ölçülen sırasıyla 10.04 ± 1.45 mm, 9.72 ± 2.13 mm, 9.54 ± 1.38 mm değerindeki stentin apikal kenarı ile defektin tepe noktası arası mesafeler gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.12).

Tablo. 6.12. Operasyon sırasında defekt bölgesinde yapılan ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.	p [*]
Rölatif kemik seviyesi (mm)	14.64 ± 1.16	14.44 ± 2.29	13.99 ± 1.57	0.655
Stent kenarı-defekt tepesi (mm)	10.04 ± 1.45	9.72 ± 2.13	9.54 ± 1.38	0.839

^{*}Kruskal-Wallis Testi



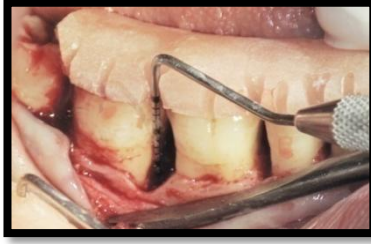
Resim 6.1a



Resim 6.1b



Resim 6.1c



Resim 6.1d



Resim 6.1e



Resim 6.1f



Resim 6.1g



Resim 6.1h

Resim 6.1a. Kontrol grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.1b. Operasyon öncesi radyografik görüntü.

Resim 6.1c. Oluk içi ensizyon.

Resim 6.1d. Operasyon esnasında yapılan defekt ölçümleri.

Resim 6.1e. Operasyon bölgesinin kapatılması.

Resim 6.1f. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü.

Resim 6.1g. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.1h. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü.



Resim 6.2a



Resim 6.2b



Resim 6.2c



Resim 6.2d



Resim 6.2e



Resim 6.2f



Resim 6.2g



Resim 6.2h



Resim 6.2i



Resim 6.2j



Resim 6.2k

Resim 6.2a. M.M.T. grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.2b. Operasyon öncesi radyografik görüntü.

Resim 6.2c. Oluk içi ensizyon.

Resim 6.2d. Operasyon esnasında defekt ölçümleri.

Resim 6.2e. E.D.T.A. uygulaması.

Resim 6.2f. Serum fizyolojik ile yıkanması.

Resim 6.2g. M.M.T. uygulaması.

Resim 6.2h. Operasyon bölgesinin kapatılması.

Resim 6.2i. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü.

Resim 6.2j. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.2k. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü.



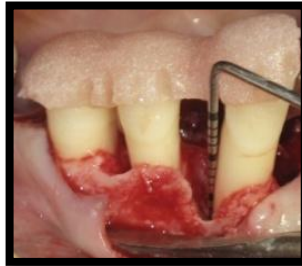
Resim 6.3a



Resim 6.3b



Resim 6.3c



Resim 6.3d



Resim 6.3e



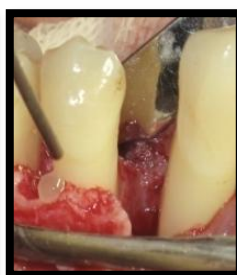
Resim 6.3f



Resim 6.3g



Resim 6.3h



Resim 6.3i



Resim 6.3j



Resim 6.3k



Resim 6.3l



Resim 6.3m



Resim 6.3n

Resim 6.3a. M.M.T.+O.K.G. grubuna ait bir kemik içi defektin operasyon öncesi yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.3b. Operasyon öncesi radyografik görüntü.

Resim 6.3c. Oluk içi ensizyon.

Resim 6.3d. Operasyon esnasında defekt ölçümleri.

Resim 6.3e. Kemik kesikleri yardımıyla O.K.G. elde edilmesi.

Resim 6.3f. Elde edilen O.K.G. ile M.M.T.'nin karıştırılması.

Resim 6.3g. E.D.T.A. uygulaması.

Resim 6.3h. Uygulanan asitin serum fizyolojik kullanılarak uzaklaştırılması.

Resim 6.3i. M.M.T. uygulaması.

Resim 6.3j. Kemik içi defekte M.M.T.+O.K.G. uygulaması.

Resim 6.3k. Operasyon bölgesinin kapatılması.

Resim 6.3l. Operasyon sonrası 2. haftada dikiş alındıktan sonra klinik görüntü.

Resim 6.3m. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan S.D. ve R.A.S. ölçümleri.

Resim 6.3n. Operasyon sonrası 6. aydaki radyografik görüntü.

6.3. Laboratuvar Bulguları

6.3.1. Dişeti oluğu sıvısı hacmi

D.O.S. hacminin operasyondan hemen önce (0. gün), operasyondan sonra 7., 14., 30., 90. ve 180. günlerdeki değerleri Tablo 6.13'te görülmektedir. Kontrol grubunda 0. günde D.O.S. hacmi 1.03 ± 0.59 μ L iken 6. ayda 0.51 ± 0.31 μ L'ye düştüğü görüldü. D.O.S. hacmindeki başlangıça kıyasla görülen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Benzer şekilde M.M.T. grubunun D.O.S. hacmi başlangıç 0.87 ± 0.52 μ L değerinden 6. ayda 0.45 ± 0.35 μ L'ye azalma gösterdi, bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). M.M.T.+O.K.G. grubunda ise başlangıç D.O.S. hacmi 1.01 ± 0.74 μ L değerinden 0.62 ± 0.53 μ L'ye azalma gösterdi, bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 6.13). M.M.T.+O.K.G.

grubunda başlangıca, 7. güne ve 14. güne kıyasla 90. gündeki D.O.S. hacmi değeri ile 14. güne kıyasla 180. gün D.O.S. hacmi değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6.14). Grupların 0. gün D.O.S. hacimleri karşılaştırıldığında, 3 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.13). Her 3 grubun 0. gün ile 6. ay arasındaki D.O.S. hacmi değişimi kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.15).

6.3.2. Dişeti oluğu sıvısı *transforming growth factor-β1* ve alkalen fosfataz analizi

T.G.F.-β1 toplam konsantrasyonlarına ve miktarlarına ait operasyondan hemen önce (0. gün), operasyondan sonra 7., 14., 30., 90. ve 180. günlerdeki değerler Tablo 6.13.'te görülmektedir. Toplanan D.O.S. örneklerinin %25'inde, kontrol grubuna ait örneklerin %41'inde, M.M.T. grubunun %26'sında ve M.M.T.+O.K.G. grubunun %6'sında T.G.F.-β1 tespit edilemedi (Tablo 6.16). Kontrol grubunda T.G.F.-β1 konsantrasyonu 1.15 ± 0.51 ng/mL değerinden 6. ayda 2.75 ± 2.53 ng/mL değerine ulaştığı gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada 0. gün ile 6. ay arasındaki farkı ortaya koyan istatistiksel değerlendirme kontrol grubunda tespit edilemeyen örnek sayısının fazla olması sebebiyle yapılamadı. M.M.T. grubunda T.G.F.-β1 konsantrasyonu 4.49 ± 4.38 ng/mL değerinden 6. ayda 2.98 ± 1.52 ng/mL değerine azalma gösterdi. Bu grupta 6. aydaki T.G.F.-β1 konsantrasyonu başlangıç konsantrasyonu ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). M.M.T.+O.K.G. grubunda T.G.F.-β1 konsantrasyonu 4.39 ± 3.57 ng/mL değerinden 3.63 ± 1.85 ng/mL değerine azalma gösterdi. Bu grupta da 6. aydaki T.G.F.-β1 konsantrasyonu başlangıç konsantrasyonu ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tablo 6.13'te gösterildiği gibi, D.O.S. T.G.F.-β1 konsantrasyonunun 0. gündeki değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Her 3 grubun 0. gün ile 6. ay arasındaki D.O.S. T.G.F.-β1 konsantrasyonundaki değişim gruplar arası karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.15).

Kontrol grubunda T.G.F.- β 1 miktarı 1.47 ± 0.77 pg değerinden 6. ayda 0.29 ± 0.15 pg değerine düştüğü gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada 0. gün ile 6. ay arasındaki farkı ortaya koyan istatistiksel değerlendirme kontrol grubunda tespit edilemeyen örnek sayısının fazla olması sebebiyle yapılamadı. M.M.T. grubunda T.G.F.- β 1 miktarı 2.81 ± 3.15 pg değerinden 6. ayda 1.26 ± 0.44 pg değerine azalma gösterdi. Bu grupta 6. aydaki T.G.F.- β 1 miktarı başlangıç miktarı ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). M.M.T.+O.K.G. grubunda T.G.F.- β 1 miktarı 3.68 ± 3.15 pg değerinden 1.86 ± 1.47 pg değerine azalma gösterdi. Bu grupta da 6. aydaki T.G.F.- β 1 miktarı başlangıç miktarı ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Tablo 6.13'te gösterildiği gibi, D.O.S. T.G.F.- β 1 miktarının 0. gündeki değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Her 3 grubun 0. gün ile 6. ay arasındaki D.O.S. T.G.F.- β 1 miktarındaki değişim gruplar arası karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.15).

A.L.P. aktivitesine ait başlangıç, operasyondan sonra 7., 14., 30., 90. ve 180. günlerdeki değerler Tablo 6.13'te görülmektedir. Toplanan D.O.S. örneklerinin %22'sinde, kontrol grubuna ait örneklerin %26'sında, M.M.T. grubunun %30'unda ve M.M.T.+O.K.G. grubunun %11'inde A.L.P. tespit edilemedi (Tablo 6.17). Kontrol grubunda A.L.P. aktivitesi 3.93 ± 4.57 U/mL değerinden 6. ayda 7.95 ± 6.86 U/mL değerine ulaştığı gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada 0. gün ile 6. ay arasındaki farkı ortaya koyan istatistiksel değerlendirme kontrol grubunda tespit edilemeyen örnek sayısının fazla olması sebebiyle yapılamadı. M.M.T. grubunda A.L.P. aktivitesi 4.94 ± 4.15 U/mL değerinden 6. ayda 8.02 ± 12.95 U/mL değerine ulaştığı gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada 0. gün ile 6. ay arasındaki farkı ortaya koyan istatistiksel değerlendirme M.M.T. grubunda tespit edilemeyen örnek sayısının fazla olması sebebiyle yapılamadı. M.M.T.+O.K.G. grubunda A.L.P. aktivitesi 4.10 ± 4.35 U/mL değerinden 7.04 ± 3.74 U/mL değerine ulaştığı gözlemlendi. Bu grupta da 6. aydaki A.L.P. aktivitesi başlangıç A.L.P. aktivitesi ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Tablo 6.13'te gösterildiği gibi, D.O.S. A.L.P. aktivitesinin 0. gündeki değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Her 3 grubun 0. gün ile 6. ay arasındaki

D.O.S. A.L.P. aktivitesindeki değişim gruplar arası karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.15).

Tablo 6.13. D.O.S. hacmi, T.G.F.- β 1 konsantrasyonu, T.G.F.- β 1 miktarı ve A.L.P. aktivitesinin ölçüm dönemlerindeki değişimleri.

GÜNLER								
		0	7	14	30	90	180	p*
D.O.S. Hacmi (µL)	Kontrol	1.03±0.59	1.26±0.55	1.10±0.63	0.83±0.45	0.56±0.48	0.51±0.31	0.060
	M.M.T.	0.87±0.52	1.21±0.52	1.13±0.75	0.94±0.61	0.71±0.25	0.45±0.35	0.098
	M.M.T.+O.K.G.	1.01±0.74	1.23±0.71	1.16±0.82	0.88±0.61	0.38±0.15	0.62±0.53	0.028
	p [†]	0.803						
T.G.F.-β1 Konsantrasyonu (ng/mL)	Kontrol	1.15±0.51	1.61±1.05	4.31±8.74	2.93±3.08	4.06±4.57	2.75±2.53	-
	M.M.T.	4.49±4.38	5.16±4.95	4.23±0.84	4.85±3.43	3.00±2.21	2.98±1.52	0.477
	M.M.T.+O.K.G.	4.39±3.57	6.03±7.26	4.92±4.89	4.88±5.04	3.71±3.59	3.63±1.85	0.388
	p [†]	0.130						
T.G.F.-β1 Miktari (pg)	Kontrol	1.47±0.77	2.28±2.09	1.74±1.22	1.40±1.11	1.40±1.52	0.29±0.15	-
	M.M.T.	2.82±2.26	3.49±2.00	4.90±2.81	3.49±1.76	1.95±1.38	1.26±0.44	0.168
	M.M.T.+O.K.G.	3.68±3.15	5.89±4.85	3.04±1.82	3.44±2.46	1.45±1.24	1.86±1.47	0.141
	p [†]	0.222						
A.L.P. Aktivitesi (U/mL)	Kontrol	3.93±4.57	6.52±4.46	5.78±5.08	6.70±6.74	7.70±7.44	7.95±6.86	-
	M.M.T.	4.94±4.15	7.49±4.28	3.39±4.31	7.31±13.52	5.07±3.13	8.02±12.95	-
	M.M.T.+O.K.G.	4.10±4.35	7.01±3.70	4.81±4.06	6.00±3.77	8.25±2.51	7.04±3.74	0.530
	p [†]	0.427						

*Friedman Testi, [†]Kruskal-Wallis Testi

Tablo 6.14. D.O.S. hacminin M.M.T.+O.K.G. grubuna ait farklı ölçüm dönemlerindeki karşılaştırılması.

ÖRNEKLEME GÜNLERİ												
	0-7	0-14	0-30	0-90	0-180	7-14	7-30	7-90	7-180	14-30	14-90	14-180
p*	0.307	0.475	0.575	0.028	0.123	0.333	0.050	0.013	0.161	0.123	0.013	0.036
											0.068	0.173
												0.237

*Wilcoxon Signed-Rank Testi

Tablo 6.15. D.O.S. hacmi ve T.G.F.- β 1 seviyesi değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	0.-7. GÜN	0.-14. GÜN	0.-30. GÜN	0.-90.GÜN	0.-180. GÜN
	p*	p*	p*	p*	p*
D.O.S.Hacmi (μ L)	0.884	0.798	0.688	0.351	0.884
T.G.F.- β 1 Konsantrasyonu (ng/mL)	0.856	0.194	0.667	0.444	0.928
T.G.F.- β 1Miktarı (pg)	0.668	0.067	0.773	0.386	0.893

*Kruskal-Wallis Testi

Tablo 6.16. T.G.F.- β 1 tespit edilemeyen örnek sayısı.

Günler	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.
	n=60	n=60	n=60
0	4	-	-
7	2	3	-
14	2	3	-
30	6	3	2
90	4	2	1
180	6	4	1
Toplam	25 (%41)	16 (%26)	4 (%6)

Tablo 6.17. A.L.P. tespit edilemeyen örnek sayısı.

Günler	Kontrol	M.M.T.	M.M.T.+O.K.G.
	n=60	n=60	n=60
0	2	3	2
7	2	5	2
14	6	2	1
30	1	4	-
90	3	-	1
180	2	4	1
Toplam	16 (%26)	18 (%30)	7 (%11)

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen ve destekleyen dokular olan dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sementin yıkımıyla karakterize, patojen mikroorganizmalar ve konak arasındaki kompleks ilişkilere bağlı olarak gelişen kronik enflamatuvar hastalıklardır (255). Periodontal tedavinin hedefleri periodontal hastalığın primer etiyolojik etkeni olan M.D.P.'ın uzaklaştırılması periodontopatojen mikroorganizmaların kontrol altına alınması ve periodontal hastalık nedeniyle yıkıma uğramış periodontal destek dokuların yapısal ve fonksiyonel olarak yeniden oluşturulmasıdır (109). Periodontal rejenerasyon, periodontal ligamente ait kollajen fibrillerin bir yanda kök yüzeyi üzerinde oluşan hücresiz sement diğer yanda alveol kemiği arasında fonksiyonel olarak yer almasıdır (134). Periodontal rejenerasyon ile ilgili araştırmalarda, hastalık nedeniyle kaybedilen destek dokuların yerini doldurabilecek veya tümüyle yeniden oluşmasını sağlayacak sihirli bir materyalin arayışı devam etmektedir. Bu araştırmalar otojen kemik ve kemik iliği, homolog greftler, ksenogreftler ve çeşitli sentetik materyallerinin elde edilmeye ve kullanım tekniklerinde gelişmeye yol açmıştır. Ancak sınırlı seviyede başarı elde edilmesi ve daha etkin bir rejeneratif yaklaşıma ihtiyaç duyulması, biyolojik moleküllerin ve doku mühendisliği tekniklerinin kullanıldığı yeni tekniklerin geliştirilmesini sağlamıştır. Doku mühendisliği, hastalık sonucu zarar görmüş ve kaybedilmiş dokuların oluşum/gelişimini sağlayacak tekniklerin geliştirilmesini amaçlayan, hücre biyolojisi, gelişimsel biyoloji ve biyomateryal bilgisine dayanan rejeneratif teknolojinin yeni bir alanı haline gelmiş ve tıp alanının yanında dişhekimliğinin de hizmetine sunulmuştur. Periodontal defektlerin rejenerasyonu amacıyla fiziksel bariyer olarak membranların kullanıldığı Y.D.R'ndan başlayan günümüzde domuz embriyosunda gelişmekte olan diştan elde edilen, kısmi olarak saflaştırılmış M.M.T.'nin kullanıldığı yeni bir doku mühendisliği alanına girilmiştir.

