



T. C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
BULUNAN PERİODONTAL KEMİK İÇİ DEFECTLERİN
TEDAVİSİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA VE
SIĞIR KAYNAKLI KEMİK GREFTİ KOMBİNASYONU
UYGULAMASININ KLİNİK VE RADYOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. TONGUÇ KAVASOĞLU
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selçuk YILMAZ

İSTANBUL - 2009

I. TEŞEKKÜR

Doktora yıllarımın ilk gününden itibaren hep yanımda hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, bana periodontolojiyi öğreten, sayın hocam Prof.Dr. SELÇUK YILMAZ'a

Bilgi ve deneyimlerini hiç bir zaman esirgemeyen, doktora eğitim sürecimin tamamında desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Bahar KURU ve Prof. Dr. Ülkü NOYAN'a,

Her derdime içtenlikle yardım elini uzatan, tezimin ortaya çıkmasında büyük emekleri olan, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ'ye

Her konuda desteklerini hep yanımda hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Gökser Çakar, Yrd. Doç. Dr. Hare GÜRSOY, Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN'a

Periodontoloji Kliniği'nde beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında moral ve teknik desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Görkem GÖKER'e,

Ve hayatımın her anında yanımda olan ve hiç bir şeylerini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	II
III. Kısaltmalar ve Simgeler	V
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Giriş ve Amaç	3
4. Genel Bilgiler	5
4.1. Agresif periodontitis	6
4.2. Generalize Agresif Periodontitis'in Tedavisi	8
4.3. Periodontal Tedavide Rejenerasyon	11
4.4. Trombositten Zengin Plazma ve Büyüme Faktörleri	14
4.5. TZP ile hedeflenen periodontal rejenerasyonun biyolojik temelleri	20
4.6. Tzp eldesinde kullanılan sistemler	27
4.7. TZP ile yapılan hayvan çalışmaları	29
4.8. TZP ile yapılan klinik çalışmalar	33
5. Gereç ve Yöntem	49
5.1. Hasta Seçimi	49
5.2. Başlangıç tedavisi	49
5.3. Araştırma Planı ve Hasta Grupları	50

	5.4.	Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	53
	5.4.1.	Plak İndeksi	53
	5.4.2.	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	54
	5.4.3.	Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	54
	5.4.4.	Sondalanabilir Cep Derinliği	54
	5.4.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	55
	5.4.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	55
	5.5.	Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	60
	5.6.	Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi Ölçümü	61
	5.7.	TZP'nin Hazırlanması	61
	5.8.	Operasyon Yöntemi	65
	5.9.	Operasyon sonrası Enfeksiyon Kontrolü	66
	5.10.	Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü	67
	5.11.	Verilerin Değerlendirilmesi	67
	5.12.	İstatistiksel Analiz	68
6.	Bulgular		70
	6.1.	Demografik Bulgular/Defekt Tipleri ve Dağılımları	70
	6.2.	Klinik Bulgular	71
	6.2.1.	Plak İndeksi	71
	6.2.2.	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	73
	6.2.3.	Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi	74

	6.2.4.	Sondalanabilir Cep Derinliği	75
	6.2.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	76
	6.2.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	77
	6.2.7.	Radyografik Kemik Seviyesi	78
7.	Tartışma ve Sonuç		83
8.	Kaynaklar		107
9.	Özgeçmiş		134

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

AgP	Agresif periodontitis
AK	Ataşman kazancı
DDKKA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DEDN	Defektin en derin noktası
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKM	Doğal kemik minerali
DOKİ	Dişeti oluğu kanama indeksi
EBF	Epidermal büyüme faktörü
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IBF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
FBF	Fibroblast benzeri büyüme faktörü
aFBF	Asidik fibroblast benzeri büyüme faktörü
bFBF	Bazik fibroblast benzeri büyüme faktörü
İKP	İnsandan kültüre edilen periost
KİDD	Kemik içi defekt derinliği
KK	Kemik kazancı
KMP	Kemik morfogenetik proteinleri
MDP	Mikrobiyal dental plak
MMP	Mine matriks proteini

PBF	Polipeptit büyüme faktörleri
PCCS	<i>Platelet Concentration Collection System</i>
Pİ	Plak indeksi
Rad KS	Radyografik kemik seviyesi
RAS	Rölatif atışman seviyesi
RKS	Rölatif kemik seviyesi
RDKS	Rölatif dişeti kenarı konum seviyesi
SCD	Sondalanabilir cep derinliği
SKKG	Sığır kaynaklı kemik grefti
TFP	Trombositten fakir plazma
TGF	<i>Transforming growth factor</i> (transforme edici büyüme faktörü)
TGF-α	<i>Transforming growth factor-alpha</i> (transforme edici büyüme faktörü-alfa)
TGF-β	<i>Transforming growth factor-beta</i> (transforme edici büyüme faktörü-beta)
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TZP	Trombositten zengin plazma
VEBF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YDR	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
β-TKF	Beta-trikalsiyum fosfat

®	Kayıtlı marka
™	Ticari marka

1. ÖZET

Bu çalışmada, Generalize Agresif Periodontitis'li (AgP) hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde trombositten zengin plazma (TZP) ve sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonunun etkinliğinin klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda, yaşları 21 ile 35 arasında değişen, 20 Generalize AgP'li hastaya ait sondalanabilir cep derinliği (SCD) ≥ 5 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan toplam 100 kemik içi defekt TZP+SKKG ile tedavi edildi. Operasyon öncesinde ve operasyondan 12 ay sonra, plak ve dişeti oluşu kanama indeksi, SCD, dişeti kenarı, ataşman, klinik kemik ve radyografik kemik seviyesi ölçümleri yapıldı.

Tüm hastalarda iyileşmenin sorunsuz gerçekleştiği gözlemlendi. Operasyondan sonraki 12. ayda klinik ve radyografik parametrelerde başlangıç seviyesine göre anlamlı iyileşme saptandı ($p < 0.0001$). Defektin en derin noktası gözönüne alındığında, 4.48 ± 1.01 mm SCD azalması, 3.62 ± 0.77 mm ataşman kazancı ve 0.84 ± 0.54 mm dişeti çekilmesi, 3.11 ± 0.62 mm klinik ve 2.89 ± 1.47 mm radyografik kemik kazancı bulundu.

Bu bulgular, TZP ve SKKG kombinasyonunun Generalize AgP'li hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerde, tedavi öncesi ve sonrası kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme sağladığını göstermektedir.

2. SUMMARY

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

The aim of the present study was to evaluate the clinical and radiographic effectiveness of a periodontal regenerative therapy using combination of platelet rich plasma (PRP) and bovine derived xenograft (BDX) in the treatment of Generalized Aggressive Periodontitis (AgP) patients having intrabony periodontal defects.

Twenty Generalized AgP patients, aged 21–35 years, were included. A total of 100 intrabony defects with an associated probing depth (PD) of ≥ 5 mm and an intrabony component of ≥ 3 mm were selected. Defects were surgically treated with PRP+BDX. Clinical and radiographic parameters including plaque and sulcus bleeding indices, PD, relative marginal soft tissue and attachment levels, probing/radiographic bone levels were recorded at baseline and 12 months after surgery,

At 12 months postoperatively, clinical and radiographical parameters were improved compared to baseline ($p < 0.0001$). The mean changes at the deepest defect sites were: 4.48 ± 1.01 mm PD reduction, 0.84 ± 0.54 mm recession, 3.62 ± 0.77 mm attachment gain, 3.11 ± 0.62 mm clinical and 2.89 ± 1.47 mm radiographic bone gain.

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

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Generalize agresif periodontitis (AgP), enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, 1. molar ve kesici dişler ile birlikte en az 3 daimi diş etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (4, 100). Tedavisi karmaşık ve güç olan bu hastalıkta, yaygın ve şiddetli ataşman kayıpları görülmektedir. İlerleyen teknoloji ile birlikte, kaybedilmiş periodontal dokuların rejenerasyonunun sağlanması amacıyla flep operasyonu ile birlikte kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği, mine matriks proteinleri (MMP) gibi biyolojik mediyatörler, trombositten zengin plazma (TZP), kemik morfogenetik proteinleri (KMP), polipeptit büyüme faktörleri (PBF) veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.

Yara iyileşmesi karmaşık olaylar dizisinden meydana gelen bir süreçtir. Birçok hücre tipi, büyüme faktörleri ve diğer proteinler birbirleriyle etkileşimlere girerek bu süreci yürütürler. Herhangi bir nedenle dokudaki damarlar yaralandığında kan subendotelyal dokulara yayılır. Trombositler ekspozite olan kollajene yapışmaya başlar ve hemostatik mekanizmaya katılmak ve pıhtı oluşturmak için granüllerinden adenozin difosfat, serotonin ve tromboksan açığa çıkarırlar ve sonuçta fibrin meydana gelir (33). Trombositlerin pıhtı formasyonundaki rollerinin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları da bulunmaktadır. Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve $\geq$ %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı

ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (33). Yara bölgesinde trombositlerin sayıca artması, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), transforme edici büyüme faktörü beta (*transforming growth factor-beta*) (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IBF), epidermal büyüme faktörü (EBF) ve fibroblast büyüme faktörü (FBF) gibi başlıca PBF'lerin yara bölgesindeki yerel yoğunluklarının artmasını beraberinde getirmektedir.

İlgili literatür incelendiğinde, TZP'nin çeşitli kemik greftleriyle kombine kullanımının çekim soketlerinin ogmentasyonunda, implant etrafı defektlerin tedavisinde, maksiller sinüs ogmentasyonunda, furkasyon ve kemik içi defektlerin tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir (91, 105, 121, 122, 167). Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına, kemik greftleri ve/veya YDR ile kombine kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (18, 25, 26, 39, 52, 53, 54, 122). Ancak AgP'li hastalarda kullanımı ile ilgili olarak 1 vaka raporunun dışında çalışma bulunmamaktadır (223). TZP ile ilgili literatürler incelendiğinde; kemik greftleri ile kombine kullanımın daha olumlu sonuçlar verdiği ve yeterli trombosit düzeyini sağlayan kitlerin kullanılmasının gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, TZP ve sığır kaynaklı kemik greftinin (SKKG) kombine kullanımının, Generalize AgP'li hastalarda bulunan periodontal kemik içi defektlerin tedavi etkinliğinin klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar, diş ve çevresinde kolonize olan mikroorganizmaların neden olduğu farklı klinik görüntüleri olan enfeksiyonlardır. Bu hastalıkların ilerleme hızı ve şiddeti mikrobiyal dental plak (MDP) içerisindeki patojen mikroorganizmalara, konak cevabına ve mikroorganizmaların konakla olan ilişkisine bağlıdır (114, 120, 158). 1999'da *American Academy of Periodontology*'nin yapmış olduğu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar dişetini tutan durumlar ile derin destek dokuları etkileyen periodontitisler olmak üzere ayrılmıştır (9). Periodontitisler ise kendi içerisinde kronik, agresif, nekrotizan ülseratif ve sistemik hastalıkların ağız içi belirtileri olarak gözlenen periodontitisler olmak üzere 4 ana gruba ayrılmıştır.

AgP tanımlamasına ilişkin ilk veriler 1920'li yılların başlarına dek uzanmaktadır. İlk olarak 1923 yılında Gottlieb (78) *schmutz-pyorrhöe, diffuse atrophy, paradental pyorrhöe* ve *occlusal trauma* olarak periodontal hastalıkları 4 gruba ayırmıştır. *Diffuse atrophy*, periodontal ligamentte kollagen kaybı ve bu kaybın gevşek bağ dokusu ve kemik rezorbsiyonu ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmıştır. 1928'de Gottlieb bu hastalığın sementin oluşturduğu yabancı madde ve konak cevabıyla ilgili olduğunu düşünerek, hastalığı periodontal ligament liflerinin devamlılığını sağlayan sement oluşumunun inhibisyonu olarak tarif etmiş, ve ismini derin sementopati (*deep cementopathia*) olarak değiştirmiştir.

1938'de Wannemacher (212) kesici ve birinci molar yıkımlarını tanımlamış ve hastalığa *Parodontitis marginalis progressiva* adını vermiştir.

İlerleyen yıllarda, 1969 yılında Butler (23) ve 1971 yılında Baer (10), hastalığın tanımında değişiklik yaparak hastalığı, sağlıklı gençlerde görülen ve birden fazla dişin hızlı alveoler kemik rezorbsiyonuyla karakterize bir hastalık olduğunu ve lokal irritanlar ile yıkım miktarının örtüşmediğini belirtmişlerdir (10, 23).

1989'da yapılan Dünya Klinik Periodontoloji Çalışma Grubunda yapılan sınıflamada hastalık, *early onset periodontitis* olarak isimlendirilmiştir (5) ve tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen periodontal hastalıklar içinde, çocuklarda, gençlerde ve genç erişkinlerde görülen, hızla ilerleyerek erken yaşta fonksiyon ve estetik kaybına neden olan bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. 1999 yılında yapılan *American Academy of Periodontology* sınıflamasına göre ise erken başlayan periodontitis olarak adı altında toplanan hastalıklar AgP olarak isimlendirilmiştir (9). Puberte öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilen AgP'ler kendi içerisinde de lezyonların dağılımına göre ikiye ayrılmıştır:

1. Lokalize AgP, enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, 1. molar ve/veya kesici dişlerde lokalize, 1 tanesi birinci molar diş olmak üzere en az 2 daimi dişte ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (4, 100).

2. Generalize AgP, enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, 1. molar ve kesici dişler ile birlikte en az 3 daimi dişi etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (4, 100).

Her iki alt gruba ait ortak özellikler:

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

Hastalarda genelde rastlanan, fakat her zaman karşılaşılmayan diğer özellikler ise:

- MDP birikiminin periodontal doku yıkımının şiddeti ile uyumsuz olması,
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) ve *Porphyromonas gingivalis*'in artmış oranlarda tespit edilmesi,
- Nötrofil ve monositlerde anomalilerin bulunması,
- *Human Cytomegalovirus* ve *Epstein-Barr Virüs tip-1* aktif periodontal lezyonlarda tespit edilmesidir (5, 103).

AgP'ler, yıkımın şiddeti, ilerleme hızı, tedaviye yanıt ile etyolojik faktörler ve genetik yatkınlık kriterleri açısından diğer periodontal hastalıklardan önemli farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Konak savunma sistemine ait defektler ve mikrobiyal flora gibi kompleks faktörler, konak yatkınlığında ve hastalık oluşumunda birlikte rol oynayarak yıkım şiddetini, ilerleme hızını ve tedaviye verilen cevabı etkiler (4, 180, 203).

AgP'li bireylerin X kromozomuna bağlı olarak yada otozomal olarak genetik yatkınlığa sahip olduğu bildirilmiştir (95, 111). Bakteriyal lipopolisakkaritler konak hücrelerinin prostoglandinler, interlökin-1 β , *tümör necrosis faktör alpha*

gibi enflamatuar mediyatörleri salgılamasını uyarırlar. Bireysel farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan farklı interlökin seviyeleri hastalığa olan yatkınlığı etkilemektedir. İnterlökin-1 β , interlökin-1 α , *tümör necrosis faktör alpha* genlerindeki çok biçimliliğin AgP'ye olan yatkınlığı açıkladığı düşünülmektedir (51, 76, 135). Bu sitokinler konak immuno-enflamatuar cevabında esas düzenleyicilerdir. İnterlökin-1 β (+3953) interlökin-1 α (-889) gen çiftlerinin AgP ile ilgili olduğu bildirilmiştir (51).

Generalize AgP, genel olarak 30 yaş altındaki bireyleri etkilese de, 30 yaşın üstündeki hastalarda da tespit edilmiştir. (4, 9, 117, 203). Generalize AgP, aktif ve pasif dönemleri içerir. Aktif dönemlerin sıklığı ve uzunluğu, periodontal yıkımın miktarı ile doğru orantılıdır. Kemik ve ataşman kaybının görüldüğü aktif dönemlerde, dişeti kırmızı, prolifer ve ülserlidir; süpürasyon görülebilir. Pasif dönemde ise, sağlıklı pembe iltihabi olmayan bir dişeti görüntüsü ile karşılaşılır. Bazı Generalize AgP hastalarında kilo kaybı ve mental depresyon gibi sistemik bulgulara rastlanmıştır (180, 203).

4.2. Generalize AgP'nin Tedavisi

Generalize AgP'nin tedavisi hastalığın genetik faktörlere bağlı olması, immun defektlere ve spesifik mikrofloraya sahip olması, şiddetli periodontal yıkım gibi özelliklerinden dolayı, güç ve karmaşıktır (72). Bugüne kadar kabul edilmiş tedavi yaklaşımlarında, Generalize AgP için tedavi protokolu 2 farklılık dışında kronik periodontitise benzemektedir. *European Federation of Periodontology* ve *American Academy of Periodontology'nin* raporlarında AgP'li hastaların tedavisinde sistemik antibiyotiklerle desteklenmesinin hastalığın tedavisine olumlu yönde etkisi olduğunu vurgulanmıştır (86, 98). Ayrıca

hastalığın erken yaşlarda hızlı ilerlemesi *recall* periyotlarının kısa tutulmasını da beraberinde getirmektedir (30).

Generalize AgP'nin tedavi protokolü cerrahi olmayan periodontal tedavi ile başlar.

Başlangıç periodontal tedavi: Ağız hijyen eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi periodontal tedavinin temelini oluşturur. Bazı durumlarda başlangıç periodontal tedavi patojen mikroorganizmaların yok edilmesinde yetersiz kalabilir. Bu durumlardan birisi de AgP'dir. Bu hastalardaki patojen mikroorganizmaların farklılığı, derin cepler, furkasyon bölgelerinin hastalıktan etkilenmesi ve özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi bazı patojen mikroorganizmaların periodontal dokular içine invaze olması başlangıç periodontal tedaviyi yetersiz kılarak tedavinin antimikrobiyallerle desteklenmesini gündeme getirmiştir (75). Bu hastalarda ilk olarak tetrasiklin grubu antibiyotikler başlangıç tedavisine ek olarak kullanılmıştır. (191, 71). Araştırmacılar hastalığın % 25 oranında tekrarladığını tespit ederek farklı bir antimikrobiyal ajana yönelmişlerdir (125). 80'li yılların başından itibaren metranidazol tek başına bu hastaların tedavisinde başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılmıştır. Periodontal tedavi protokollerinde metranidazolun periodontal patojenler üzerine baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir (58, 127, 128, 189). Xajigeorgiou ve ark., (220) başlangıç tedavisine ek olarak metranidazolu tek başına kullandıkları gruplarında *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* seviyelerinde, hem başlangıç tedavisine ek olarak doksisisiklin uyguladıkları gruplarına hem de sadece diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi uyguladıkları gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı cep derinliği azalması tespit etmişlerdir. Ancak sadece metranidazol

kullanımının *Actinobacillus actinomycetemcomitans* üzerine etkisi tartışmalıdır (2, 128, 177). AgP'li hastalardaki floranın patojenitesi yüksek mikroorganizmalardan oluşması ve biofilm içerisindeki farklı patojen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle bu hastalarda kombinasyon antibiyotik kullanımının daha avantajlı olduğu ifade edilmiştir (2, 66, 135, 220, 221). Guerrero ve ark. (85) başlangıç periodontal tedaviye destek olarak 7 gün süreyle kullanılan sistemik metranidazol+amoksisilin kombinasyonunun SCD $\geq$ 7 mm olan AgP'li hastalarda sistemik antibiyotik kullanmayan hastalara göre SCD azalması üzerine olumlu etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Patojen mikroorganizmaların özelliklerinin farklı olması nedeniyle tek bir antibiyotik kullanımı yeterli bulunmamıştır (85). Kombine antibiyotik kullanımının, etkilediği mikroorganizma spektrumunu artırması, hastanın daha düşük doz antibiyotik alması, bakteriyal direnç riskini engellemesi gibi avantajları bulunmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve doksisisiklin de bu hastalarda konak modülasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılabilir (38, 218).

Başlangıç periodontal tedavi sonrasında hastalar yeniden değerlendirilirler. Bu değerlendirme sonucunda periodontal cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Periodontal cerrahi tedavi, rejeneratif veya klasik yaklaşımları içerir. Klasik periodontal cerrahi ile kök yüzeylerinin düzleştirilmesi ve temizlenmesi, periodontal ceplerin elimine edilmesi, böylece dişi destekleyen dokuların tedavisi hedeflenmiştir. Bu tedavi aynı zamanda bakteri ile invaze olmuş marjinal yumuşak dokuların eliminasyonunu ve hastanın kendi plak kontrolünü sağlayabilecek dişeti morfolojisinin oluşturulmasını da amaçlar (192). Ancak klasik periodontal tedavinin özellikle anterior bölgelerde zayıf estetik sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (222). Bu nedenle, klasik periodontal

cerrahiden daha çok kaybedilmiş doku ve fonksiyonu tekrar oluşturmaya amaçlayan rejeneratif periodontal cerrahi yaklaşımlar bu hastaların tedavisinde ön plana çıkmıştır (101, 223).

4.3. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Periodontal tedavi, hastalık sonucu ortaya çıkan ataşman kaybını önlemeyi ve periodontal destek dokuların sağlığının kazandırılmasını hedefler. Rejeneratif periodontal tedavi hücreler arası madde ile hücrelerin, yeni doku oluşturmak üzere büyümesini ve farklılaşmasını içerir. Tam bir periodontal rejenerasyon için, farklılaşmamış bağ dokusu hücrelerinin osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşmesi, fonksiyonel epitelyal ataşmanın oluşması, yeni bağ dokusu fibrillerinin kök yüzeyine yapışması, kök yüzeyinde hücresiz sementin oluşması ve alveol kemiğinin yeniden yapılanması gerekmektedir (12, 70, 79, 104, 149, 217). Klasik periodontal tedavi sonrasında mezenkimal hücrelerden daha hızlı çoğalan epitelyal dokular, periodontal ligament kaynaklı hücrelerin bu bölgede çoğalmalarını, farklılaşmasını engelleyerek, uzun bağlantı epiteli ile iyileşmenin meydana gelmesine neden olurlar (126, 150). Rejeneratif periodontal tedavi sonunda elde edilen iyileşme modelinde periodontal ataşmanı sağlayan periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokularının yeniden oluşturulabilmesi amaçlanır (65). Rejeneratif periodontal işlemler tarihsel gelişimleri içerisinde kemik greftlerinin kullanılması, YDR, doku mühendisliğiyle elde edilen biyolojik medyatörlerin kullanılması (MMP, KMP ve PBF gibi) ve tüm bu tekniklerin kombine kullanımları olarak 4 ana grupta değerlendirilebilir.

Periodontal rejenerasyon amacıyla ilk olarak kemik greftleri, periodontal defektlere uygulanarak kemik rejenerasyonunun uyarılması amaçlanmıştır.

Hastanın kendisinden elde edilen otojen greftler (141), aynı türden farklı genetik yapıya sahip bireylerden elde edilen allogreftler (166), farklı türlerden elde edilen ksenogreftler (174) ve sentetik doldurucu bir malzeme olan alloplastik (146) materyallerin tek başlarına kullanıldığı çalışmalarda sınırlı atışman kazancı (AK) ve radyografik kemik kazancı (KK) görülmüş ve yapılan histolojik incelemelerde iyileşmenin uzun bağlantı epiteli ile gerçekleştiği gösterilmiştir (12, 126, 141, 146, 166, 170, 174, 205). Genel olarak kemik greftlerinin kullanımını takiben ortalama %60-65 defekt dolumu beklenmesine rağmen çoğunlukla rezidüel defektlerin kaldığı görülmüştür (69). Bu durum araştırmacıları, rejenerasyon sonuçlarını iyileştirmek üzere farklı tekniklere yöneltmiştir.

1976'da Melcher (136), periodontal cerrahi uygulamayı takiben, yara bölgesini dolduran hücrelerin meydana gelecek iyileşmenin niteliğini belirlediğini ifade etmiştir. Nyman ve ark. (150), epitel ve bağ dokusu hücrelerinin yara bölgesine girmesi engellendiğinde, periodontal dokuların rejenere olabileceğini ifade etmişlerdir. Operasyon sırasında kaldırılan dişeti ile kök yüzeyi arasına yerleştirilen membranlar dişeti ve bağ dokusu hücrelerinin defekt bölgesine göçünü engelleyerek, bu bölgede kemik ve periodontal ligament hücrelerinin çoğalmasını sağlayarak periodontal rejenerasyon oluşturulmasına YDR denilmektedir. Bu teknikle e-PTFE membranlar kullanılarak 3 duvarlı kemik içi defektlerde %93, 2 duvarlı kemik içi defektlerde %82 ve bir duvarlı defektlerde %39 defekt dolumu tespit edilmiştir (65, 73, 169). Ancak bu teknik, uygulama zorluğu, yumuşak doku yetersizliğine bağlı membranın açığa çıkma ve enfeksiyon riski, primer kapatılma güçlüğü gibi olumsuzluklara sahiptir (37). Kök yüzeyinde oluşan sement dokusunun hücreli sement olması ve dentinden kolayca ayrılabilmesi bu tekniğin dezavantajları arasındadır (12, 24, 79, 126).

Son yıllarda periodontal rejenerasyonun biyolojik yönünün daha anlaşılır hale gelmesi ve gelişen teknoloji ile birçok yeni teknik ortaya çıkmış, rejeneratif tedavide büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve doku mühendisliğinin önemi artmıştır. Doku mühendisliği; çalışmayan, zedelenmiş ve/veya zarar görmüş ve kaybedilmiş doku ve organların fonksiyonlarının desteklenmesi, geliştirilmesi ve yeniden yapılanmasını amaçlayan moleküler hücreler doku ve organlarla ilişkili tıp ve mühendisliğin bir arada çalıştığı bilim dalıdır (41, 87, 88, 89, 129, 170, 199). Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp canlı hücrelerin çeşitli yollarla çoğatılmasını, bunların test ya da tedavi amaçlı uygulamalarda kullanılmasını kapsamakla beraber uygun biyolojik medyatörler ve matriks uygulanarak dokularda rejenerasyonu hedefler (84). Ayrıca doku mühendisliği organların rejenerasyonu, restorasyonu ve doku gelişmesini tetikler. Başarılı bir doku mühendisliği, yeni dokuyu oluşturacak olan uygulanan ve/veya kültüre edilen hücreleri, hücreleri bir arada tutacak olan matriks veya yer tutucu görevini üstlenecek bir biyomateryali ve oluşacak doku çeşidini hücrelere bildirecek olan biyolojik sinyal moleküllerini içerir. Bunlar başarılı doku mühendisliğinin 3 temel taşıdır ve birbirleriyle olan ilişkileri oluşacak dokunun kalite ve kantitesini etkiler. Bu amaç doğrultusunda kemik ve kemik benzeri materyallerin osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerinden yararlanılmasına, biyolojik mediyatörlerin genel etki mekanizmalarına dayanan hücre-hücre ilişkilerinin düzenlendiği (Örn: TZIP, KMP) (14, 25, 49, 52, 53, 91, 100, 122, 155, 161, 219, 221) ve diş oluşumunun taklit edildiği MMP uygulanmasına başlanmıştır (55, 182, 183, 184, 185, 207, 213, 222).