M.M.T.'nin kullanımı sonrasında gelişen periodontal rejenerasyon, diş kökünün embriyolojik oluşumu sırasında gelişen olayları taklit etmeyi amaçlar (134). Periodontal rejenerasyon amaçlı M.M.T.'nin kullanımına yönelik yapılan öncü çalışmalarda sement oluşumu sırasında H.E.K.'ndan salgılanan amelogenin türevi

proteinlerin üstlendiği rol ortaya konulmuştur (354-357). M.M.T.'nin periodontal hücreler üzerine etkisinin ve etki mekanizmasının araştırıldığı çok sayıda *in vitro* çalışmaya ek olarak (10, 34, 54, 79, 111, 128, 129, 132, 138, 139, 149, 150, 155, 167-170, 180, 210, 220, 231, 256, 257, 266, 325, 326, 349, 368, 372, 373, 380, 396, 397) yapılan hayvan (64, 135, 241, 297, 314-316, 335, 336) ve insan çalışmaları (6, 22, 46, 66, 92, 99, 101, 124, 140-142, 145, 146, 148, 195, 227, 268, 272, 282, 292, 302, 328-333, 337-339, 341-343, 350, 352, 353, 381, 400, 412, 417, 418, 426) ile bu materyalin kullanımının kemik defektlerinin tedavisinde klinik olarak başarılı bir tedavi yaklaşımı olduğu gösterilmiştir.

Sıvı ve akıcı özelliğe sahip materyalin kullanımı sonrasında periodontal yara iyileşmesinde kritik öneme sahip boşluğun korunamaması düşüncesinden yola çıkarak materyalin çeşitli greft materyalleriyle kombine kullanılarak desteklenmesi gündeme gelmiştir. Kombinasyon sonucunda materyaller arasındaki sinerjik etkileşimle, iyileşmenin karakteri de değişebilecektir (227). Bu amaçla araştırmacılar M.M.T.'ni S.K.K.G., D.D.K.K.G., D.K.K.G. ve O.K.G ile kombine etmişlerdir. O.K.G. bireyin bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine nakledilen, içeriğindeki osteoprogenitör hücreler, osteokondüktif matriks yapı ve B.M.P. gibi birçok osteoindüktif büyüme faktörünün varlığı ile osteojenik özellik gösterebilmesinin yanında canlı hücre taşıması, osteojenik özellikte olması, yüksek indüksiyon potansiyeli göstermesi ve immün reaksiyona neden olmaması gibi önemli avantajlara sahip bir greft materyalidir (235). Bizim çalışmamızda kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde osteojenik özellikteki tek greft materyali olan O.K.G., M.M.T. ile birlikte kullanılmış, sadece M.M.T. ve sadece flep operasyonu uygulaması sonrası elde edilen verilerle kıyaslamalı olarak değerlendirilmiştir.

Periodontal klinik araştırmalarda hastalara ait kişisel özelliklerin, periodontal hastalığın tipinin ve hastaların sistemik problemlerinin tedavi sonuçları üzerindeki etkisini en aza indirmek amacıyla, hasta grubu olarak mümkün olan en homojen popülasyon oluşturulmalıdır (52, 53). Bu nedenle araştırmamıza, klinik ve radyografik olarak K.P. tanısı konmuş sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Böylece farklı periodontal hastalık tipleri arasındaki mikrobiyolojik, immünolojik, genetik ve klinik etkenlerden kaynaklanan farklılıkların sonuçları etkileme olasılığı ortadan kaldırılmıştır.

Kemik defektini çevreleyen duvar sayısı, defektin açısı, rejenerasyonu amaçlanan bölgede yaratılan boşluğun hacmi, sağlıklı periodonsiyumun miktarı ve rejenerasyonu istenen hücrelerin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi gibi defekt tipine bağlı faktörler periodontal rejeneratif tedavinin sonuçları üzerinde etkilidir (18, 68, 408). Sığ ve geniş defektlerde elde edilen kemik dolumuna kıyasla derin ve dar defektlerde daha fazla kemik dolumu elde edildiği bildirilmiştir (282). Rejenerasyon kapasitesi 3 duvarlı defektlerde 1 ve 2 duvarlı defektlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (117, 272). Buna karşın literatürde defekt tipinin elde edilecek rejenerasyon miktarı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur. (36, 142, 381, 429). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamıza 3+2+1, 2+1 ve 1 duvarı olan ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan defektler dahil edildi. Defekt morfolojisinin sonuçları etkilememesi amacıyla defektler gruplara bir randomizasyon tablosuna göre rastgele dağıtıldı.

Cep eliminasyonu amacıyla gerçekleştirilen periodontal cerrahide dişeti dikey boyutunun korunması sağlanarak oluşacak estetik ve fonksiyonel sorunların önüne geçmek önemlidir (12, 359). Rejeneratif periodontal cerrahide, bu sorunların oluşmaması amacıyla periodontal cebi ortadan kaldırırken mümkün olduğunca yumuşak dokuyu korumak gerekir (52, 227). Biyomateryalin uygulanmasının ardından defektin primer olarak kapatılması, bölgenin ve biyomateryalin kontamine olmasını engellediği gibi, elde edilen kemik kazancının da en yüksek seviyede olmasını sağlar (52, 227). M.M.T. uygulamasında kullanılan ensizyon tipi oluk içinden yapılan ensizyondur. Maksimum düzeyde dokunun korunmasının yanı sıra damarsal bozulmayı engellemek amacıyla herhangi bir inceltme işleminin de önerilmediği bu ensizyon tipinde kalan cep içi epiteli, küretler yardımıyla kazınarak uzaklaştırılır (227). Literatürde M.M.T. uygulamalarında oluk içi ensizyonun (104, 146, 183, 282, 308, 334, 338, 341, 417, 426) ve papil koruyuculu ensizyonun kullanıldığı çalışmalara rastlanmaktadır (66, 72, 99, 124, 302, 308, 381, 400, 429). Ancak bu tekniklerin, birbirlerine karşı üstünlükleri konusu henüz netlik kazanmamıştır (66, 99, 381, 400, 429). Bizim çalışmamızda periodontal cerrahi sırasında ensizyon tipinden kaynaklanabilecek farklılıkların önüne geçmek ve standardizasyon sağlamak amacıyla her 3 tedavi grubundaki tüm defekt bölgelerinde oluk içi ensizyon kullanıldı.

Rejeneratif periodontal tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde değişimlerin belirlenebilir düzeye ulaştığı zaman diliminde incelenip kaydedilmesi önemlidir (109). Literatürde klinik ve histolojik insan çalışmalarının sonuçları incelendiğinde, M.M.T. uygulamasını takiben periodontal dokulara ait ilk değişikliklerin, operasyon sonrası 6.-12. aylarda gözlemlendiği bildirilmiştir (141, 142, 145, 146). M.M.T. ile yapılan çalışmaların uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, çalışmaların çoğunda elde edilen klinik ve radyografik sonuçların uzun dönemde korunduğu ve hatta bazı çalışmalarda az da olsa geliştiği görülmektedir (145, 337, 344, 426). Bizim araştırmamızda da tedavi sonuçları, benzer çalışmalara paralel olarak operasyonlardan sonra 6. ayda değerlendirildi.

Sigara periodontal hastalık için bir risk faktörü olmanın yanı sıra rejenerasyon hedefli dahil tüm periodontal tedavilerde yara iyileşmesini olumsuz etkiler (305, 383). Literatürde sigaranın M.M.T. uygulaması sonrası elde edilen ataşman kazancı üzerine etkisinin olmadığını belirten çalışmaların yanında (249, 271), sonuçları olumsuz etkilediğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (36, 141, 381). Heden ve ark. (141) çalışmalarında, sigara içen ve içmeyen hastalarda bulunan 72 adet kemik içi periodontal defekti 2 gruba ayırarak M.M.T. ile tedavi etmiştir. Sigara içen grupta S.D. azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 4.1 mm ve 3.8 mm olurken, sigara içmeyen grupta bu değerler sırasıyla 5.0 mm ve 4.1 mm olarak belirlenmiş ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak, sigaranın tedavi sonuçlarını olumsuz etkileme ihtimalini ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamıza sigara içmeyen bireyler dahil edilmiştir.

Yeni ataşman oluşturabilmek için açığa çıkmış hastalıklı kök yüzeyinden bakteriler ve ürünlerinin, diştaşlarının ve endotoksinlerin uzaklaştırılması ve biyolojik olarak kabul edilebilen düzgün bir kök yüzeyinin sağlanmasının yanı sıra smear tabakasının uzaklaştırılması amacıyla kök yüzeylerine asit uygulanmaktadır. M.M.T. uygulamalarında organik artıklardan uzaklaştırılmış bir kök yüzeyine yerleştirilmesi üretici firmanın önerdiği bir işlemdir. Periodontal flep operasyonu sırasında kök yüzeylerine asit uygulanarak istatistiksel olarak anlamlı ataşman kazancı elde edildiği bildirilmiştir (3, 299). Literatürde bazı çalışmalar ise kök yüzeyi biyomodifikasyonunun rejenerasyona beklenildiği kadar katkı sağlamadığını ortaya

koymuştur (109, 330). Sculean ve ark. (330) hastaların bir grubuna M.M.T.+E.D.T.A. uygularken diğer gruba sadece M.M.T. uygulamışlardır. Bir yıl sonunda yaptıkları değerlendirmede, M.M.T.+E.D.T.A. uygulanan grupta S.D. azalması ve ataşman kazancı değerleri sırasıyla 5.3 ± 0.4 mm ve 3.7 ± 0.6 mm olarak bulunurken, diğer grupta bu değerler 5.1 ± 0.3 mm ve 3.7 ± 0.1 mm olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu ve *smear* tabakasının uzaklaştırılması amacıyla kök yüzeylerine M.M.T. uygulaması öncesinde orto-fosforik asit (145, 259, 341, 418), sitrik asit (104, 140), ve E.D.T.A. (124, 308, 334, 338, 381, 417) uygulanmıştır. Bu maddeler arasında en sık kullanılan E.D.T.A.’nın mekanik temizlik işlemlerinden sonra kök yüzeylerinde oluşan *smear* tabakasını etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı ve dentin yüzeyindeki mineral içeriği ortadan kaldırarak kollajen matriksi açığa çıkardığı gösterilmiştir (23-27). Ayrıca düşük pH’a sahip maddelerin, periodontal dokular üzerinde nekroz etkisi gösterdiği, bu olayın nötral pH’a yakın olan E.D.T.A. kullanılan kök yüzeylerinde görülmediği ifade edilmiştir (23-27). Bu çalışmada üretici firmanın nerileri doğrultusunda kök yüzeyi biyomodifikasyonu amacıyla kök yüzeyine 2 dakika süreyle %24’lk E.D.T.A. içeren *Prefgel*TM uygulandı.

M.M.T.’nin içeriğindeki proteinlerin birçok memeli türünde benzer yapıda olduğundan herhangi bir antijenik reaksiyon oluşturmadığı bildirilmiştir (38, 140, 426). Deri testlerinde M.M.T.’nin etkisi negatif olarak gösterilmiş ve IgG, IgE, IgA ve IgM antikor seviyeleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (426). Klinik alışmalarda M.M.T. kullanımı sonrasında herhangi bir alerjik reaksiyon veya ciddi bir postoperatif rahatsızlık bildirilmemiştir (334, 338, 388, 417, 426). Bizim alışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak, M.M.T. kullanımını takiben hastalarda herhangi bir alerjik reaksiyon gelişmemiştir.

Periodontal hastalığın primer etiyolojik etkeni olan M.D.P.’ın rejeneratif periodontal tedaviler sonrasındaki iyileşmeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir (78, 205). Rejeneratif tedavi uygulamalarında düşük P.İ. değerlerine sahip hastalarda daha başarılı klinik sonuçlar elde edilmektedir (67). Periodontal cerrahi işlemler öncesinde ağız içerisindeki periodontopatojen mikroorganizmalar kontrol altına alınmalı ve hastanın bu durumu operasyon sonrasında da koruması sağlanmalıdır, böylece kötü ağız hijyeninin tedavinin sonuçları üzerine olan etkileri minimuma

indirmek mümkün olmaktadır (18). Araştırmamıza dahil edilen tüm hastalara ağız hijyeni eğitimini de içeren B.P.T. uygulandı ve B.P.T. bitiminden 2 ay sonra yapılan kontrol muayenesinde tüm ağız plak indeks (P.İ.) <1 olan yani ağız hijyeni seviyesini yeterli düzeyde sağlayabilen hastalar dahil edilme kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Böylece ağız hijyenindeki eksiklik nedeniyle ortaya çıkabilecek klinik farklılıkların çalışmamızın tedavi sonuçlarına yansması engellenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler her 3 grupta başlangıç ağız hijyen seviyelerinin benzer olduğunu ortaya koydu.

Periodontal rejeneratif tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, M.D.P. birikiminin iyileşme üzerine olumsuz etkilerini önlemek amacıyla operasyon sonrası dönemde de belirli bir düzen içinde profesyonel diş yüzeyi temizliğini içeren kontrol seansları uygulanmaktadır (67, 141, 142, 334). Literatürde hastalara bu kontrol seanslarının, takip süresi boyunca 15 günde bir (282), ayda bir (99, 429), 6 haftaya kadar 15 günde bir geri kalan takip süresince ayda bir (259), ilk ay haftada bir geri kalan takip süresince 3 ayda bir (195), ilk 6 haftalık takipte haftada bir geri kalan takip süresince 3 ayda bir (75), ilk 8 haftalık takipte haftada bir geri kalan takip süresince 3 ayda bir (352, 353) gibi farklı zamanlarda uygulandığı görülmektedir. Bu çalışmada hastalara ilk 8 haftalık takipte haftada bir, 8.-12. haftalar arası iki haftada bir, geri kalan takip süresince ayda bir kontrol seansları uygulandı. Operasyon sonrasında, iyileşme dönemi boyunca yaranın stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü için uygulanan protokollerde de çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Heijl ve ark. (146) hastalara operasyon sonrasında 3 hafta boyunca ilk gün 200 mg, diğer günlerde 100 mg doksisiklin antibiyotiğe ek olarak 4-6 hafta süreyle %0.2'lik klorheksidin içerikli gargara reçete etmişler ve operasyon bölgesini 6 hafta süreyle fırçalattırmamışlardır. Pontoriero ve ark. (282) operasyondan 1 saat önce 3 gr amoksisiline ek olarak 6 hafta boyunca günde 2 defa kullanılmak üzere %0.12'lik klorheksidin içerikli gargara reçete etmişlerdir. Silvestri ve ark. (352, 353) 1 hafta süreyle kullanılmak üzere günde 2 gr amoksisilin+klavulanik asit ile birlikte 8 hafta süresince günde 2 defa %0.2'lik klorheksidin içerikli gargara reçete etmişler ve operasyon bölgesinde 8 hafta fırçalama yaptırmamışlardır. Grusovin ve ark. (124) hastalara antibiyotik vermemiş, 3 hafta süreyle günde 2 defa kullanılmak üzere %0.12'lik klorheksidin içerikli gargara reçete etmişler ve operasyon bölgelerini 2

hafta sonra cerrahi sonrası kullanılabilen bir diş fırçasıyla fırçalattırmışlar fakat 4 hafta süreyle arayüz temizliği yaptırmamışlardır. Bizim çalışmamızda operasyon sonrası hastalara günde 2 gr amoksisilin+klavulanik asit içerikli antibiyotiğe ek olarak günde 1100 mg naproksen sodyum 1 hafta süreyle, %0.12'lik klorheksidin içerikli gargara 4 hafta süreyle kullanılmak üzere reçete edildi. Sculean ve ark. (339) M.M.T. uygulamasının sonuçlarını immünohistokimyasal analiz ile değerlendirdikleri çalışmalarında M.M.T.'nin 4 haftaya kadar kök yüzeyinde var olduğunu gözlemlemişlerdir bu sebeple çalışmamızda operasyon bölgesinde diş fırçası ve arayüz temizliği araçları ilk 4 hafta süresince kullanılmadı. Hastanın kontrol seanslarıyla takibi yapılarak bu dönemde elde edilecek iyileşmenin M.D.P'tan etkilenmemesini sağlamak amaçlandı.

Çalışmamızda, M.D.P. miktarını ve ağız hijyeni seviyesini tespit edebilmek için P.İ. kullanıldı (351). Her 3 gruptaki hastalarda operasyondan 6 ay sonraki tüm ağız P.İ. değerlerinde operasyon öncesi değerlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken ($p>0.05$) P.İ. arayüz değerlerinde anlamlı azalma sağlandı ($p<0.01$). Bu bulgular araştırmaya dahil edilen tüm hastaların 6 aylık takip süresi boyunca ideal ağız hijyen seviyesini sağladığını ve rejeneratif tedavi sonuçlarının olası ağız hijyeni eksikliğinin olumsuzluklarından etkilenmediğini göstermektedir (77).

Uygulanan rejeneratif tedavi yönteminin etkinliğini değerlendiren önemli kriterlerden biri iyileşmenin klinik parametrelerle belirlenmesidir (244). Tedavinin başarısı S.D.'nin azalması, ataşman kazancı ve yeni kemik oluşumuyla belirlenebilir (18, 68). Tedavi etkinliğini değerlendiren kriterlerden biri de histolojik olarak iyileşmenin belirlenmesidir (18). Histolojik incelemenin dışında hiçbir ölçüm ve değerlendirme yöntemi rejeneratif tedavilerin etkinliğini tam olarak ortaya koymada tek başına yeterli değildir. Bu nedenle histolojik değerlendirme yapılmadığı durumlarda klinik ve radyografik kriterlerin birlikte kullanılması önerilir (18, 68).

Rejeneratif tedavi etkinliğinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle dişeti iltihabının tedavi edilmesi gerekmektedir (18). Çalışmamızda, operasyon öncesinde tüm hastalara uygulanan başlangıç mekanik periodontal tedavi ile dişeti iltihabı minimuma indirilerek dişeti iltihabına ait klinik belirtiler ve bunların tedavi

sonuçlarını etkileme olasılığı azaltıldı. Bu çalışmada dişeti iltihabının klinik durumu G.İ ve S.K. ile değerlendirildi. G.İ ile dişeti kenarının renk, kıvam ve şekli, S.K. ile periodontal ceplerdeki bağ dokusu kaynaklı kanama değerlendirilerek dişeti iltihabının klinik durumu kaydedildi (13, 121). Bütün gruplarda operasyondan 6 ay sonra tüm ağız G.İ ve S.K. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmezken ara yüze ait G.İ ve S.K. anlamlı azalmalar tespit edildi ($p<0.05$). M.M.T. uygulanan her iki grupta G.İ ve S.K. değerlerindeki düşüş sadece flep uygulanan gruba kıyasla daha fazlaydı ($p<0.01$). Buna ilave olarak G.İ ve S.K. değişimi açısından M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. grupları arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatürde tedavinin dişeti iltihabına olan etkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda sadece flep operasyonu ve flep operasyonu ile birlikte M.M.T. uygulamasının dişeti iltihabını benzer şekilde azalttığı bildirilmiştir (56, 99, 100, 400). Buna karşın, operasyon sonrası ilk dönemlerde M.M.T. uygulanan bölgelerdeki dişetlerinin şekil, kıvam ve renk açısından daha hızlı iyileştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (227, 292, 418). M.M.T. uygulanan bölgelerde M.M.P. seviyesindeki düşüş (140), P.G.A.'nın antimikrobiyal etkisi (5, 327), M.M.T.'nin antienflamatuvar etkisi (236) ve yeni ataşman oluşumuyla iyileşmenin gerçekleşmesi gibi faktörler M.M.T. uygulanan bölgedeki dişeti sağlığının ve görünümünün farklılığını açıklayabilir (134, 135, 146). Bizim çalışmamızda M.M.T. uygulanan gruplarda G.İ ve S.K. değerlerinin daha düşük tespit edilmesi, M.M.T. uygulaması sonrası literatürde ortaya konmuş M.M.T.'nin olumlu etkileriyle açıklanabilir.

Periodontal rejeneratif tedavi uygulamalarının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümlerde bireye özel akrilik stentler kullanıldı (35, 62, 386). Bu stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığında oluklar açılarak ölçümlerin aynı noktalardan aynı açıyla yapılması yani standardizasyonu sağlandı. bununla birlikte sondalama esnasında uygulanan yetersiz veya aşırı kuvvet, yapılan ölçümlerde hataya sebep olabilir (136). Çalışmamızda hata oranını minimum seviyede tutabilmek için tüm ölçümler aynı klinisyen tarafından yapıldı.

Periodontal hastalığın ilerlemesiyle sonucu artan S.D. değerleri periodontal hastalığın teşhisinde büyük öneme sahiptir. Periodontal tedavi bittikten sonra ulaşılan fizyolojik sınırlar içerisindeki S.D. değerleri hastanın plak kontrolünü etkin olarak sağlayabilmesini ve periodontal sağlığın uzun dönem korunabilmesini sağlar.

Çalışmamızda kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında başlangıçta ölçülen S.D. değerleri, D.E.D.N.'nda sırasıyla; 7.60 ± 1.51 mm, 8.30 ± 1.70 mm ve 8.00 ± 1.70 mm, S.D.'ndeki azalmanın ise aynı sırayla, 4.40 ± 1.17 mm, 5.00 ± 1.41 mm ve 4.80 ± 1.69 mm'dir. Defektin iki noktasında ölçülen S.D. değerleri de kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında sırasıyla 8.10 ± 1.71 mm, 9.05 ± 1.44 mm ve 8.70 ± 1.65 mm, S.D.'ndeki azalma ise aynı sırayla, 4.40 ± 1.17 mm, 5.30 ± 1.25 mm ve 4.80 ± 1.55 mm'dir. Altı ay her 3 tedavi grubunda da S.D. başlangıca göre anlamlı azalırken bu azalmanın D.E.D.N.'nda ve defektin iki noktasında kontrol grubunda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.01$). Ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p > 0.05$). Çalışmamızda tüm gruplarda operasyondan 6 ay sonra tüm defekt bölgelerinde fizyolojik sınırlar dahilinde ve hastanın ağız hijyenini sağlayabileceği derinlikte S.D. değerleri elde edildi. Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde M.M.T. kullanımını inceleyen çalışmalarda S.D.'ndeki azalmanın 1.85 mm ile 5.4 mm arasında olduğu görülmektedir (125, 183, 197, 381, 388, 412, 417, 429). Çalışmamızda M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. kullanılan gruplarda bulmuş olduğumuz sırasıyla 5.00 ± 1.41 mm ve 4.80 ± 1.69 mm S.D. değişim değerleri M.M.T. kullanılan çalışmalarla aynı paralelliktedir. Literatürde başlangıç S.D. > 6 mm olan kemik içi periodontal defektlerde sadece flep operasyonu uygulaması sonrasında tespit edilen S.D.'ndeki azalmanın 1.4 mm-4.5 mm aralığında gerçekleştiği görülmektedir (43, 156, 196, 200, 275, 344, 352, 381, 429). Bu çalışmada başlangıç S.D., D.E.D.N.'nda flep uygulanan kontrol grubunda 7.60 ± 1.51 mm idi ve tespit edilen 4.40 ± 1.17 mm azalma sadece flep operasyonu uygulanan çalışmaların bulgularının sınırları dahilindedir.

Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında tespit edilen S.D.'nin, R.A.S. ve R.D.K.S. ile beraber incelenmesi rejeneratif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. S.D.'ndeki azalmanın dişeti çekilmesi olmaksızın ataşman kazancıyla gerçekleşmesi, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtır (296). Ataşman seviyesi klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (179). Mine sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafe olan klinik ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin ve güvenilirliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (62). Bu sebeple çalışmamızda, ataşman seviyesi ölçümleri okluzal stentler rehber alınarak, rölatif

olarak yapıldı ve R.A.S. değerleri incelendi. Stent kenarı ile sondanın cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku yani cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü, tedavi sonunda R.A.S.'ndeki pozitif veya negatif yönlü değişimler, ataşman kazancı veya kaybı olarak tanımlandı.

Literatür değerlendirildiğinde, S.D.>6mm olan kemik içi periodontal defektlere sadece flep operasyonu uygulaması sonrasında elde edilen ataşman kazancının 1.19-2.75 mm arasında olduğu görülmektedir (43, 101, 196, 203, 275, 344, 352, 429). Silvestri ve ark. (352) başlangıç S.D. 7.7 ± 1.8 mm olan kemik içi periodontal defekt bölgelerine modifiye *Widman* flep uyguladıktan 1 yıl sonra 1.2 ± 1.0 mm ataşman kazancı elde edildiğini bildirmişlerdir. Froum ve ark. (104) başlangıç S.D. 7.32 ± 1.48 mm olan kemik içi defekt bölgelerinde uyguladıkları sadece flep operasyonundan 1 yıl sonra 2.75 ± 0.39 mm ataşman kazancı elde edildiğini bildirmişlerdir. Sculean ve ark. (344) başlangıç S.D. 8.6 ± 1.8 mm olan kemik içi periodontal defekt bölgelerinde uyguladıkları sadece flep operasyonundan 1 yıl sonra 1.7 ± 1.5 mm ataşman kazancı edildiğini bildirmişlerdir. Zuchelli ve ark. (429) başlangıç S.D. 8.9 ± 0.9 mm olan kemik içi defekt bölgelerinde uyguladıkları sadece flep operasyonundan 1 yıl sonra 2.6 ± 0.8 mm ataşman kazancı elde edildiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubunda elde edilen 1.60 ± 0.70 mm ataşman kazancı diğer çalışmalardan (43, 101, 196, 203, 275, 344, 352, 429) elde edilen ataşman kazancı bulgularının sınırları içerisinde olduğu görülmektedir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde sadece M.M.T. uygulandığında 1.8 mm-4.8 mm aralığında değişen ataşman kazancı değerleri göze çarpmaktadır (66, 72, 75, 92, 99, 101, 142, 143, 146, 158, 197, 272, 282, 308, 317, 341, 343, 352, 353, 381, 400, 426, 429). Sculean ve ark. (331) yaptıkları çalışmada kemik içi periodontal defektlere M.M.T ve M.M.T.+O.K.G. uygulamışlardır. Başlangıç S.D. sırasıyla 9.0 ± 1.7 mm ve 9.1 ± 1.5 mm olan defektlerde 12. ayın sonunda sırasıyla 3.3 ± 0.1 mm ve 3.5 ± 0.2 mm ataşman kazancı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda başlangıç S.D. sırasıyla 8.30 ± 1.70 mm ve 8.00 ± 1.70 mm, ataşman kazancı ise sırasıyla 4.50 ± 3.24 mm ve 3.90 ± 1.37 mm olarak tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen farklı ataşman kazancı değerlerinin defekte ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olduğu düşünülebilir. Guida ve ark. (125) yapmış oldukları çalışmalarında kemik içi periodontal defektlere M.M.T ve M.M.T.+O.K.G. uygulamışlardır. Başlangıç S.D. sırasıyla 9.6 ± 1.7 mm ve

9.1±1.6 mm olan defekt bölgelerinde operasyondan 6 ay sonra sırasıyla 4.4±1.3 mm ve 4.4±1.5 mm atşman kazancı elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda başlangıç S.D. sırasıyla 8.30±1.70 mm ve 8.00±1.70 mm, ataşman kazancı ise sırasıyla 4.50±3.24 mm ve 3.90±1.37 mm olarak tespit edildi. Çalışmamızla benzer bulguların ortaya konduğu bu çalışmada kullanılan O.K.G. içeriğinin çalışmamızda kullanılan greft ile benzer şekilde kortikal kemikten oluşması elde edilen sonuçların benzerliğini açıklayabilir. Yılmaz ve ark. (417) yapmış oldukları çalışmada kemik içi periodontal defektlere M.M.T ve M.M.T.+O.K.G. uygulamışlardır. Başlangıç S.D. sırasıyla 8.2±0.7 mm ve 8.4±1.2 mm olan defektlerde 12. ayın sonunda sırasıyla 3.4±0.8 mm ve 4.2±1.1 mm ataşman kazancı elde edildiği bildirilmiştir. Başlangıç S.D. bizim çalışmamızdaki değerlere yakın olan bu çalışmada elde edilen ataşman kazancı değerleri çalışmamızda elde edilen değerlerle benzerdir. Bizim çalışmamızda M.M.T.+O.K.G. kullanılan grupta elde edilen daha az ataşman kazancının O.K.G.'nin elde ediliş biçiminin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca M.M.T. uygulanan grupta elde edilen daha fazla ataşman kazancının defekte bağlı faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir.

Bu çalışmada D.E.D.N.'nda kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. gruplarında sırasıyla 1.60±0.70 mm ve 4.50±3.24 mm ve 3.90±1.37 mm, defektin iki noktasında sırasıyla 1.60±0.70 mm, 4.90±3.18 mm ve 3.90±1.45 mm ataşman kazancı belirlendi. Çalışmamızda M.M.T. uygulanan her iki grupta elde edilen ataşman kazancı değerleri diğer çalışma (66, 72, 75, 92, 99, 101, 142, 143, 146, 158, 197, 272, 282, 308, 317, 341, 343, 352, 353, 381, 400, 426, 429) bulgularının sınırları dahilindedir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz yumuşak doku ölçümlerinden biri olan R.D.K.S.'nin belirlenmesi, periodontal tedavi sonrası dişetinin apikale doğru yer değiştirmesiyle meydana gelen dişeti çekilmesi miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Cep eliminasyonu amacıyla gerçekleştirilen periodontal cerrahiler sonrasında görülebilen dişeti çekilmesi sonucunda rejeneratif potansiyelde düşüşün yanı sıra estetik problemler ve dişlerin kök yüzeylerinin açığa çıkmasıyla beraber hassasiyet problemleri yaşanabilir (53). Bu nedenle araştırmamızda dişeti çekilmesinin en az seviyede gerçekleşmesi amaçlanarak operasyon sırasında mevcut dişeti doku miktarını koruyan oluk içi ensizyonlar kullanıldı. Çalışmamızda

D.E.D.N.'nda ölçülen dişeti çekilmesi miktarı kontrol grubunda 2.70 ± 0.95 mm, M.M.T. grubunda 0.50 ± 2.72 mm ve M.M.T.+O.K.G. grubunda 0.70 ± 0.95 mm olarak tespit edildi. Defektin iki noktası dişeti çekilmesi değerleri, kontrol grubunda 2.80 ± 0.79 mm, M.M.T. grubunda 0.30 ± 2.63 mm ve M.M.T.+O.K.G. grubunda 0.90 ± 1.66 mm olarak ölçüldü.

Literatürde kemik içi periodontal defektlerde sadece flep operasyonu uygulamasının klinik sonuçlarını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarının 0.33 mm-2.20 mm arasında olduğu görülmektedir (20, 69, 70, 156, 174, 201, 222, 294). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda D.E.D.N.'nda tespit edilen 2.70 ± 0.95 mm dişeti çekilmesi değeri sadece flep operasyonu uygulanan diğer çalışma bulgularının üzerindedir. Başlangıç S.D. değeri ≥ 7 mm olan kemik içi periodontal defektlerde sadece flep operasyonu uygulaması sonrasında elde edilen dişeti çekilmesi değerlerinin daha sığ periodontal ceplerde uygulanan sadece flep operasyonu sonrasında tespit edilen dişeti çekilmesi değerlerine oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (202). Bizim çalışmamızda D.E.D.N.'nda ölçülen başlangıç ortalama S.D. değeri 7.60 ± 1.51 mm idi. Kemik içi defektin derinliği, genişliği, duvar sayısı ve açısı periodontal flep operasyonu sonrasında gelişen klinik iyileşme üzerine etkilidir (382, 384, 390). Çalışmamızda sadece flep operasyonu uygulanan grupta elde edilen daha fazla dişeti çekilmesi değerlerinin defekte bağlı faktörlere dolayısıyla operasyon sonrasında periodontal yara boşluğunun korunamamasına ve periodontal operasyonu uygulayan cerraha bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde M.M.T. veya M.M.T. kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarının 0.1 mm ile 1.7 mm arasında olduğu görülmektedir (75, 92, 101, 137, 142, 272, 282, 317, 334, 340, 341, 352, 400, 429). Çalışmamızda M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. kullanılan gruplarda bulmuş olduğumuz sırasıyla 0.50 ± 2.72 mm ve 0.70 ± 0.95 mm R.D.K.S. değişim değerleri M.M.T. ve kombine M.M.T. kullanılan diğer çalışma bulgularının sınırları dahilindedir.

Okluzal travmaya bağlı gelişen mobilitenin uygulanan tedavinin başarısını etkilediği ve bu sebeple mobilitateye sebebiyet veren unsurların ortamdaki uzaklaştırılması gerektiği rapor edilmiştir (90, 96, 203). Ayrıca başlangıç mobilitate

değeri düşük olan dişlere uygulanan periodontal tedavilerde daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir. (74, 90, 96, 203, 387). Çalışmamızda mobilite değerleri kontrol grubunda, M.M.T grubunda ve M.M.T.+O.K.G. grubunda sırasıyla 1.30 ± 0.48 , 1.20 ± 0.42 ve 1.30 ± 0.48 değerlerindeydi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Araştırmaya dahil edilen dişlerde tespit edilen okluzal travma operasyon öncesinde uzaklaştırıldı. Bu çalışmada operasyondan 6 ay sonra yapılan değerlendirmede kontrol grubunda, M.M.T grubunda ve M.M.T.+O.K.G. grubunda ölçülen mobilite değerleri 1.20 ± 0.42 , 0.60 ± 0.70 ve 0.60 ± 0.52 idi. Periodontal desteğini yitirmiş dişlere uygulanan tedaviler sonrasında diş mobilitesindeki düzelmeler elde edilen ataşman kazancıyla orantılıdır, ataşman kazancı ne kadar artarsa mobilite değeri de daha fazla düşer (74, 96, 280, 387). Bizim çalışmamızda da literatürden elde edilen bilgilerle paralellik gösteren bulgular elde edildi ve daha fazla ataşman kazancının elde edildiği M.M.T uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre mobilite değerinde daha fazla düşüş ortaya kondu. Ataşman kazancı açısından anlamlı farkların tespit edilmediği M.M.T ve M.M.T.+O.K.G. grupları arasında mobilite değişim değerleri açısından da anlamlı farklar tespit edilmedi.

Yeni kemik dokusu oluşumunun periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Kemik dolumunun belirlenebilmesi için kullanılan yöntemler; cerrahi olarak aynı bölgenin tekrar açılması (*re-entry*), *sounding* (transgingival sondalama) ve standard radyografilerdir (295). Çalışmamızda rejenerasyon sonucu oluşan yeni kemiğin miktarının değerlendirilmesinde standart periapikal radyografilerden faydalandı.