4.4 TZP ve Büyüme Faktörleri

Yara iyileşmesi, birçok hücre tipi, büyüme faktörleri ve diğer proteinlerin birbirleriyle etkileşimlere girdiği bir süreçtir. Herhangi bir nedenle dokudaki damarlar yaralandığında kan subendotelyal dokulara yayılır. Trombositler ekspozite olan kollagene yapışmaya başlar ve hemostatik mekanizmaya katılmak ve pıhtı oluşturmak için granüllerinden adenosin difosfat, serotonin ve tromboksan açığa çıkarırlar ve sonuçta fibrin meydana gelir (29). Trombositlerin pıhtı formasyonundaki rollerinin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları da bulunmaktadır. Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve $\geq$ %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (29). Yara bölgesinde trombositlerin sayıca artması trombosit kaynaklı, TKBF, TGF- β , IGF, EGF ve FGF gibi başlıca PBF'lerin yara bölgesindeki yerel yoğunluklarının artmasını beraberinde getirmektedir.

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (TKBF)

TKBF, disülfid kaplı, A ve B olmak üzere iki polipeptid zinciri içeren bir moleküldür. Hem homodimer (AA, BB) hem de heterodimer (AB) olabilirler. TKBF'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir, ama monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler (50). Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak osteoblastların ve periodontal ligament

hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (35, 152). TKBF-BB, IBF veya TGF- β 1 ile birlikte kullanıldığında ise hücre proliferasyonunu arttırarak osteoblastik aktivite üzerinde sinerjik bir etki yaratır (146). IBF tek başına periodontal yara iyileşmesinde önemli bir etki oluşturmazken, TKBF ile birlikte periodontal ligament ve dişeti üzerinde proliferatif bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (73). Özellikle TKBF-BB ve IBF'nin birlikte kullanımıyla periodontal kemik içi defektlerde yeni ataşman ve KK sağladığı gösterilmiştir (99).

Bu etkilerinin dışında köpeklerde yapılan bir çalışmada kısa süreli TKBF uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edici etki gösterdiği gözlenirken, teflon membranla TKBF'nin beraber kullanılmasının kemik kazancı (KK) açısından sonuçlara ek bir fayda sağlamadığı gözlenmiştir (211).

Rutherford ve ark. (175), maymunlarda oluşturdıkları periodontitisi tedavi etmek için TKBF-BB ve TKBF-AA'yı IBF ile kombine olarak kullanmış ve büyüme faktörü kullanılan gruplarda elde edilen rejenerasyonun plasebo ya da sadece flep yapılan gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre büyüme faktörleri ortamdan hızla uzaklaştırılmakla beraber büyük olasılıkla reseptörü olan hücrelerle ilişkiye girerek bir dizi olayın başlamasını tetikleyip, farklı dokuların oluşmasını sağlamaktadır (175). İnsanlarda sınıf II furkasyon defektlerinde rekombinant TKBF ve allojenik kemik kombinasyonu ile klinik ve histolojik olarak yeni ataşman oluşturulabildiği bildirilmiştir (27, 147). Sentetik greft materyalleri ile birlikte periodontal kemik defektlerinin tedavisinde ataşman düzeyini ve KK'yı önemli ölçüde arttırdığı, dişeti çekilmesini ise azalttığı görülmüştür (148).

Bu bilgilerin ışığında, ortamda bulunan hücre popülasyonuna ve diğer büyüme faktörlerine bağlı olarak değişik etkiler gösterebilen TKBF'nin periodontal dokuların rejenerasyonunda proliferasyonu arttırabildiği ama ekstraselüler matriks sentezini ve mezenkimal farklılaşmaya belirgin bir etkisinin olmadığı söylenebilir (40).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IBF)

IBF, iki farklı formda bulunan polipeptit yapıda bir moleküldür. IBF-1 ve IBF-2 birbirleri ile homoloji gösterir ve plasenta, düz kas, kemik ve karaciğer hücrelerinden dokulara sentezlenir. Diğer büyüme faktörleri sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken, IBF'lerin bir çok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir (181). IBF adını insüline benzeyen yapısından almıştır. Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki gösterir. Pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteoblastlara farklılaşmasını ve tip-1 kollagen sentezini uyarır (13, 28). Mezenkimal farklılaşma veya vaskülarizasyonda etkileri yoktur (40). IBF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IBF'ler için bir depodur. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IBF reseptörleri bulunmaktadır (134). IBF-1 insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zamana bağlı olarak stimule eder ama hücre adhezyonunu, migrasyonunu ve tip-1 kollagen sentezini etkilemediği bildirilmiştir (160). IBF-1 ile muamele edilen sementoblastların proliferasyonları ve kemik siyaloprotein gen ekspresyonları hızlanırken, osteokalsin ve osteopontin gen sentezinin etkilenmediği gösterilmiştir (179). Yapılan araştırmalar IBF'nin tek başına hücresel aktiviteleri önemli ölçüde

etkilemediğini, IBF-1'in daha çok TKBF ile birlikte kullanıldığında etkili olabildiğini göstermiştir (50).

Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)

Yapı olarak KMP'lere benzese de fonksiyon olarak farklıdır. Yara iyileşmesi, immün yanıtın regülasyonu, iltihap ve embriyogenez ile ilgilidir. TGF- α tek zincirli bir polipeptittir, β ise disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. TGF- β 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelial hücreler, T-hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF- β , çift fonksiyonlu ve pleotropiktir (193). Bu nedenle hücre büyümesini uyarır ya da engeller (156). TGF- β reseptörleri periodontal hücreler ve dokulardan salınır ve rejenere olan dokularda artış gösterir. Bu nedenle periodontal tamir ve yara iyileşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (140, 163). Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini arttırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir ve farklılaşma durumu, kültür koşulları ve TGF- β konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonlarını arttırabilir yada azaltabilir (204). Osteoblastların ve prekürsörlerinin farklılaşma fonksiyonlarında ve tip-1 kollagen gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (40). Ayrıca TGF- β matriks metalloproteinaz ve plazminojen aktivatörlerinin sentezini azaltarak bağ dokusu matriksinin yıkımını yavaşlatır (102).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın yara iyileşmesi sırasında rejeneratif etkileri tespit edilmiş (139), az miktarda alveol kemiği ve sement rejenerasyonu sağladığı bildirilmiştir (216). Köpeklerde yapılan bir diğer

araştırmada ise TGF- β 'nın kollagen sünger kullanılarak ortama yavaş salındığında kemik formasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (188). TGF- β 'nın, sıçan kafatasında oluşturulan kemik defektlerine beta-trikalsiyum fosfat (β -TKF) taşıyıcı ile uygulanması durumunda, osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyardığı ve yeni kemik oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir (154). Okuda ve ark. (152), sıçanlarda yapmış olduğu çalışmada TGF- β 'nın topikal uygulandığında dişeti fibroblastlarının çoğalmasını, kan damarlarının oluşumunu ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin *remodeling*'ini uyardığını ve böylelikle sıçanlarda flep operasyonunu takiben dişeti yara iyileşmesini olumlu etkilediğini göstermişlerdir (153). Kuru ve arkadaşları (115), periodontal cerrahi sonrasında dişeti oluğu sıvısında TGF- β 1 düzeyinin artışına dikkat çekerek, bunun periodontal tamir işlemi sırasında tanısal bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (115). TGF- β 'nın bu özellikleri ile beraber epitel hücreleri üzerine inhibe edici özelliğe sahip olduğu ve periodontal hücreler üzerine olumlu etki gösterdiği belirtilmiş, periodontal rejenerasyonda sağlanmak istenen seçici hücre çoğalmasını sağlayabildiği çeşitli *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (107, 108, 152).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FBF)

FBF hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını düzenler (48). FBF periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotaktik ve anjiojenik etki gösterir. Bu aile içinde öne çıkan iki üye FBF-1 veya asidik FBF (aFBF) ve FBF-2 veya bazik FBF'dir (bFBF). bFBF insan periodontal ligamentindeki fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde üretilir. Kronik periodontal iltihap varlığında düzeyleri azalır (68). Hücre bazında etkisini, FBF reseptörlerine bağlanarak

gerçekleştirir. Büyüme faktörü ve reseptörünün bağlanmasından sonra reseptörde otofosforilasyon olayı ile aktivasyon gerçekleşerek transkripsiyonu düzenleyici proteinler uyarılır (198). Rejenere olan dokularda az miktarda tespit edilmesine karşılık bu reseptörün ekspresyonuna normal insan dişetinde ve periodontal ligamentinde rastlanılmamıştır (163).

bFGF periodontal ligament hücrelerinin proliferatif yanıtlarını doza bağlı bir şekilde arttırır. Buna karşılık, periodontal ligament hücreleriyle alkalen fosfataz aktivitesinin ve mineralize nodül oluşumunu inhibe eder. Böylece rejenerasyonu hızlandıran olgunlaşmamış periodontal ligament hücrelerinin büyümesini uyararak yara iyileşmesinde bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (196).

Primatlar ve köpeklerde yapılan çalışmalarda bFGF'nin tedaviye katılmasıyla II. sınıf furkasyon defektlerinde ankiloz veya kök rezorpsiyonu olmaksızın kemik oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir (142). İlgili literatürler incelendiğinde, bFGF'nin periodontal ligament hücrelerinin mineralize doku oluşturan hücrelere farklılaşmasını baskılayarak kalsifikasyonu önleyebileceği ve periodontal ligament boşluğunu koruyabileceği düşünülebilir (61, 142).

Üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olan trombosit kaynaklı anjiyogenik faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), genel özellikleri itibariyle endotelial hücreler üzerinde anjiyogenik etkiye sahiptir ve anjiyogenezi uyarır (124). Çetinkaya ve ark. (46), tarafından yapılan çalışmada, VEBF'nin iyileşme ve yıkım aşamalarındaki salınımları incelenmiş ve iyileşme aşamasında sayıca ve çap olarak daha fazla kan damarı ve VEBF üretimi görüldüğü bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi, büyüme faktörlerinin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, yüksek konsantrasyonda PBF'lerin periodontal rejenerasyonda kullanılabileceğini düşündürmektedir.

4.5 TZP ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Normal kan pıhtısında ortalama %95 oranında kırmızı kan hücreleri, %4-5 oranında trombositler ve $\geq$ %1 oranında beyaz kan hücreleri bulunur. TZP uygulamalarının, doğal pıhtıdaki kırmızı kan hücresi/trombosit oranlarını tersine çevirerek, trombositlerin granüllerinde bulunan PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağladığı ve yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (29).

Yoğun olarak elde edilen PBF'ler mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar fibroblastlar ve endotelial hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanarak hücrel çoğalma, matriks oluşumu, osteoid ve kollagen sentezi meydana getirirler (102, 130, 148, 152).

TZP aynı zamanda bağ dokusu ve kemik için matriks oluşturan ve osteokondüksiyon için hücre adhezyonu gerçekleştiren fibronektin fibrinojen ve vitronektin gibi proteinleri içermektedir (106, 107, 153).

TZP, preperasyonu oluşturulduktan sonra, içerisindeki yoğun fibrin nedeniyle 'yapışık kıvam' a sahip olmaktadır. 'Yapışık kıvam' kan pıhtısını ve greft materyalini stabilize edip, el manipülasyonunu kolaylaştırmakta ve operasyon süresini kısaltmaktadır. TZP'nin sahip olduğu bu 'yapışık kıvam' hemostatik ajan olarak da görev yapmaktadır (102, 123, 131).

Trombositlerin ömürleri 7-10 gün arasında değişmektedir. Bu durum PBF'lerin etki süresini kısıtlamaktadır. Mukoperiostal flebin kapatılmasından hemen sonra yara bölgesinde trombositlerden PBF salınımı başlamaktadır. Yara bölgesine salınan bu PBF'lerden biri olan TKBF, kemik iliğinde mezenkimal hücrelerin mitogenezi ve osteoblastların sayıca artışı uyarır ve endotel hücre mitozuna etki ederek, greft alanında kapillerlerin anjiogenezi başlatır (130). Trombositlerden salınan diğer bir PBF olan TGF- β ise fibroblast ve öncül osteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını sağlar ve farklılaşarak olgun osteoblastlara dönüşmelerine katkıda bulunur (74). Kan damarları 3. günde greft içine penetre olmaya başlar ve 14-17. günde greft tamamen kapiller ağı ile bütünleşir. Makrofajlar bölgeye göç ederek, trombositlerle yer değiştirir ve 3. günden sonra PBF'lerin ana kaynağını oluşturur (168). TKBF'nin etkisinin zamanla azalmasıyla makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri ve anjiogenik faktörler tabloya hakim olurlar. Bu büyüme faktörleri TKBF ile aynı özelliklere sahiptir, ancak tek farkları makrofajlar tarafından salınmalarıdır. Kemik iliği hücreleri, otokrin bir etki ile kendi kendilerini uyararak, TGF- β salgılamaya devam eder. Dördüncü haftada damarlanan greft, makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen değişimine son verir. Makrofajlar yara bölgesinden uzaklaşırken, olgunlaşmamış osteoid doku oluşmuştur. Kemik greftinin olgun lameller kemiğe dönüşmesinde ise KMP'ler rol oynamaktadır. Yeni oluşan kemik matriksinden salınan KMP'ler komşu kök hücrelerinin sayıca artarak osteoblastlara farklılaşmasını ve aktif olarak kemik matriksinin sentezini ve mineralizasyonunu sağlar (130).

Kawase ve ark. (106), TZP'nin periodontal ligament ve osteoblastik hücre kültürleri tarafından sentezlenen kollagene etkisini, *in vitro* olarak incelemişlerdir. Gönüllü hastalardan elde edilen TZP, deney gününe kadar -

20°C'de saklanmıştır. TZP ile tedavi edilen hücreler tip-1 kollagen ve fibrin için immunositokimyasal olarak boyanmış ve oluşan kültür ortamı viskozite bakımından görsel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca TZP hücre içeriği salınan endojen trombin ELISA yöntemiyle; fibrinojen, *immunodot-blotting* yöntemiyle incelenmiştir. TZP, periodontal ligament ve osteoblastik MG63 hücre kültürlerinin her ikisinde de 30 dakikadan daha kısa bir sürede jel şekline dönüşmüştür TZP'nin kollagen sentezi üzerine etkisi, trombin inhibitörü tarafından inhibe edilmiş, fibrinojen tarafından taklit edilmiştir. TZP, 24 saat içinde tip-1 kollagenin şeklini değiştirmiş ve sentezlenmesini arttırmıştır. Fibrinojen ve çözülmemiş fibrin, yeni oluşmuş jel şeklindeki TZP materyalinde tespit edilmiştir. Sonuç olarak, her iki hücre kültüründen de trombin salınımı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, periodontal ligament kültürlerinde oluşan TZP'nin, kollagen sentezi üzerinde arttırıcı ve düzenleyici bir etkisi olduğunu göstermişler ve TZP'nin periodontal dokuların yara iyileşmesi üzerinde arttırıcı etkisi olabileceğini ifade etmişlerdir.

Okuda ve ark. (154), TGF- β ve TKBF'nin TZP'deki konsantrasyonlarını, hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik etkilerini *in vitro* olarak incelemişlerdir. TZP, 20 gönüllü hastadan kan alınarak elde edilmiştir. Elde edilen TZP'deki TGF- β ve TKBF-AB miktarları ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. TGF- β ve TKBF-AB'nin osteoblastik, epitelyal, fibroblastik ve periodontal ligament hücreleri üzerindeki mitojenik aktivitesi, osteoblastik hücre sayımı veya 5-bromodeoksiürinin oluşumu ile değerlendirilmiştir. Alkalen fosfataz salınımı ise immunositokimyasal olarak tespit edilmiştir. TZP'nin trombosit sayısı normal plazmadan %238,4 daha fazla ve TGF- β ve TKBF değerleri ise %346,6 ve %440,6 daha yüksek olarak bulunmuştur. Trombosit sayısı ile büyüme faktörleri seviyesi arasında anlamlı bir bağlantı

olduğu ifade edilmiştir. TZIP, osteoblastik DNA sentezini ve hücre bölünmesini uyarırken alkalen fosfataz değerlerini düşürmüş, epitelyal hücrelerin bölünmesini baskılamış, ve dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücrelerinin DNA sentezini uyarmıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçları çerçevesinde TZIP’de yüksek oranda TGF- β ve TKBF düzeylerinin yer aldığını ve hücreler üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı periodontal rejenerasyonda yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Annunziata ve ark. (8), TZIP’nin periodontal rejenerasyonda yer alan hücrelere olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. TZIP’nin periodontal ligament hücreleri, dişeti fibroblastları ve keratinositlerle olan ilişkisinin incelenmesiyle beraber, periodontal ligament hücrelerinde yer alan alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen seviyelerine bakılmıştır. Araştırmacılar, çalışmanın sonunda TZIP’nin her bir doku grubu üzerinde farklı etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Periodontal ligament hücrelerinin anlamlı miktarda arttığı, dişeti fibroblastlarının kısıtlı bir artış gösterebildiği ve keratinositlerin azaldığı, alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, TZIP’nin periodontal rejenerasyonda istenen epitel göçünü önleyebildiğini ve periodontal ligament hücreleri ile osteoblastların seçici olarak oluşumunu sağlayacak bir koordinasyonu sağlanabilme ihtimalinin bulunduğu vurgulanmıştır.

Ferreria ve ark. (59), *in vitro* olarak yaptıkları çalışmada, TZIP’nin farklı konsantrasyonlarının osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Sağlıklı bir bireyden kan alındıktan sonra test ve kontrol olmak üzere 2 deney grubu oluşturulmuştur. Test grubunda %50, %25, %12.5 ve %6.125’lik oranlarda seyreltilmiş olan TZIP’ye %10’luk sığır serumu ilave edilirken kontrol grubunda sığır serumu uygulanmamıştır.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, osteoblast proliferasyonu %50'lik TZP'de en yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca sığır serumunun TZP'ye ilavesinin osteoblast proliferasyonunda olumlu yada olumsuz bir katkısı görülmemiştir. Araştırmacılar, çalışmadan elde ettikleri sonuçlara dayanarak TZP'nin osteoblast proliferasyonunu arttırdığını ifade etmişlerdir.

Cenni ve ark. (34), *in vitro* olarak yaptıkları çalışmada, TZP'nin insan dişeti fibroblastları ve trabeküler kemikten elde edilen osteoblastlar üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Sığır trombini ile aktive edilen TZP konsantrasyonları, hücrelerin bulunduğu kültüre ilave edilmiş ve 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan hemen sonra osteoblastların alkalen fosfataz aktivitesine bakılmış ve ayrıca 21 gün sonra osteoblast kültürlerinde mineral nodüllerinin oluşumu değerlendirmek için alizarin boyası kullanılmıştır. Aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, trombositten fakir plazmayla (TFP) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, mineralizasyon ve fibroblast sayısındaki artış aktive edilmiş trombosit konsantrasyonunda, TFP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha fazla bulunmuştur. Ancak aktive edilmiş trombosit konsantrasyonu, osteoblast proliferasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi üzerine TFP'den farklı bir etki göstermemiştir. Araştırmacılar, *in vitro* olarak, hem fibroblast proliferasyonunun hem de osteoblast fonksiyonlarının sığır trombini ile aktive edilmiş trombosit konsantrasyonundan etkilenmediğini belirtmişlerdir.

Kawase ve ark. (107), periodontal ligament hücre kültürlerinde, büyüme faktörlerinden TGF ve TKBF-AB'nin alkalen fosfataz aktivitesine, hücre çoğalmasına ve kollagen sentezine olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Gönüllü hastalardan alınan kan ile iki aşamada TZP, TGF ve TKBF-AB elde

edilmiştir. Elde edilen TZP, TGF ve TKBF-AB saf veya kollagen kaplanmış paletlere uygulanmıştır. Sentezlenen hücresel DNA incelenmesinde bromodeoksiüridin kullanılmıştır. Ayrıca alkalen fosfataz aktivitesinin tespitinde P-nitrofenil fosfat ve formalin ile fiske edilmiş hücrelerden ve hücresel DNA içeriği tespiti içinde bis-benzimitten yararlanılmıştır. Kollagen sentezini değerlendirirken özel boya bazlı bir kit kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, TZP ve büyüme faktörlerinin hücre proliferasyonu üzerinde etkili oldukları tespit edilmiştir. Ancak TZP'nin mitojenik etkisinin sadece kollagen bulunan kültürlerde sağlanabildiği ifade edilmiştir. TZP'nin özellikle kollagen kaplı kültürlerde pıhtı oluşumunu arttırıcı etkiye bulunduğu ve kollagen sentezi ile hücre çoğalmasını uyardığı ifade edilmiştir. Benzer olarak alkalen fosfataz aktivitesinin artışı da sadece TZP'nin uygulandığı yerde saptanmıştır. Araştırmacılar, periodontal ligament hücrelerine etki eden ve alkalen fosfataz seviyelerini arttıran faktörün TZP'de bulunan fakat henüz ifade edilememiş bir veya birkaç komponent olabileceğini savunmaktadırlar.

El-Sharkawy ve ark. (56), TZP'nin içerisindeki PBF ile TZP'nin monosit kaynaklı sitokin salınımı ve lipoksin-A₄ jenerasyonu üzerindeki etkilerini *in vitro* olarak araştırmışlardır. Sağlıklı bireylerden alınan kanlardan elde edilen TZP içerisindeki TKBF-AB, TKBF-BB, TGF- β 1, IGF-I, EGF, interlökin-12 ve salınan T-hücre seviyesi ELISA yöntemiyle; periferik kanda bulunan monositler ise kültüre edilerek tespit edilmiştir. Ayrıca sitokin, kemokin, lipoksin-A₄ ve monositlerin kemotaktik etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar, TZP içerisindeki büyüme faktörlerinin sayılarının hem venöz kandan hem de TFP'den daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. TZP'de monosit kemotaktik proteini baskılanırken, normal kana göre lipoksin-A₄ seviyesinde azalma ve

monosit kültürlerinde T-hücre salınımında artış gözlenmiştir. Ayrıca, TZP'nin doza bağlı olarak monosit kemotaksisini uyardığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin PBF kaynağı olduğunu belirtmişler ve sitokin salınımı, enflamasyonu baskıladığını ve hücre rejenerasyonunu tetiklediğini ifade etmişlerdir.

Han ve ark. (90), TZP'nin insan periodontal ligament hücreleri üzerine etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. İnsan periodontal ligament hücreleri sağlıklı premolar dişlerden elde edilmiştir. TZP iki aşamalı santrifüj tekniğiyle hazırlanmıştır. TZP içerisindeki TKBF-AB ve TGF ELISA yöntemiyle tespit edilmiştir. Aktive edilen TZP veya TKBF-AB+TGF kombinasyonu kültür edilmiş olan insan periodontal ligament hücreleri üzerine farklı dozlarda eklenmiştir. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde TZP'nin yüksek dozda TKBF-AB ve TGF içerdiği tespit edilmiştir. Hücre yapışması, proliferasyonunun TZP eklenmesiyle arttığı bulunmuştur. Ayrıca TZP'nin stimule edici özelliğinin doza bağlı olduğu ve bu dozun 50-100 ng/ml TGF varlığında oluşabildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin insan periodontal ligament hücrelerinin yapışması, proliferasyonu ve mineralize dokuya farklılaşması üzerine etkisi olduğunu ve periodontal rejenerasyonda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Uggeri ve ark. (208), farklı trombosit konsantrasyonlarının (%100, %33, %11) fonksiyonel osteoblast parametreleri olan proliferasyon, alkalen fosfataz aktivitesi, kollagen sentezi ve kalsiyum depozisyonu üzerine olan etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, %100 ve %33'lük trombosit konsantrasyonlarının %10'luk dana serumuna göre hücre proliferasyonunu daha fazla uyardığı ve mineralizasyonun tüm trombosit konsantrasyonlarında meydana gelebildiği tespit edilmiştir. 11. günde

değerlendirilen kollagen sentezi ile ilk 7 günü içeren alkalen fosfataz aktivitesinin %33 ve %11'lik trombosit konsantrasyonlarında en yüksek seviyede uyarıldığı bildirilmiştir. Aynı zamanda 7. günden sonra dekzametazon ve β -gliserofosfat tarafından alkalen fosfataz aktivitesinin arttırıldığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, proliferasyonun uyarılmasının trombosit konsantrasyonuna bağlı olduğunu ve %33 ve %11'lik konsantrasyonlarda en yüksek seviyede alkalen fosfataz ve kollagen sentezinin gerçekleştiğini belirtmişler ve dekzametazon ve β -gliserofosfat varlığında trombosit konsantrasyonlarının hücre maturasyonunu uyardığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, ilgili literatürler değerlendirildiğinde, *in vitro* çalışmalarda TZP'nin içerisinde yoğun olarak PBF'lerin bulunduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar TZP içerisinde yer alan PBF'lerin periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar üzerine etkilerinin periodontal rejenerasyonu destekleyebileceğini düşünmüşler ve konu ile ilgili hayvan ve klinik çalışmalarına yönelmişlerdir.

4.6 TZP Eldesinde Kullanılan Sistemler

TZP elde etmek için geliştirilen sistemler özelliklerine göre birbirinden ayrılmaktadır. Bu sistemlerden elde edilen trombosit miktarı ve aktifleyici ajanların farklılığı tedavinin sonuçlarını etkileyebilmektedir. Literatür incelendiğinde genel olarak 4 değişik sistemin çalışmalarda kullanıldığı görülmüştür. Bu sistemlerden ilki olan Tissel sistemi (Baxter Health Corp., Deefield, Illinois) allojenik bir materyalden TFP ve fibrin jeli üretebilmektedir. Ticari olarak mevcut olan diğer iki sistem ise *Platelet Concentration Collection System* (PCCS) (3i Implant Innovations, Palm Beach

Gardens, FL) ve Curasan TZP Kit' tir. (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany) Curasan sisteminde TZP ve TFP elde edilebilirken, fibrinin jelleşmesi sığır trombini ile sağlanmaktadır (215). PCCS sisteminde ise sadece TZP elde edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bu iki sistem karşılaştırıldığında PCCS sistemi ile daha fazla trombosit, TGF- β ve IBF-1 elde edildiği bildirilmiştir (214). Çalışmamızda kullandığımız sistem olan Smart PreP sistemi (Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA) ile TZP, TFP ve otolog trombin elde edilebilmektedir. Smart PreP kitinde trombositlerden PBF salınımını aktive eden direkt olarak hastadan alınan kandan elde edilen otolog trombin ile sağlanırken, diğer kitlerde sığır trombini bu amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız bu sistem, yapılacak işleme göre farklı miktarda kan alınmasına imkan sağlamaktadır. Böylece istenilen miktarda TZP elde etmek mümkün olmaktadır (131). *Food and Drug Administration* (FDA) kurulu sadece benzer protokoller uygulayan ve yüksek konsantrasyonda TZP ve PBF (TKBF, IBF ve TGF) elde edilen PCCS ve Smart PreP sistemlerini onaylamaktadır (21, 131, 215).

Literatür incelendiğinde, trombosit yoğunluğunun TZP'nin rejenerasyon kapasitesini direkt olarak etkilediği bilinmektedir (119). Marx ve ark. (130) doku iyileşmesinin artırılabilmesi için trombosit konsantrasyonunun 1.000.000/ μ l olması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca farklı sistemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, elde edilen TZP ve PBF miktarlarına bağlı olarak rejeneratif tedavilerin sonuçlarının da etkilendiği bildirilmiştir (49, 91, 101, 108, 155). Sistemin hazırlanma aşaması ve elde edilen trombosit ve PBF konsantrasyonları göz önüne alındığında PCCS ve Smart PreP en başarılı sistemler olarak gösterilmektedir (130).

4.7 TZP ile Yapılan Hayvan Çalışmaları

Fuerst ve ark. (66), sekiz domuzun mandibulasında trephine ile oluşturulan aynı büyüklükteki defektlere kollagen+TZP veya sadece kollagen uygulamış ve bu defektleri test grubu olarak tanımlamışlardır. Araştırmacılar domuzlardan aldıkları 450 ml kanı 63 ml sitrate edilmiş fosfat dekstrozu ile fikse etmişler ve 2890×g'de 6 dakika santrifüj etmişlerdir. Elde edilen plazma 22°C'de saklanmıştır. Cerrahi işlemten hemen önce saklanan plazma 153×g'de 12 dakika santrifüj edilerek TZP elde edilmiştir. Kontrol grubundaki defektlere ise herhangi bir materyal uygulamayarak bu defektleri iyileşmeye bırakmışlardır. Dördüncü ve 8. haftalarda hayvanlar öldürülerek, alınan kesitler *Levai-Laczko* boyası ile boyanmış, histolojik olarak değerlendirilmiştir. KK değerleri değerlendirildiğinde hem grup içi hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. En yüksek KK değerleri sadece kollagen uygulanan grupta görülürken, en az dolum kontrol grubunda tespit edilmiştir. Dördüncü hafta sonunda kollagen+TZP uygulanan grupta iltihabi reaksiyonlar görülmüş ve yeni oluşan kemik etrafında kollagen miktarında azalma olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, tek başına kollagen uygulamasının kortikal kemik tamirinin erken dönemlerini destekleyebildiğini ifade etmişlerdir.

Pryor ve ark. (172), 22 haftalık 30 sıçanda yaptıkları çalışmada, sıçanların kafatasında aynı büyüklükte defektler açmışlar ve bu defektleri TZP+rezorbe olan kollagen sünger veya sadece kollagen sünger kullanarak tedavi etmişlerdir. Sıçanların aortundan elde edilen 10 ml kan 0.84 ml asid-sitrat-dekstrozu ile fikse edilerek 450×g'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazma 137 mM, NaCl, 2.7 mM, KCl, 2 mM, MgCl, 0.5 mM NaH₂PO₄, 0.2%

BSA, 5 mM glikoz, 10 Mm HEPES ile karıştırılarak 1400×g 15 dakika santrifüjden geçirilip TZP elde edilmiş ve -80 derecede kullanılıncaya kadar bekletilmiştir. Standart çalışma protokolü doğrultusunda 4. ve 8. hafta sonunda sıçanlardan biyopsi ve radyografiler alınmış ve sıçanlar öldürülmüştür. 4. hafta sonunda her iki grupta da defektlerde %75 oranında defekt dolumu görülürken, tam dolum %12.5 oranında tespit edilmiştir. 8. hafta sonuçlarında TZP+kollagen sünger uygulanan defektlerin % 50'sinde tam dolum gözlenirken %20'sinde ise tam doluma ulaşamamıştır. Sadece kollagen sünger uygulanan defektlerle KK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar, TZP'nin osteogenez üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir.

Grageda ve ark. (82), 10 koyunda yaptıkları hayvan çalışmasında, maksiller sinüs ogmentasyonunda TZP'nin dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA) ile kombinasyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Araştırmacılar, koyunlardan elde ettikleri 10 ml kanı, % 6.4 sodyum sitrat ile fikse etmişler ve 15 dakika 1500 rpm'de santrifüj etmişlerdir. Elde edilen plazma 2400 rpm'de 12 dakika daha santrifüj ederek TZP elde edilmiştir. Bilateral yapılan sinüs ogmentasyonlarında kontrol grubu olarak seçilen sinüslere sadece DKKA uygulanmış ve test grubu olarak seçilen sinüslere DKKA+TZP uygulanmıştır. Koyunların yarısı 3. ay sonunda, geri kalanı ise 6. ay sonunda sakrifiye edilerek ogmentasyon yapılan sinüsler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda KK yüzdesi ve total kemik alanı değerlendirildiğinde, 3. ve 6. ay sonunda istatistiksel olarak bir farklılık görülmemiştir. Araştırmacılar, TZP'nin canlı olmayan greftlerle uygulandığında kemik rejenerasyonunu arttırıcı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Aghaloo ve ark. (1), oluşturdukları kontrollü hayvan çalışmasında, 15 tavşan kafatasında 8 mm çapında eşit olarak 4'er defekt oluşturmuşlardır. Oluşturdukları bu defektlere sırasıyla, tek başına DKKA, TZP+DKKA, tek başına demineralize DKKA (DDKKA) ve DDKKA+TZP uygulamışlardır. Araştırmacılar, 10 ml kanı 1 ml dekstroz sitrat ile fikse ederek 10 dakika 1500 rpm'de santrifüj ederek plazma ile kırmızı kan hücrelerini ayırıştırmışlardır. Kırmızı kan hücrelerinin üzerinde kalan plazma, 0.4 cm³ antikuagulan ile karıştırılarak 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilerek TZP elde edilmiştir. Beşerli gruplara ayrılan tavşanlarda oluşturulan defektlerde, tedavi sonrasında 1., 2. ve 4. aylarda tavşanlar sakrifiye edilerek radyografik ve histomorfometrik incelemeler yapılmıştır. Radyografik ve histomorfometrik sonuçlar incelendiğinde, TZP ile kombine greft uygulanan defektlerde, greftlerin tek başına uygulandığı defektlere oranla daha fazla kemik yoğunluğu ve kemik oluşum bölgeleri bulunmuştur. Ancak elde edilen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar TZP'nin greftlerle kombine kullanımın greftler üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Goto ve ark. (77), TZP'nin transplantasyon sonrası etkilerini değerlendirdikleri hayvan çalışmasında, farelerden elde ettikleri TZP ve TFP'yi osteoblast hücreleri ile kombine ederek oluşturdukları kemik defektlerine uygulamışlardır. Araştırmacılar, sıçanların aortundan elde ettikleri 4ml kanı %3.8 sodyum sitrat ile karıştırarak oda sıcaklığında 150 g.'de 10 dakika santrifüj ederek 3 temel bölgeye ayırıştırmışlardır. Trombositleri içeren bölümü tekrar 250g.'de 5 dakika santrifüj ederek TZP ile TFP'yi elde etmişlerdir. TZP'nin TFP'ye göre kemik siyaloprotein mRNA salınımını arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, TZP'nin mineralize nodüllerin oluşumunu arttırdığı ve alkalen fosfataz aktivitesini yükselttiği belirtilmiştir.

Yapılan osteoblast transplantasyonundan sonra TZP uygulanan osteoblastik hücrelerde mineralize doku oluşumu ve osteokalsin ve tip-1 kollagen salınımı görülmüştür. Araştırmacılar, kemik defektlerine transplante edilen TZP ve osteoblast kombinasyonunun osteoblastik proliferasyon üzerinde olumlu ve yararlı etkiler meydana getirdiklerini ifade etmişlerdir.

Çetinkaya ve ark. (46), 30 sıçanda yaptıkları hayvan çalışmasında, VEBF'nin periodontal hastalıklarda yıkım ve iyileşme sürecindeki salınımlarını ve damarlanma ile ilişkisini incelemişlerdir. Ligatürler kullanılarak, test ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Kontrol grubunda 40. günde, test grubunda 60. günde ligatürler sökülmüştür. Her iki grup için inceleme 60. günde yapılmıştır. Kan damarlarının çapı, sayısı ve VEBF konsantrasyon miktarının tespiti histomorfometrik ve biyokimyasal analizler ile değerlendirilmiştir. Test grubu sonuçlarında daha geniş çapta, kontrol grubu sonuçlarında ise, daha fazla sayıda kan damarı bulunmuştur. VEBF konsantrasyonu kan damarı sayısı ile bağlantılı olarak iyileşme grubunda daha yüksek miktarda bulunmuştur. Araştırmacılar, VEBF salınımının etkisinin ve miktarının iyileşme fazında yıkım fazına göre daha yüksek olabileceğini düşünmektedir.

Tamura ve ark. (197), 8 tavşanın kafatasında oluşturulan aynı büyüklükteki defektleri β -TKF blok+TZP (test grubu) ve β -TKF+venöz kan (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Araştırmacılar, 1 ml dekstroz sitrat içeren 10 ml'lik şırıngalar içerisine tavşanlardan alınan kanı eklemişler ve 4°C'de 2400 rpm'de 10 dakika santrifüjden geçirmişlerdir. İlk santrifüj sonrasında elde edilen sarı plazma tekrar 4°C'de 15 dakika 3600 rpm'de santrifüj edilerek TZP elde edilmiştir. Üçüncü ayın sonunda defektleri klinik, histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak her 2 grupta da

iyileşmenin gözlemlendiğini ve yeni kemik ve doku miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, β -TKF blokların kemik ogmentasyonunda başarılı sonuçlar verdiğini, fakat TZP'nin greft üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir.

Hayvan çalışmalarına ait literatür incelendiğinde, TZP'nin kemik greftleri ile kombine kullanımın rejenerasyon üzerine ilave katkısının olmadığı görüşünü savunan araştırmacılar olduğu gibi, rejenerasyon üzerine başarılı etkileri olduğunu savunan araştırmacılar da bulunduğu saptanmıştır. TZP'nin farklı metodlarla elde edilmesinin, çalışmaların sonucuna etki ettiği düşünülebilir. Konu tartışmaya açıktır ve farklı kombinasyonlar ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. TZP'nin rejenerasyona olumlu katkısını destekleyen hayvan çalışmaları, çalışmaların yönünü klinik çalışmalara çevirmiştir.

4.8.TZP ile Yapılan Klinik Çalışmalar

TZP'nin rejenerasyon üzerine etkisi, sinüs ogmentasyonu, implant uygulamaları, furkasyon ve kemik içi defektlerin tedavisi ile ilişkili çalışmalarda değerlendirilmiştir. Araştırmacılar konu ile ilgili değişken sonuçlar bildirmişlerdir.

Kassolis ve ark. (105), 15 hastada oluşturdukları vaka serisinde, TZP+DKKA kombinasyonunun etkinliğini sinüs ve/veya kret ogmentasyonunda uygulayarak değerlendirmişlerdir. Operasyondan 120-168 gün sonra radyografik, klinik ve histolojik olarak elde edilen sonuçlar implant uygulaması sırasındaki klinik ve radyografik başarı açısından değerlendirilmiştir. Uygulanan implantların %89'u radyografik ve klinik olarak başarılı bulunmuş ve *re-entry*'nin yapıldığı implant uygulamaları

sırasında elde edilen biyopsilerde histolojik olarak greft materyali etrafında osteoid doku ve yeni kemik oluşumu görülmüştür. Bu klinik ve histolojik sonuçlar doğrultusunda, sinüs ve kret ogmentasyonunun TZP+DKKA ile başarılı bir şekilde gerçekleştirileceği ve implant uygulamaları için yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Mazor ve ark. (133), 105 hastada yaptıkları klinik çalışmada, tek taraflı sinüs ogmentasyonu yapmışlar, sinüs içerisine otojen greft+ksenogreft+TZP kombinasyonunu uygulamışlar ve immediyat olarak 276 implant yerleştirmişlerdir. Hastalar 16-32 ay takip edilmiştir. Operasyon sonrası 6. ayda ikinci bir cerrahi operasyonla tüm implantlar ekspozite edilirken krestal kemik kaybı tespit edilmemiştir. Araştırmacılar bu çalışmada kontrol grubu oluşturmamışlardır. Ancak implantların ekspozite edilme zamanını TZP kullanılmamış olan diğer sinüs ogmentasyonu operasyonlarıyla kıyaslamışlar, ve 3 ay daha kısa zamanda uygulama imkanı sağladığını belirtmişlerdir.

Galindo-Moreno ve ark. (67), 70 hastada oluşturdukları vaka serisinde, otojen greft+SKKG+TZP kombinasyonunu sinüs ogmentasyonu operasyonunda uygulamışlardır. Operasyonu takiben immediyat veya gecikmiş olarak 263 implant yerleştirilmiştir. Protetik yükleme yapıldıktan 24 ay sonra tüm operasyon bölgeleri klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiştir. Gecikmiş olarak uygulanan 16 implant bölgesinden implant operasyonu sırasında biyopsi alınmıştır. Yapılan biyopsi incelemelerinde ortalama %34 canlı kemik, %49.6 bağ dokusu ve %16.4 oranında SKKG partikülü tespit edilmiştir. Araştırmacılar, otojen greft, SKKG ve TZP'nin kombine olarak sinüs ogmentasyonunda başarılı bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Shanaman ve ark. (187), lokalize kret ogmentasyonunun YDR+TZP+allogreft kombinasyonuyla yapıldığı 3 kişilik vaka serisinde, operasyon sonrası 6. ayda implant uygulanması amacıyla tekrar açılan bölgelerden biyopsiler alarak histolojik analiz yapmışlardır. Klinik ve radyografik sonuçların ayrıca değerlendirildiği çalışmada, alveol kretinde vertikal (ortalama 2-3 mm) ve horizontal yönde kazanç elde edildiği ve implant uygulamasına olanak sağlandığı belirtilmiştir. Histolojik olarak YDR+TZP+allogreft kombinasyonunun yeni kemik oluşumunu desteklediği, ancak TZP'nin oluşan kemiğin kalitesini arttırmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, TZP'nin greftle karıştırılmasının greftin stabilitesini arttırdığını ve yerleştirilmesini kolaylaştırdığını bildirmişlerdir.

Marx ve ark. (131), yaptıkları klinik kontrollü çalışmalarında, mandibulada tümör rezeksiyonu sonucu oluşmuş defektlere sadece otojen iliak kemik grefti veya TZP ile kombine olarak otojen iliak kemik grefti uygulamışlar ve TZP'nin kemik oluşum miktarına olan etkisini incelemişlerdir. Operasyondan 6 ay sonra, TZP+otojen kemik ve sadece otojen kemik yerleştirilen bölgelerden alınan biyopsilerle iyileşme değerlendirilmiştir. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda, otojen greftin TZP ile kombine kullanıldığı defektlerden alınan biyopsilerde trabeküler kemik oluşumu yüzdesi %74.0 iken, tek başına otojen greft kullanılan defektlerde %55.1 olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar, TZP+otojen kemik grefti kombinasyonunun kemik oluşumunu arttırıcı bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Lekovic ve ark. (123), yaptıkları klinik çalışmada, 52 adet mandibular sınıf-2 furkasyon defektini TZP+SKKG+YDR kombinasyonu (test grubu) ve sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. 6. ayın sonunda *re-*

entry ve klinik değerlendirmeler yapılmıştır. 6. ayda test ve kontrol gruplarında sırasıyla sondalanabilir cep derinliği (SCD) azalması 4.07 mm ve 2.49 mm, AK 3.29 mm ve 2.68 mm, vertikal KK 2.56 mm ve 0.19 mm, horizontal KK 2.28 mm ve 0.08 mm olarak tespit edilmiştir. İncelenen tüm paratetreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak TZP+SKKG+YDR'den oluşan kombinasyonun mandibular sınıf-2 furkasyon defektlerinde başarılı bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.

Papli ve Chen (161), TZP ile YDR uygulamasını karşılaştırdıkları prospektif vaka serisinde, 5 hastada SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği (KİDD) ≥ 4 mm olan 10 adet çift taraflı kombine kemik içi defektin tedavisini incelemişlerdir. 12. ayın sonunda yapılan ölçümlerde, TZP ile YDR gruplarında sırasıyla SCD azalması 3.0 mm ve 3.6 mm, AK 2.2 mm ve 3.0 mm, radyografik KK 3.24 mm ve 2.7 mm olarak bulunmuştur. Klinik iyileşmenin de değerlendirildiği çalışmada, operasyondan sonra tam yara iyileşmesinin YDR'den ortalama 1 hafta daha kısa zamanda gerçekleştiği ve 12. ay sonunda TZP ile tedavi edilen bölgelerde papilin daha iyi korunduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar klinik ve radyografik olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit etmemelerine karşın, TZP'nin manipülasyonunun ve uygulanabilirliğinin daha kolay olduğunu ifade etmişlerdir.

İlgenli ve ark. (101), 22 hastadada bulunan SCD ≥ 6 mm olan ve KİDD belirtilmeyen 28 kemik içi defektin 16'sını DDKKA+TZP ve kalan 12 defekti yalnızca TZP ile tedavi etmişlerdir. Defekt açısının klinik ve radyografik sonuçlara etkisini saptamak amacıyla paralel teknikle periapikal

radıyografiler çekmişler, dijitalize ederek bilgisayarda geometrik standardizasyon oluşturmuşlardır. Sıfırncı ve 18. ayda yapılan klinik değerdendirmelerde, TZP+DDKKA grubu ve TZP grubu olmak üzere sırasıyla SCD azalması 4.6 mm ve 2.1 mm ; AK 4.6 mm ve 1.6 mm ; radyografik KK 3.8 mm ve 0.6 mm olarak bulunmuştur. Araştırmanın sonuçları değerdendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca kombine tekniğın kullarıldığı grupta radyografik olarak dar olan defektlerde AK ve SCD azalmasının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar greftlerin TZP üzerinde klinik sonuçları arttırıcı bir etki yarattığını ifade etmişlerdir. Meydana gelen kombine etkinin TZP'nin matriks arttırıcı ve kemik greftinin osteokondüktif yapısı arasındaki sinerjizmadan kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

Pradeep ve ark. (171), TZP'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde klinik sonuçlarını değerdendirdikleri kontrollü çalışmalarında, 14 hastada bulunan çift taraflı SCD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 28 kemik içi defekti TZP+SKKG+Peptit-15 (test grubu) ve tek başına TZP (kontrol grubu) uygulayarak tedavi etmişlerdir. Operasyondan sonra 9. ayda yapılan değerdendirmede, test ve kontrol gruplarında sırasıyla SCD azalması 4.5 mm ve 3.5 mm, AK 4.00 mm ve 3.21 mm, KK 2.62 mm ve 1.97 mm ve radyografik KK 2.89 ve 1.96 mm olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde TZP'nin SKKG+Peptit-15 ile kombinasyonunun TZP'nin tek başına kullanımına göre daha başarılı klinik ve radyografik sonuçlar verdiğini, ancak daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Hanna ve ark. (91), rastgele kontrollü gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 13 hastada bulunan çift taraflı SCD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 2 ve 3 duvarlı,

defektlerin tedavisinde TZP+SKKG ile yalnızca SKKG'nin klinik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Yapılan tedavilerin sonuçları, SCD azalması, dişeti kenarı konum değişikliği, ve AK açısından değerlendirilmiştir. Klinik ölçümler, operasyondan önce ve 6 ay sonunda yapılmıştır. TZP+SKKG ve SKKG gruplarında sırasıyla; 3.54 mm ve 2.53 mm SCD azalması, 3.15 ve 2.31 mm AK ve 0.38 mm ve 0.23 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir ve gruplar arasında TZP+SKKG grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışma sonucunda, kemik içi defektlerin tedavisinde TZP ile SKKG kullanımının sadece SKKG kullanımından daha başarılı olduğunu savunmuşlardır.

Okuda ve ark., (155) 70 kronik periodontitisli hastada bulunan SCD ≥ 6 mm ve radyografik KİDD ≥ 3 mm olan 70 kemik içi defektin 35'ini TZP+hidrosiapatit (HA) (test grubu) ve diğer 35 kemik içi defekti serum ile karıştırılmış HA (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Sıfırıncı ve 12. ayda klinik ve radyografik sonuçlar değerlendirilmiştir. Test ve kontrol gruplarında sırasıyla, 4.7 mm ve 3.7 mm SCD azalması, 3.4 mm ve 2.0 mm klinik AK, %70,3 ve %45,5 vertikal AK ve 3.5 mm ve 2.7 mm radyografik KK tespit edilmiştir. Gruplar arası sonuçlar değerlendirildiğinde incelenen tüm parametreler açısından test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP+HA'nın kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına HA kullanımına göre daha başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Xiang ve ark. (219), 10 kronik periodontitis hastasında yapmış oldukları çalışmada SCD ≥ 6 mm ve KİDD ≥ 4 mm olan 17 kemik içi defektin 9 tanesini SKKG+TZP (test grubu) ve diğer 8 defekti sadece SKKG (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler operasyondan önce ve 1 yıl sonra florida

sondası kullanılarak stent kenarından yapılmıştır. Standardize edilmiş periapikal röntgenler ise operasyondan önce 2. haftada ve 1. yılda alınmıştır. Birinci yıl sonunda yapılan ölçümlerde test ile kontrol gruplarında sırasıyla, 4.78 mm ve 3.48 mm SCD azalması, 4.52 mm ve 2.85 mm klinik AK, 4.56 mm ve 2.88 mm sondalanabilir KK elde edilmiştir ve gruplar arasında incelenen tüm parametreler açısından kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ayrıca 1. yıl sonucunda test grubunda kontrol grubuna oranla radyografik olarak daha fazla kemik yoğunluğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG kombinasyonunun, SKKG'nin tek başına kullanımından daha başarılı sonuçlar verdiğini ifade etmişlerdir.

Czuryszkiewicz ve ark. (45), 26 kronik periodontitisli hastada yapmış oldukları klinik çalışmada, SCD ≥ 6 mm, KIDD ≥ 3 mm olan 72 kemik içi defekti otojen kemik ve TZP ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler operasyondan önce ve 1 yıl sonra yapılmıştır. Araştırmanın sonucunda AK 3.47 mm, SCD azalma miktarı 3.7 mm, mobilite azalması %48.3 ve alveolar KK %9.24 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmanın ışığında, otojen kemik ile TZP kombinasyonunun periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini ve bu kombinasyonun subgingival bakteri kolonizasyonu için uygun ortamı elimine ettiğini ifade etmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (223), vaka raporlarında, toplam 12 kemik içi defekti bulunan Generalize AgP'li bir hastayı TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda 4.8 mm SCD azalması, 4.1 mm AK ve 3.9 mm KK tespit edilmiştir. Araştırmacılar, TZP ile SKKG kombinasyonunun Generalize AgP'li hastanın geniş kemik içi defektlerinde başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve umutsuz prognoza sahip olduğu düşünülen dişlerin

dahi prognozunun olumlu yönde etkilendiğini belirtmişlerdir.

Demir ve ark., (49) 29 hastada bulunan SCD ≥ 6 mm olan 29 kemik içi defekte TZP+biyoaktif cam veya sadece biyoaktif cam uygulayarak tedavi etmişlerdir. Dokuzuncu ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde, TZP+biyoaktif cam uygulanan grupta 3.6 mm SCD azalması, 3.3 mm AK ve 3.47 mm KK tespit edilmiş; sadece biyoaktif cam uygulanan grupta ise bu değerler sırasıyla 3.29 mm, 2.86 mm ve 3.36 mm olarak bulunmuştur. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında incelenen tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar her iki uygulamanın da başarılı klinik sonuçlar verdiğini ve TZP'nin biyoaktif cama ilave edilmesinin istatistiksel olarak olumlu bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Piemontese ve ark. (167), yaptıkları kontrollü klinik çalışmada SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm, klinik ataşman seviyesi ≥ 6 mm olan 60 kemik içi defekti iki gruba ayırarak gruplardan birini DDKKA+serum (kontrol grubu), diğerini ise TZP+DDKKA (test grubu) ile tedavi etmişlerdir. Klinik ve radyografik ölçümleri operasyon öncesinde ve operasyondan 12 ay sonra yapmışlardır. Onikinci ay sonunda yapılan klinik ölçümlerde SCD azalması test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.6 ± 1.3 mm ve 3.5 ± 1.9 mm, AK 3.6 ± 1.8 mm ve 2.4 ± 2.2 mm, ve dişeti çekilmesi 1.0 ± 1.3 mm ve 1.1 ± 2.1 mm olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak DDKKG+TZP'nin DDKKG+serum'a göre daha başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca sert doku klinik ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememesi TZP'nin sert doku hücrelerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

Harnack ve ark. (93), 22 hastada bulunan, SCD ≥ 5 mm, 2 duvarlı 44 kemik içi defektin yarısını β -TKF+TZP ile; diğer yarısını ise tek başına β -TKF ile tedavi etmişlerdir. Altı ay sonra yapılan *reentry* işleminden önce yapılan ölçümlerde, test ve kontrol gruplarında sırasıyla *median* olarak 3.8 mm ve 2.9 mm SCD azalması, 4.9 mm ve 4.3 mm klinik AK tespit edilmiştir. *Reentry* işlemi sırasında defekt bölgelerinde β -TKF grubunda 1.6 mm, β -TKF+TZP grubunda ise 1.1 mm KK tespit edilmiştir. İncelenen tüm parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin β -TKF ile kombine kullanımının tek başına β -TKF kullanımına olumlu yada olumsuz bir etkisi olmadığını ifade etmişlerdir.