Literatürde periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına M.M.T. kullanılan çalışmalar (36, 92, 101, 158, 183, 197, 389, 398, 412, 417, 426) incelendiğinde 1.0 mm-3.9 mm aralığında, M.M.T ile rezorbe olan/olmayan membranların ve/veya çeşitli kemik greftlerinin kombine kullanıldığı çalışmalar (43, 126, 158, 183, 196, 197, 398, 417, 428) incelendiğinde 1.25 mm-5.20 mm aralığında kemik dolumu elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere *sounding* ve *re-entry* gibi farklı değerlendirme yöntemleri kullanılarak ulaşılmış olması sebebiyle bu çalışmaların sonuçlarını bizim çalışmamızda elde edilen verilerle doğrudan karşılaştırmak mümkün değildir. Ancak benzer yöntemlerle değerlendirilmiş çalışmalardan biri olan Heijl ve ark.'nın çalışmasında (146) kemik

içi periodontal defektlere periodontal flep operasyonu sırasında M.M.T. uygulanmasından 3 yıl sonra %66 oranında radyografik kemik dolumu elde edildiği bildirilmiştir. Heden ve ark. (142) benzer şekilde kemik içi periodontal defektlere periodontal flep operasyonu ile M.M.T. uygulamışlar ve %69 oranında radyografik kemik dolumu tespit etmişlerdir. Heden ve ark.'nın (141) yapmış oldukları bir başka benzer çalışmada % 70 oranında kemik dolumu elde edilmiştir. Crea ve ark. (75) derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi periodontal defektlere M.M.T. uygulanmasından 1 yıl sonra %50 oranında radyografik kemik dolumu elde edildiğini bildirmişlerdir. Minabe ve ark. (230) rastgele 2 gruba ayırdıkları başlangıç S.D. ≥ 4 mm olan kemik içi periodontal defektlere M.M.T. uygulamışlardır. Bir yıl sonra yapılan değerlendirmede %40 oranında radyografik kemik dolumu elde edildiği rapor edilmiştir. Froum ve ark. (104) kemik içi periodontal defektlere yalnızca periodontal flep operasyonu ve flep operasyonuna ek olarak M.M.T. uygulamışlardır. Kemik içi defekt derinliği sırasıyla 4.29 ± 0.93 mm ve 5.63 ± 1.24 mm olan defektlerde bir yıl sonra sırasıyla %48 ve %83,2 oranında radyografik kemik dolumu tespit etmişlerdir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark tespit etmişlerdir ($p < 0.0001$). Guida ve ark. (125) rastgele iki gruba ayırdıkları kemik içi periodontal defektlere M.M.T ve M.M.T+O.K.G. kombinasyonu uygulamışlardır. Kemik içi defekt derinliği sırasıyla 6.5 ± 2.9 mm ve 6.5 ± 1.8 mm olan kemik içi defektlerde 6 ay sonra sırasıyla %64 ve %68 oranında radyografik kemik dolumu tespit etmişlerdir ve gruplar arasında radyografik kemik dolumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. uygulanan gruplarda başlangıç kemik içi defekt derinliği sırasıyla 4.72 ± 0.16 mm ve 4.40 ± 0.19 mm olarak tespit edildi ve 6 ay sonra yapılan değerlendirmede radyografik kemik dolumu M.M.T. grubunda 64.39 ± 17.93 oranında, M.M.T.+O.K.G. grubunda 60.96 ± 25.59 tespit edildi. Elde edilen radyografik kemik dolumu açısından M.M.T. uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda M.M.T. uygulanan gruplarda tespit edilen radyografik kemik dolumları literatürdeki diğer çalışmalarla (125, 141, 142, 146) benzer özelliktedir. Literatürdeki diğer çalışmalara (75, 104, 230) kıyasla elde edilen farklı kemik dolum değerlerinin başlangıç defekt derinliği ve defekt duvar sayısına bağlı olarak değişiklik gösterdiği düşünülebilir.

Literatürde periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T kullanımının sadece flep operasyonu uygulaması ile kıyaslandığı çalışmalarda sadece flep operasyonu uygulaması sonrasında elde edilen kemik dolumunun M.M.T. kullanılan gruplarda elde edilen kemik dolumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük tespit edildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (43, 92, 99-101, 146, 196, 352, 381, 426, 429). Bu çalışmalarda sadece flep uygulanan gruplarda elde edilen kemik kazancı 0 mm-1.86 mm arasında değişmektedir. Literatürde kemik içi periodontal defektlere sadece flep operasyonu ve flep operasyonuna ek olarak M.M.T uygulanan çok az sayıda çalışmada sadece flep operasyonu uygulaması sonrasında daha fazla kemik dolumu elde edildiği gösterilmiştir (73, 308). Bu sonuçların uygulanan cerrahi teknikteki farklılıklara ve defekte bağlı faktörlere göre değiştiği söylenebilir. Bizim çalışmamızla kıyaslanabilir şekilde radyografik kemik dolumu değerlendirilmiş bir çalışmada başlangıç derinliği 4.29 ± 0.93 mm olan kemik içi periodontal defekt bölgesine sadece flep operasyonu uygulanmasından bir yıl sonra %48 oranında kemik dolumu tespit edilmiştir (101). Bizim çalışmamızda başlangıç kemik içi defekt derinliği 4.60 mm olan kontrol grubunda 6 ay sonra %35 oranında radyografik kemik dolumu elde edilmiştir. Çalışmamızda daha düşük radyografik kemik dolumu tespit edilmiş olması defekt duvar sayısındaki farklılıklara, cerraha ve hastaya bağlı faktörlere göre değiştiği düşünülebilir.

D.O.S. dişeti oluşu veya periodontal cep içinde biriken bir hücre dışı sıvıdır (116). D.O.S. içeriği, iltihap ürünleri ve mediyatörleri, konak kaynaklı enzimler, doku yıkım ürünleri ve doku yapım ürünlerinden oluşur, bu nedenle D.O.S.'nın hacimsel değişimi ve içeriği, toplandığı periodontal bölgedeki dokuların sağlık durumları ile hastalık ve iyileşme sürecindeki değişiklikleri dinamik olarak yansıtır (392). Kağıt şeritlerle toplanan D.O.S. örnekleri içindeki moleküllerin tespiti için ELISA veya *radio-immunoassay* gibi laboratuvar yöntemlerinden yararlanılmaktadır (86). Daha hassas sonuçların elde edilebilmesi, kullanım kolaylığı, sonuçlara hızlı ulaşabilme, toplanan örneklerde birden çok moleküle bakılabilir olması bu yöntemlerin avantajları arasında yer alır (186, 188). Bu çalışmada operasyondan hemen önce ve operasyondan 7, 14, 30, 90 ve 180 gün sonra defekt bölgelerinden D.O.S. örnekleri elde edildi. D.O.S. toplama süresi, işlem sırasında dişetinde irritasyona neden olmamak ve böylece serum sıvısının D.O.S.'na karışarak hacminin

artmasını ve içeriğinin değişmesini önlemek amacıyla 30 saniye olarak belirlendi (186, 188). Toplanan D.O.S. örneklerinde hacimsel değişimin tespit edilmesinin yanı sıra rejeneratif tedavi sonrası iyileşmenin biyokimyasal açıdan değerlendirilmesinde D.O.S. T.G.F.- β 1 seviyesi ve A.L.P. enzim aktivitesi ELISA yöntemiyle araştırıldı.

Kağıt şeritle toplanan D.O.S.'nın hacminin tespitinde geçmişte tartma yöntemi veya kağıt şeritin ıslak bölgesinin gözle, bir cetvel yardımı ile veya derecelendirilmiş mikroskop yardımı ile hesaplanması gibi yöntemler kullanılmaktaydı (123). Günümüzde kağıt şeritle toplanan D.O.S. hacmi Periotron adı verilen bir aletle ölçülmektedir (186). Bu elektronik alet, iki metal ağız arasına yerleştirilen D.O.S. emdirilmiş kağıt şerit boyunca elektrik akımının iletilmesini ölçer ve bu ölçüm özel bir formül ile D.O.S. hacmi değerine dönüştürülür. Çalışmada D.O.S. hacmi Periotron 8000[®] cihazı kullanılarak belirlendi.

Biyolojik sıvılarda mevcut olan herhangi bir molekülün seviyesi, konsantrasyon birimi kullanılarak ifade edilir. Lamster ve ark.'nın (193, 194) D.O.S. metodolojisi ile ilgili öncü çalışmalarında, konsantrasyonun yanında molekülün sıvı içindeki toplam miktarının esas alınması ve sıvının toplama süresinin standardize edilmesi gerekliliğinden bahsedilmiştir. D.O.S. hacimlerinin genellikle çok düşük miktarlarda μ L cinsinden toplanabilir olması nedeniyle konsantrasyon değerlerinde doğabilecek minimal hataların önüne geçebilmek amacıyla birçok araştırmacı toplanan D.O.S. seviyelerini konsantrasyon değil de toplam miktarda vermeyi tercih etmişlerdir (1, 258). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda incelenen moleküllerin hem konsantrasyon hem de toplam miktar cinsinden ifade edilmesi gündeme gelmiştir (161, 188-190) İncelenen molekülün konsantrasyon değeri deney sonucunda saptanırken toplam miktar değeri toplanan D.O.S. hacmi ile doğrudan ilişkilidir. Günümüzde varılan nokta, bulguların hem konsantrasyon hem de toplam miktar olarak verilmesi ve D.O.S. hacmi bilgilerinin de yer alması yönündedir (186, 188, 189). Bu nedenle çalışmamızda D.O.S. hacim bilgileri verildi ve D.O.S. T.G.F.- β 1 değeri hem konsantrasyon hem de toplam miktar olarak ifade edildi.

Çalışmamızda sırasıyla kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. grubundaki başlangıç $1.03 \pm 0.59 \mu$ L, $0.87 \pm 0.52 \mu$ L, $1.01 \pm 0.74 \mu$ L D.O.S. hacim değerlerinin tüm gruplarda operasyondan 7 gün sonra en yüksek değerine ulaştığı ve takip eden ölçüm dönemlerinde kademeli olarak düşerek 180. günde başlangıca kıyasla hemen hemen

yarıya indiği görüldü. Literatürde, flep operasyonu+M.M.T. uygulanıp D.O.S. hacmini değerlendirildiği tek bir çalışmaya (258) rastlanırken M.M.T.+O.K.G. kullanılan ve D.O.S. toplanan hiçbir araştırma mevcut değildir. Okuda ve ark.'nın (258) çalışmasında, periodontal flep operasyonu ile flep operasyonu+M.M.T. kullanımı sonrasındaki 3 aylık iyileşme dönemi klinik ve D.O.S. açısından değerlendirilmiştir. Operasyondan sonraki ilk ölçüm dönemi olan 2. haftada her iki grupta da görülen D.O.S. hacmindeki belirgin artış, ilave M.M.T. uygulanan grupta operasyon öncesi başlangıç değerlerine daha hızlı dönmüştür. Periodontal cerrahi sonrası iyileşme dönemiyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda, mmt kullanılmamakla birlikte Periodontal flep operasyonu ve Y.D.R.'nun kullanıldığı rejeneratif periodontal tedaviyi takiben D.O.S. hacminin ilk 2 haftada artış gösterdiği bildirilmiştir (188, 258, 416). Çalışmamızın bulgularıyla da örtüşen bu artış, periodontal cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin erken enflamatuvar basamağında gerçekleşen kan damarlarındaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak damar içi sıvının damar dışına çıkmasıyla açıklanmaktadır (87, 88).

T.G.F.- β ana kaynağı trombositler olan ve bir çok hücre tipi tarafından sentezlenebilen disüfid bağlı 2 aminoasit zincirine sahip polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür (283). Tüm hücre tiplerinin proliferasyonunu düzenlemekte, hücreler arası matriks sentezini, tip I-III kollajen ve fibronektin biyosentezini arttırmakta ve matriks depozisyonunu indüklemektedir (283). T.G.F.- β 1 iyileşen deri yaralarındaki sıvılarda (260), deri yanıklarında (261), kolorektal cerrahiden sonra (407) ve akut akciğer yaralanması sonrası yapılan bronkoalveolar lavaj sıvılarında (181) tespit edilmiştir. Siklosporin A'ya bağlı büyümüş dişeti bölgelerinden ve ortodontik diş hareketi uygulanan bölgelerden toplanan D.O.S.'nda T.G.F.- β 1 saptanmıştır (40, 391) ve periodontal cerrahiye takiben T.G.F.- β 1'in D.O.S.'ndaki artışının periodontal tamir ve rejenerasyonun izlenmesinde bir *marker* olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (188). Nitekim Parkar ve ark.'nın (269) immunohistokimyasal çalışmasında periodontal rejenerasyon gösteren yara bölgesindeki hücrelerde T.G.F.- β reseptörlerinde artış gösterilmiştir.

Bu çalışmada operasyondan hemen önce, operasyondan 7, 14, 30, 90 ve 180 gün sonra D.O.S. T.G.F.- β 1 seviyeleri değerlendirildi. Sırasıyla kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. grubundaki başlangıç 1.15 ± 0.51 ng/mL, 4.49 ± 4.38 ng/mL ve

4.39±3.57 ng/mL olan D.O.S. T.G.F.-β1 konsantrasyonunun operasyondan sonraki 7. günde artış gösterdiği takip eden ölçüm dönemlerinde azalarak 180. günde başlangıç değerlerine yakın seviyelere ulaştığı gözlemlendi. Grupların D.O.S. T.G.F.-β1 toplam miktar değerlerinin de benzer bir seyir izlediği görüldü. D.O.S. T.G.F.-β1 seviyeleri 3 grup arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Literatürde M.M.T. kullanımı sonrasında D.O.S. T.G.F.-β1 seviyesinin değerlendirildiği tek çalışma mevcuttur (302). Ribeiro ve ark.'nın (302) yaptıkları randomize kontrollü bu çalışmada, kemik içi defektlerde minimal invaziv cerrahi teknikle M.M.T. uygulamasının D.O.S. T.G.F.-β1 seviyesi üzerine olan etkileri başlangıç, 15. gün ve 3. ayda incelenmiştir. Çalışmanın bulguları, T.G.F.-β1 seviyesinin ilk 15 günde artış gösterdiğini, 3. ayda ise başlangıç seviyelerine geri döndüğünü göstermiştir. M.M.T. uygulanan test grubuyla sadece flep operasyonu yapılan kontrol grubu arasında D.O.S. T.G.F.-β1 seviyesi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte bizim çalışmamızda da 3 grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Oysa yapılan *in vitro* çalışmalarda, hücre kültürü ortamına eklenen M.M.T.'nin dişeti ve periodontal ligament fibroblastlarından salınan T.G.F.-β1 seviyesini arttırdığı rapor edilmiştir (397). Ayrıca, M.M.T.'nin periodontal ligament fibroblastlarından ve osteoblastlardan T.G.F.-β1 salınımını stimüle ettiği bildirilmiştir (76, 212, 246, 257, 266). Bu bulgular ile birlikte M.M.T.'nin içeriğinde T.G.F.-β1 varlığının tespit edilmiş olması, M.M.T. uygulanan periodontal bölgelerde T.G.F.-β1 seviyesinde artış beklentisini doğurmaktadır (161, 167, 169, 239, 368, 371, 401). Ancak Ribeiro ve ark. (302) ile çalışmamızın sonuçları *in vitro* araştırmaların sonuçlarını desteklememektedir. Her ne kadar *in vitro* şartlar *in vivo* ortamı tam olarak taklit edip yansıtmasa da, bu farklı bulguların açıklanması için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda D.O.S.'nda incelediğimiz bir diğer biyokimyasal *marker* olan A.L.P., karaciğer, kemik, böbrek, bağırsak, dalak ve plasentadan kaynaklanan alkalen pH'da fosfat enzimlerinin hidrolizini katalizleyen protein yapıda bir enzim grubudur ve kemik yapımının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (157).

M.M.T.'nin *in vitro* koşullarda dişeti fibroblastları, periodontal ligament fibroblastları, primer osteoblastlar, diş folikülü hücreleri gibi bir çok hücrenin A.L.P.

aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (132, 139, 159, 419). Ayrıca Y.D.R. uygulanmış periodontal yara bölgelerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan incelemelerde A.L.P. aktivitesinde artış tespit edilmiştir (187, 199, 367).

Bu çalışmada operasyondan hemen önce, operasyondan 7, 14, 30, 90 ve 180 gün sonra D.O.S. A.L.P. aktivitesi değerlendirildi. Sırasıyla kontrol, M.M.T. ve M.M.T.+O.K.G. grubundaki başlangıç 3.93 ± 4.57 U/mL, 4.94 ± 4.15 U/mL ve 4.10 ± 4.35 U/mL olan D.O.S. A.L.P. aktivitesi operasyondan sonraki 7. günde başlangıç seviyesinin 2 katına yakın değerlere artış gösterdiği takip eden ölçüm dönemlerinde bu seviyenin 180. güne değin korunduğu gözlemlendi.

Literatürde periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T.'nin uygulandığı ve D.O.S.'nda A.L.P. aktivitesinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bulguları, M.M.T.'nin *in vitro* koşullarda periodonsiyum hücrelerinin A.L.P. aktivitesi üzerine arttırıcı etkilerinin ortaya konulduğu çalışmaların (132, 139, 159, 419) bulguları ve Y.D.R. sonrası A.L.P. aktivitesindeki artışın ortaya konulduğu çalışmaların (187, 199, 367) bulgularıyla benzerlik gösterdiği düşünülebilir. Ancak daha kesin sonuçların ortaya konulabilmesi için periodontal flep operasyonuna ek olarak M.M.T. uygulamasının gerçekleştirildiği ve D.O.S.'nda A.L.P. aktivitesinin araştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, kemik içi defektlerin tedavisinde M.M.T.+O.K.G. kombinasyonunun klinik, radyografik ve biyokimyasal etkilerinin araştırıldığı ve sadece M.M.T. ile sadece flep operasyonu uygulamalarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bu rastgele, kontrollü, paralel dizayn çalışmada, her üç tedavi yaklaşımıyla anlamlı klinik ve radyografik iyileşmeler elde edildi. M.M.T.+O.K.G. ve M.M.T. gruplarının G.İ., S.K., ataşman kazancı, dişeti çekilmesi, mobilite ve radyografik dolum verilerinin kontrol grubuna kıyasla üstün olduğu saptandı. Bununla birlikte M.M.T.+O.K.G. ile M.M.T. grupları arasında ölçülen hiçbir klinik ve radyografik parametrede fark bulunmadı. İyileşen defekt bölgelerinden elde edilen D.O.S. hacmi tüm gruplarda iyileşmenin erken döneminde artış gösterirken gruplar arasında fark görülmedi. Çalışmanın 6 aylık süresi boyunca toplam 6 ölçüm döneminde elde edilen D.O.S. örneklerinde ilk defa araştırılan T.G.F.- β 1 ve A.L.P. seviyelerinin rejeneratif iyileşmenin erken döneminde artış gösterdiği ancak M.M.T.

uygulamasının ilave bir etkisinin olmadığı görüldü. *In vitro* çalışma sonuçlarıyla çelişen bu bulgunun aydınlatılması ve periodontal rejeneratif iyileşmenin moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla daha geniş örneklem sayısını içeren klinik ve biyokimyasal araştırmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Adonogianaki E, Mooney J, Kinane DF. (1996). Detection of stable and active periodontitis sites by clinical assessment and gingival crevicular acute-phase protein levels. *J Periodontal Res*, 31(2):135-143.
2. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol*, 70(1):13-29.
3. Alger FA, Solt CW, Vuddhakanok S, Miles K. (1990). The histologic evaluation of new attachment in periodontally diseased human roots treated with tetracycline-hydrochloride and fibronectin. *J Periodontol*, 61(7):447-455.
4. Armitage GC, Jeffcoat MK, Chadwick DE, Taggart EJ, Jr., Numabe Y, Landis JR, Weaver SL, Sharp TJ. (1994). Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *J Periodontol*, 65(2):120-128.
5. Arweiler NB, Auschill TM, Donos N, Sculean A. (2002). Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. *Clin Oral Investig*, 6(4):205-209.
6. Aspriello SD, Ferrante L, Rubini C, Piemontese M. (2011). Comparative study of DFDBA in combination with enamel matrix derivative versus DFDBA alone for treatment of periodontal intrabony defects at 12 months post-surgery. *Clin Oral Investig*, 15(2):225-232.
7. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. (1981). Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8(1):57-72.
8. Baelum V, Fejerskov O, Karring T. (1986). Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontal Res*, 21(3):221-232.
9. Baelum V, Fejerskov O, Manji F. (1988). Periodontal diseases in adult Kenyans. *J Clin Periodontol*, 15(7):445-452.
10. Baker DL, Stanley Pavlow SA, Wikesjo UM. (2005). Fibrin clot adhesion to dentin conditioned with protein constructs: an in vitro proof-of-principle study. *J Clin Periodontol*, 32(6):561-566.