Lekovic ve ark. (122), SCD ≥ 6 mm olan 21 hastada bulunan 42 kemik içi defektin tedavisinde, bir gruba TZP+SKKG+YDR uygularken diğer bir gruba TZP+SKKG uygulamışlardır. Defektlere 6 ay sonra *re-entry* yapılmıştır. Klinik ölçümler cerrahi öncesi ve *re-entry* öncesi yapılmış, ayrıca ilk operasyon ve *re-entry* operasyonu sırasında açık kemik içi ölçümler kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda TZP+SKKG+YDR ve TZP+SKKG gruplarında sırasıyla SCD azalması 4.19 mm ve 3.98 mm, AK 4.12 mm ve 3.78 mm, KK ise 4.96 mm, 4.82 mm olarak bulunmuştur. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar YDR'nin TZP+SKKG uygulanımına ilave bir etkisi olmadığını ifade etmişlerdir.

Camargo ve ark. (25), SCD ≥ 6 mm olan 56 kemik içi defekte yaptıkları kontrollü klinik çalışmada 28 defekti SKKG+YDR+TZP (test grubu), diğer 28 defekti ise sadece flep operasyonu (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Altı ay sonunda *reentry* ile birlikte bukkal ve lingual SCD azalmasını sırasıyla kontrol grubunda 2.99 ± 1.42 , 2.78 ± 0.82 mm test grubunda ise 5.06 ± 1.51 ,

4.90±1.49 mm bulmuşlardır. AK ise kontrol grubunda bukkal ve lingual tarafta sırasıyla 1.47±1.95 1.39±0.92 mm; test grubunda ise 4.52±1.24, 4.27±1.31 mm olarak bulunmuştur. Dişeti çekilmesi kontrol grubunda bukkalde 1.61±0.41 mm, lingualde 1.65±0.43 mm test grubunda ise aynı sırayla 1.66±0.46 mm ve 1.69±0.42 mm olarak bulunmuştur. Defektin en derin noktasında (DEDN) defekt dolumu ise kontrol grubunda bukkalde 1.66±0.96 mm lingualde 1.62±1.31 mm, test grubunda ise aynı sırayla 5.12±1.34 ve 5.04±1.31 mm olarak tespit edilmiştir. İncelenen tüm parametreler açısından SKKG+YDR+TZP grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Araştırmacılar SKKG+YDR+TZP kombinasyonunun ileri periodontal hastalıkların tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini ifade etmişlerdir.

Camargo ve ark. (26), 18 hastada yaptıkları *split-mouth* çalışmada, sistemik olarak sağlıklı, SCD ≥6 mm olan birbirine benzer 2 ve 3 duvarlı defekleri TZP+SKKG+YDR ve sadece YDR ile tedavi etmişlerdir. Klinik değerlendirmeler operasyondan 6 ay sonra yapılmıştır. SCD'de meydana gelen azalma, sadece YDR kullanılan ve TZP+SKKG+YDR kullanılan gruplarda sırasıyla, bukkal tarafta 4.66 mm ve 3.62 mm, lingual tarafta ise 4.93 mm ve 3.54 mm; AK 2.62 mm ve 2.44 mm olarak bulunmuştur. Altıncı ay sonunda defektlere *re-entry* uygulandığında KK'nın TZP+YDR+SKKG grubunda bukkal tarafta 4.78 mm, lingual tarafta 4.66 mm; tek başına YDR uygulanan grupta ise bukkal tarafta 2.31 mm lingual tarafta 2.26 mm olduğunu tespit edilmiştir. İncelenen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, araştırmacılar, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR'ye TZP+SKKG kullanımının ilave bir katkısı olmadığını ifade etmişlerdir.

Keleş ve ark. (108), 15 hastada bulunan SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 4 mm olan çift taraflı 30 kemik içi defekti TZP+YDR ve bioaktif cam+YDR kombinasyonları uygulayarak tedavi etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'den daha yüksek trombosit konsantrasyonu elde ettiklerini düşündükleri için TZP yerine trombosit peleti terimini kullanmışlardır. Altıncı ayın sonunda TZP+YDR kullanılan grupta SCD'de azalma *median* olarak 4 mm, AK 4.1 mm ve radyografik KK 5.9 mm olarak bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 4 mm, 4.1 mm ve 4.9 mm olarak bulunmuştur. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında incelenen tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda, uygulanan her iki tedavinin de etkili olduğu ve TZP'nin aynı zamanda greft materyali olarak kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Christgau ve ark., (36) 25 hastada yaptıkları çalışmada, TZP'de bulunan biyolojik mediyatörlerin konsantrasyonlarını ve bu konsantrasyon miktarlarının periodontal rejenerasyon üzerine etkisini araştırmışlardır. SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 4 mm olan 50 kemik içi defektin 25'ini YDR+TKF, kalan 25 defekti ise YDR+TKF+TZP ile tedavi etmişlerdir. TZP içerisindeki trombosit sayısı, büyüme faktörleri ve sitokin miktarları ELISA tekniğiyle tespit edilmiştir. 3. 6. ve 12. aylarda tespit edilen periodontal rejenerasyon sonuçları operasyon öncesinde bulunan trombosit sayısı, büyüme faktörleri ve sitokin miktarları ile ilişkilendirilmiştir. TZP'de bulunan trombosit sayısı, venöz kanda bulunan trombosit sayısının 7.9 katı olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda trombosit sayısı ve büyüme faktörleri ile klinik ve radyografik rejenerasyon sonuçları arasında zayıf bir bağlantı tespit edilmiştir. Araştırmacılar TZP içerisinde yüksek seviyede tespit edilen büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon üzerine potansiyel etkilerinin belirsiz olduğunu ifade etmişlerdir.

Christgau ve ark. (37), 25 hastada bulunan SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 4 mm olan 50 kemik içi defekti iki gruba ayırmış ve gruplardan birini β -TKF+YDR+TZP ile tedavi ederken diğer gruptaki defektlere β -TKF+YDR uygulamışlardır. Operasyondan 1 yıl sonra yapılan değerlendirmelerde, β -TKF+YDR+TZP ve β -TKF+YDR gruplarında sırasıyla SCD azalması 6.3 mm ve 6.9 mm, AK 5.0 mm ve 5.2 mm ve radyografik KK yüzdesi %77.9 ve %80.7 olarak bulunmuştur. İncelenen SCD, AK, KK parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Altıncı ay sonunda TZP'nin bulunduğu grupta kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. TZP'nin bulunduğu grupta membran ekspozisyonu %48 iken diğer grupta bu değer %80 olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar TZP'nin YDR sonuçları üzerine olumlu bir etkisi olmadığını savunmuşlar ancak membran açığa çıkma riskini azaltabileceğini ifade etmişlerdir.

Berkman ve ark. (18), 25 hastada bulunan SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 4 mm olan, makziller anterior bölgedeki 30 interproksimal defekti rastgele seçerek üç gruba ayırmışlar ve β -TKF , β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR ile tedavi etmişlerdir. Operasyon öncesi ve operasyondan sonra 6., 9., ve 12. ayda klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır. Plak ve dişeti kanama indeksi, ataşman seviyesi, SCD ve *sounding* değerleri kaydedilmiştir. Onikinci ayın sonunda yapılan değerlendirmede sırasıyla β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR gruplarında sırasıyla 3.4 mm, 2.9 mm ve 3.4 mm SCD azalması, 2.1 mm, 2.5 mm ve 2.5 mm AK, ve 1.6 mm, 1.2 mm ve 1.9 mm KK bulunmuştur. 6. 9. ve 12. aylarda plak, dişeti oluğu kanama indeksi, ataşman seviyesi, SCD ve *sounding* değerlerini içeren klinik ve radyografik farklar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir.

Araştırmacılar, üç tedavi tekniğinin de etkili olduğunu ifade etmişler, fakat TZP'nin β -TKF'ye veya β -TKF+YDR ile kombine kullanımına klinik olarak olumlu bir katkısı olmadığını belirtmişlerdir.

Döri ve ark., (52) SCD ≥ 6 mm KİDD ≥ 3 mm olan 24 kemik içi defekti bulunan 24 hastada yaptıkları çalışmada, defektlere TZP+SKKG+YDR ve SKKG+YDR uygulayarak TZP'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birer adet defekti bulunan hastalar başlangıçta ve 12. ayın sonunda klinik olarak değerlendirilmiştir. Onikinci ayın sonunda TZP+SKKG+YDR uygulanan grupta SCD azalması 5.5 mm, AK ise 4.6 mm olarak bulunurken; diğer grupta bu sonuçlar 5.7 mm ve 4.5 mm olarak bulunmuştur. İncelenen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar sadece SKKG+YDR ile tedavinin optimal tedavi sonucunu verdiğini ve TZP'nin bu kombinasyona eklenmesinin olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Döri ve ark., (53) paralel olarak gerçekleştirilen çalışmada, SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 4 mm olan en az bir kemik içi defekti olan 30 ileri periodontitis hastasını iki gruba ayırmış, gruplardan birini TZP+doğal kemik minerali (DKM)+YDR ile tedavi ederken, diğer gruptaki defektleri DKM+YDR ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonra yapılan ölçümlerde, her iki grupta da 5.5 mm SCD azalması tespit edilirken, klinik ataşman seviyesi ölçümlerinde ise TZP+DKM+YDR ve DKM+YDR grupları olmak üzere sırasıyla 4.5 mm ve 4.6 mm AK elde etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin DKM+YDR kombinasyonu üzerinde periodontal rejenerasyonu artırıcı ve klinik sonuçlara yansıyan bir etki yaratmadığını ve meydana gelen rejenerasyonun YDR'ye bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Döri ve ark., (54) TZP'nin periodontal rejenerasyon üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları klinik çalışmada, 28 kronik periodontitisli hastada bulunan SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm olan 28 kemik içi defekti β -TKF+TZP+YDR (test grubu) ve β -TKF+YDR (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler operasyondan önce ve 12. ayda yapılmıştır. Onikinci ayda yapılan klinik ölçümlerde test grubunda başlangıçta 9.1 mm olan SCD 3.3 mm'ye ; kontrol grubunda 9.0 mm olan SCD 3.6 mm'ye azalmıştır. Klinik ataşman seviyesine ait değerler incelendiğinde ise, test grubunda başlangıçta 10.1 mm olan ataşman seviyesi 5.7 mm'ye; kontrol grubunda ise 9.9 mm olan ataşman seviyesi 5.9 mm'ye azalmıştır. İncelenen tüm parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar kemik içi defektlerin tedavisinde her iki tekniğinde SCD'yi azaltarak klinik AK sağladığını belirtmişlerdir.

Döri ve ark., (55) yapmış oldukları klinik çalışmada 26 kronik periodontitisli hastada bulunan SCD ≥ 6 mm, KİDD ≥ 3 mm olan 26 kemik içi defekti DKM+MMP (kontrol grubu) ve DKM+MMP+TZP (test grubu) ile tedavi etmişlerdir. Klinik ölçümler operasyondan önce ve operasyon sonrası 12. ayda yapılmıştır. Onikinci ayda yapılan klinik ölçümlerde kontrol ve test gruplarında sırasıyla 6.0 mm ve 5.7 mm SCD azalması ; 5.0 mm ve 4.8 mm klinik AK tespit edilmiştir. İncelenen tüm parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar her iki tedavi protokolünün de kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılabileceğini ve TZP'nin MMP+DKM materyalinin rejeneratif kapasitesini arttırmadığını belirtmişlerdir.

Yamaiya ve ark. (221), SCD ≥ 6 mm, radyolojik KIDD ≥ 4 mm, klinik ataşman seviyesi ≥ 6 mm ve yapışık dişeti dikey boyutu ≥ 2 mm olan 30 tane kemik içi defekti rastgele seçerek yarısını insandan kültüre edilen periost (İKP)+TZP+HA (test grubu) ile, diğer yarısını ise TZP+HA (kontrol grubu) ile tedavi etmişlerdir. Oniki ay sonunda yapılan ölçümlerde, SCD azalmasını test ve kontrol gruplarında sırasıyla, 4.8 ± 1.1 mm ve 4.3 ± 1.1 mm, dişeti çekilmesini 0.9 ± 1.5 mm ve 1.7 ± 1.3 mm, AK'yi ise 3.9 ± 1.6 mm ve 2.7 ± 1.3 mm, radyografik KK ise 4.9 ± 1.2 mm ve 3.2 ± 1.1 mm olarak bulmuşlardır. İncelenen tüm klinik parametreler açısından test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak, TZP+HA+İKP kombinasyonunun TZP+HA'ya göre daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Bu başarıyı da İKP içerisindeki osteojenik hücrelerin varlığına bağlamışlardır.

Literatür incelendiğinde, TZP'nin içeriğindeki PBF'ler nedeniyle periodontal rejenerasyonun *in vitro* hayvan ve yapılan klinik çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edildiği görülmüştür ve konu tartışmaya açıktır. Günümüz periodontal tedavi yaklaşımı doğrultusunda, periodontal dokular arasındaki doğal yapının yeniden oluşturulabilmesi, doğal biyolojik potansiyelin kullanılabilmesi ve hastalık sonucu kaybedilmiş dokuların orijinal yapı ve oranlarında yeniden kazanılması için yapılan periodontal rejenerasyon çalışmaları kombine uygulamalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. TZP'nin içeriğindeki PBF'lerin mezenkimal hücreler üzerine olan etkileri ve kemik greftlerinin yer tutucu özellikleri düşünüldüğünde periodontal rejenerasyonda etkili olabileceği düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde, TZP'nin periodontal rejenerasyonda hedefi yakalayan bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilmesi için klinik, histolojik ve radyografik kriterlere uygunluğunu için yapılacak pek çok çalışma ile desteklenmesinin

gerektiğidir.

Ayrıca literatür değeriendirildiğinde, kombine çalışmaların büyük çoğunluğunun kronik periodontitis hastalarında yapıldığı, gençlerde ve genç erişkinlerde görülen, hızla ilerleyerek erken yaşta estetik ve fonksiyon kaybına neden olan AgP'li hastalar ile ilişkili tek bir vaka raporu olduğu gözlemlenmiştir (223). Kombine yaklaşımın, tedavisi zor ve karmaşık olan AgP hastaları için başarılı bir tedavi seçeneği olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak bu çalışmada generalize AgP'li bireylerde TZP+SKKG kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliği incelendi.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Hasta Seçimi

Araştırmada yer alan bireyler, periodontal şikayetleri nedeniyle Periodontoloji kliniğine başvuran Generalize AgP'li hastalar arasından seçildi (9). Çalışmada yer alacak hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

- 1-Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları,
- 2-Daha önce herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve son 6 ayda periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
- 3-Sigara içmemeleri veya günde ≤ 10 adet içmeleri,
- 4-İlaç alerjilerinin bulunmaması,
- 5-Radyografik olarak tespit edilen açılal kemik kayıplarının bulunması,
- 6-Başlangıç tedavisini takiben ≥ 5 mm SCD olması,
- 7-Cerrahi işlem sırasında KİDD ≥ 3 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası mesafe) derinliğe sahip 3+2+1, 3+2 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerin bulunması,
- 8-Araştırma bölgesinde ≥ 2 mm keratinize dişeti dikey boyutu olması.

5.2.Başlangıç Tedavisi

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan MDP, MDP'den korunma yöntemleri, ağız hijyeni eğitimi, yapılacak olan periodontal tedaviler ve periodontal cerrahi işlem sırasında kullanılan materyaller ve alternatif tedavi yöntemleri hakkında detaylı bilgiler verilerek

tedavi işlemleri için sözlü ve yazılı onayları alındı. Hastalara kendi ağızlarında modifiye *Bass* fırçalama yöntemi (165), diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi. Günde iki kez, sabah ve akşam dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben arayüz temizliği yapmaları öğütlendi.

Her hastaya diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren başlangıç periodontal tedavisi (112) uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlarla¹ ve Gracey Küretlerle² gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça, lastik kon ve temizleme patları ile dişler cilalandı. Bu dönemde hastaların öğretilen MDP'yi uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı.

Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları eğer varsa saptanıp, ortadan kaldırıldı. Çalışma bölgesinde çürük dişler mevcutsa, tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinin sağlanmasından en az 8 hafta sonra, genel ağız hijyeni açısından yeniden değerlendirilerek cerrahi tedavi aşamasına geçildi.

5.3.Araştırma Planı

Her hastada TZP³+SKKG⁴ kombinasyonu üst ve alt çeneye tek seansta uygulandı. Böylece toplam 100 tane kemik içi defekt bu kombinasyonla tedavi edildi.

¹ **Piezon®** OEM Built-in Kit, EMS, Switzerland

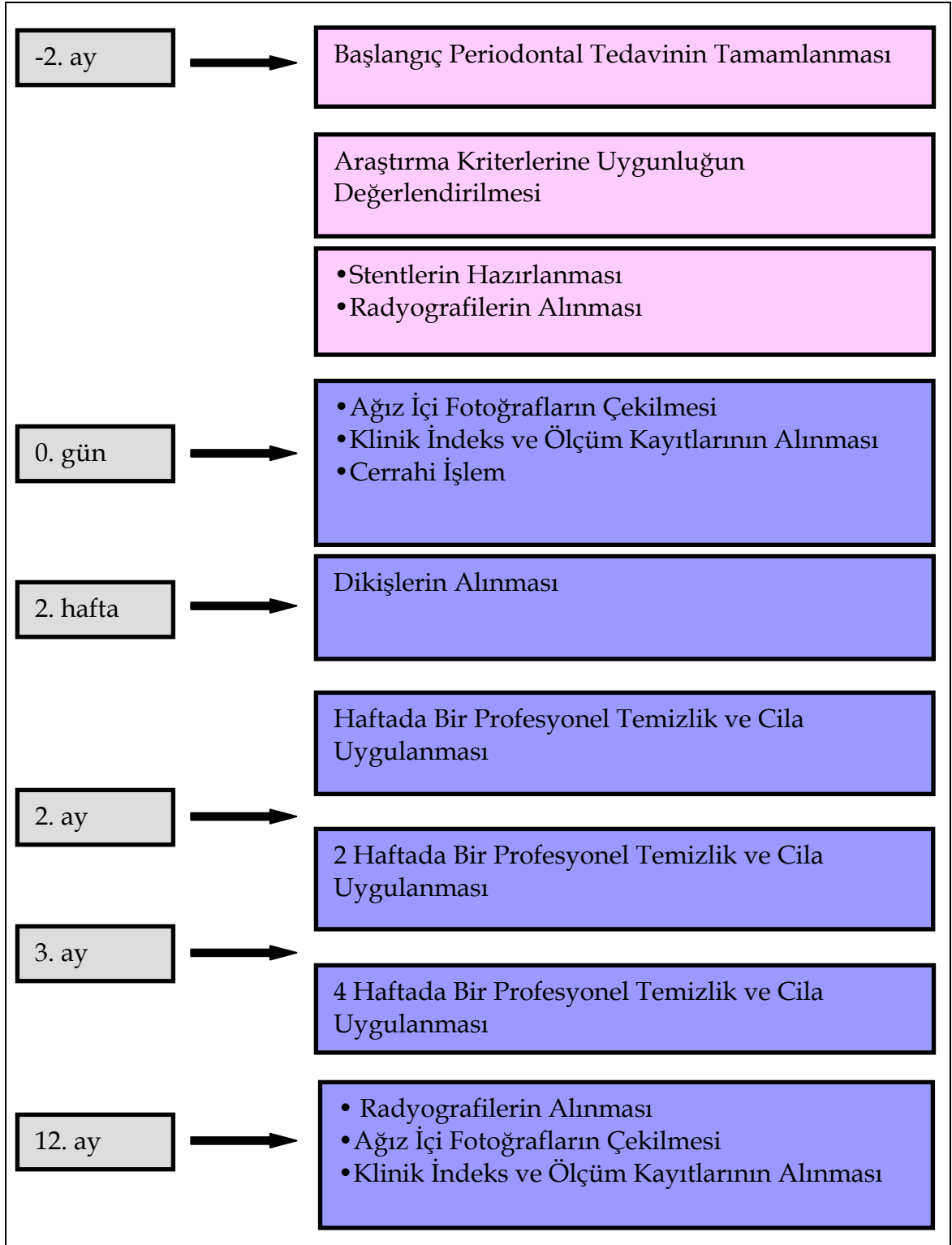
² **Gracey**, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, **Minifive**, SAS 3/4, Hu-Friedy, USA

³ **Smart PreP®** Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika.

⁴ **Bio-Oss® Geistlich Pharma AG**, Division Biomaterials Bahnhofstrasse 40 CH-6110 Wolhusen, İsviçre

Çalışmanın aşamalarını gösteren araştırma planı Şekil 1.'de görülmektedir.

Operasyondan önce standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler yapıldı. Operasyon sırasında hem fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. Hastalar 12 aylık takip süresince ilk 2 ay haftada bir, 2. ve 3. ay arasında 2 haftada 1, çalışmanın geri kalan kısmında 4'er hafta ara ile kontrole çağırıldı. Onikinci ayda standart periapikal radyografi, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümlerin dahil olduğu işlemler tekrarlandı.



Şekil 1. Araştırma planı

5.4. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için, ölçümler belirli bir düzen içinde yapıldı ve bu düzene göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 12 ay sonra kaydedildi (Şekil 2). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda⁵ kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleşebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla sabit rehber noktası olarak akrilik oklüzal stentler kullanıldı. Bu stentler üst ve alt çenedeki tedavi edilen tüm dişlerin oklüzal yüzeylerini ve kuronal 1/3 lerini kaplayacak şekilde bukkal ve linguale uzatılarak yapıldı. Ameliyat öncesi yapılan ölçümler ile 12. ayda yapılan ölçümlerin aynı açılanma ve pozisyonda olmasını sağlamak amacıyla stentler üzerine her bir diş için 6 tane oluk açıldı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler aşağıda belirtilmiştir.

5.4.1.Plak İndeksi (Pİ)

Dişler pamuk tamponlarla izole edilerek, hava ile kurutuldu ve üzerlerindeki MDP boyanmadan, gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi ve meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzde 0-3 arasında indeks değerleri verildi (190).

⁵ PCP 15 UNC, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA

5.4.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ)

Her dişin hem bukkal hem de oral yüzünden mezial ve distal papil bölgesi ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru yöneltilerek cep içerisinde hafif ve dikkatli olarak hareket ettirildi.

Dişetlerinin klinik görünümüne ve sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi (143).

5.3.3. Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi (RDKS)

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

5.4.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

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

5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi (RAS)

Okluzal stentler üzerinde cep ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe ölçüldü (şekil 3 ve 5). Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açılan ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

5.4.6. Rölatif Kemik Seviyesi  l  mleri (Sounding) (RKS)

Lokal anestezi altında, SCD ve RAS  l  mlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stentin apikal sınırı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçüldü (şekil 3 ve 5).

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

Hasta Adı:

Tarih:

Grup:

Ölçüm Dönemi:

Yaş:

Cinsiyet:

Plak indeksi (Silness & Loe)

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

Dişeti oluğu kanama indeksi (Mühlemann & Son)

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

Dişeti kenarı konum değişikliği (stente göre)

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

Sondalanabilir cep derinliği (stente göre)

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

Şekil 2. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

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

Rölatif ataşman seviyesi (stente göre)

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

Rölatif kemik seviyesi (stente göre)

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

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

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

Açık kemik seviyesi ölçümü (stent kenarı-defektin tepe noktası)

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

Şekil 3. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler

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

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

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

Defekt Duvar Sayısı:

3 + 2 + 1 duvarlı

☐

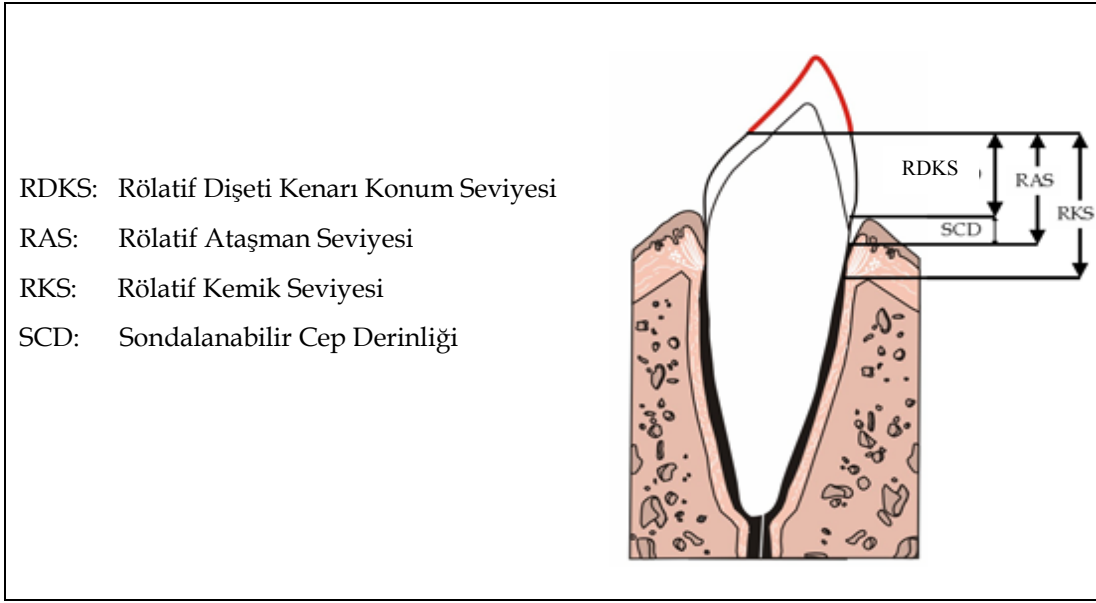
3 + 2 duvarlı

☐

2 duvarlı

☐

Şekil 4. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler



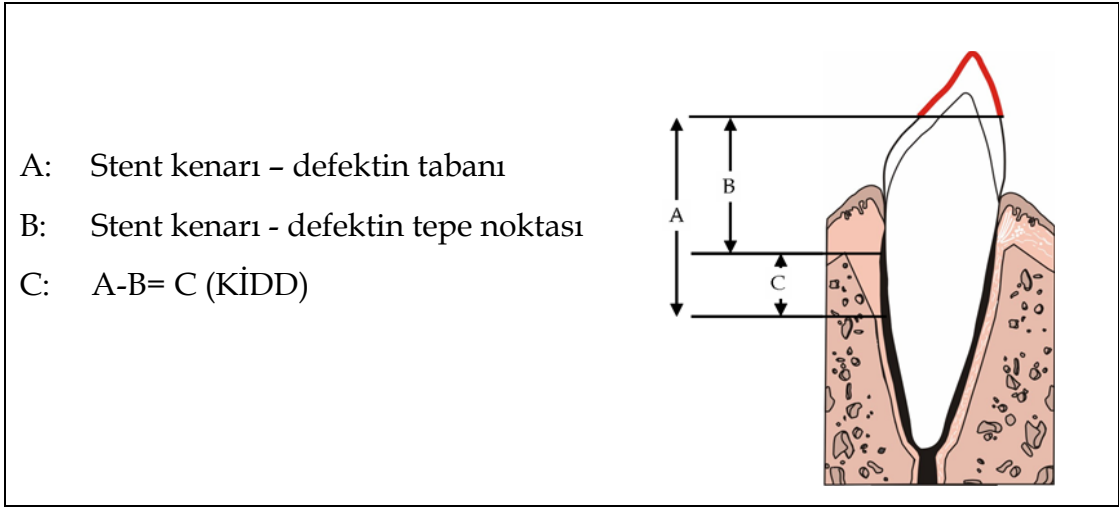
şekil 5. Araştırmada kullanılan  l  mler

5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

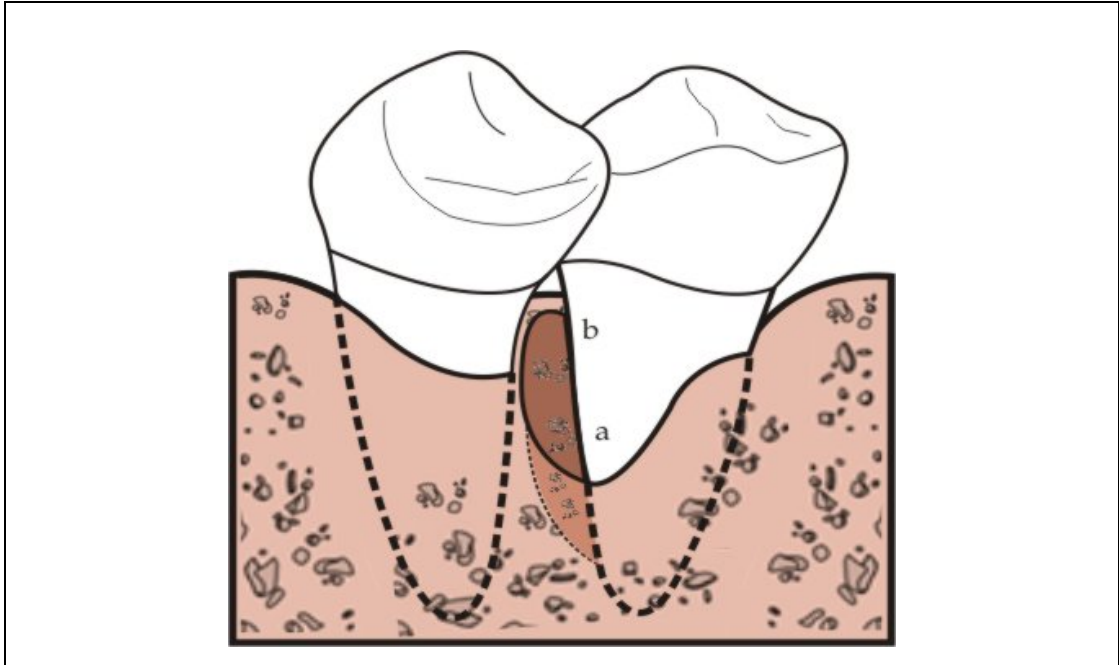
Operasyon sırasında, mukoperiostal fleplerin kaldırılması ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben KİDD aşağıda ifade edildiği şekilde hesaplandı (42):

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

KİDD'nin hesaplanmasını takiben kemik içi defekt tipi ve derinliği kayıt formuna aktarıldı (şekil 3 ve 4).



Şekil 6. Araştırmada kullanılan kemik içi ölçümler



Şekil 7. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları
(Arayüz = $(a+b)/2$, DEDN= a veya b)

5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi (Rad KS)

Ölçümü

Araştırma kapsamına alınan hastalarda cerrahi işlem öncesinde, cerrahi işlemden hemen sonra ve 12 ay sonra standart periapikal radyografiler alındı. Periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık *grid*'ler⁶ ile milimetrik ölçüm yapma olanağı sağlandı. Araştırma kapsamındaki tüm defektlerde aynı cins film⁷ kullanıldı. Radyografik değerlendirmede dişin en apikalinden DEDN'e olan mesafe milimetrik karelerle sayıldı ve operasyon öncesi ve operasyondan 12 ay sonraki değerler arasındaki fark radyografik kemik seviyesi (Rad KS) olarak hesaplandı (145).

5.7. TZP'nin Hazırlanması

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

⁶ **X-ray Grid**, Meyer Haake, GmbH, Adenauerallee 21 D-61440 Oberursel, Germany.

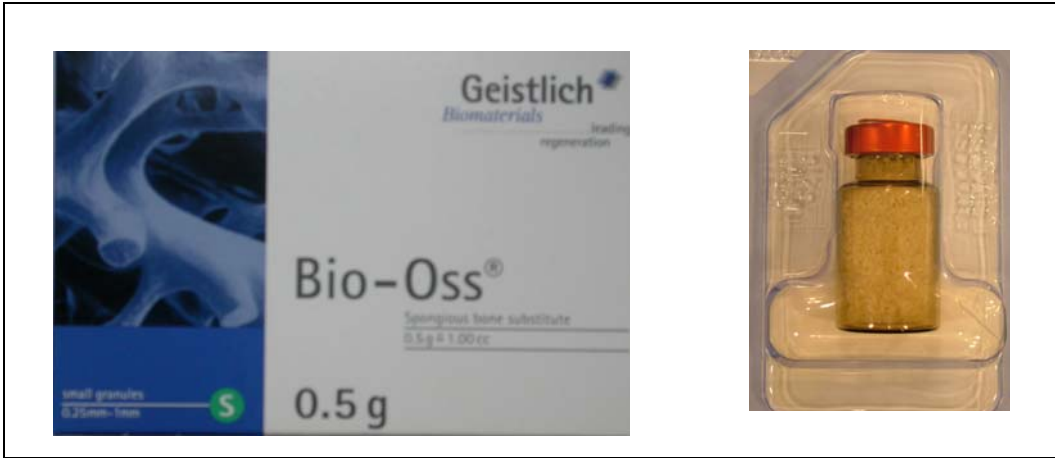
⁷ **Kodak Ultra Speed**, Readymatic, X-Omet

Elde edilen bu TZP, uygulamadan hemen önce trombositlerden büyüme faktörü salınımının aktivasyonu amacıyla otolog trombin ile özel bir uygulama tabancası içinde karıştırıldı.

Otolog trombin hazırlanması amacıyla, yine hastanın antekübital veninden alınan 10 ml kan kullanıldı. Bu kan 1 ml antikoagülan solüsyonu ile karıştırıldı ve bir dizi işlemi takiben oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takip eden santrifüj işlemi sonrasında 1 ml otolog trombin elde edildi. TZP içeren 3 ml'lik enjektör ile otolog trombin içeren 1 ml'lik enjektör tabanca şeklindeki özel bir alete adapte edilerek, enjeksiyon sırasında TZP ve trombinin defekt bölgesine aynı anda uygulanmasına olanak tanındı. Elde edilen TZP, SKKG (Resim 2) ile kombine edilerek kullanıldı. Bu kombinasyonun üzerine TZP ile otolog trombinin karıştırılması suretiyle elde edilen jel kıvamındaki TZP membranı yerleştirildi.



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



Resim 2. SKKG

5.8. Operasyon Yöntemi

Cerrahi işlemler, alt ve üst çenede tek seansta bitirildi. Vestibül ve palatinalden uygulanan lokal infiltratif anesteziyi⁸ takiben ensizyonlar gerçekleştirildi. Mümkün olduğunca az dişeti kaybı prensibiyle yapılan ensizyonlarda, dişeti morfolojisini düzeltmek amacıyla, ensizyon serbest dişeti kenarından yaklaşık 0.5 mm ve cep içi epitelini de alacak şekilde yapıldı. Dikey ve rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzeyinde kalan epitel artıkları, kemiğe yapışık granülasyon dokuları temizlendi, ultrasonik alet ve küretler kullanılarak kök yüzeyi düzleştirilmesi ve hazırlığı yapıldı. Kök yüzeyleri el aletleri kullanılarak düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Operasyon bölgesi iyice kurutularak bölgenin tükrük ve/veya kanla kontaminasyonu engellendi. Defektler steril bir gode içerisinde TZP ile karıştırılan greft materyali (Resim 3) ağız spatülü yardımıyla dolduruldu. Defektin aşırı dolmamasına özen gösterildi.

Daha sonra cerrahi işlem bölgelerine hazırlanmış TZP membranları (Resim 4) yerleştirildi. Yara kenarları 3-0 ipek dikişlerle⁹ primer olarak kapatıldı.

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

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



Resim 3. TZP+SKKG kombinasyonu



Resim 4. TZP membranı

5.9. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası bakım yara stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü düşünülerek planlandı. Bu sebeple tüm hastalara operasyon sonrası uymaları gerekli olan kuralları içeren operasyon sonrası bakım kılavuzu hem yazılı

verildi, hem de sözlü olarak anlatıldı. Operasyon sonrası hastalara, sistemik amoksisilin+klavulanik asit¹⁰ reçete edildi (1000 mg, 2x1, 7 gün).

Buna ilaveten tüm hastalara, sert çiğneme yapmaktan kaçınmaları öğütlendi ve % 0.2'lik klorheksidin glukonat¹¹ içeren ağız gargarası günde 2 kez 4 hafta süre ile verildi.

5.10. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Cerrahi sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların operasyon bölgelerinde en az 4 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamalarına dikkat çekildi. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bu 4 haftalık sürede hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi.

Diş yüzeyi temizliği ve cila işlemi 8. haftanın sonuna dek haftada bir aynı biçimde tekrarlandı. Operasyonun 4-6 haftasında hastalara, arayüz temizliği yapabilecekleri belirtildi. Bundan sonra 2.ay ile 3. ay arasında 2 haftada 1, 3. aydan 12. aya kadar 4 haftada 1 olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği uygulandı (11). 12 ay boyunca hastalara sondalama işlemi yapılmadı.

5.11. Verilerin istatistiksel Değerlendirilmesi

Başlangıç (operasyon öncesi) ve 12 aylık (operasyon sonrası) değerler plak birikimi, dişeti kanaması, SCD azalması, dişeti çekilmesi, AK ve klinik ve

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

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

rad-yografik KK a-cısından de-erlendirildi. Çalışma sonuçları de-erlendirilirken kullanılan tüm parametreler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı.

Pİ, 4 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak de-erlendirildi. 4 nokta de-erleri; vestibülde, meziyal, orta ve distal, oral tarafta orta noktadan yapılan ölçümlerin, arayüz de-erleri ise; vestibülde, meziyal ve distal noktalardan (2 nokta) yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı (şekil 2).

DOKİ, 6 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak de-erlendirildi. 6 nokta de-erleri; vestibül ve oral meziyal köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısından yapılan ölçümlerin, ara yüz de-erleri ise; vestibül ve oral meziyal ve distal köşe açısı noktalarından yapılan ölçümlerin (4 nokta) ortalaması alınarak hesaplandı (şekil 2).

SCD, 2 nokta ve DEDN lmleri olarak ayrı ayrı de-erlendirildi. DEDN de-eri defektin bulundu-u interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral sondalama bölgesindeki de-er (1 nokta) olarak belirlendi (şekil 2 ve 7). 2 nokta de-eri ise defektin bulundu-u dişin vestibülde ve oralde meziyal veya distal köşe açılarından yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

RDKS, RAS ve RKS de benzer şekilde 2 nokta ortalaması ve DEDN lmleri olarak de-erlendirildi (şekil 2, 3 ve 7).

5.12. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler *Graph Pad Prisma V.3* paket programı ile yapıldı. Veriler hasta bazında de-erlendirildi. Verilerin de-erlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra

tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular / Defekt Tipleri ve Dağılımları

Çalışmamızda yaş ortalamaları 29.2 ± 3.2 olan 13 kadın ve 7 erkek, toplam 20 Generalize AgP'li hasta tedavi edildi. Bu hastalarda ortalama KİDD 4.10 ± 1.26 mm olan 100 kemik içi defekti değerlendirildi. Başlangıç tedavisinden sonra yapılan klinik ölçümlerde, araştırma kriterlerine uymayan veya operasyon sırasında yapılan tespitlerle ≥ 3 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğe sahip olmayan kemik içi defektler değerlendirilmeye alınmadı. 3+2+1 duvarlı 11, 3+2 duvarlı 15 ve 2 duvarlı 74 defekt değerlendirildi. Bu defektlerin diş tiplerine göre dağılımına bakıldığında, 21 kesici/kanin, 26 küçük azı ve 53 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi. Bu defektlerin hastalara göre dağılımı Tablo 1a'da, morfoloji ve lokalizasyon dağılımı ise Tablo 1b'de görülmektedir.

Tablo 1a. Kemik içi defektlerin hastalara göre dağılımı.

Defekt Sayısı	1	2	3	4	5	6	7	9
Hasta Sayısı	1	1	3	5	3	2	2	3

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

TZP+SKKG	Kemik Duvar Sayısı			Defekt Lokalizasyonu		
	3+2+1 Duvarlı	3+2 Duvarlı	2 Duvarlı	Kesici Kanin	Küçük Azı	Büyük Azı
Diş Sayısı	11	15	74	21	26	53

6.2. Klinik Bulgular

Operasyon sonrası iyileşme süresi boyunca hiçbir hastada pü veya abse oluşumu şeklinde herhangi bir enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Materyale karşı olumsuz bir reaksiyon gözlenmedi. Hastalarda sistemik antibiyotik kullanımına bağlı yan etki gelişimi saptanmadı. Lokal antibakteriyel etkili ağız gargarası klorheksidine bağlı olarak dişlerde ve dilde renklenmelerin geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubuna ait bir vakanın klinik ve radyografik görüntüleri Resim 5a-j’de sunulmuştur.

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

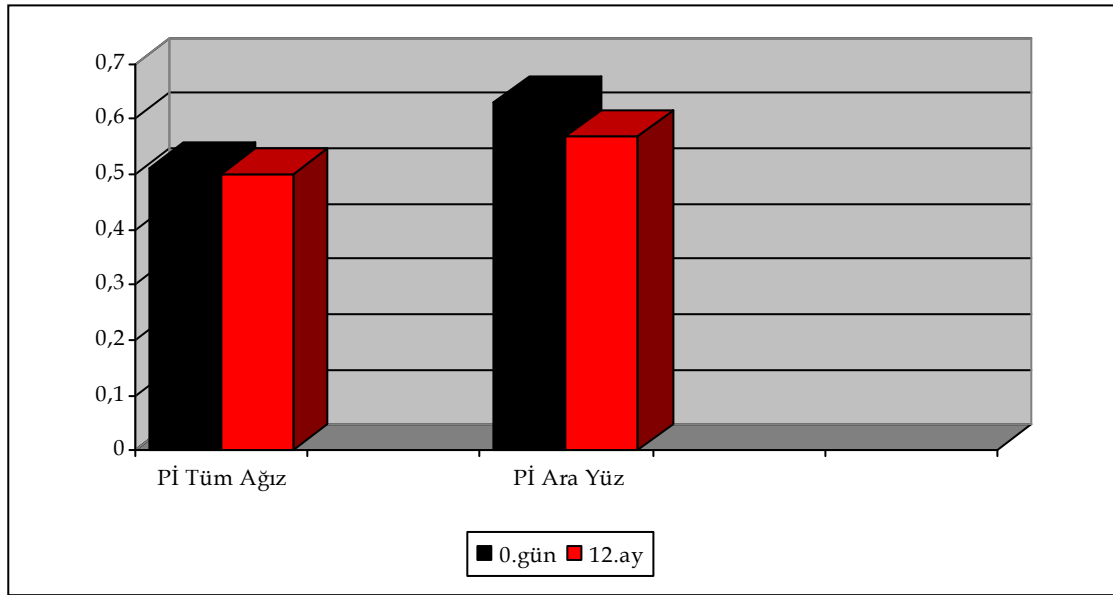
6.2.1. Pİ

Tüm ağız ve ara yüzlerden elde edilen değerlere bakıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre Pİ değerlerinin azaldığı ancak bu azalmanın tedavi sonrasında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Pİ’ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve

standart sapma değerleri Tablo 2’de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait P  değerleri Grafik 1’de sunulmuştur.

Tablo 2. 0.gün ve 12. ay ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

	0. Gün	12. ay	Fark	P
P� (Tüm Ağız) TZP+SKKG	0.50±0.13	0.49±0.14	0.01±0.53	0.295
P� (Ara Yüz) TZP+SKKG	0.61±0.18	0.57±0.18	0.04±0.11	0.08



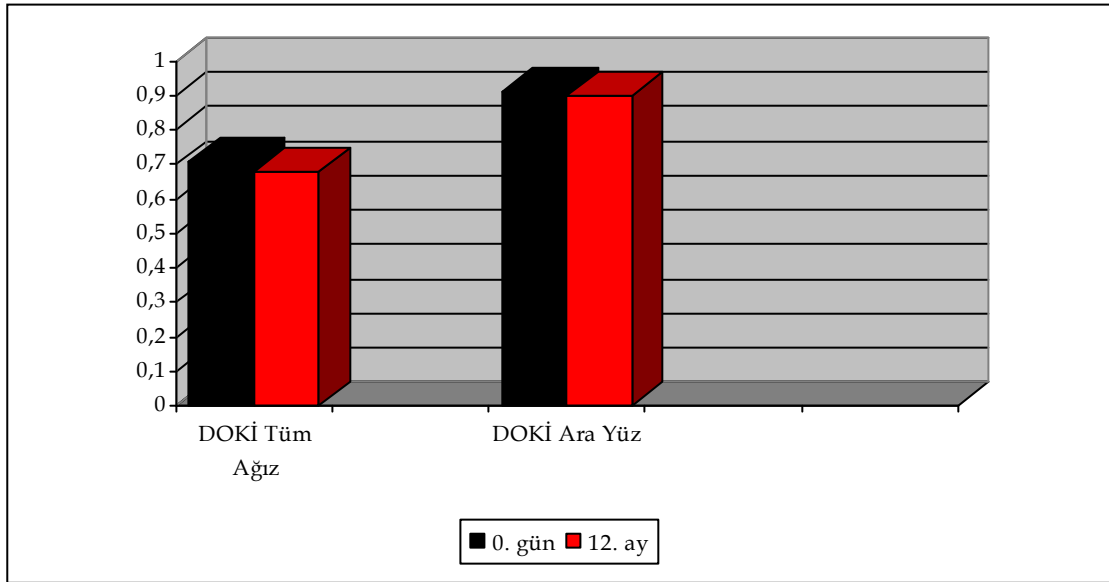
Grafik 1. 0.gün ve 12. ay P  değerleri

6.2.2. DOKİ

Tüm ağız ve ara yüz olmak üzere değerlendirilen tüm yüzeylerde DOKİ değerlerinin, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azaldığı ancak bu azalmanın tedavi sonrasında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). DOKİ'ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 3'de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait DOKİ değerleri Grafik 2'de sunulmuştur.

Tablo 3. 0. gün ve 12. ay DOKİ ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

	0. Gün	12. ay	Fark	P
DOKİ (Tüm Ağız) TZP+SKKG	0.71±0.28	0.68±0.30	0.03±0.06	0.067
DOKİ (Ara Yüz) TZP+SKKG	0.90±0.34	0.89±0.35	0.02±0.04	0.093



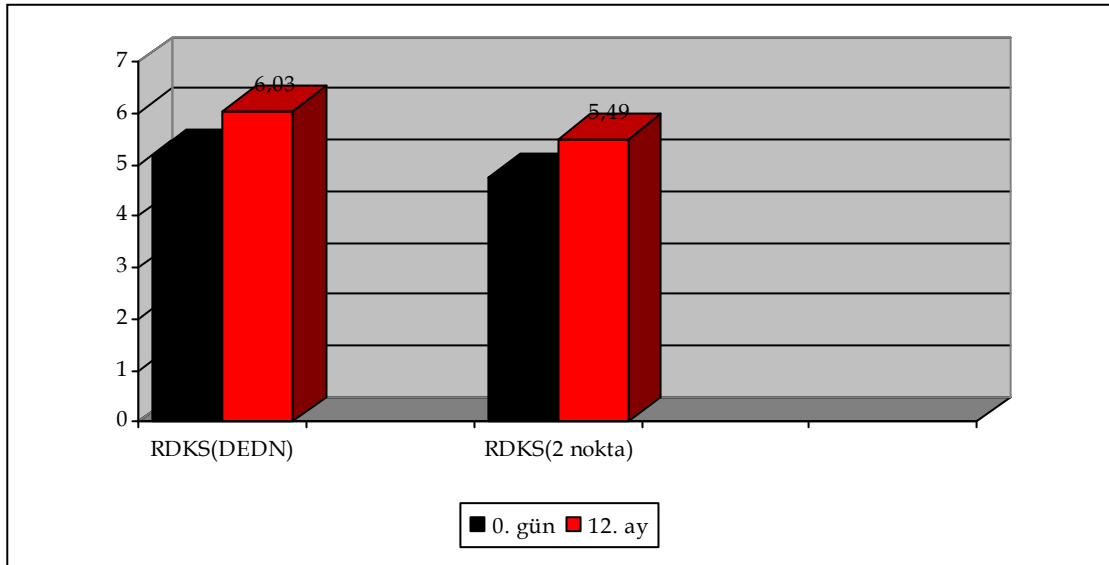
Grafik 2. 0. gün ve 12. ay DOKİ değerleri

6.2.3. RDKS

Tedavi sonrası 12. ayda değerlendirilen tüm yüzeylerde dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü bir değişim ile dişeti çekilmesi gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). RDKS'ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama rölatif değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 4'de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait RDKS değerleri Grafik 3'te, dişeti çekilmesi olarak ifade edilen RDKS değişimi Grafik 8'de sunulmuştur.

Tablo 4. 0. gün ve 12. ay RDKS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

	0. Gün	12. ay	Fark	P
RDKS (DEDN) TZP+SKKG	5.19±1.04	6.03±1.08	-0.84±0.54	0.0001
RDKS (2 Nokta) TZP+SKKG	4.74±0.99	5.49±1.02	-0.75±0.36	0.0001



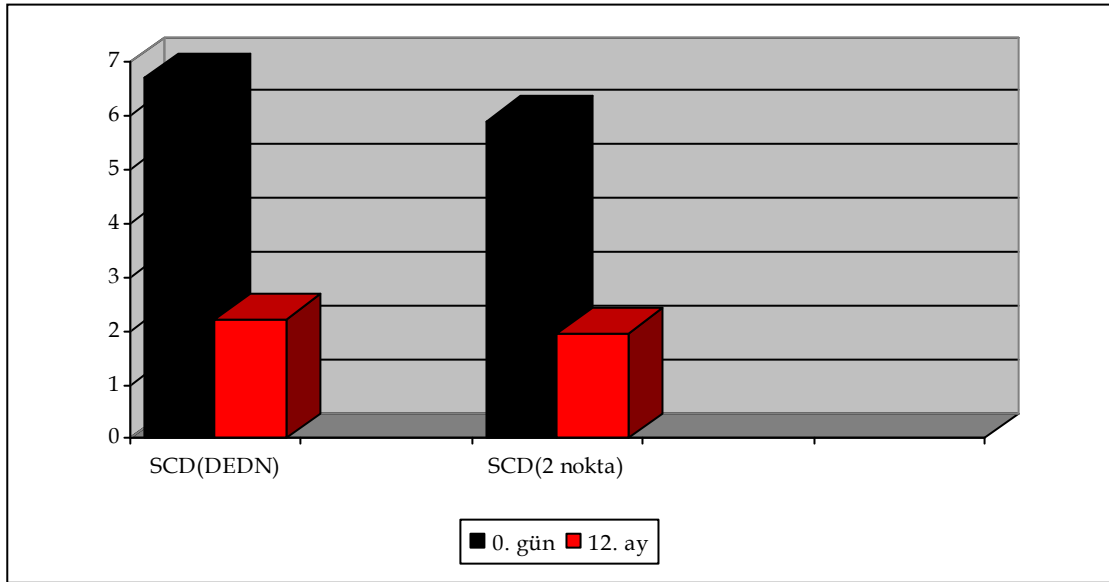
Grafik 3. 0. gün ve 12. ay RDKS değerleri

6.2.4. SCD

Tedavi sonrası 12. ayda, DEDN ve 2 nokta ölçümlerinde olmak üzere, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı SCD azalması bulundu ($p<0.0001$). SCD'ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 5'de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait SCD değerleri Grafik 4'te, SCD'deki azalmayı ifade eden SCD değişimi Grafik 8'de sunulmuştur.