11. Barnett ML. (2006). The oral-systemic disease connection. An update for the practicing dentist. *J Am Dent Assoc*, 137:5-6.
12. Barrington EP. (1981). An overview of periodontal surgical procedures. *J Periodontol*, 52(9):518-528.
13. Barrington EP, Nevins M. (1990). Diagnosing periodontal diseases. *J Am Dent Assoc*, 121(4):460-464.
14. Bartold M, Narayanan AS. (1998). Biology of the Periodontal Connective Tissues. 1st ed, Quintessence Publishing Co Ltd, USA.
15. Bauer TW, Togawa D. (2003). Bone graft substitutes: towards a more perfect union. *Orthopedics*, 26(9):925-926.
16. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. (1993). Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res*, 8(Suppl 2):S565-S572.
17. Beck JD, Arbes SJ. (2006). Epidemiology of Gingival and Periodontal Diseases. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG, Takei HH, Klockkevold PR, Carranza FA, ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, p.110-132.
18. Becker W, Becker BE. (1999). Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol 2000*, 19:104-114.
19. Becker W, Becker BE, Berg L, Samsam C. (1986). Clinical and volumetric analysis of three-wall intrabony defects following open flap debridement. *J Periodontol*, 57(5):277-285.
20. Becker W, Becker BE, Caffesse R, Kerry G, Ochsenbein C, Morrison E, Prichard J. (2001). A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified Widman procedures: results after 5 years. *J Periodontol*, 72(12):1675-1684.
21. Bellahcene A, Bonjean K, Fohr B, Fedarko NS, Robey FA, Young MF, Fisher LW, Castronovo V. (2000). Bone sialoprotein mediates human endothelial cell attachment and migration and promotes angiogenesis. *Circ Res*, 86(8):885-891.
22. Bhatavadekar NB, Paquette DW. (2008). Long-term follow-up and tomographic assessment of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative. *J Periodontol*, 79(9):1802-1808.

23. Blomlof J, Blomlof L, Lindskog S. (1997). Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis-affected root surfaces. *J Clin Periodontol*, 24(8):534-537.
24. Blomlof J, Blomlof L, Lindskog S. (1997). Ultrasonic subgingival root planing and EDTA etching in a one-step procedure. *Swed Dent J*, 21(6):213-219.
25. Blomlof JP, Blomlof LB, Lindskog SF. (1996). Smear removal and collagen exposure after non-surgical root planing followed by etching with an EDTA gel preparation. *J Periodontol*, 67(9):841-845.
26. Blomlof L, Bergman E, Forsgardh A, Foss L, Larsson A, Sjoberg B, Uhlander L, Jonsson B, Blomlof J, Lindskog S. (2000). A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel. I. Nonsurgical periodontal treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(6):560-565.
27. Blomlof L, Jonsson B, Blomlof J, Lindskog S. (2000). A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel. II. Surgical periodontal treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(6):566-573.
28. Boabaid F, Gibson CW, Kuehl MA, Berry JE, Snead ML, Nociti FH, Jr., Katchburian E, Somerman MJ. (2004). Leucine-rich amelogenin peptide: a candidate signaling molecule during cementogenesis. *J Periodontol*, 75(8):1126-1136.
29. Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. (1998). Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 33(8):491-499.
30. Bosshardt DD. (2005). Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *J Dent Res*, 84(5):390-406.
31. Bosshardt DD, Sculean A, Donos N, Lang NP. (2006). Pattern of mineralization after regenerative periodontal therapy with enamel matrix proteins. *Eur J Oral Sci*, 114(Suppl 1):S225-S231.
32. Bosshardt DD, Sculean A, Windisch P, Pjetursson BE, Lang NP. (2005). Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodontal Res*, 40(2):158-167.

33. Bowen JA, Mellonig JT, Gray JL, Towle HT. (1989). Comparison of decalcified freeze-dried bone allograft and porous particulate hydroxyapatite in human periodontal osseous defects. *J Periodontol*, 60(12):647-654.
34. Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH, Andreacchio D, Carnes DL, Dean DD, Cochran DL, Schwartz Z. (2000). Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol*, 71(8):1278-1286.
35. Börekçi T. (2010). Generalize Agresif Periodontitisli Hastalarda Başlangıç Periodontal Tedavi ve Fotodinamik Terapi Uygulamasının Klinik ve Mikrobiyolojik İncelenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. Leyla Kuru).
36. Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Soderholm G, Norderyd O, Andersson B, Rickardsson B, Hallstrom H, Kullendorff B, Skold Bell H. (2001). Comparison of ready-to-use EMDOGAIN-gel and EMDOGAIN in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28(10):923-929.
37. Broadley KN, Aquino AM, Woodward SC, Buckley-Sturrock A, Sato Y, Rifkin DB, Davidson JM. (1989). Monospecific antibodies implicate basic fibroblast growth factor in normal wound repair. *Lab Invest*, 61(5):571-575.
38. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. (1995). Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol*, 40(1):1-14.
39. Brunsvold MA, Mellonig JT. (1993). Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1(1):80-91.
40. Buduneli N, Kutukculer N, Aksu G, Atilla G. (2001). Evaluation of transforming growth factor-beta 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol*, 72(4):526-531.
41. Caffesse RG, Nasjleti CE, Anderson GB, Lopatin DE, Smith BA, Morrison EC. (1991). Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J Periodontol*, 62(1):21-29.

42. Caffesse RG, Quinones CR. (1993). Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 1:69-79.
43. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB, Madzarevic M. (2001). The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*, 28(11):1016-1022.
44. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, Nevins M. (1998). Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 18(4):321-331.
45. Canalis E, Pash J, Gabbitas B, Rydziel S, Varghese S. (1993). Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology*, 133(1):33-38.
46. Cardaropoli G, Leonhardt AS. (2002). Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. *J Periodontol*, 73(5):501-504.
47. Carnio J, Camargo PM, Kenney EB, Schenk RK. (2002). Histological evaluation of 4 cases of root coverage following a connective tissue graft combined with an enamel matrix derivative preparation. *J Periodontol*, 73(12):1534-1543.
48. Carraro JJ, Sznajder N, Alonso CA. (1976). Intraoral cancellous bone autografts in the treatment of infrabony pockets. *J Clin Periodontol*, 3(2):104-109.
49. Caton J, Nyman S. (1981). Histometric evaluation of periodontal surgery. III. The effect of bone resection on the connective tissue attachment level. *J Periodontol*, 52(8):405-409.
50. Caton J, Nyman S, Zander H. (1980). Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol*, 7(3):224-231.
51. Caton J, Proye M, Polson A. (1982). Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. *J Periodontol*, 53(7):420-424.
52. Caton JG. (1997). Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2(1):215-222.

53. Caton JG, Greenstein G. (1993). Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1:9-15.
54. Cattaneo V, Rota C, Silvestri M, Piacentini C, Forlino A, Gallanti A, Rasperini G, Cetta G. (2003). Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *J Periodontal Res*, 38(6):568-574.
55. Centrella M, McCarthy TL, Kusmik WF, Canalis E. (1991). Relative binding and biochemical effects of heterodimeric and homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *J Cell Physiol*, 147(3):420-426.
56. Chambrone D, Pasin IM, Conde MC, Panutti C, Carneiro S, Lima LA. (2007). Effect of enamel matrix proteins on the treatment of intrabony defects: a split-mouth randomized controlled trial study. *Braz Oral Res*, 21(3):241-246.
57. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 31:167-180.
58. Chang WC, Ning CC, Lin MT, Huang JD. (1992). Epidermal growth factor enhances a microsomal 12-lipoxygenase activity in A431 cells. *J Biol Chem*, 267(6):3657-3666.
59. Chano L, Tenenbaum HC, Lekic PC, Sodek J, McCulloch CA. (2003). Emdogain regulation of cellular differentiation in wounded rat periodontium. *J Periodontal Res*, 38(2):164-174.
60. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. (2010). A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials*, 31(31):7892-7927.
61. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*, 36:35-44.
62. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan EC, Lautar-Lemay C, de Gruchy K. (1987). Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol*, 58(2):115-118.

63. Cochran DL, Jones A, Heijl L, Mellonig JT, Schoolfield J, King GN. (2003). Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol*, 74(9):1269-1281.
64. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, Jones A. (2003). The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol*, 74(7):1043-1055.
65. Cochran DL, Wozney JM. (1999). Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19:40-58.
66. Cortellini P, Nieri M, Prato GP, Tonetti MS. (2008). Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol*, 35(7):605-613.
67. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. (1994). Periodontal regeneration of human infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*, 21(9):606-610.
68. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. (1993). Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*, 64(4):254-260.
69. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. (1995). Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol*, 66(9):797-803.
70. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. (1996). Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol*, 67(3):217-223.
71. Cortellini P, Tonetti MS. (2000). Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000*, 22:104-132.
72. Cortellini P, Tonetti MS. (2007). A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol*, 34(1):87-93.
73. Cortellini P, Tonetti MS. (2011). Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol*, 38(4):365-373.

74. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, Suvan JE, Zucchelli G, Vangsted T, Silvestri M, Rossi R, McClain P, Fonzar A, Dubravec D, Adriaens P. (2001). The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol*, 72(12):1702-1712.
75. Crea A, Dassatti L, Hoffmann O, Zafiropoulos GG, Deli G. (2008). Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: a 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol*, 79(12):2281-2289.
76. Dacy JA, Spears R, Hallmon WW, Kerns DG, Rivera-Hidalgo F, Minevski ZS, Nelson CJ, Opperman LA. (2007). Effects of phosphated titanium and enamel matrix derivatives on osteoblast behavior in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 22(5):701-709.
77. Dahlen G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. (1992). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19(10):802-809.
78. Darveau RP, Tanner A, Page RC. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14:12-32.
79. Davenport DR, Mailhot JM, Wataha JC, Billman MA, Sharawy MM, Shrout MK. (2003). Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol*, 30(2):125-131.
80. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. (2000). The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 11(Suppl 6):S2-S17.
81. Demmer RT, Papapanou PN. (2010). Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53:28-44.
82. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. (2006). Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24(4):260-267.
83. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000*, 35:53-74.

84. Dori F, Arweiler N, Gera I, Sculean A. (2005). Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol*, 76(12):2236-2243.
85. Driessens FC, Planell JA, Boltong MG, Khairoun I, Ginebra MP. (1998). Osteotransductive bone cements. *Proc Inst Mech Eng H*, 212(6):427-435.
86. Ebersole JL. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*, 31:135-166.
87. Egelberg J. (1966). The blood vessels of the dento-gingival junction. *J Periodontal Res*, 1(3):163-179.
88. Egelberg J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. 1. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodontal Res*, 1(3):180-191.
89. Egelberg J. (1987). Regeneration and Repair of Periodontal Tissues. *J Periodontal Res*, 22(3):233-242.
90. Ericsson I, Lindhe J. (1982). Effect of longstanding jiggling on experimental marginal periodontitis in the beagle dog. *J Clin Periodontol*, 9(6):497-503.
91. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. (2009). Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 4):CD003875.
92. Fickl S, Thalmair T, Kebschull M, Bohm S, Wachtel H. (2009). Microsurgical access flap in conjunction with enamel matrix derivative for the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 36(9):784-790.
93. Filippi A, Pohl Y, von Arx T. (2001). Treatment of replacement resorption with Emdogain--preliminary results after 10 months. *Dent Traumatol*, 17(3):134-138.
94. Filippi A, Pohl Y, von Arx T. (2002). Treatment of replacement resorption with Emdogain--a prospective clinical study. *Dent Traumatol*, 18(3):138-143.
95. Flemmig TF. (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4(1):32-38.

96. Fleszar TJ, Knowles JW, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Ramfjord SP. (1980). Tooth mobility and periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 7(6):495-505.
97. Folkman J, Szabo S, Stovroff M, McNeil P, Li W, Shing Y. (1991). Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann Surg*, 214(4):414-425; discussion 426-417.
98. Fong CD, Slaby I, Hammarstrom L. (1996). Amelin: an enamel-related protein, transcribed in the cells of epithelial root sheath. *J Bone Miner Res*, 11(7):892-898.
99. Francetti L, Del Fabbro M, Basso M, Testori T, Weinstein R. (2004). Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol*, 31(1):52-59.
100. Francetti L, Trombelli L, Lombardo G, Guida L, Cafiero C, Roccuzzo M, Carusi G, Del Fabbro M. (2005). Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a 24-month multicenter study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25(5):461-473.
101. Froum S, Lemler J, Horowitz R, Davidson B. (2001). The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects: a clinical decision tree based on biologic principles of regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21(5):437-449.
102. Froum S, Weinberg M, Novak J, Mailhot J, Mellonig J, Van Dyke T, McClain P, Papapanou PN, Childers G, Ciancio S, Blieden T, Polson A, Greenstein G, Yukna R, Wallace ML, Patters M, Wagener C. (2004). A multicenter study evaluating the sensitization potential of enamel matrix derivative after treatment of two infrabony defects. *J Periodontol*, 75(7):1001-1008.
103. Froum SJ, Ortiz M, Witkin RT, Thaler R, Scopp IW, Stahl SS. (1976). Osseous autografts. III. Comparison of osseous coagulum-bone blend implants with open curetage. *J Periodontol*, 47(5):287-294.
104. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. (2001). A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry study. *J Periodontol*, 72(1):25-34.

105. Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H. (2004). Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int*, 28(4):281-286.
106. Gao H, Hollyfield JG. (1996). Basic fibroblast growth factor: increased gene expression in inherited and light-induced photoreceptor degeneration. *Exp Eye Res*, 62(2):181-189.
107. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000*, 25:21-36.
108. Garrett JS, Crigger M, Egelberg J. (1978). Effects of citric acid on diseased root surfaces. *J Periodontal Res*, 13(2):155-163.
109. Garrett S. (1996). Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*, 1(1):621-666.
110. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, Hammarstrom L. (1997). Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol*, 24(9):678-684.
111. Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. (1997). In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 24(9):685-692.
112. Giannobile WV. (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19(Suppl 1):S23-S37.
113. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'Andrea M, Lynch SE. (1996). Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Res*, 31(5):301-312.
114. Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. (2006). Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. *J Periodontol*, 77(4):707-713.
115. Glossary of Periodontal Terms. (2001). 4th ed, American Academy of Periodontology, Chicago.
116. Goodson JM. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, 31:43-54.

117. Gottlow J. (1993). Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64(Suppl 11):S1157-S1165.
118. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. (1984). New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 11(8):494-503.
119. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. (1986). New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol*, 13(6):604-616.
120. Graves DT, Kang YM, Kose KN. (1994). Growth factors in periodontal regeneration. *Compend Suppl*, 18:672-677.
121. Greenstein G. (1990). Advances in periodontal disease diagnosis. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 10(5):350-375.
122. Griffiths GS, Curtis MA, Wilton JM. (1988). Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 23(1):33-38.
123. Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol*, 19(7):464-470.
124. Grusovin MG, Esposito M. (2009). The efficacy of enamel matrix derivative (Emdogain) for the treatment of deep infrabony periodontal defects: a placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*, 2(1):43-54.
125. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. (2007). Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol*, 78(2):231-238.
126. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. (2004). Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 75(10):1309-1318.

127. Gurkan A, Cinarcik S, Huseyinov A. (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta levels in severe, generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32(3):244-253.
128. Gurpinar A, Onur MA, Cehreli ZC, Tasman F. (2003). Effect of enamel matrix derivative on mouse fibroblasts and marrow stromal osteoblasts. *J Biomater Appl*, 18(1):25-33.
129. Haase HR, Bartold PM. (2001). Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol*, 72(3):341-348.
130. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 24(5):324-334.
131. Hageaars S, Louwerse PH, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. (2004). Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J Clin Periodontol*, 31(10):850-856.
132. Hagewald S, Pischon N, Jawor P, Bernimoulin JP, Zimmermann B. (2004). Effects of enamel matrix derivative on proliferation and differentiation of primary osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98(2):243-249.
133. Hamamoto Y, Kawasaki N, Jarnbring F, Hammarstrom L. (2002). Effects and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. *Dent Traumatol*, 18(1):12-23.
134. Hammarstrom L. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*, 24(9):658-668.
135. Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S. (1997). Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24(9):669-677.
136. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. (1995). Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol*, 66(6):495-505.

137. Harrel SK, Wilson TG, Jr., Nunn ME. (2010). Prospective assessment of the use of enamel matrix derivative with minimally invasive surgery: 6-year results. *J Periodontol*, 81(3):435-441.
138. Hattar S, Asselin A, Greenspan D, Oboeuf M, Berdal A, Sautier JM. (2005). Potential of biomimetic surfaces to promote in vitro osteoblast-like cell differentiation. *Biomaterials*, 26(8):839-848.
139. He J, Jiang J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q. (2004). Direct contact between enamel matrix derivative (EMD) and osteoblasts is not required for EMD-induced cell proliferation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98(3):370-375.
140. Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. (2000). Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*, 71(11):1715-1721.
141. Heden G. (2000). A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(2):127-139.
142. Heden G, Wennstrom J, Lindhe J. (1999). Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26(12):855-860.
143. Heden G, Wennstrom JL. (2006). Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol*, 77(2):295-301.
144. Hegedüs Z. (1923). The rebuilding of the alveolar process by bone transplantatiton. *Dent Cosmos*, 65(736).
145. Heijl L. (1997). Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*, 24(9):693-696.
146. Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. (1997). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24(9):705-714.
147. Hiatt WH, Schallhorn RG. (1973). Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in periodontal lesions. *J Periodontol*, 44(4):194-208.

148. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ. (1978). The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol*, 49(10):495-512.
149. Hoang AM, Klebe RJ, Steffensen B, Ryu OH, Simmer JP, Cochran DL. (2002). Amelogenin is a cell adhesion protein. *J Dent Res*, 81(7):497-500.
150. Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. (2000). In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol*, 71(8):1270-1277.
151. Hoidal MJ, Grimard BA, Mills MP, Schoolfield JD, Mellonig JT, Mealey BL. (2008). Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and without enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 79(12):2273-2280.
152. Hou LT, Kollar EJ, Yaeger JA. (1993). Epithelial cell-fibroblast interactions: modulation of extracellular matrix proteins in cultured oral cells. *J Periodontal Res*, 28(2):102-114.
153. Huang KK, Shen C, Chiang CY, Hsieh YD, Fu E. (2005). Effects of bone morphogenetic protein-6 on periodontal wound healing in a fenestration defect of rats. *J Periodontal Res*, 40(1):1-10.
154. Inaba H, Kawai S, Nakayama K, Okahashi N, Amano A. (2004). Effect of enamel matrix derivative on periodontal ligament cells in vitro is diminished by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 75(6):858-865.
155. Inoue S, Abe Y, Yoshida Y, De Munck J, Sano H, Suzuki K, Lambrechts P, Van Meerbeek B. (2004). Effect of conditioner on bond strength of glass-ionomer adhesive to dentin/enamel with and without smear layer interposition. *Oper Dent*, 29(6):685-692.
156. Isidor F, Karring T, Attstrom R. (1984). The effect of root planing as compared to that of surgical treatment. *J Clin Periodontol*, 11(10):669-681.
157. Jeffcoat MK, Reddy MS. (2000). Advances in measurements of periodontal bone and attachment loss. *Monogr Oral Sci*, 17(56-72).
158. Jepsen S, Topoll H, Rengers H, Heinz B, Teich M, Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervoe-Storm PM. (2008). Clinical outcomes after treatment of intra-

- bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 35(5):420-428.
159. Jiang SY, Shu R, Song ZC, Xie YF. (2011). Effects of enamel matrix proteins on proliferation, differentiation and attachment of human alveolar osteoblasts. *Cell Prolif*, 44(4):372-379.
 160. Johnson RB, Serio FG, Dai X. (1999). Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol*, 70(8):848-852.
 161. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. (1993). A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol*, 64(4):243-253.
 162. Kao RT. (2004). Periodontal Regeneration and Reconstructive Surgery. In: *Periodontics, Medicine, Surgery and Implants*. Eds: LF Rose, BL Mealey, RJ Genco, DW Cohen, 1st ed, Mosby, Missouri, p.572-609.
 163. Kao RT, Murakami S, Beirne OR. (2009). The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry. *Periodontol 2000*, 50:127-153.
 164. Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. (1985). New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. *J Clin Periodontol*, 12(1):51-60.
 165. Karring T, Nyman S, Lindhe J. (1980). Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol*, 7(2):96-105.
 166. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirirat M. (1984). Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*, 11(1):41-52.
 167. Kawase T, Okuda K, Momose M, Kato Y, Yoshie H, Burns DM. (2001). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res*, 36(6):367-376.
 168. Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. (2000). Cytostatic action of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. *J Periodontal Res*, 35(5):291-300.
 169. Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. (2002). Anti-TGF-beta antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21WAF1/cip1 and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodontal Res*, 37(4):255-262.

170. Keila S, Nemcovsky CE, Moses O, Artzi Z, Weinreb M. (2004). In vitro effects of enamel matrix proteins on rat bone marrow cells and gingival fibroblasts. *J Dent Res*, 83(2):134-138.
171. Kemoun P, Laurencin-Dalichieux S, Rue J, Farges JC, Gennero I, Conte-Auriol F, Briand-Mesange F, Gadelorge M, Arzate H, Narayanan AS, Brunel G, Salles JP. (2007). Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res*, 329(2):283-294.
172. Kenney EB, Lekovic V, Elbaz JJ, Kovacvic K, Carranza FA, Jr., Takei HH. (1988). The use of a porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. II. Treatment of Class II furcation lesions in lower molars. *J Periodontol*, 59(2):67-72.
173. Kenney EB, Lekovic V, Han T, Carranza FA, Jr., Dimitrijevic B. (1985). The use of a porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. I. Clinical results after six months. *J Periodontol*, 56(2):82-88.
174. Kilic AR, Efeoglu E, Yilmaz S. (1997). Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxyapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *J Clin Periodontol*, 24(6):372-383.
175. Kinane DE. (2003). Chronic Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Eds: Lindhe J, Karring T, Lang NP, 4th ed, Blackwell Munksgaard Publishing, Oxford, p.209-215.
176. Kinane DF. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 25:8-20.
177. King GN, Cochran DL. (2002). Factors that modulate the effects of bone morphogenetic protein-induced periodontal regeneration: a critical review. *J Periodontol*, 73(8):925-936.
178. Klaus H, Rateitschak EM, Wolf HF, Hassel TM. (1989). Initial Therapy. In: *Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology*. Eds: Rateitschak KH, 2nd ed, Thieme Medical Publishers Inc, New York, p.145-206.
179. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. (1979). Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J Periodontol*, 50(5):225-233.

180. Koike Y, Murakami S, Matsuzaka K, Inoue T. (2005). The effect of Emdogain on ectopic bone formation in tubes of rat demineralized dentin matrix. *J Periodontal Res*, 40(5):385-394.
181. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. (2001). Transient expression of IL-1 β induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 107(12):1529-1536.
182. Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I. (2004). A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol 2000*, 36:166-178.
183. Kuru B, Yilmaz S, Argin K, Noyan U. (2006). Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin Oral Investig*, 10(3):227-234.
184. Kuru B, Yilmaz S, Noyan U. (2007). Treatment of gingival recession using enamel matrix proteins: a case report with 4-year follow-up. *Quintessence Int*, 38(5):e254-262.
185. Kuru L. (1998). Cellular and Molecular Basis of Periodontal Regeneration. Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London, Doktora Tezi, London, (Danışman: Dr. Griffiths GS, Dr. Olsen I).
186. Kuru L. (2003). Dişeti Oluğu Sırasında Son Gelişmeler. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 4(27):31-42.
187. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. (1999). Alkaline phosphatase activity is upregulated in regenerating human periodontal cells. *J Periodontal Res*, 34(2):123-127.
188. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. (2004). Changes in transforming growth factor- β 1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 31(7):527-533.
189. Kuru L, Kirby AC, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. (2005). Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Periodontol*, 76(4):526-533.
190. Kuru L, Yilmaz S, Kuru B, Kose KN, Noyan U. (2004). Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. *Arch Oral Biol*, 49(11):945-950.

191. Laaksonen M, Salo T, Vardar-Sengul S, Atilla G, Saygan BH, Simmer JP, Baylas H, Sorsa T. (2010). Gingival crevicular fluid can degrade Emdogain and inhibit Emdogain-induced proliferation of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*, 45(3):353-360.
192. Lallier TE, Yukna R, St Marie S, Moses R. (2001). The putative collagen binding peptide hastens periodontal ligament cell attachment to bone replacement graft materials. *J Periodontol*, 72(8):990-997.
193. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI. (1985). Development of a biochemical profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *J Periodontol*, 56(Suppl 11):13-21.
194. Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. (1988). A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 15(6):347-352.
195. Leknes KN, Andersen KM, Boe OE, Skavland RJ, Albandar JM. (2009). Enamel matrix derivative versus bioactive ceramic filler in the treatment of intrabony defects: 12-month results. *J Periodontol*, 80(2):219-227.
196. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. (2001). Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 72(5):583-589.
197. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. (2000). A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 71(7):1110-1116.
198. Leung G, Jin L. (2003). A combined approach of enamel matrix derivative gel and autogenous bone grafts in treatment of intrabony periodontal defects. A case report. *Prim Dent Care*, 10(2):41-43.
199. Lima LL, Goncalves PF, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. (2008). Guided tissue regeneration may modulate gene expression in periodontal intrabony defects: a human study. *J Periodontal Res*, 43(4):459-464.

200. Lindhe J, Ericsson I. (1982). The effect of elimination of jiggling forces on periodontally exposed teeth in the dog. *J Periodontol*, 53(9):562-567.
201. Lindhe J, Nyman S, Karring T. (1984). Connective tissue reattachment as related to presence or absence of alveolar bone. *J Clin Periodontol*, 11(1):33-40.
202. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. (1984). Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11(7):448-458.
203. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. (1982). Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol*, 9(2):115-128.
204. Lingen MW. (2001). Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing. *Arch Pathol Lab Med*, 125(1):67-71.
205. Listgarten MA. (1988). The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 15(8):485-487.
206. Loe H, Silness J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, 21(533-551).
207. Lossdorfer S, Sun M, Gotz W, Dard M, Jager A. (2007). Enamel matrix derivative promotes human periodontal ligament cell differentiation and osteoprotegerin production in vitro. *J Dent Res*, 86(10):980-985.
208. Lowenguth RA, Blieden TM. (1993). Periodontal regeneration: root surface demineralization. *Periodontol 2000*, 1:54-68.
209. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. (1991). Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*, 62(11):710-716.
210. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S. (2001). Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 28(2):181-188.
211. M'Curdy D. (1846). Elements of Plane Trigonometry. In: *Euclid's Elements*. Eds: Simson R, Playfair J, 1st ed, Pearl Street, New York, p.113-145.

212. MacNeil RL, Somerman MJ. (1993). Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodontal Res*, 28(6):550-559.
213. MacNeil RL, Somerman MJ. (1999). Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000*, 19:8-20.
214. MacNeil RL, Thomas HF. (1993). Development of the murine periodontium. I. Role of basement membrane in formation of a mineralized tissue on the developing root dentin surface. *J Periodontol*, 64(2):95-102.
215. MacNeil RL, Thomas HF. (1993). Development of the murine periodontium. II. Role of the epithelial root sheath in formation of the periodontal attachment. *J Periodontol*, 64(4):285-291.
216. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, 11(3):193-207.
217. Magnusson P, Hager A, Larsson L. (1995). Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res*, 38(6):955-961.
218. Majzoub Z, Bobbo M, Atiyeh F, Cordioli G. (2005). Two patterns of histologic healing in an intrabony defect following treatment with enamel matrix derivative: a human case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25(3):283-294.
219. Mariotti A. (1993). The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*, 3:39-63.
220. Matsuda N, Horikawa M, Watanabe M, Kitagawa S, Kudo Y, Takata T. (2002). Possible involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in mitogenic response of periodontal ligament cells to enamel matrix derivative. *Eur J Oral Sci*, 110(6):439-444.
221. Matsuura M, Herr Y, Han KY, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. (1995). Immunohistochemical expression of extracellular matrix components of normal and healing periodontal tissues in the beagle dog. *J Periodontol*, 66(7):579-593.
222. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthall G, Bragger U, Attstrom R. (1998). Guided tissue regeneration for the

- treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 25(7):585-595.
223. McCauley LK, Somerman MJ. (1998). Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dent Clin North Am*, 42(2):361-387.
 224. McGuire MK, Cochran DL. (2003). Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol*, 74(8):1126-1135.
 225. Mealey BL. (1999). Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol 2000*, 21:197-209.
 226. Melcher AH. (1976). On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 47(5):256-260.
 227. Mellonig JT. (1999). Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19(1):8-19.
 228. Mellonig JT. (2000). Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(1):19-29.
 229. Miller SC. (1950). Textbook of Periodontia, 3rd ed, Blakiston, Philadelphia, p. 125. (13 nolu kaynaktanf alınmıştır.)
 230. Minabe M, Kodama T, Kogou T, Takeuchi K, Fushimi H, Sugiyama T, Mitarai E. (2002). A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22(6):595-605.
 231. Mizutani S, Tsuboi T, Tazoe M, Koshihara Y, Goto S, Togari A. (2003). Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain on normal human osteoblastic activity. *Oral Dis*, 9(4):210-217.
 232. Mohammed S, Pack AR, Kardos TB. (1998). The effect of transforming growth factor beta one (TGF-beta 1) on wound healing, with or without barrier membranes, in a Class II furcation defect in sheep. *J Periodontal Res*, 33(6):335-344.

233. Moore WR, Graves SE, Bain GI. (2001). Synthetic bone graft substitutes. *ANZ journal of surgery*, 71(6):354-361.
234. Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H. (1999). Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontal Res*, 34(7):425-430.
235. Myeroff C, Archdeacon M. (2011). Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am*, 93(23):2227-2236.
236. Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestol JF, Foster SJ, Thiemermann C, Lilleaasen P, Wang JE, Aasen AO. (2006). Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontal Res*, 41(3):208-213.
237. Nabers CL, O'Leary TJ. (1965). Autogenous Bone Transplants in the Treatment of Osseous Defects. *The Journal of periodontology*, 36(5-14).
238. Nagano T, Iwata T, Ogata Y, Tanabe T, Gomi K, Fukae M, Arai T, Oida S. (2004). Effect of heat treatment on bioactivities of enamel matrix derivatives in human periodontal ligament (HPDL) cells. *J Periodontal Res*, 39(4):249-256.
239. Nagano T, Oida S, Suzuki S, Iwata T, Yamakoshi Y, Ogata Y, Gomi K, Arai T, Fukae M. (2006). Porcine enamel protein fractions contain transforming growth factor-beta1. *J Periodontol*, 77(10):1688-1694.
240. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. (1999). Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*, 19:74-86.
241. Nemcovsky CE, Zahavi S, Moses O, Kebudi E, Artzi Z, Beny L, Weinreb M. (2006). Effect of enamel matrix protein derivative on healing of surgical supra-infrabony periodontal defects in the rat molar: a histomorphometric study. *J Periodontol*, 77(6):996-1002.
242. Nerem RM, Sambanis A. (1995). Tissue engineering: from biology to biological substitutes. *Tissue Eng*, 1(1):3-13.
243. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, Paquette DW, Han TJ, Reddy MS, Lavin PT, Genco RJ, Lynch SE. (2005). Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*, 76(12):2205-2215.

244. Newman MG, McGuire MK. (1995). Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 15(2):116-127.
245. Newman SA, Coscia SA, Jotwani R, Iacono VJ, Cutler CW. (2003). Effects of enamel matrix derivative on *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 74(8):1191-1195.
246. Nokhbehsaim M, Winter J, Rath B, Jager A, Jepsen S, Deschner J. (2011). Effects of enamel matrix derivative on periodontal wound healing in an inflammatory environment in vitro. *J Clin Periodontol*, 38(5):479-490.
247. Nordlund L, Hormia M, Saxen L, Thesleff I. (1991). Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia. *J Periodontal Res*, 26(4):333-338.
248. Novak M. (2002). Classification of Diseases and Conditions Affecting The Periodontium. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, FA Carranza, 10th ed, WB Saunders, Philadelphia, p.100-109.
249. Noyun DB. (2006). Sigara İçen ve İçmeyen Generalize Agresif Periodontitisli Hastalarda Mine Matriks Proteinlerinin Biyoaktif Cam Esaslı ve Sığır Kaynaklı Greft Materyali ile Kombine Kullanımının Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Selçuk Yılmaz).
250. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. (1982). The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*, 9(3):257-265.
251. Nyman S, Karring T, Lindhe J, Planten S. (1980). Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol*, 7(5):394-401.
252. Nyman S, Lindhe J, Karring T. (1981). Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 8(3):249-258.

253. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. (1982). New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9(4):290-296.
254. Ochsenbein C. (1977). Current status of osseous surgery. *J Periodontol*, 48(9):577-586.
255. Offenbacher S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1(1):821-878.
256. Ohyama M, Suzuki N, Yamaguchi Y, Maeno M, Otsuka K, Ito K. (2002). Effect of enamel matrix derivative on the differentiation of C2C12 cells. *J Periodontol*, 73(5):543-550.
257. Okubo K, Kobayashi M, Takiguchi T, Takada T, Ohazama A, Okamatsu Y, Hasegawa K. (2003). Participation of endogenous IGF-I and TGF-beta 1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 38(1):1-9.
258. Okuda K, Miyazaki A, Momose M, Murata M, Nomura T, Kubota T, Wolff LF, Yoshie H. (2001). Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN). *J Periodontal Res*, 36(5):309-316.
259. Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, Wolff LF, Yoshie H. (2000). Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol*, 71(12):1821-1828.
260. Ono I, Gunji H, Zhang JZ, Maruyama K, Kaneko F. (1995). Studies on cytokines related to wound healing in donor site wound fluid. *J Dermatol Sci*, 10(3):241-245.
261. Ono I, Gunji H, Zhang JZ, Maruyama K, Kaneko F. (1995). A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing. *Burns*, 21(5):352-355.
262. Onodera H, Shibukawa Y, Sugito H, Ota M, Yamada S. (2005). Periodontal regeneration in intrabony defects after application of enamel matrix proteins with guided tissue regeneration: an experimental study in dogs. *Biomed Res*, 26(2):69-77.