Tablo 5. 0. gün ve 12. ay SCD ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

	0. Gün	12. ay	Fark	P
SCD (DEDN) TZP+SKKG	6.7±1.01	2.22±0.58	4.48±1.01	0.0001
SCD (2 Nokta) TZP+SKKG	5.89±0.9	1.95±0.48	3.97±0.72	0.0001



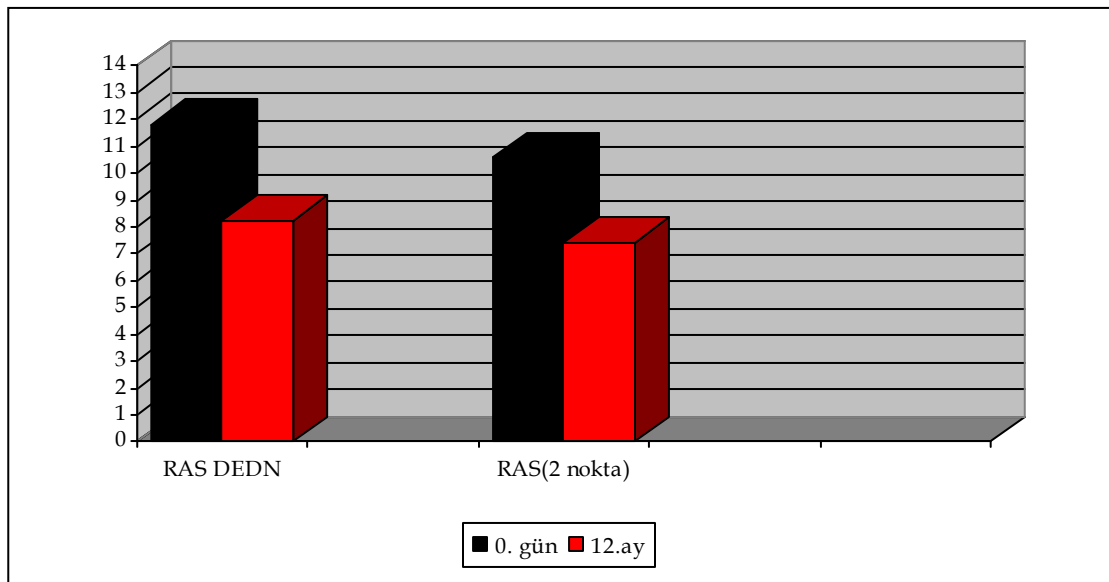
Grafik 4. 0. gün ve 12.ay SCD değerleri

6.2.5. RAS

Tedavi sonrası 12. ayda DEDN ve 2 nokta ölçümlerinde olmak üzere, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı AK saptandı ($p<0.0001$). RAS'a ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 6'da görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait değerler grafik 5'te AK olarak ifade edilen RAS değişimi Grafik 8'de sunulmuştur.

Tablo 6. 0. gün ve 12. ay RAS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

	0. Gün	12. ay	Fark	P
RAS (DEDN) TZP+SKKG	11.83±1.52	8.21±1.35	3.62±0.77	0.0001
RAS (2 Nokta) TZP+SKKG	10.57±1.55	7.43±1.21	3.23±1.09	0.0001



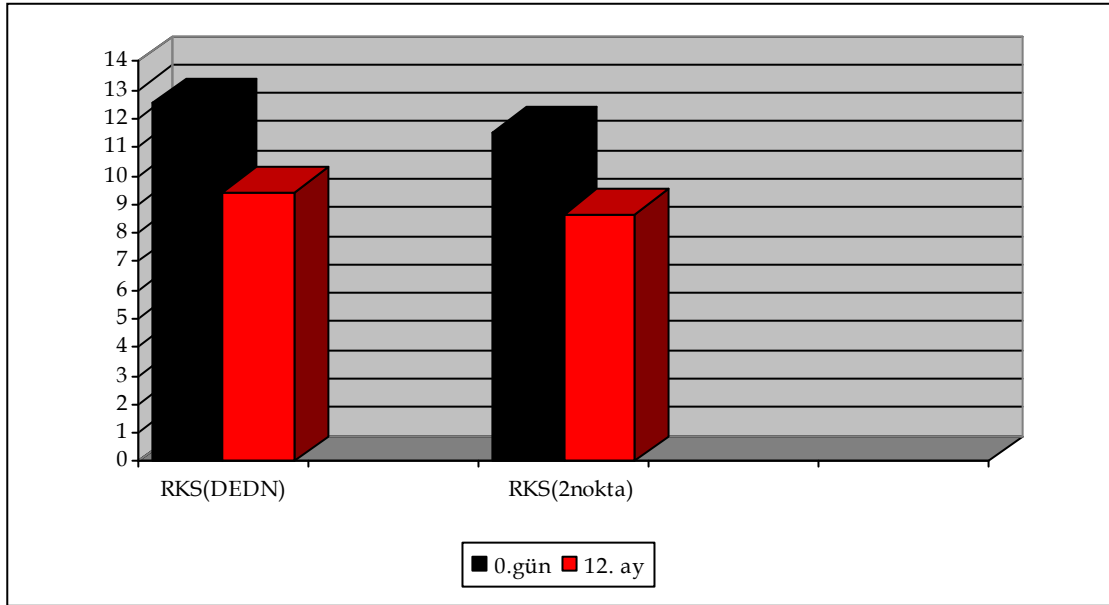
Grafik 5. 12. ay ve sonrası RAS değerleri

6.2.6. RKS

Tedavi sonrası 12. ayda, DEDN ve 2 nokta ölçümlerinde olmak üzere, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı KK tespit edildi ($p<0.0001$). RKS'ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 7'de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait RKS değerleri grafik 6'da, KK olarak ifade edilen RKS değişimi Grafik 8'de görülmektedir.

Tablo 7. 0. gün ve 12. ay RKS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

	0. Gün	12. ay	Fark	P
RKS (DEDN) TZP+SKKG	12.53±1.42	9.41±1.37	3.11±0.62	0.0001
RKS (2 Nokta) TZP+SKKG	11.53±1.33	8.64±1.26	2.89±0.62	0.0001



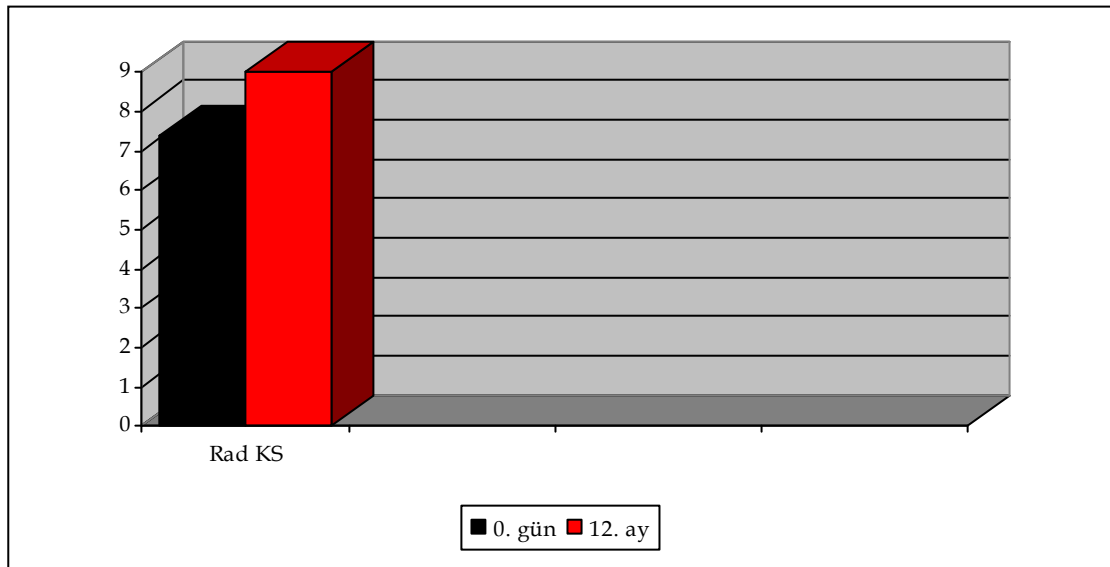
Grafik 6. 0. gün ve 12. ay RKS değerlerinin değişimi.

6.2.7. Rad KS

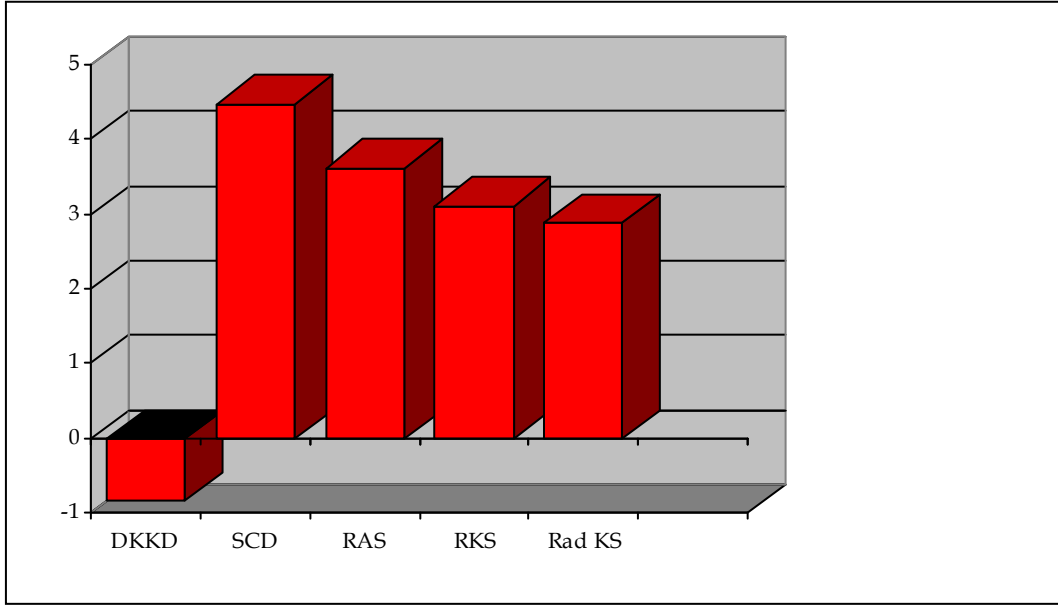
Tedavi sonrası 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı radyografik KK bulundu ($p<0.0001$). Rad KS'ye ait 0. gün ve 12. ay ortalama değerler, farklar ve standart sapma değerleri Tablo 8'de görülmektedir. İki farklı ölçüm dönemine ait Rad KS değerleri Grafik 7'de, Rad KK olarak ifade edilen Rad KS değişimi Grafik 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. 0.gün ve 12. ay Rad KS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

	0. Gün	12. ay	Fark	P
Rad KS TZP+SKKG	7.36±2.01	10.26±2.27	-2.89±1.47	0.0001



Grafik 7. 0. gün ve 12. ay Rad KS değerleri



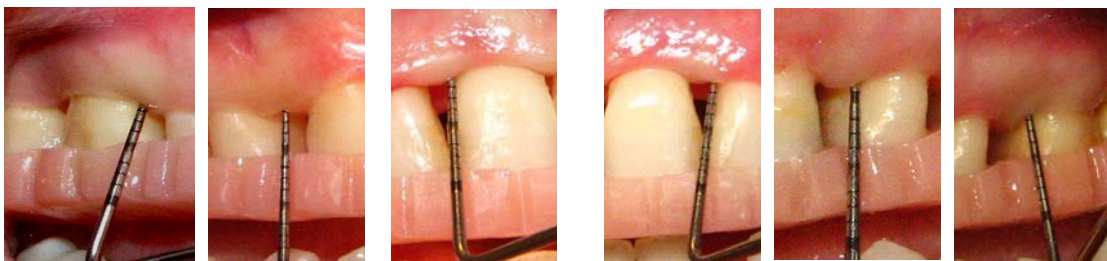
Grafik 8. 0. gün ve 12. ay RDKS, SCD, RAS, RKS ve Rad KS değerlerindeki fark ortalamaları.



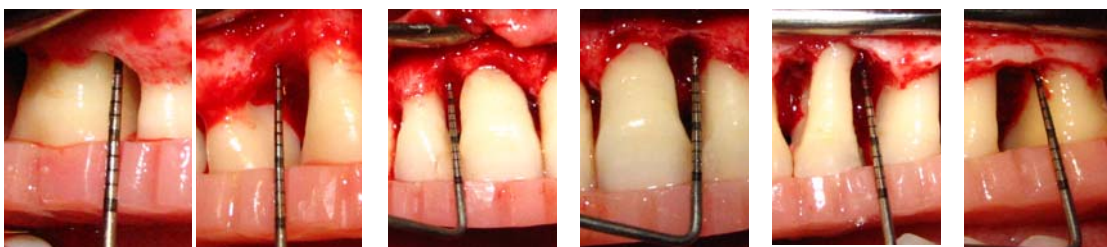
Resim 5.a



Resim 5.b



Resim 5.c



Resim 5.d



Resim 5.e



Resim 5.f



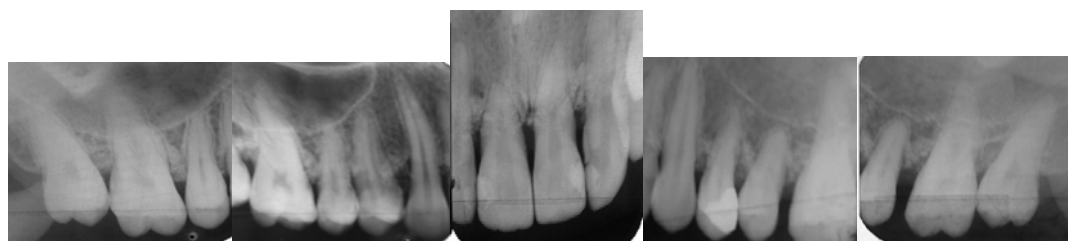
Resim 5.g



Resim 5.h



Resim 5.i



Resim 5.j

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

TARTIşMA VE SONUÇ

Periodontal hastalıklar patojen mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki ilişkiler sonucu meydana gelir. Bu ilişkiler hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde önemli ölçüde rol oynamaktadır (4, 158, 159). Patojen mikroorganizmaların varlığı periodontal hastalığın başlamasında primer etyolojik faktör olmasına rağmen, çevresel kazanılmış ve genetik risk faktörleri de hastalığın seyrinde ve şiddetinde önemli rol oynarlar. Generalize AgP ataşman kaybının hızlı ve erken yaşlarda görülmesi ile karakterize, tedavisi güç ve karmaşık olan bir hastalıktır.

Generalize AgP'nin tedavisinde erken ve doğru teşhis önemlidir (4). İlgili literatür değerlendirildiğinde, mekanik tedavi ile antimikrobiyal tedavi kombinasyonuna Generalize AgP'li hastaların cevap verdiği ve hastalığın kontrol altına alınabildiği görülmektedir (203). Ancak Generalize AgP hastalarındaki tedavinin tek hedefi sadece hastalığın kontrol altına alınması ile sınırlı değildir. Günümüzde periodontal tedavinin geldiği nokta gözönünde bulundurulacak olursa, erken yaşlarda şiddetli kemik ve ataşman kaybına sahip Generalize AgP'li hastaların kaybedilmiş periodontal dokularının yerine konarak sağlık, estetik ve fonksiyonun sağlanması önemli bir noktadır. Bu amaçla Generalize AgP'li hastaların tedavisinde hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra kaybedilmiş dokuların yeniden yapılandırılmasını hedefleyen rejeneratif periodontal tedaviler çağdaş bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca literatür incelendiğinde Generalize AgP'li hastalara uygulanan rejeneratif periodontal tedavi sonuçları ile ilgili sınırlı çalışma olduğu tespit edildi. Buna ek olarak, çalışmamızın sonunda elde edilecek verilerin Generalize AgP hastalarındaki tedavi planlamasına farklı

bir bakış açısı getirebileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle çalışma grubumuz bu tip hastalardan oluşturulmuştur.

Rejeneratif periodontal tedavinin amacı, histolojik olarak dişin destek dokuları olan alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin önceden hastalıklı olan kök yüzeyi üzerinde yeniden oluşturulmasıdır (170). Fakat yeni alveol kemiğinin ve yeni sementin periodontal ligament ile desteklenerek oluşumu klasik flep operasyonları ile az miktarda sağlanmaktadır ve günümüz periodontal tedavi yaklaşımı için yeterli bulunmamaktadır. Bu nedenle günümüze kadar yeni ataşman ve kemik oluşumunu arttırmak amacı ile farklı tekniklerden yararlanılmıştır. Bu teknikler ; kemik greftlerinin kullanılması, YDR tekniği, doku mühendisliği prensipleri çerçevesinde MMP ve PBF uygulamalarını içermektedir (25, 52, 53, 65, 91, 122, 205). Kemik greftlerinden SKKG'nin osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif özelliklere sahip olduğu ve geç rezorbe olduğu bilinmektedir (174). Böylece periodontal rejenerasyonda hedeflenen epitel dokularının göç etmesini engelleyen yer tutucu özelliğini defekt boşluğunda yeterli süre ve miktarda koruyabilmektedir. PBF'lerin ise osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri için sinyal molekülleri olduğu, ayrıca hücre bölünmesi, matriks sentezi ve doku farklılaşması üzerine arttırıcı etkiye sahip olduğu *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (106, 107, 154). Bu temel prensip ile klinik kullanıma yönelik olarak hastanın kendi kanından elde edilen ve sinyal molekülleri olarak da PBF içeren TZP ile SKKG kullanılmaya başlanmış ve iki materyalin sinerjistik etkisinden yararlanılmaya çalışılmıştır.

Trombositler pıhtı oluşumu sırasında ve sonrasında yara iyileşmesinde önemli rol oynar, büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesini başlatır ve destekler. Son yıllarda geliştirilen TZP uygulamaları, doğal pıhtıdaki

eritrosit/trombosit oranını tersine çevirerek, PBF'lerin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağlamakta, yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırmaktadır (130, 173, 187). Normal bir yaralanma yada cerrahi sonrasında yara alanında yaklaşık 232.000 trombosit bulunmasına karşılık, TZP uygulamasından sonra bu sayı 785.000'e çıkabildiği bulunmuştur. Yani TZP uygulamasıyla bölgedeki trombosit sayısı %338 arttırılmaktadır (173). Bu nedenle periodontal rejenerasyonu arttırmak için kemik greftleri ile birlikte ya da tek başına TZP uygulamaları umut verici olabilir. Ayrıca hastanın kendi kanından elde edilebilmesi ve istenilen miktarda oluşturulabilmesi de materyalin klinik kullanımını desteklemektedir.

Kronik ve ilerlemiş periodontitisli hastalarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin greft materyalleriyle kombine kullanıldığı çalışmalarda TZP'nin tek başına kullanılmasından daha başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (101, 161, 171). TZP'nin akıcı yapısından dolayı osteokondüktif etkisinin yetersiz olduğu ifade edilmiştir (101). TZP'nin greft materyalleriyle kombine olarak kullanımında mükemmel bir matriks arttırıcı faktör olduğu, ancak tek başına uygulandığında osteoindüktif etkisinin yetersizliğinden dolayı sınırlı miktarda iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (101). TZP'nin akıcı yapısının boşluğu koruyabilme kapasitesini sınırlandırarak klinik başarıyı etkileyebileceği düşünülmektedir. Periodontal rejeneratif cerrahi sonrası, mukoperiostal flep altında uygun ve yeterli bir boşluğun sağlanması, bu boşluğa osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinin göç edebilmesi için önem taşımaktadır (217). Bu nedenle araştırmacılar TZP'yi allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri ile kombine ederek kullanmışlardır (18, 49, 91, 101, 155, 223). Biz de çalışmamızda Generalize AgP'li hastalarda bulunan interproksimal kemik içi defektlerin tedavisinde TZP+SKKG

kombinasyonunu birlikte kullandık.

Periodontal tedavi protokollerinde hastalara ait kişisel özellikler tedavi sonuçları açısından büyük öneme sahiptir. Tedavi etkinliğini inceleyen çalışmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden ortaya çıkan farklılıkların ve sistemik hastalıkların tedavi sonuçlarına yansıma olasılığını en aza indirebilmek amacıyla, hasta grubu olarak mümkün olan en homojen grup oluşturulmalıdır (31, 32). Bu nedenle araştırmamıza 35 yaşın altında, sistemik olarak sağlıklı, Generalize AgP tanısı konan hastalar dahil edilmiştir (4, 201). Böylece farklı hasta tipleri arasında doku yıkım mekanizmasını etkileyen mikrobiyolojik, immunolojik, genetik ve klinik farklı sonuçların elde edilmesi engellenmeye çalışılmıştır.

Periodontal rejenerasyonun başarısında, kemik defekt tipi, defekt açısı, rejenerasyon istenilen bölgede yaratılan boşluk, sağlıklı periodonsiyum miktarı, ligament ve kemik hücrelerinin göç edebileceği kök yüzeyi mesafesi önemlidir (14, 22, 40, 41, 60, 79, 92, 169, 217). Defekt bölgesi derinleştikçe ve genişliği azaldıkça elde edilen KK'nın arttığı belirlenmiştir (57, 101, 186). 3 duvarlı defektlerin en iyi rejeneratif potansiyele sahip olan defektler olduğu bilinirken, 1 duvarlı kemik defektlerinde daha az KK olduğu tespit edilmiştir (14, 41, 60). Destek dokunun azaldığı kemik içi defektlerde hücrelerin defekt boyunca hareket edememesi ve kemik kaynaklı hücrelerin azalması periodontal rejenerasyonu etkilemektedir. Tüm bu nedenlerle çalışmamıza 3 duvarlı, 3+2 duvarlı, 2 duvarlı ve KİDD $\geq$ 3mm olan defektler dahil edilmiştir.

Rejeneratif periodontal işlemler sırasında yumuşak dokuyu korumak, kök yüzeyi açılmasını ve yapışık dişeti dikey boyutunu kaybetmemek önem taşır

(32, 183). Defekt bölgesine materyalin uygulanması sonrasında yeterli yumuşak dokuyla defektin primer kapatılması, defekt bölgesinin kontamine olmaması, iyileşme potansiyelini ve elde edilen KK'yı direkt etkileyebilmektedir. Bu nedenle en az yumuşak doku kaybı sağlayan ensizyon tipi seçilmelidir. Literatürde TZP uygulaması sırasında kullanılan ensizyon tipi, serbest dişeti kenarı boyunca oluk içinden yapılan sulkular ensizyondur (18, 25, 49, 52, 53, 91, 101, 122, 155, 171). Bu ensizyon, mümkün olduğu kadar yumuşak dokunun korunması amacıyla yapılmakta ve damarlanmayı bozmamak için herhangi bir inceltme işlemini içermemektedir (137). Bu ensizyon şekline bağlı olarak, kalan cep içi epiteli, küretler yardımıyla kazınarak uzaklaştırılmaya çalışılmaktadır (137, 91, 155). Bu ensizyon, doku korunması, yara bölgesinin primer kapatılması ve beslenmenin arttırılması amacıyla rejeneratif yaklaşımların uygulandığı tedavilerde en sık kullanılan ensizyon şeklidir (14). TZP uygulanan araştırmalar içerisinde sadece bir çalışmada, defekt bölgelerinde papil koruyucu ensizyon yöntemi kullanılmıştır (44, 161). Bu çalışmada araştırmacılar uyguladıkları ensizyon tipinin sulkular ensizyona göre herhangi bir üstünlüğünü belirtmemişlerdir. Bizim çalışmamızda, günümüze kadar TZP ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi tüm operasyon bölgelerinde sulkular ensizyon tipi kullanılmıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sırasında, standardizasyon sağlanabilmesi için, ensizyon tipinden kaynaklanabilecek farklılıkların önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Rejeneratif periodontal tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde diğer önemli bir faktör zamandır. Oluşan yumuşak doku ve sert doku parametrelerinin ölçülebilmesi için gerekli olan zaman beklenilmelidir (20, 70). Gerekli olan zamanı tespit etmek amacıyla çalışmalar yapılmış, operasyon sonrasında 6-12 ay içerisinde yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni

kemik oluşumu yönünden rejenerasyonun anlamlı seviyelere geldiği bildirilmiştir (30). Bugüne kadar olan çalışmalar göstermiştir ki, histolojik olarak kemik oluşumu ilk 6 ay içerisinde gelişmekte ve devam edebilmektedir (43). SKKG'nin geç rezorbe olan bir greft materyali olduğu düşünülecek olursa mümkün olduğu kadar en uzun süreçte takibin sürdürülmesi, *remodelling* safhasının değerlendirilmesi bakımından önemlidir. İlgili literatür incelendiğinde, TZP kullanımı sonrasında değerlendirmelerin 6., 9., 12. ve 18. aylarda yapıldığı tespit edilmiştir (18, 25, 45, 49, 52, 53, 54, 55, 91, 101, 108, 122, 155, 171, 219, 223). Berkman ve ark. (18), β -TKF, β -TKF+TZP ve β -TKF+TZP+YDR kombinasyonları ile kemik içi defektleri tedavi ettikleri çalışmalarında sonuçları 6., 9. ve 12. ayda olmak üzere 3 dönemde değerlendirmişlerdir. İncelenen tüm parametreler açısından bu zaman dilimlerinde sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. TZP'nin YDR ile kombine kullanıldığı çalışmalarda değerlendirmeler genellikle 12. ayda yapılmıştır (18, 36, 37, 52, 53, 54). TZP'nin SKKG ile kombine kullanıldığı çalışmalarda ise 6 aylık sonuçlar değerlendirmiştir (25, 91, 122). Çünkü TZP'nin erken yara iyileşmesini hızlandırdığı *in vitro* çalışmalarda ifade edilmiştir (56, 107). Bizim çalışmamızda yumuşak ve sert doku parametreleri, SKKG'nin geç rezorbe olması göz önünde bulundularak 12. ayda değerlendirilmiştir.

TZP'nin elde edilmesinde farklı metotlar kullanılmaktadır (116, 119, 195, 215, 216). İlk yıllarda kullanılan TZP kitlerinin aksine artık daha az miktarda kan alınmasına dayanan kitler bulunmaktadır. TZP kitlerinin arasında genel olarak 3 farklılık bulunmaktadır. Bu farklılıklar, elde edilen trombosit ve PBF miktarları ve trombositlerin son aşamadaki aktifleyici ajanlarıdır. Kitler arasındaki farklılıkların uygulanan tedavinin sonuçlarına direkt etki ettiği düşünülmektedir (49, 119). İlk olarak kullanılan TZP kitinden elde edilen

trombosit ve PBF miktarı önemlidir. Marx ve ark.'nın (130, 131) yaptıkları çalışmalarda, TZP'nin yara iyileşmesinde arttırıcı etki gösterebilmesi için trombosit sayısının başlangıç değerinin yaklaşık 4-5 katına veya 1.000.000 μ l değerinin üzerine ulaşması gerektiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı ile birlikte trombositlerin üzerindeki PBF'lerin içeriğinde önemlidir. Weibrich ve ark. (215), PCCS ve Curasan sistemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sistemler arasındaki PBF seviyelerini karşılaştırmışlardır. PCCS kitinde IBF ve TGF- β 'yi yaygın olarak tespit ederken, Curasan sisteminde ise TKBF-AB'yi yaygın olarak tespit etmişlerdir. Klinik olarak yapılan diğer bir çalışmada ise Christgau ve ark., (36) TZP ve PBF düzeylerinin rejeneratif tedavi sonuçları ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, yüksek miktarda TZP ve PBF'nin klinik ve radyografik sonuçlarla zayıf bir bağlantısı olduğunu belirtmişlerdir. TZP kitleri arasındaki bir diğer fark ise son aşamada kullanılan trombosit aktifleyici ajandır. Bazı araştırmacılar (7, 116, 119, 130) trombosit aktifleyicisi olarak sığır kaynaklı trombin veya kalsiyum kloriti önerirken, diğer araştırmacılar (49, 105) hastadan elde edilen otolog trombinini önermişlerdir. Su ve ark., (195) trombositlerin aktive olmasını sağlayan iki farklı ajanı karşılaştırdıkları araştırmalarında, insan trombinini kullanıldığında sığır trombinine göre daha yüksek seviyede TGF- β ve TKBF elde edildiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da istenen düzeyde trombosit ve PBF miktarı sağlayabilen ve hastadan elde edilen otolog trombinin aktifleyici olarak kullanıldığı FDA tarafından onaylanmış Smart PreP kiti kullanılmıştır. Çalışmamızda yer alan hastalarda, TZP'nin hazırlanması ve uygulanması esnasında, trombositlerin aktive olarak PBF salgılamasına yol açığının göstergesi olan jel oluşumu her hastada gözlenmiştir.

Periodontal hastalıklar için güçlü bir risk göstergesi olan sigara, gerçek bir risk faktörü olarak kabul edilir (202). Çok sayıda epidemiyolojik, *in vitro* ve

linik çalışmanın sonucu olarak sigaranın periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilediği ve konak mekanizmasında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (3). Alveol kemiği kaybına etki eden faktörlerin değerlendirildiği 10 yıllık takibin yapıldığı bir çalışmanın sonucunda, sigara kullanımı ile alveol kemiği kaybı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (19). Sigara kullanımında dişeti kanamasının azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (17, 138, 144). Bunun temel nedeni sigaranın keratinizasyonu arttırması ve yüzeyel damarları büzerek kanlanmanın azalmasına neden olmasıdır. Böylelikle dişeti iltihabının en önemli göstergelerinden biri olan kanama, sigara içen hastalarda gölgelenmektedir (138). Sigara kullanan bireylere oranla daha az Pİ'ye sahip sigara içmeyen bireyler, daha fazla dişeti kanama indeksine sahip olabilirler (16). *İn vitro* alışmalar, sigara içenlerde dişeti oluğu sıvısındaki sitokin profillerinin, immün hücresel fonksiyonların ve proteolitik regülasyonların değiştiğini göstermektedir (176). Yapılan *in vitro* alışmalar, nikotin ve sigara kullanımının periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonu, ataşmanı ve kemotaksisi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ve periodontal patojenlerin etkisini arttırdığını göstermektedir (33, 178). Sigara kullanımı periodontal cerrahide flep operasyonlarında , furkasyon defektlerinin ve kemik içi defektlerin tedavisinde de olumsuz etkilere neden olmuştur (202, 206). Tonetti ve ark., (200) 1 yıllık takibe dayanan çalışmalarında, kemik içi defektlerin tedavisinde YDR işlemini takiben sigara içmeyen bireyler lehine 3,1 mm daha fazla AK elde edildiğini bildirmişlerdir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan bir retrospektif çalışmada YDR işlemini takiben benzer şekilde sigara içmeyen bireyler lehine daha fazla AK ve KK elde edildiği saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (194). Yapılan çalışmaların çoğunda sigara kullanım miktarı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Trombelli ve ark. günde ≤ 10 sigara içen bireyleri sigara içmeyen, günde > 10 sigara içen bireyleri de sigara

içen olarak tanımlamışlardır (206). TZP ile yapılan sadece bir çalışmada sigara içen bireyler çalışma grubuna dahil edilmiş fakat günde ne kadar sigara içtikleri belirtilmemiştir (91). Bizim çalışmamızda da günde ≤ 10 sigara içen bireyler çalışma grubumuza alınarak Trombelli ve ark. gibi sigara içmeyen bireyler olarak tanımlanmıştır.

Sekonder okluzal travma kemik rezorbsiyonu sonucu desteğini kaybeden dişlerin normal okluzal kuvvetlere cevap verememesi ve travmaya maruz kalması olarak tanımlanır. Erken kemik kaybı ile karakterize olan Generalize AgP'li hastaların sekonder okluzal travmaya maruz kaldıkları ve bu durumun periodontal rejenerasyonu etkileyeceği bildirilmiştir (6). Rejeneratif tedavi öncesi okluzyon kontrol edilmeli ve uyumsuzluklar ortadan kaldırılmalıdır (164). Çalışmamızda başlangıç periodontal tedavi sırasında okluzal travmaya neden olabilecek uyumsuzluklar ortadan kaldırıldı. Sekonder okluzal travmaya maruz kalabilecek dişlerdeki okluzal kuvvetler diğer dişler üzerine dağıtılmaya çalışıldı.

Periodontal tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri de MDP kontrolüdür. Literatür incelendiğinde plak kontrolünün istenilen düzeyde olmamasının ve hastaların idame tedavisine düzenli devam etmemelerinin cerrahi işlem sonrasında ataşman ve kemik kaybına neden olduğu, öte yandan yoğun bir ağız hijyen programına dahil edilen hastalarda başarılı sonuçların elde edildiği bilinmektedir (43, 47, 63, 64, 114). Pİ düşük olan bireylerde periodontal rejeneratif tedavi sonrasında daha olumlu klinik sonuçlar elde edildiği bilinen bir gerçektir (41, 43). Rejeneratif periodontal cerrahi öncesinde ağız ortamında bulunan tüm periodontal patojenlerin kontrol altına alınması ve bu durumun iyi bir plak kontrolü ile korunarak operasyon sonrasında iyileşme üzerindeki olumsuz etkilerinin engellenmesi

gerekmektedir (15, 118). Bu nedenle araştırmamıza dahil edilen hastalara, başlangıç tedavisi öncesinde yoğun bir ağız hijyeni eğitimi verilmiştir. Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra operasyona kadar geçen 2 aylık sürede hastalar kontrol dışında bırakılmış ve sağlanan hijyeni koruma açısından gerekli hassasiyeti göstermeyen hastalar, cerrahi işleme geçilmeden önce araştırma kapsamından çıkarılmıştır. Böylece ağız bakımı yetersizliğinden ortaya çıkabilecek klinik farklılıkların, tedavi etkinliğini incelemeyi amaçlayan çalışmamızda tedavi sonuçlarına yansımaları engellenmiştir.

Rejenerasyona yönelik periodontal tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, operasyon sonrası dönemde belirli bir düzen içinde kontrol seansları uygulanarak, MDP'nin iyileşme üzerindeki olabilecek etkisi önlenmeye çalışılmaktadır (41, 55, 96, 97). Çalışmamızda operasyon sonrası ilk 2 hafta, rejeneratif periodontal tedavi uygulamasının gereği olarak, operasyon bölgesinde diş fırçası ve arayüz temizliği araçları kullanılmamış, bu sürede günde 2 kez CHx gargara verilmiş ve haftada bir profesyonel diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Böylece bu dönemde iyileşmenin MDP'den etkilenmemesi sağlanmaya çalışılmıştır. İlk 2 ay içerisinde haftada bir kontrol seansları, 2. ay ile 3. ay arasında 15 günde bir, bundan sonra da ayda bir kez sıklığında düzenlenerek, bu seanslarda profesyonel temizlik uygulamaları ve ağız hijyeni motivasyonları tekrarlanmıştır.

Çalışmamızda, MDP miktarını ve ağız hijyeni seviyesini tespit edebilmek için Pİ kullanılmıştır. Çalışmamızda tüm ağız ve arayüz Pİ değerlerinde 12. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 2). Bu bulgular, tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini koruduklarını ve ağız hijyeni eksikliğine bağlı meydana

gelebilecek olumsuz etkilerin tedaviye yansımaması için gerekli koşulların sağlandığını göstermektedir (43, 47).

Tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde en önemli kriter elde edilen iyileşmenin belirlenmesidir (14, 57). Bu amaçla kullanılan değerlendirme yöntemleri; dişetinde iltihap derecesinin tespiti, periodontal sondalama, radyografik inceleme, *re-entry* ve histolojik incelemedir. Dişeti iltihabının ortadan kalkması, sondalama derinliğinin azalması, AK ve yeni kemik oluşumu tedavinin başarılı olduğunu ortaya koyar (41, 43). Ancak histolojik incelemenin dışında hiçbir ölçüm ve değerlendirme yöntemi rejeneratif tedavilerin etkinliğinin incelemesinde tek başına yeterli değildir. Bu nedenle sağlıklı bir değerlendirme için diğer ölçümlerin birlikte kullanılmaları tavsiye edilir.

Çalışmamızda, dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde DOKİ kullanıldı. Kanama bağ dokusundaki iltihabı yansıtan objektif bir belirtidir (83, 94). Bu indekste sondalama ile muayene sonucu cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabı gösteren kanama ile dişetin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler değerlendirildi. AgP'nin klinik seyrinde aktif ve pasif dönemler görülür. Koyu kırmızı renk ve ülsere alanlar ile karakterize şiddetli akut iltihap tablosu hastalığın aktif döneminde tespit edilir. Bu klinik tabloya çoğunlukla cerahat çıkışı ve hafif sondalama ile meydana gelen kanama eşlik eder. Pasif dönemde ise, klinik görüntü özellikle renk, şekil, kıvam bakımından sağlıklı bireylerde görülen dişetine benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda araştırma başlamadan önce tüm hastalara diş/kök yüzeyi temizliğini içeren başlangıç tedavisi yapıldı ve böylelikle dişeti iltihabı minimize edildi. Çalışmamızda başlangıç ve 12. ayda alınan DOKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

(Tablo 3). Bu sonuç, iltihaba ait klinik belirtilerin tedavinin sonuçları üzerine etkisi olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, literatüre paralel olarak rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yumuşak ve sert doku parametreleri ölçüldü ve bu parametreler birlikte değerlendirildi. Bu amaçla çalışmamızda periodontal sonda ile yapılan ölçümlerde, sondanın doğru açılanmasını sağlayan ve sondanın yerleşiminden doğan hataları en aza indiren ve daha önce yapılan çalışmalarda güvenilirliği ve diğer yöntemlere üstünlüğü belirlenen bireysel rehber akrilik stentler kullanıldı (110, 121, 122, 123). Ancak yine de sondalama kuvveti, sondanın uygulama açısı, tipi ve bağ dokusuna girmesine bağlı olarak hata payı olabilmektedir (92). Çalışmada her hastaya okluzal stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığı kadar oluklar açılarak, ölçümlerin her defasında aynı noktalardan ve aynı eğimle yapılması sağlandı. Farklı kişilerin ölçümlerinden doğan ölçüm hatalarının minimize edilmesi için periodontal sonda ile yapılan tüm ölçümler daha önceden kalibre olan aynı klinisyen tarafından yapıldı, bir diğer klinisyen ölçümleri kaydetti.

Rejeneratif tedavilerin klinik olarak etkinliğinin değerlendirilmesinde, SCD, AK ve dişeti çekilmesi ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (11, 39, 113, 173). Çünkü, SCD ölçümlerinin ifade ettiği değişim sadece periodontitise özgü olmaması, dişeti büyümesi ve yalancı cep oluşumu ile değişken olması nedeniyle, spesifik olmayan bir değerdir (159, 173). Tedavi sonrasında elde edilen SCD değişimi, ataşman kazancı/kaybı ve dişeti çekilmesi miktarına bağlı olarak ortaya çıkar (65). Elde edilen SCD farkı, ataşman kazancı/kaybı miktarı ile meydana gelen dişeti çekilme miktarının toplamına göre değerlendirilmelidir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı

arasındaki mesafeyi ifade eder. Tedavi sonrasında kabul edilebilir fizyolojik seviyede cep derinliklerinin elde edilmesi, hasta tarafından etkin bir plak kontrolünün yapılabilmesi açısından önemlidir. Ölçülen derinlikteki azalma, tedavi sonucunu ifade edebilen kritik bir bulgudur. Çalışmamızda tedavi sonunda SCD'de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma görüldü (Tablo 5) ($p<0.0001$). SCD'de ki azalma miktarı DEDN'de 4.48 ± 1.01 mm ve iki noktada 3.97 ± 0.72 mm olarak tespit edildi.

SCD değişimi miktarında AK'nın katkısı, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtır. Bu yönüyle ataşman seviyesi ölçümleri, rejeneratif tedavi değerlendirilmesinde önem taşır (79, 80, 192). Tedavi sonrası ataşman seviyesindeki değişim, klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (65, 113). Klinik ataşman seviyesi, mine sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafeyi ifade etmektedir (30). Ancak, mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşük oranda bulunmuştur (39). Mine-sement sınırının subgingival alandaki konumundan dolayı, yerinin kesin olarak belirlenmesi çoğu zaman güçtür ve bazı dişlerin anatomisine bağlı olarak, özellikle arayüzlerdeki ölçümler sırasında sondanın uygun olarak yerleştirilmesini kısıtlayabilir. Bu nedenlerle çalışmamızda, ataşman seviyesi ölçümlerinin okluzal stentler rehber alınarak, rölatif olarak yapılması tercih edilmiş ve RAS değerleri incelenmiştir. Sondanın cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku direnci, ataşman seviyesinin olduğu yer olarak ölçülmüştür. Stent kenarı sabit referans noktası kabul edilerek, bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülmüş, tedavi sonunda RAS'daki değişimler, AK veya kaybı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen RAS değeri incelendiğinde ise, operasyondan önce ve operasyondan 12. ay sonra istatistiksel olarak anlamlı AK elde edildi

(Tablo 6) ($p<0.0001$). Çalışmamızda DEDN'de 3.62 ± 0.77 mm ve iki noktada 3.23 ± 1.09 mm AK tespit edildi.

RAS ve SCD değeri ile birlikte değerlendirilmesi gereken RDKS, periodontal hastalıkların cerrahi olmayan veya cerrahi tekniklerle tedavisi sonrasında görülen, dişeti kenarında apikale doğru yer değiştirme şeklinde oluşan dişeti çekilmesini değerlendirmemizi sağlar. Başlangıç tedavisi sonrası dokudaki iltihabın asgari seviyeye indirilmesi ve/veya cep eliminasyonunu amaçlayan cerrahi teknikler sonrasında oluşan dişeti çekilmesi, tedavinin getirdiği bir sonuç olarak kabul edilse de, geleneksel tedaviler sonrasında kök yüzeyinin açılarak kron boyunun uzamasına (64), rejeneratif tedaviler sonrasında ise, yara iyileşmesini etkileyerek rejenerasyon kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (41, 79). Dişeti çekilmesine bağlı olarak, periodontal ligament hücrelerinin göç edeceği mesafenin ve böylece, rejenerasyon olasılığının azaldığı da bildirilmiştir (79). Dişeti çekilme miktarının artması rejeneratif kapasiteyi azaltırken, tedavi sonrası hedeflenen diğer bir sonuç olan SCD ölçümlerindeki azalmayı arttırmaktadır. SCD'nin azaltılması amaçlanan klasik yaklaşımlarda, yumuşak doku kesilip feda edilerek bu hedefe ulaşılmaktadır. Ancak klasik yaklaşımlar sonrası, estetik ve hassasiyet problemlerinin ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Çalışmamızda kullanılan TZP+SKKG kombinasyonunun rejenerasyon ve yumuşak doku korunması prensiplerini beraber içermesinin dişeti çekilme miktarını en az seviyeye indirileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası RDKS incelendiğinde dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü değişim görülmektedir. (Tablo 4). RDKS değerlerinin operasyon öncesi ve operasyondan sonra 12. aydaki farkları, DEDN'de 0.84 ± 0.54 mm iki noktada 0.75 ± 0.36 mm olarak bulundu (Tablo 4) ($p<0.0001$).

İlgili literatür değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz benzer hasta grubunda TZP+SKKG kombinasyonunu kullanan tek bir çalışma olduğu görüldü. Yılmaz ve ark. (223), vaka raporlarında, toplam 12 kemik içi defekti bulunan Generalize AgP'li bir hastayı TZP+SKKG kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Operasyon sonrası 12. ayda 4.8 mm SCD azalması, 4.1 mm AK ve 0.7 mm dişeti çekilmesi bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen SCD ve dişeti çekilmesi değeri bu çalışma ile uyumlu, AK değeri ise daha düşüktür. Ancak tek bir hastaya ait sonucun verilmiş olması çalışmamızla direkt olarak karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Literatürde TZP'nin tek başına kullanıldığı çalışmalarda, SCD azalma miktarı 2.1 - 3.5 mm, AK 1.5 mm - 3.21 mm ve dişeti çekilme miktarı 0.29 - 0.8 mm arasında tespit edilmiştir (101, 161, 171). Çalışmamızda elde edilen SCD azalması bu çalışmalarda elde edilen değerlerden yüksektir. SKKG'nin osteoindüktif ve osteokondüktif etkisinin ve boşluk koruyabilme özelliğinin, bu fark üzerinde etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. (101, 161, 171). Pradeep ve ark. (171), klinik kontrollü çalışmalarında, tek başına TZP uyguladıkları gruplarında operasyon öncesi SCD'yi 7.71 mm, SCD azalma miktarını 3.5 mm, AK'yi 3.21 mm ve dişeti çekilme miktarını 0.29 mm olarak tespit etmişlerdir. İlgenli ve ark. (101), klinik konrollü çalışmalarında, sadece TZP uyguladıkları gruplarında operasyon öncesi SCD'yi 8.3 mm, SCD azalma miktarını 2.1 mm ve AK'yi 1.5 mm olarak saptamışlardır. Çalışmada dişeti çekilme miktarı bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları SCD azalması, AK ve dişeti çekilme miktarı açısından yukarıda belirtilen çalışmalardaki değerlerden daha yüksektir. Bu farklılıktaki en önemli etken bizim çalışmamızda TZP'nin doğal inorganik yapıya sahip, rejenerasyon için gerekli olan sürede boşluk koruyabilme özellikleri ile öne çıkan SKKG ile

kombine edilmesi olduğu düşünölmektedir. Bu kombinasyon defekt bölgesinde stabilizasyonun yeterli süre korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca İlgenli ve ark. çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak rejenerasyon kapasitesi düşük olan 1 duvarlı defektler çalışmaya dahil edilmiştir. Buna ilave olarak TZP eldesi de İlgenli ve ark. çalışmasında farklı bir metod ile sağlanmışır. Çalışmamızda TZP eldesi için kullanılan Smart Prep® yöntemi güvenilirliği kanıtlanmış bir sistemdir. İlgenli ve ark. ise TZP eldesini kendi laboratuvarlarında manuel olarak sağlamışlardır. Bu yaklaşımın TZP içerisindeki büyüme faktörlerinin miktarını ve konfigürasyonunu etkileyebileceğı açıktır.

Kronik ve ilerlemiş periodontitisli hastalarda TZP+SKKG kombinasyonunun kullanıldığı çalışmamıza benzer araştırmalar bulunmaktadır. Xiang-ying ve ark. (219), test grubuna TZP+SKKG ve kontrol grubuna SKKG uyguladıkları çalışmalarında, test grubunda operasyon öncesi SCD'yi 8.22 mm, SCD azalma miktarını 4.78 mm, AK'yi 4.52 mm, dişeti çekilme miktarını 0.56 mm ve KİDD'yi 6.22 mm olarak bildirmişlerdir. Çalışmamıza ait SCD azalma ve dişeti çekilme miktarı bu araştırma ile uyumludur. Ancak bu çalışmada AK çalışmamızdaki 3.62 ± 0.77 mm'lik değerdan daha yüksek rapor edilmiştir. Bu sonucu KİDD'deki farklılıklara bağlayabiliriz. Çalışmamızdaki KİDD değeri 4.10 ± 1.26 mm iken, Xiang-ying ve ark. çalışmasında bu değeri 6.22 mm'dir. Derin defektlerde rejenerasyon kapasitesi sığ defektlere göre daha yüksektir (57, 101, 186). Hanna ve ark. (91), test grubuna TZP+SKKG, kontrol grubuna tek başına SKKG uyguladıkları klinik kontrollü çalışmalarında, test grubunda operasyon öncesi SCD'yi 7.3 mm, SCD azalma miktarını 3.54 mm, dişeti çekilme miktarını 0.23 mm KİDD'yi 6.53 mm olarak saptamışlardır. Operasyon öncesi SCD, çalışmamızdaki operasyon öncesi SCD miktarından yüksek, ancak SCD azalma miktarı ve AK değeri çalışmamızda elde edilen

değerlere göre düşüktür. Bu farklılık çalışmaya az sayıda defektin dahil edilmiş olması, adet sayısı fark etmeksizin sigara içen bireylerin bulunması ve rejeneratif tedaviler için erken bir süre olan 6 aylık sonuçların değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Lekovic ve ark. (122), 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlere kontrol grubunda TZP+SKKG ve test grubunda TZP+SKKG+YDR uyguladıkları klinik çalışmalarında, kontrol grubunda operasyon öncesi SCD'yi 7.96 mm, SCD azalma miktarını 3.98 mm, AK'yi 3.78 mm ve dişeti çekilme miktarını 1.68 mm olarak belirtmişlerdir. KİDD değeri ise bildirilmemiştir. Çalışmadaki operasyon öncesi SCD değeri çalışmamızdan yüksek olmasına karşın SCD azalma miktarı düşük ve AK değeri çalışmamızla uyumludur. Bu çalışmada daha düşük SCD azalma miktarı ile daha yüksek dişeti çekilme miktarı bulunması TZP sisteminin farklı olmasına, SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin sonuçlarının 6. ayda değerlendirilmesine, ve az sayıda defektin çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlanabilir.

İlgili literatür değerlendirildiğinde, TZP'nin HA ve β -TKF gibi diğer kemik materyalleri ile veya YDR veya MMP ile kombine kullanımının incelendiği çalışmalarda SCD azalma miktarı 3.4 - 6.3 mm, AK 2.5 - 5 mm ve dişeti çekilme miktarı 0.9 - 1.61 mm arasında tespit edilmiştir (18, 25, 26, 45, 52, 53, 54, 55, 123). Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçların çalışma dizaynındaki ve kombinasyon materyallerinin biyolojik mekanizmalarındaki farklılıklar nedeni ile çalışmamızda elde edilen değerler ile karşılaştırmak mümkün değildir.

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken, en çok kullanılan sert doku değerlendirme parametrelerinden biri, defektin rejenerasyonu sonucunda oluşması beklenen yeni kemik dokusu miktarıdır. Sert doku

değişimi olan KK, kemik seviyesi ve hacimsel değişimleri belirleyebilen ölçümlerin yapıldığı *re-entry* işlemi, *sounding* ve standart radyografiler ile tespit edilir. *Re-entry* hasta için ikinci bir cerrahi işlem gerektirir, kök yüzeyinde oluşan ataşman tipini göstermez ve etik olarak uygulaması zordur ancak yeni kemik oluşumunu kesin olarak ortaya koyar. Periodontal sondanın alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar cep içinde ilerletilmesi transgingival *sounding* olarak tarif edilmiştir. Transgingival *sounding* işlemi kullanılarak belirlenen kemik seviyesi ile *re-entry* işlemi sonucu belirlenen kemik seviyesi ölçümleri arasında 0.3 mm'lik bir fark bulunabileceği saptanmıştır (42). *Sounding* ölçümlerinde vestibül ve oral kemik duvarlarının seviyesinin tam olarak belirlenememesi gibi sınırlayıcı durumlar olmasına rağmen, bizim çalışmamız gibi çalışmalardaki asıl sonuç, defekt tabanında meydana gelen yeni kemik oluşumudur (42). Bu nedenle çalışmamızda yeni kemik oluşumunu değerlendirmek üzere *re-entry* yerine dokuyu daha az travmatize eden transgingival ölçümden yararlanılmış ve bu işlem radyografik ölçüm tekniği ile desteklenmiştir. Anestezi altında yapılan transgingival *sounding* ölçüm işlemleri, akrilik stentler rehber alınarak RDKS, SCD ve RAS değerlendirmesi yapılan noktalardan yapıldı.

Çalışmamızdaki RKS değerleri incelendiğinde 12. ayda operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı KK tespit edildi. (Tablo 7) ($p<0.0001$). DEDN'de 3.11 ± 0.62 mm ve iki noktada 2.89 ± 0.62 KK saptandı.

Yılmaz ve ark. TZP+SKKG uygulaması sonrası Generalize AgP'li bir hastaya ait yumuşak ve sert doku parametrelerini bildirdikleri vaka raporlarında KK'yı 3.9 mm olarak rapor etmişlerdir (223). Bu sonuç çalışmamızın sonucundan yüksektir. Bu vaka raporunda 1 hastada toplam 12 adet kemik içi defekt değerlendirilirken, çalışmamızda 20 hastadaki toplam 100 adet

defekt değerlendirilmiştir. Değerlendirilen defekt sayısındaki bu farklılığın bu sonuca etki edebileceği düşünülebilir.

Kronik ve ilerlemiş periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına TZP kullanımını ve KK değerlerini bildiren tek bir çalışma bulunmaktadır (171). Bu çalışmada, tek başına TZP uygulanan kontrol grubunda 1.97 mm KK elde edildiği bildirilmiştir. KİDD 4.61 mm olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki KİDD bu çalışmadaki değerden daha düşüktür ancak çalışmamızda daha fazla KK elde edilmiştir. Bu sonuç TZP+SKKG'nin sinerjistik bir etki göstermesine bağlanabilir. TZP'nin sinyal molekülleri olan PBF'leri içermesi ve PBF'lerin periodontal hücreler üzerine etkisi ile SKKG'nin osteoindüktif ve defekt boşluğunu ve stabilizasyonu koruyucu özelliği birleşmiştir. RKS ölçümlerinde, kombine tedavi uygulamaları lehine olumlu sonuçlar, ölçümler sırasında katı greft partiküllerinin sondanın penetrasyonuna direnç göstermesine de bağlanabilir.

Kronik ve ilerlemiş periodontitisli hastalarda TZP+SKKG+YDR kombinasyonunun kullanıldığı araştırmalarda 1.2 - 4.82 mm arasında KK bildirilmiştir (18, 49, 122, 167, 171, 219). Çalışmamızda elde edilen KK miktarı bu aralığın içerisinde yer almaktadır. Lekovic ve ark. (122), kemik içi defektlerin tedavisinde test grubunda TZP+SKKG+YDR ve kontrol grubunda TZP+SKKG uyguladıkları çalışmalarında 6. ayın sonunda KK değerlerini sırasıyla 4.96 mm ve 4.82 mm olarak bildirmişlerdir. KİDD değeri belirtilmemiştir. AK ise test ve kontrol gruplarında sırasıyla 4.12 mm ve 3.98 mm olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen AK değerlerine yakın sonuçlar görülen bu çalışmada, KK değerlerinin bu kadar yüksek olması farklı bir bulgudur. Bu farklılık KK değerlerinin *reentry* prosedürü ile elde

edilmesine bağlanabilir. Ayrıca SKKG gibi geç rezorbe olan bir materyalin 6 aylık sonuçlarının değerlendirilmesi ve kullanılan TZP sisteminin farklı olması, çalışmamızla olan farklılıkların nedeni olarak düşünülebilir. Literatürde, sert dokuya ait bulgusunu çalışmamızdaki gibi *sounding* yöntemi ile ölçerek veren ancak çalışmamızda kullanılan greft materyalinden farklı greft materyalinin TZP ile kombine edilerek kullanıldığı tek bir araştırma bulunmaktadır (18). Bu çalışmada KK 1.2 mm olarak bildirilmiştir. Araştırmada KİDD değeri belirtilmemiştir. Bu değer çalışmamızda elde edilen KK değerinden düşüktür. Bu fark kullanılan greft materyalinin osteokondüktif ve/veya osteoindüktif özelliklerinin farklı olmasına ve büyüme faktörü miktarını etkileyen farklı bir sistem (curasan®) ile TZP eldesine bağlanabilir. İlgili literatürler incelendiğinde kemik içi defektlerde TZP+kemik greftleri+YDR uygulanan çalışmalarda 1.9 - 5.12 mm arasında KK elde edildiği belirtilmiştir (18, 25, 26). Kemik içi defektlerin TZP+SKKG+YDR ile tedavi edildiği bir çalışmada, 6. ayın sonunda *re-entry* ile KK tespit edilmiştir (25). Çalışmada operasyon öncesi SCD 8.12 mm, AK 4.52 mm, KK 5.12 mm olarak bildirilmiştir. KİDD değeri ise belirtilmemiştir. Operasyon öncesi SCD, AK ve KK değerleri çalışmamızda bulunan değerlerden yüksektir. Bu çalışmada sadece 2 ve 3 duvarlı defektler tedavi edilmesine karşın çalışmamıza 2-, 3+2- ve 3+2+1-duvarlı defektler dahil edilmiştir. Bu çalışmada uygulanan YDR'nin KK üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu düşünülebilir. Fakat çalışmanın sonuçlarında AK değeri KK değerinden düşüktür bu beklenmeyen bir durumdur. KK'nın transgingival sondalama yöntemiyle değil de *re-entry* ile tespit edilmesinde farklı ölçüm tekniklerinin bu sonuca neden olabileceği düşünülebilir.

Kemik yoğunluğu ve seviyesindeki değişimler, tedavi öncesi ve sonrası standart radyografilerle belirlenebilmektedir. Bu metod, doğrudan yapılan

klirik ölçümlere göre daha az travmatik bir alternatif oluşturmakta, geleneksel ağız içi radyografilerle gerçekleştirildiğinde, basit ve ekonomik bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Radyografilerden elde edilen değerlendirmelerin sonuçları incelendiğinde, bu sonuçların RKS değerleri ile aynı doğrultuda oldukları ve birbirlerini destekledikleri bildirilmektedir (109, 222). Çalışmamızda radyografik ölçümler tedavi öncesi ve sonrasında dişin kökünün en apikal noktasından defekt tabanına olan mesafenin *grid*'lerle ölçülmesiyle yapıldı. Operasyondan önce ve 12. ayda alınan radyografiler üzerinde yapılan ölçümler sonucunda radyolojik dolum miktarı 2.89 ± 1.47 mm olarak bulundu ve bu kazanç istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 8). İlgili literatürler incelendiğinde, radyografik değerlendirme yapılmış olan TZP çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi (171) veya çalışmamıza benzer şekilde uzun kon paralel teknik (18, 37, 101, 108, 155, 161, 223) kullanıldığı görülmüştür. Bununla beraber bazı çalışmalarda paralel teknik ile alınan radyografiler dijital ortama yansıtılarak değerlendirilmiştir (37, 101, 219). Çalışmamızda elde edilen Rad KS değeri, klinik olarak DEDN'de tespit edilen 3.11 ± 0.69 mm'lik KK sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. İlgili literatürler değerlendirildiğinde, radyografik KK ile ilgili bilgilerin birçok çalışmada verilmediği tespit edilmiştir. TZP uygulamasının radyografik olarak değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada, 0.8 - 4.6 mm arasında değişen radyolojik KK değerleri bildirilmiştir (18, 101, 108, 155, 161, 171). Çalışmamızda tespit edilen radyolojik KK değeri yukarıda belirtilen değer ile uyumludur. İlgenli ve ark. (101) tarafından yapılan kontrollü klinik çalışmada test grubuna TZP+DDKKA ve kontrol grubuna sadece TZP uygulanmış ve radyolojik KK sırasıyla 4.6 mm ve 0.8 mm olarak bulunmuştur. KK'nın ve KİDD'nin belirtilmediği çalışmada, test ve kontrol grubunda operasyon öncesi SCD sırasıyla 8.3 mm ve 7.5 mm ve tedavi sonrasında 4.6 mm ve 1.5 mm AK bildirilmiştir. TZP'nin tek başına

uygulandığı kontrol grubunda klinik ve radyografik bulgular beklenildiği üzere oldukça düşük bulunmuştur. Ancak TZP+DDKKA'nın kullanıldığı grupta görülen başlangıç SCD değeri, AK ve radyolojik KK çalışmamızda bulunan değerlerden yüksektir. Yüksek başlangıç SCD değeri ve AK'dan dolayı çalışmanın test grubunda radyolojik KK'nın yüksek bulunması öngörülen bir durumdur ancak KİDD ve KK ile ilgili bilgi verilmediği için yorum yapmak oldukça zordur ve verilerin tümünün birlikte değerlendirilmesi anlam ifade etmektedir. Radyolojik değerlendirmenin yapıldığı diğer bir çalışmada, kemik içi defektlere TZP+hidroksiapatit (test grubu) ve tek başına hidroksiapatit (kontrol grubu) uygulanmış ve radyolojik KK sırasıyla 3.5 mm ve 2.7 mm olarak bulunmuştur (155). Çalışmada test ve kontrol gruplarında olmak üzere sırasıyla operasyon öncesi SCD 7.7 mm ve 7.9 mm, AK 3.4 mm dişeti çekilmesi 2 mm ve KİDD değerleri 4.9 ve 4.4 mm bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak TZP'nin kemik greftiyle kombine olarak kullanıldığı test grubunda, başlangıç SCD değeri çalışmamızdan yüksek olmasına karşın AK değeri çalışmamıza yakındır. Çalışmamızdaki değere yakın radyolojik KK elde edilmiş olan bu çalışmada, KK'nın bildirilmemiş olması verilerin bütünüyle değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda birbirini destekleyen klinik ve radyografik KK ölçümleri beraber kullanıldı ve Rad KK değerinin ilgili literatürlerle uyumlu olduğu ve KK sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Tüm sonuçlar bir bütün olarak beraber değerlendirildiğinde, TZP ve SKKG'nin kombine olarak uygulanmasıyla elde edilen SCD azalması, AK ve klinik ve radyografik KK miktarları genel literatür bulgularıyla uyumlu olarak bulunmuştur (18, 25, 26, 45, 52, 53, 54, 55, 91, 101, 122, 155, 161, 167, 171, 219, 223). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, TZP ve SKKG'nin sinerjistik etki göstererek rejenerasyon üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu

göstermektedir. 12 aylık takip süresinin sonunda klinik olarak başlangıç değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı miktarda SCD azalması, AK ve KK sağlanmıştır.

Rejeneratif periodontal tekniklerin klinik olarak uygulanabilirliği ve ekonomik olarak uygun olması önemlidir. Çalışmamızda 20 hastada uygulanan TZP+SKKG kombinasyonunun yaygın ataşman kaybı olan Generalize AgP'li hastalarda kullanılması pratik ve ekonomik olarak uygundur. Çalışmamızın sonucunda TZP+SKKG kombinasyonunun incelenen tüm parametreler açısından iyileşme ile sonuçlandığı tespit edildi. Elde edilen iyileşme miktarını diğer rejenerasyon yöntemleri ile karşılaştırdığımızda iyileşmenin kemik greftleri+YDR, YDR, kemik greftleri+MMP ve MMP ile elde edilen iyileşmeye yakın olduğu tespit edildi. İyileşme miktarlarının yakın olması klinik pratik ve maliyet açısından bu teknikler arasında kıyaslama yapılabileceğini düşündürmektedir. YDR uygulamalarında membranın şekillendirilmesi ve adaptasyonu özellikle posterior bölgelerdeki manipülasyonu oldukça zordur. Membran tamamen yumuşak dokuyla kapatılmalı ve stabilitesi sağlanarak açığa çıkması ve MDP kontaminasyonuna neden olması engellenmelidir. YDR'nin çok sayıdaki defekte aynı anda uygulanması hem teknik hem de maliyet açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. TZP'nin hastadan alınan kandan elde edilerek çok sayıda defekte yetecek miktarda uygulanma imkanına sahip olması ve klinik olarak greft materyaliyle kombine edildiğinde sıkı bir kıvama ulaşarak kolayca manipüle edilebilmesi TZP'nin önemli avantajlarından biridir.

Sonuç olarak çalışmamızda uygulanan cerrahi teknik ve materyaller, günümüzdeki tekniklerle, tedavisinde zorluklarla karşılaştığımız şiddetli ve generalize kemik yıkımlarının görüldüğü Generalize AgP'li hastalarda bir

özüm seçeneği olabilir. Cerrahi teknik ve modifiye kombine tedavi sonucu meydana gelen az miktardaki dişeti çekilmesi özellikle erken yaşlarda görülen bu hastalarda kök yüzeyi açıklığına bağlı olarak karşılaşılabilecek estetik, hassasiyet ve kök çürüğü gibi problemleri minimuma indirebilir. TZP+SKKG kombinasyonu Generalize AgP'li hastalarda güvenle kullanılabilir ve 12. ayda sert ve yumuşak doku parametrelerini başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştirmiştir. Elde edilen sonuçlar Generalize AgP'li hastalarda yapılacak çalışmalar için cesaret vericidir. Ancak bu sonuçların TZP'nin etkisiyle mi yoksa SKKG'nin etkisiyle mi elde edildiğini söylemek mümkün değildir. Kesin bir sonuca varabilmek için materyallerin ayrı ayrı değerlendirilmeleri ve yeni oluşan kemik, sement ve periodontal ligamentin histolojik olarak gösterilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G.: Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium. A pilot study. Clin. Oral Implants Res., 16: 250-257, 2005.
2. Aitken S., Birek P., Kulkarni JV.: Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients. J. Periodontol., 63: 87-96, 1992.
3. Albandar J.M., Streckfus C.F., Adesanya M.R., Winn D.M.: Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J. Periodontol., 71(12):1874-81, 2000.
4. American Academy of Periodontology.: Proceedings of the workshop in clinical periodontics. Consensus report discussion section I. Periodontal diagnosis and diagnostics aids. Princeton. American Academy of Periodontology., 1: 23-24, 1989.
5. American Academy of Periodontology.: Parameter on aggressive periodontitis. J. Periodontol., 71 (Suppl.): 867-869, 2000.
6. Anderegg C.R., Metzler D.G.: Tooth mobility revisited. J. Periodontol., 72(7):963-7, 2001.
7. Anitua E.: Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 14: 529-535, 1999.
8. Annunziata M., Oliva A., Buonaiuto C.: Di Feo A., Di Pasquale R., Passaro I., Guida L.: In vitro cell-type specific biological response of human periodontally related cells to platelet-rich plasma. J. Periodontal Res., 40: 489-495, 2005.

9. Armitage G.C.: Development of classification system for periodontology. *Ann. Periodontol.*, 4: 1-6, 1999.
10. Baer P.N.: The case for periodontitis as a clinical entity. *J. Periodontol.*, 42: 516-522, 1971. (in 91)
11. Barrington E.P.: An overview of periodontal surgical procedures. *J. Periodontol.* 52: 518-528, 1981.
12. Bartold P.M., McCulloch C.A.G., Narayanan A.S., Pitaru S.: Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol.* 2000, 24: 255-268, 2000.
13. Baylink D.J., Finkelman R.D., Mohan S.: Growth factors to stimulate bone formation. *J. Bone Miner. Res.*, 8:565-572, 1993.
14. Becker W., Becker B.: Periodontal regeneration updated. *J. Am. Dent Assoc.*, 124:37-43, 1993.
15. Becker W., Becker B.E.: Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol* 2000. 19:104-114, 1999.
16. Bergström J.: Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *J. Clin. Periodontol.*, 26(8):541-7, 1999.
17. Bergström J., Boström L.: Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J. Clin. Periodontol.*, 28(7):680-5. PMID: 11422590, 2001.
18. Berkman Z.Y., Tuncer Ö., Subaşıoğlu T., Kantarcı A.: Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J. Periodontol.* 78: 801-809, 2007.
19. Bolin A., Lavstedt S., Frithiof L., Henrikson C.O.: Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol. Scand.*, 44(5):263-9, 1986.

20. Bowers G., Felton F., Middleton C.: Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J. Periodontol.* 62: 690-702, 1991.
21. Boyapati L., Wang H.: The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent.*, 15: 160-170, 2006.
22. Brathall G., Lindberg P., Havemose-Poulsen A., Holmstrup P., Bay L., Söderholm G., Norderyd O., Andersson B., Richardsson B., Hallström H., Kullendorf B., Sköld Bell H.: Comparison of ready-to use-EMDOGAIN®-gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 28: 923-929, 2001.
23. Butler JH.: A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis). *J. Periodontol.* 40: 115-118, 1969. (in 91)
24. Cafesse R.G.: Quinones C.R. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000., 1: 69-79, 1993.
25. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Vasilic N., Madzarevic M., Kenney E.B.: Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J. Periodontal Res.*, 37: 300-306, 2002.
26. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Vasilic N., Madzarevic M., Kenney E.B.: A re-entry study on the use of bovine porous bone mineral, GTR, and platelet rich plasma in the regenerative treatment of intrabony defects in humans. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 25: 49-59, 2005.
27. Camelo M., Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M.: Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant

- human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J. Periodontics Restorative Dent.* 23:213-225, 2003.
28. Canalis E., Pash J., Gabbitas B., Rydziel S., Varghese S.: Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology.*, 133:33-38, 1993.
 29. Carlson N.E., Roach R.B. Jr.: Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.* 133:1383-1386, 2002.
 30. Carranza F.A. Jr. Clinical diagnosis. Ed: Carranza F.AJr., Newman M.G.: *Clinical Periodontology*. 8th Edition, p. 344-362, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
 31. Caton J.G., Greenstein G.: Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000,1:9-15,1993.
 32. Caton J.G.: Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann. Periodontol.*, 2: 215-222, 1997.
 33. Cattaneo V., Cetta G., Rota C., Vezzoni F., Rota M.T., Gallanti A., Boratto R., Poggi P.: Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J. Periodontol.*, 71(3):425-32, 2000.
 34. Cenni E., Ciapetti G., Pagani S., Perut F., Giunti A., Baldini N.: Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts. *J. Periodontol.*, 76: 323-328, 2005.
 35. Centrella M., McCarthy T.L., Kusmik W.F., Canalis E.: 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.*, 147:420-426, 1991.
 36. Christgau M., Moder D., Hiller K.A., Dada A., Schmitz G., Schmalz G.: Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and

- their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J. Clin. Periodontol.* 33: 837-845, 2006.
37. Christgau M., Moder D., Wagner J., Glassl M., Hiller K.A., Wenzel A., Schmalz G.: Influence of autologous platelet concentrate on healing in intrabony defects following guided tissue regeneration therapy: A randomized prospective clinical split-mouth study. *J. Clin. Periodontol.*, 33: 908-921, 2006.
 38. Ciancio S.G.: Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J. Clin. Periodontol.*, 29 Suppl 2:17-21, 2002.
 39. Clark D.C., Chin Quee T., Bergeron M.J., Chan E.C.S., Lautar-Lemay C., de Gruchy K.: Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J. Periodontol.*, 58: 115-118, 1987.
 40. Cochran D.L., Wozney J.M.: Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 40-58, 1999.
 41. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J. Periodontol.*, 64: 254-260, 1993.
 42. Cortellini P., Prato G.P., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J. Periodontol.*, 64: 261-268, 1993.
 43. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of intrabony defects. V. Effects of oral hygiene on long-term stability. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 606-610, 1994.
 44. Cortellini P., Prato G.P., Tonetti M.S.: The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regeneration procedures. *J. Periodontol.*, 66: 261-266, 1995.

45. Czurylszkiewicz-Cyrana J., Banach J.: Autogenous bone and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of intrabony defects. *Adv. Med. Sci.*, 51: 26-30, 2006.
46. Çetinkaya B.Ö., Keleş G.Ç., Ayas B., Sakallıoğlu E.E., Açıköz G.: The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 78: 1129-1135, 2007.
47. Dahlen G., Lindhe J., Sato K., Hanamura H., Okamoto H.: The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 19: 802-809, 1992.
48. Davidson D., Blanc A., Filion D.: Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *J. Biol. Chem.*, 280:20509-20515, 2005.
49. Demir B., Şengün D., Berberoğlu A.: Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 34: 709-715, 2007.
50. Dereka X.E., Markopoulou C.E., Vrotsos I.A. : Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors.*, 24:260-267, 2006.
51. Diehl S.R., Wang Y., Brooks C.N., Burmeister J.A., Califano J.V., Wang S., Schenkein H.A.: Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J. Periodontol.*, 70(4):418-30, 1999.
52. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J. Periodontol.*, 78: 983-990, 2007.
53. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet rich plasma on the healing of intra-bony defects

- treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J. Clin. Periodontol.*, 34: 254-261, 2007.
54. Döri F., Huszar T., Nikolidakis D., Tihanyi D., Horvart A., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Healing of intrabony defects treated with beta-tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J. Periodontol.*, 79: 660-669, 2008.
 55. Döri F., Nikolidakis D., Huszar T., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J. Clin. Periodontol.*, 35: 44-50, 2008.
 56. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J., Hastürk H., Liu H., Alshahat M., Van Dyke T.E.: Platelet-rich plasma: Growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J. Periodontol.*, 78: 661-669, 2007.
 57. Falk H., Laurell L., Ravald N., Teiwik A., Persson R.: Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J. Periodontol.*, 68: 571-581, 1998.
 58. Feres M., Haffajee A.D., Allard K., Som S., Socransky S.S.: Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J. Clin. Periodontol.*, 28(7):597-609, 2001.
 59. Ferreira C.F., Gomes M.C.C., Filho J.S., Granjeiro J.M., Simoes C.M.O., Magini R.S.: Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin. Oral Implant Res.*, 16: 456-460, 2005.
 60. Ferris R.T.: A review of guided tissue regeneration. *Int. Dent. J.*, 48 (suppl): 322-325, 1998.
 61. Fijimura K., Bessho K, Okubo Y, Kusumoto K, Segami N, Iizuka T.: The effect of fibroblast growth factor-2 on the osteoinductive activity

- of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat muscle. *Arch Oral Biol.*, 47:577-584, 2002.
62. Flemmig T.F., Milian F., Karch H., Klaiber B.: Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicilline in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J. Clin Periodontol.*, 25: 380-389, 1998.
 63. Flores-de-Jacoby L., Mengel R.: Conventional surgical procedures. *Periodontol.* 2000, 9: 38-54, 1995.
 64. Froum S.J., Coran M., Thaller B., Kushner L., Scopp I.W., Stahl S.S.: Periodontal healing following open debridement flap procedures. I. Clinical assessment of soft tissue and osseous repair. *J. Periodontol.*, 53: 8-14, 1982.
 65. Froum SJ., Gomez C, Breault MR.: Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *N Y State Dent J.*, 68(9):14-22, 2002.
 66. Fuerst G., Gruber R., Tangl S., Mittlböck M., Sanroman F., Watzek G.: Effect of platelet-released growth factors and collagen type I on osseous regeneration of mandibular defects. A pilot study in minipigs *J. Clin. Periodontol.*, 31: 784-790, 2004.
 67. Galindo-Moreno P., Avila G., Fernandez-Barbero J.E., Aguilar M., Sanchez-Fernandez E., Cutando A., Wang H.L.: Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin. Oral. Implant Res.*, 18; 376-382, 2007.
 68. Gao J., Jordan T.W., Cutress T.W.: Immunolocalization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in human periodontal ligament (PDL) tissue. *J. Periodontal Res.*, 31:260-264, 1996.
 69. Garrett S., Bogle G.: Periodontal regeneration with bone grafts. *Curr. Opin. Periodontol.*, 168-177, 1994.

70. Garrett J.S.: Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann. Periodontol.*, 1: 621-666, 1996.
71. Genco R.J.: Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 52(9):545-58, 1981.
72. Genco R.J.: Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J. Periodontol.*, 63(4 Suppl):338-55, 1992.
73. Giannobile W.V., Finkelman R.D., Lynch S.E.: Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I. *J. Periodontol.*, 65(12):1158-68, 1994.
74. Giannobile W.: Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19: 23-37, 1996.
75. Goodson JM.: Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. Department of Pharmacology, Forsyth Dental Center, Boston, Massachusetts, USA. *Periodontol.* 2000., 5:142-68, 1994.
76. Gore E.A., Sanders J.J., Pandey J.P., Palesch Y., Galbraith G.M.: Interleukin-1 β +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 25(10):781-5, 1998.
77. Goto H., Matsuyama T., Miyamoto M., Yonamine Y., Izumi Y.: Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. *J. Periodontal Res.*, 41: 455-462, 2006.
78. Gottlieb B.: Die diffuse Atrophy des Alveolarknochens. *Z. Stomatol.*, 21: 195-201, 1923. (in 91)
79. Gottlow J., Nyman S., Karring T., Lindhe J.: New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 494-503, 1984.

80. Gottlow J., Nyman S., Lindhe J., Karring T., Wennstrom J.: New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J. Clin. Periodontol.*, 13: 604-616, 1986.
81. Gottlow J.: Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J. Periodontol.*, 64: 1157-1165, 1993.
82. Grageda E., Lozada J.L., Boyne P.J., Caplanis N., McMillan P.J.: Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J. Oral Implantol.*, 31: 2-17, 2005.
83. Greenstein G.: Advances in periodontal disease diagnosis. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 10:351-375, 1990.
84. Griffith L.G. & Naughton G., Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities. *Science*, 295:1009-1014, 2002.
85. Guerrero A., Griffiths G.S., Nibali L., Suvan J., Moles D.R., Laurell L., Tonetti M.S.: Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 32(10):1096-107, 2005.
86. Haffajee A.D., Socransky S.S., Gunsolley J.C.: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.*, 8(1):115-81, 2003.
87. Hammarström L., MacNeil R.L., Thomas H.F.: Development of the murine periodontium. I. Role of basement membrane in promoting mineralized tissue attachment to the developing root surface. *J. Periodontol.*, 64: 95-102, 1993.
88. Hammarström L.: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 658-668, 1997.

89. Hammarström M.L., Heijl L., Gestrelus S.: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J. Clin Periodontol.*, 24: 669-677, 1997.
90. J., Meng H.X., Tang J.M., Li S.L., Tang Y., Chen Z.B.: The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Cell Proliferation.*, 10.1111/j.1365-2184, 2007.
91. Hanna R., Trejo P.M., Weltman R.L.: Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: A randomized clinical trial. *J. Periodontol.*, 75: 1668-1677, 2004.
92. Hardwick R., Hayes B.K., Flynn C.: Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *J. Periodontol.*, 66: 495-505, 1995.
93. Harnack L., Boedeker R.H., Kurtulus I., Boehm S., Gonzales J., Meyle J.: Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery-a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin. Oral Investig.*, 10.1007/s00784-008-0223-7, 2008.
94. Harrington E.P., Nevins M.: Diagnosing periodontal diseases. *J. Am. Dent. Assoc.*, 121: 460-464, 1990.
95. Hart T.C., Marazita M.L., Schenkein H.A., Diehl S.R.: Re-interpretation of the evidence for X-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, 63(3):169-73, 1992.
96. Heden G., Wennstrom J., Lindhe J.: Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 855-860, 1