263. Orsini M, Orsini G, Benlloch D, Aranda JJ, Sanz M. (2008). Long-term clinical results on the use of bone-replacement grafts in the treatment of intrabony periodontal defects. Comparison of the use of autogenous bone graft plus calcium sulfate to autogenous bone graft covered with a bioabsorbable membrane. *J Periodontol*, 79(9):1630-1637.
264. Owen M. (1970). The origin of bone cells. *Int Rev Cytol*, 28(213-238).
265. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, 14(1):216-248.
266. Palioto DB, Coletta RD, Graner E, Joly JC, de Lima AF. (2004). The influence of enamel matrix derivative associated with insulin-like growth factor-I on periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol*, 75(4):498-504.
267. Papapanou PN, Tonetti MS. (2000). Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000*, 22:8-21.
268. Parashis A, Tsiklakis K. (2000). Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 27(9):705-713.
269. Parkar MH, Kuru L, Giouzei M, Olsen I. (2001). Expression of growth-factor receptors in normal and regenerating human periodontal cells. *Arch Oral Biol*, 46(3):275-284.
270. Parkar MH, Tonetti M. (2004). Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays. *J Periodontol*, 75(11):1539-1546.
271. Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GA, Birardi V, Gasparetto B. (2000). Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: 12-month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(6):584-595.
272. Parodi R, Santarelli GA, Gasparetto B. (2004). Treatment of intrabony pockets with Emdogain: results at 36 months. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24(1):57-63.
273. Parrish LC, Miyamoto T, Fong N, Mattson JS, Cerutis DR. (2009). Non-bioabsorbable vs. bioabsorbable membrane: assessment of their clinical

- efficacy in guided tissue regeneration technique. A systematic review. *J Oral Sci*, 51(3):383-400.
274. Perry DA, Scmid MO. (1996). Plaque Control. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Eds: Carranza FA, Newman MG, 8th ed, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, p.496-498.
 275. Pihlstrom BL, Oliphant TH, McHugh RB. (1984). Molar and nonmolar teeth compared over 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol*, 55(9):499-504.
 276. Pischon N, Zimmermann B, Bernimoulin JP, Hagewald S. (2006). Effects of an enamel matrix derivative on human osteoblasts and PDL cells grown in organoid cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(4):551-557.
 277. Pitaru S, McCulloch CA, Narayanan SA. (1994). Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodontal Res*, 29(2):81-94.
 278. Polson AM. (1986). The Root Surface and Regeneration - Present Therapeutic Limitations and Future Biologic Potentials. *J Clin Periodontol*, 13(10):995-999.
 279. Polson AM. (1986). The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J Clin Periodontol*, 13(10):995-999.
 280. Polson AM, Heijl LC. (1978). Osseous repair in infrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 5(1):13-23.
 281. Pontoriero R, Lindhe J. (1995). Guided tissue regeneration in the treatment of degree III furcation defects in maxillary molars. *J Clin Periodontol*, 22(10):810-812.
 282. Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. (1999). The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 26(12):833-840.
 283. Position paper. (1996). The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol*, 67(5):545-553.
 284. Position paper. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*, 70(4):457-470.

285. Proye M, Caton J, Polson A. (1982). Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, 53(5):296-301.
286. Proye MP, Polson AM. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9(6):428-440.
287. Quinones CR, Caffesse RG. (1995). Current status of guided periodontal tissue regeneration. *Periodontol 2000*, 9:55-68.
288. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, 74(8):1459-1467.
289. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, van Steenberghe D. (2006). Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, 33(9):639-647.
290. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. (2001). The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol*, 28(6):499-507.
291. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA, Nissle RR, Stults DL. (1987). 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol*, 14(8):445-452.
292. Rasperini G, Ricci G, Silvestri M. (1999). Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19(6):578-587.
293. Rasperini G, Silvestri M, Ricci G. (2005). Long-term clinical observation of treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): surgical re-entry. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25(2):121-127.
294. Ratka-Kruger P, Neukrantz E, Raetzke P. (2000). Guided tissue regeneration procedure with bioresorbable membranes versus conventional flap surgery in the treatment of infrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 27(2):120-127.

295. Reddy MS. (2005). Radiographic alveolar bone change as an outcome measure for therapies that inhibit bone loss or foster bone gain. *J Int Acad Periodontol*, 7(Suppl 4):S175-S188.
296. Reddy MS, Jeffcoat MK. (1999). Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol* 2000, 19:87-103.
297. Regazzini PF, Novaes AB, Jr., de Oliveira PT, Palioto DB, Taba M, Jr., de Souza SL, Grisi MF. (2004). Comparative study of enamel matrix derivative with or without GTR in the treatment of class II furcation lesions in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24(5):476-487.
298. Register AA. (1973). Bone and cementum induction by dentin, demineralized in situ. *J Periodontol*, 44(1):49-54.
299. Renvert S, Egelberg J. (1981). Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. II. Effect of citric acid conditioning of the root surface. *J Clin Periodontol*, 8(6):459-473.
300. Renvert S, Garrett S, Shallhorn RG, Egelberg J. (1985). Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. III. Effect of osseous grafting and citric acid conditioning. *J Clin Periodontol*, 12(6):441-455.
301. Retzepi M, Donos N. (2010). Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*, 21(6):567-576.
302. Ribeiro FV, Casarin RC, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. (2011). The role of enamel matrix derivative protein in minimally invasive surgery in treating intrabony defects in single-rooted teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontol*, 82(4):522-532.
303. Ripamonti U, Crooks J, Petit JC, Rueger DC. (2001). Periodontal tissue regeneration by combined applications of recombinant human osteogenic protein-1 and bone morphogenetic protein-2. A pilot study in Chacma baboons (*Papio ursinus*). *Eur J Oral Sci*, 109(4):241-248.
304. Ronderos M, Pihlstrom BL, Hodges JS. (2001). Periodontal disease among indigenous people in the Amazon rain forest. *J Clin Periodontol*, 28(11):995-1003.

305. Rosen PS, Marks MH, Reynolds MA. (1996). Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *J Periodontol*, 67(11):1159-1163.
306. Rosen PS, Reynolds MA. (2002). A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol*, 73(8):942-949.
307. Rosenberg E, Rose LF. (1998). Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. *Dent Clin North Am*, 42(3):467-490.
308. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. (2005). Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol*, 76(1):129-133.
309. Rossa C, Jr., Marcantonio E, Jr., Cirelli JA, Marcantonio RA, Spolidorio LC, Fogo JC. (2000). Regeneration of Class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (b-FGF) associated with GTR. A descriptive and histometric study in dogs. *J Periodontol*, 71(5):775-784.
310. Rosso F, Giordano A, Barbarisi M, Barbarisi A. (2004). From cell-ECM interactions to tissue engineering. *J Cell Physiol*, 199(2):174-180.
311. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. (1992). Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontal Res*, 27(4):285-290.
312. Rylander H. (1988). Changing concepts of periodontal treatment: surgical and non-surgical. *Int Dent J*, 38(3):163-169.
313. Sakakura Y, Yajima T, Tsuruga E. (1998). Confocal laser scanning microscopic study [corrected] of tartrate-resistant acid phosphatase-positive cells in the dental follicle during early morphogenesis of mouse embryonic molar teeth. *Arch Oral Biol*, 43(5):353-360.
314. Sakallioğlu U, Acikgoz G, Ayas B, Kirtiloğlu T, Sakallioğlu E. (2004). Healing of periodontal defects treated with enamel matrix proteins and root surface

- conditioning--an experimental study in dogs. *Biomaterials*, 25(10):1831-1840.
315. Sallum EA, Casati MZ, Caffesse RG, Funis LP, Nociti Junior FH, Sallum AW. (2003). Coronally positioned flap with or without enamel matrix protein derivative for the treatment of gingival recessions. *Am J Dent*, 16(5):287-291.
 316. Sallum EA, Pimentel SP, Saldanha JB, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW. (2004). Enamel matrix derivative and guided tissue regeneration in the treatment of dehiscence-type defects: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol*, 75(10):1357-1363.
 317. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, Rasperini G, Merli M, Cortellini P, Suvan JE. (2004). Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol*, 75(5):726-733.
 318. Saygin NE, Tokiyasu Y, Giannobile WV, Somerman MJ. (2000). Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. *J Periodontol*, 71(10):1591-1600.
 319. Schallhorn RG. (1977). Present status of osseous grafting procedures. *J Periodontol*, 48(9):570-576.
 320. Schallhorn RG, McClain PK. (1988). Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 8(4):8-31.
 321. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. (2002). A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 73(4):423-432.
 322. Schjott M, Andreasen JO. (2005). Emdogain does not prevent progressive root resorption after replantation of avulsed teeth: a clinical study. *Dent Traumatol*, 21(1):46-50.
 323. Schliephake H, Scharnweber D, Dard M, Rossler S, Sewing A, Meyer J, Hoogstraat D. (2002). Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 13(3):312-319.

324. Schlueter SR, Carnes DL, Cochran DL. (2007). In vitro effects of enamel matrix derivative on microvascular cells. *J Periodontol*, 78(1):141-151.
325. Schwartz Z, Carnes DL, Jr., Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. (2000). Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol*, 71(8):1287-1296.
326. Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Sculean A, Scherbaum W, Becker J. (2004). Effect of enamel matrix protein derivative on the attachment, proliferation, and viability of human SaOs(2) osteoblasts on titanium implants. *Clin Oral Investig*, 8(3):165-171.
327. Sculean A, Auschill TM, Donos N, Brex M, Arweiler NB. (2001). Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol*, 28(11):1074-1078.
328. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. (2002). Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 73(4):401-408.
329. Sculean A, Berakdar M, Donos N, Auschill TM, Arweiler NB. (2003). The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *Clin Oral Investig*, 7(2):108-112.
330. Sculean A, Berakdar M, Willershausen B, Arweiler NB, Becker J, Schwarz F. (2006). Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol*, 77(7):1167-1172.
331. Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. (2001). The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*, 72(2):190-195.
332. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Donos N. (2000). Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel

- matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20(4):374-381.
333. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. (2002). Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22(3):259-267.
 334. Sculean A, Donos N, Blaes A, Lauermann M, Reich E, Brex M. (1999). Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol*, 70(3):255-262.
 335. Sculean A, Donos N, Brex M, Karring T, Reich E. (2000). Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Investig*, 4(1):50-56.
 336. Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. (2000). Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol*, 27(7):466-472.
 337. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. (2004). Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 31(7):545-549.
 338. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, Karring T. (1999). Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontal Res*, 34(6):310-322.
 339. Sculean A, Junker R, Donos N, Windisch P, Brex M, Dunker N. (2003). Immunohistochemical evaluation of matrix molecules associated with wound healing following treatment with an enamel matrix protein derivative in humans. *Clin Oral Investig*, 7(3):167-174.
 340. Sculean A, Reich E. (1998). Treatment of intrabony defects using Emdogain®. *J Ger Dent*, 53(1):96-104.

341. Sculean A, Reich E, Chiantella GC, Brex M. (1999). Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain): a report of 32 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19(2):157-163.
342. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Arweiler NB, Becker J. (2007). Nine-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: report of 26 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27(3):221-229.
343. Sculean A, Schwarz F, Miliauskaite A, Kiss A, Arweiler N, Becker J, Brex M. (2006). Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol*, 77(11):1879-1886.
344. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brex M, Reich E. (2001). Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 28(5):397-403.
345. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella GC, Gera I, Donos N. (2003). Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23(1):47-55.
346. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Fabi B, Lundgren E, Lyngstadaas PS. (2002). Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Investig*, 6(3):183-187.
347. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. (2005). Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 25(2):139-147.
348. Shapoff CA, Alexander DC, Clark AE. (1997). Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend Contin Educ Dent*, 18(4):352-354, 356, 358 passim.
349. Shimizu E, Nakajima Y, Kato N, Nakayama Y, Saito R, Samoto H, Ogata Y. (2004). Regulation of rat bone sialoprotein gene transcription by enamel matrix derivative. *J Periodontol*, 75(2):260-267.

350. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. (2011). Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 82(1):62-71.
351. Silness J, Loe H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*, 22(121-135).
352. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. (2000). Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol*, 27(8):603-610.
353. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. (2003). Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. *J Clin Periodontol*, 30(5):386-393.
354. Slavkin HC. (1976). Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. Cementogenesis revisited. *J Periodontol*, 47(5):249-255.
355. Slavkin HC. (1988). 1987 Kreshover lecture. Gene regulation in the development of oral tissues. *J Dent Res*, 67(9):1142-1149.
356. Slavkin HC, Bessem C, Fincham AG, Bringas P, Jr., Santos V, Snead ML, Zeichner-David M. (1989). Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins. *Biochim Biophys Acta*, 991(1):12-18.
357. Slavkin HC, Bringas P, Jr., Bessem C, Santos V, Nakamura M, Hsu MY, Snead ML, Zeichner-David M, Fincham AG. (1989). Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J Periodontal Res*, 24(1):28-40.
358. Slots J, Ting M. (2002). Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 28:106-176.
359. Smith BA, Echeverri M, Caffesse RG. (1987). Mucoperiosteal flaps with and without removal of the pocket epithelium. *J Periodontol*, 58(2):78-85.

360. Smith DH, Ammons WF, Jr., Van Belle G. (1980). A longitudinal study of periodontal status comparing osseous recontouring with flap curettage. I. Results after 6 months. *J Periodontol*, 51(7):367-375.
361. Soost F. (1996). [Biocoral--an alternative bone substitute]. *Chirurg*, 67(11):1193-1196.
362. Spahr A, Hammarstrom L. (1999). Response of dental follicular cells to the exposure of denuded enamel matrix in rat molars. *Eur J Oral Sci*, 107(5):360-367.
363. Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. (2002). Effect of the enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*, 29(1):62-72.
364. SPSS Inc. (2006). SPSS for Windows. Release 15.0, Chicago.
365. Stahl SS, Froum SJ. (1987). Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol*, 58(10):689-695.
366. Stahl SS, Froum SJ, Kushner L. (1983). Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations: one year postsurgery. *J Periodontol*, 54(6):325-338.
367. Stucki U, Schmid J, Hammerle CF, Lang NP. (2001). Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 12(2):121-127.
368. Suzuki S, Nagano T, Yamakoshi Y, Gomi K, Arai T, Fukae M, Katagiri T, Oida S. (2005). Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF-beta. *J Dent Res*, 84(6):510-514.
369. Tajima Y, Yokose S, Kashimata M, Hiramatsu M, Minami N, Utsumi N. (1992). Epidermal growth factor expression in junctional epithelium of rat gingiva. *J Periodontal Res*, 27(4):299-300.
370. Takahashi D, Odajima T, Morita M, Kawanami M, Kato H. (2005). Formation and resolution of ankylosis under application of recombinant human bone

- morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) to class III furcation defects in cats. *J Periodontal Res*, 40(4):299-305.
371. Takayama S, Murakami S, Miki Y, Ikezawa K, Tasaka S, Terashima A, Asano T, Okada H. (1997). Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 32(8):667-675.
 372. Takayama T, Suzuki N, Narukawa M, Tokunaga T, Otsuka K, Ito K. (2005). Enamel matrix derivative stimulates core binding factor alpha1/Runt-related transcription factor-2 expression via activation of Smad1 in C2C12 cells. *J Periodontol*, 76(2):244-249.
 373. Takayanagi K, Osawa G, Nakaya H, Cochran DL, Kamoi K, Oates TW. (2006). Effects of enamel matrix derivative on bone-related mRNA expression in human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontol*, 77(5):891-898.
 374. Tatakis DN, Wikesjo UM, Razi SS, Sigurdsson TJ, Lee MB, Nguyen T, Ongpipattanakul B, Hardwick R. (2000). Periodontal repair in dogs: effect of transforming growth factor-beta 1 on alveolar bone and cementum regeneration. *J Clin Periodontol*, 27(9):698-704.
 375. Teles FR, Teles RP, Siegelin Y, Paster B, Haffajee AD, Socransky SS. (2011). RNA-oligonucleotide quantification technique (ROQT) for the enumeration of uncultivated bacterial species in subgingival biofilms. *Mol Oral Microbiol*, 26(2):127-139.
 376. Ten Cate AR. (1997). The development of the periodontium--a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000*, 13:9-19.
 377. Terranova VP, Wikesjo UM. (1987). Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *J Periodontol*, 58(6):371-380.
 378. Thaller SR, Hoyt J, Borjeson K, Dart A, Tesluk H. (1993). Reconstruction of calvarial defects with anorganic bovine bone mineral (Bio-Oss) in a rabbit model. *J Craniofac Surg*, 4(2):79-84.
 379. Thaller SR, Hoyt J, Dart A, Borjeson K, Tesluk H. (1994). Repair of experimental calvarial defects with Bio-Oss particles and collagen sponges in a rabbit model. *J Craniofac Surg*, 5(4):242-246.

380. Tokiyasu Y, Takata T, Saygin E, Somerman M. (2000). Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblasts. *J Periodontol*, 71(12):1829-1839.
381. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, Fonzar A, Fourmouis I, Mayfield L, Rossi R, Silvestri M, Tiedemann C, Topoll H, Vangsted T, Wallkamm B. (2002). Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 29(4):317-325.
382. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. (1993). Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol*, 64(10):934-940.
383. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. (1995). Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 22(3):229-234.
384. Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. (1996). Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*, 23(6):548-556.
385. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. (2000). Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 5(1):40-46.
386. Toprakseven RE. (2007). Postmenopozal Dönemdeki Kronik Periodontitisli Kadınlarda Bisfosfonat Kullanımının Periodontal Dokular Üzerine Etkisi Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. Leyla Kuru).
387. Trejo PM, Weltman RL. (2004). Favorable periodontal regenerative outcomes from teeth with presurgical mobility: a retrospective study. *J Periodontol*, 75(11):1532-1538.
388. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. (2006). Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol*, 33(1):69-75.
389. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. (2002). Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 29(5):433-439.

390. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. (2004). Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 31(8):643-647.
391. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. (1996). Increase of transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*, 41(11):1091-1095.
392. Uitto VJ. (2003). Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol 2000*, 31:9-11.
393. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000*, 36:98-120.
394. Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. (1983). Bone cell differentiation and growth factors. *Science*, 220(4598):680-686.
395. Urist MR, Sato K, Brownell AG, Malinin TI, Lietze A, Huo YK, Prolo DJ, Oklund S, Finerman GA, DeLange RJ. (1983). Human bone morphogenetic protein (hBMP). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*, 173(2):194-199.
396. van der Pauw MT, Everts V, Beertsen W. (2002). Expression of integrins by human periodontal ligament and gingival fibroblasts and their involvement in fibroblast adhesion to enamel matrix-derived proteins. *J Periodontol Res*, 37(5):317-323.
397. Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. (2000). Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 71(1):31-43.
398. Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. (2002). Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 73(4):433-440.

399. Viswanathan HL, Berry JE, Foster BL, Gibson CW, Li Y, Kulkarni AB, Snead ML, Somerman MJ. (2003). Amelogenin: a potential regulator of cementum-associated genes. *J Periodontol*, 74(10):1423-1431.
400. Wachtel H, Schenk G, Bohm S, Weng D, Zuhr O, Hurzeler MB. (2003). Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30(6):496-504.
401. Wada Y, Yamamoto H, Nanbu S, Mizuno M, Tamura M. (2008). The suppressive effect of enamel matrix derivative on osteocalcin gene expression of osteoblasts is neutralized by an antibody against TGF-beta. *J Periodontol*, 79(2):341-347.
402. Wallace SC, Gellin RG, Miller MC, Mishkin DJ. (1994). Guided tissue regeneration with and without decalcified freeze-dried bone in mandibular Class II furcation invasions. *J Periodontol*, 65(3):244-254.
403. Walter C, Jawor P, Bernimoulin JP, Hagewald S. (2006). Moderate effect of enamel matrix derivative (Emdogain Gel) on *Porphyromonas gingivalis* growth in vitro. *Arch Oral Biol*, 51(3):171-176.
404. Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, Townsend C, Sheridan P, Genco RJ. (2005). Periodontal regeneration. *J Periodontol*, 76(9):1601-1622.
405. Wennstrom JL, Lindhe J. (2002). Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol*, 29(1):9-14.
406. Werner H, Katz J. (2004). The emerging role of the insulin-like growth factors in oral biology. *J Dent Res*, 83(11):832-836.
407. Wiik H, Karttunen R, Haukipuro K, Syrjala H. (2001). Maximal local and minimal systemic cytokine response to colorectal surgery: the influence of perioperative filgrastim. *Cytokine*, 14(3):188-192.
408. Wikesjo UM, Selvig KA. (1999). Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 19:21-39.
409. Williams RC, Offenbacher S. (2000). Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000*, 23:9-12.

410. Wilson TG, Jr. (1996). Supportive periodontal treatment introduction--definition, extent of need, therapeutic objectives, frequency and efficacy. *Periodontol 2000*, 12:11-15.
411. Wilson TG, Jr. (1996). A typical supportive periodontal treatment visit for patients with periodontal disease. *Periodontol 2000*, 12:24-28.
412. Windisch P, Sculean A, Klein F, Toth V, Gera I, Reich E, Eickholz P. (2002). Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol*, 73(4):409-417.
413. Wirthlin MR. (1981). The current status of new attachment therapy. *J Periodontol*, 52(9):529-544.
414. Xu WP, Shiba H, Mizuno N, Uchida Y, Mouri Y, Kawaguchi H, Kurihara H. (2004). Effect of bone morphogenetic proteins-4, -5 and -6 on DNA synthesis and expression of bone-related proteins in cultured human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int*, 28(10):675-682.
415. Yadav VS, Narula SC, Sharma RK, Tewari S, Yadav R. (2011). Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects. *J Oral Sci*, 53(4):481-488.
416. Yan F, Marshall R, Wynne S, Xiao Y, Bartold PM. (2000). Glycosaminoglycans in gingival crevicular fluid of patients with periodontal class II furcation involvement before and after guided tissue regeneration. A pilot study. *J Periodontol*, 71(1):1-7.
417. Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. (2010). Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*, 37(6):544-550.
418. Yilmaz S, Kuru B, Altuna-Kirac E. (2003). Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol*, 30(3):197-206.
419. Yoneda S, Itoh D, Kuroda S, Kondo H, Umezawa A, Ohya K, Ohyama T, Kasugai S. (2003). The effects of enamel matrix derivative (EMD) on

- osteoblastic cells in culture and bone regeneration in a rat skull defect. *J Periodontal Res*, 38(3):333-342.
420. Yuan K, Chen CL, Lin MT. (2003). Enamel matrix derivative exhibits angiogenic effect in vitro and in a murine model. *J Clin Periodontol*, 30(8):732-738.
 421. Yukna RA, Callan DP, Krauser JT, Evans GH, Aichelmann-Reidy ME, Moore K, Cruz R, Scott JB. (1998). Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. *J Periodontol*, 69(6):655-663.
 422. Yukna RA, Mellonig JT. (2000). Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*, 71(5):752-759.
 423. Zadeh HH, Nichols FC, Miyasaki KT. (1999). The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol 2000*, 20:239-288.
 424. Zafiropoulos GG, Hoffmann O, Kasaj A, Willershausen B, Weiss O, Van Dyke TE. (2007). Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration and autogenous spongiosa alone or combined with hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bone substitute or bovine-derived xenograft. *J Periodontol*, 78(11):2216-2225.
 425. Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS, Bulman JS, Bragger U, Burgin W, Newman HN. (1997). Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 24(6):410-418.
 426. Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjostrom L, Winell A, Ostgren A, Gestrelus S. (1997). Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24(9):697-704.

427. Zubery Y, Moses O, Tal H, Pitaru S. (1990). Treatment of deep intrabony defects by the use of autogenous cancellous bone and marrow. *Refuat Hashinayim*, 8(1):3-8.
428. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. (2003). Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 74(12):1725-1735.
429. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De SM. (2002). Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 73(1):3-12.

9. EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

FLEP GRUBU

Çalışmanın İsmi: Mine matriks türevi ve otojen kemik grefti ile tedavi edilen periodontal defektlerde dişeti oluşu sıvısı *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkalen fosfataz seviyelerinin değerlendirilmesi.

Dişeti Hastalığı Nedir?

Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Tedavisi Nedir?

Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyen eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise, metabolik kontrol sağlandığı takdirde başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Ne Olur?

Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli hastalarda kemik içi periodontal defektlerin mine matriks türevi ve mine matriks türevi+otojen greft kullanarak tedavi edilmesi öncesi ve sonrasında dişeti oluşu sıvısındaki *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkalen fosfataz seviyelerindeki değişimi ELISA yöntemiyle araştırmak, negatif kontrol olan sadece flep operasyonu uygulanan bölgelerle kıyaslamak ve bu tedavi yaklaşımlarının klinik ve radyografik parametreleri nasıl etkilediğini değerlendirmektir.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 6 aydır.

Yapılacak İşlemler

- Başlangıç ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografların alınması. Periodontal cerrahi sırasındaki ölçümlerin yapılması, fotoğrafların çekilmesi.
- Lokal anestezi altında mukoperiostal flebin dikkatle kaldırılması, kök yüzeylerindeki ve kemik defektlerindeki tüm granülasyon dokularının temizlenmesi, defekt ölçümlerinin yapılması, mukoperiostal flebin primer olarak kapatılması ve tüm operasyon sırasındaki fotoğrafların alınmasını içeren cerrahi prosedür.
- Postoperatif 1 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere sistemik amoksisilin+klavulonat potasyum (Augmentin BID, 625 mg) ve 4 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere % 0.2'lik klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası önerilmesi.
- İkinci hafta dikişlerin alınması.
- Periodontal cerrahi sonrası ilk 2 ay, hastalara haftada bir gerçekleştirilecek kontrollerde profesyonel diş temizliği ve cila işlemleri uygulanması. 2. ay ve 3. aylar arasında kontrollerin 2 haftada bir, 3. aydan 6. aya kadar kontrollerin ayda bir gerçekleştirilmesi.
- Başlangıç, 1., 2., 4. hafta, 3. ay ve 6. ayda periodontal defekt bölgelerinden dişeti oluğu sıvısı örneklerinin elde edilmesi.
- 6. ayda ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografların alınması.

Hastanın ağız ve diş sağlığı 6 aylık kontrol tedavileri ile koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısında bazı kemik yapım maddelerine bakılacaktır.

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılırsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Leyla Kuru: Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:503)

Dt. Ömer Birkan Ağralı: Tel:0 212 231 91 20 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hasta

Olur Alma İşlemine Başından
Sonuna Kadar Tanıklık Eden
Kuruluş Görevlisinin

Açıklama Yapan Araştırmacının

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

M.M.T. GRUBU

Çalışmanın İsmi: Mine matriks türevi ve otojen kemik grefti ile tedavi edilen periodontal defektlerde dişeti oluşu sıvısı *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkali fosfatase seviyelerinin değerlendirilmesi.

Dişeti Hastalığı Nedir?

Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağız temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Tedavisi Nedir?

Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyen eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise, metabolik kontrol sağlandığı takdirde başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Ne Olur?

Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli hastalarda kemik içi periodontal defektlerin mine matriks türevi ve mine matriks türevi+otojen greft kullanarak tedavi edilmesi öncesi ve sonrasında dişeti oluşu sıvısındaki *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkali fosfatase seviyelerindeki değişimi ELISA yöntemiyle araştırmak, negatif kontrol olan sadece flep operasyonu uygulanan bölgelerle kıyaslamak ve bu tedavi yaklaşımlarının klinik ve radyografik parametreleri nasıl etkilediğini değerlendirmektir.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 6 aydır.

Yapılacak İşlemler

- Başlangıç ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluşu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografilerin alınması. Periodontal cerrahi sırasındaki ölçümlerin yapılması, fotoğrafların çekilmesi.
- Lokal anestezi altında mukoperiosteal flebin dikkatle kaldırılması, kök yüzeylerindeki ve kemik defektlerindeki tüm granülasyon dokularının temizlenmesi, defekt ölçümlerinin yapılması, rejenerasyon amaçlı biyomateryal olan EMDOGAİN jel uygulaması,

mukoperiostal flepin primer olarak kapatılması ve tüm operasyon sırasındaki fotoğrafların alınmasını içeren cerrahi prosedür.

- Postoperatif 1 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere sistemik amoksisilin+klavulonat potasyum (Augmentin BID, 625 mg) ve 4 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere % 0.2'lik klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası önerilmesi.
- İkinci hafta dikişlerin alınması.
- Periodontal cerrahi sonrası ilk 2 ay, hastalara haftada bir gerçekleşecek kontrollerde profesyonel diş temizliği ve cila işlemleri uygulanması. 2. ay ve 3. aylar arasında kontrollerin 2 haftada bir, 3. aydan 6. aya kadar kontrollerin ayda bir gerçekleştirilmesi.
- Başlangıç, 1., 2., 4. hafta, 3. ay ve 6. ayda periodontal defekt bölgelerinden dişeti oluğu sıvısı örneklerinin elde edilmesi.
- 6. ayda ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografilerin alınması.

Hastanın ağız ve diş sağlığı 6 aylık kontrol tedavileri ile koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısında bazı kemik yapım maddelerine bakılacaktır.

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılmanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Leyla Kuru: Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:503)

Dt. Ömer Birkan Ağralı: Tel:0 212 231 91 20 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hasta

Olur Alma İşlemine Başından
Sonuna Kadar Tanıklık Eden
Kuruluş Görevlisinin

Açıklama Yapan Araştırmacının

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

M.M.T.+O.K.G. GRUBU

Çalışmanın İsmi: Mine matriks türevi ve otojen kemik grefti ile tedavi edilen periodontal defektlerde dişeti oluşu sıvısı *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkalen fosfataz seviyelerinin değerlendirilmesi.

Dişeti Hastalığı Nedir?

Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Tedavisi Nedir?

Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyen eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise, metabolik kontrol sağlandığı takdirde başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Ne Olur?

Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli hastalarda kemik içi periodontal defektlerin mine matriks türevi ve mine matriks türevi+otojen greft kullanarak tedavi edilmesi öncesi ve sonrasında dişeti oluşu sıvısındaki *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkalen fosfataz seviyelerindeki değişimi ELISA yöntemiyle araştırmak, negatif kontrol olan sadece flep operasyonu uygulanan bölgelerle kıyaslamak ve bu tedavi yaklaşımlarının klinik ve radyografik parametreleri nasıl etkilediğini değerlendirmektir.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 6 aydır.

Yapılacak İşlemler

- Başlangıç ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluşu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografilerin alınması. Periodontal cerrahi sırasındaki ölçümlerin yapılması, fotoğrafların çekilmesi.
- Lokal anestezi altında mukoperiostal flebin dikkatle kaldırılması, kök yüzeylerindeki ve kemik defektlerindeki tüm granülasyon dokularının temizlenmesi, defekt ölçümlerinin yapılması, rejenerasyon amaçlı biyomateryal olan EMDOGAİN jel ile birlikte hastadan elde edilen otojen kemiğin uygulanması, mukoperiostal flepin primer olarak kapatılması ve tüm operasyon sırasındaki fotoğrafların alınmasını içeren cerrahi prosedür.

- Postoperatif 1 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere sistemik amoksisilin+klavulonat potasyum (Augmentin BID, 625 mg) ve 4 hafta süre ile günde 2 kez olmak üzere % 0.2'lik klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası önerilmesi.
- İkinci hafta dikişlerin alınması.
- Periodontal cerrahi sonrası ilk 2 ay, hastalara haftada bir gerçekleşecek kontrollerde profesyonel diş temizliği ve cila işlemleri uygulanması. 2. ay ve 3. aylar arasında kontrollerin 2 haftada bir, 3. aydan 6. aya kadar kontrollerin ayda bir gerçekleştirilmesi.
- Başlangıç, 1., 2., 4. hafta, 3. ay ve 6. ayda periodontal defekt bölgelerinden dişeti oluğu sıvısı örneklerinin elde edilmesi.
- 6. ayda ağız içi fotoğrafların çekilmesi, klinik ölçümlerin yapılması, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması, standart radyografilerin alınması.

Hastanın ağız ve diş sağlığı 6 aylık kontrol tedavileri ile koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısında bazı kemik yapım maddelerine bakılacaktır.

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılmanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilmesini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Leyla Kuru: Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:503)

Dt. Ömer Birkan Ağralı: Tel:0 212 231 91 20 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hasta

Olur Alma İşlemine Başından
Sonuna Kadar Tanıklık Eden
Kuruluş Görevlisinin

Açıklama Yapan Araştırmacının

GÖNÜLLÜ OLURU

Çalışmanın İsmi: Mine matriks türevi ve otojen kemik grefti ile tedavi edilen periodontal defektlerde dişeti oluşu sıvısı *transforming* büyüme faktörü- β 1 ve alkalen fosfataz seviyelerinin değerlendirilmesi.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü (MMT/ MMT+OKG/ FLEP) ve tanımlanan riskleri okudum. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Okunan Form:

MMT

MMT+OKG

FLEP

Gönüllünün Adı-Soyadı:**İmzası****Tarih:****Adresi:****Tel:**

**Gönüllünün Kişisel Olur Vermeye Yeterli Olmadığı Durumlarda
Veli/Vasi, Gerekiyorsa Yasal Temsilcisinin Adı-Soyadı:**

İmzası**Tarih:****Adresi:****Tel:**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden
Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:**

İmzası**Tarih:****Adresi:****Tel:****Açıklama Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı:****İmzası****Tarih:****Adresi:****Tel:**

EK 3

Etik Onay



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/122
İLGİ :

27.02.2009

Sayın : Doç.Dr. Leyla KURU

MAR-YÇ-2009-0048 protokol nolu " Mine Matriks türevi ve otojen kemik grefti ile tedavi edilen periodontal defektlerde dişeti oluğu sıvısı Transforming büyüme faktörü-β1 ve Alkalen fosfataz seviyelerinin değerlendirilmesi " isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma/Etik Kurul Başkanı

EK 4**ÖLÇÜM KARTI 1**

Doktora Öğrencisi:
Hasta Adı Soyadı-Yaşı:
Çalışma Grubu:
Plak İndeksi (Sillness-Löe)

Tarih:
Ölçüm Dönemi:
Cinsiyet:

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

V
P
L
V

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

V
P
L
V

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

V
P
L
V

Rölatif Ataşman Seviyesi (Stente göre)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

V
P
L
V

Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi (Stente Göre)

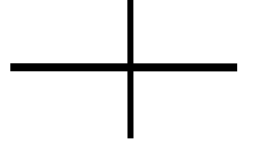
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

V
P
L
V

ÖLÇÜM KARTI 2

Doktora Öğrencisi:
Hasta Adı Soyadı-Yaşı:
Çalışma Grubu:

Tarih:
Ölçüm Dönemi:
Cinsiyet:



Mobilite

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

Open probing (Stent kenarı ile defektin en derin noktası)

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

V
P
L
V

Dişeti Open probing (Stent kenarı ile defektin tepe noktası)

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

V
P
L
V

Defektin Şekli:

Not:

Slayt: Operasyon öncesi

Operasyon sırasında

Dikiş alınmadan önce

Dikiş alındıktan sonra

Operasyon sonrası 6. ayda

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ömer Birkan	Soyadı	Ağralı
Doğum Yeri	Ağrı	Doğum Tarihi	28.07.1980
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	26638060674
E-mail	o_birkan@yahoo.com	Tel	05059060038

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Dışhekimliği Fakültesi	2005
Lisans		
Lise	Sakarya Anadolu Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Doktora Öğrencisi	M.Ü. Dışhekimliği Fakültesi	2006-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	70							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	79	75	69
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT OFFICE PROGRAMLARI	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin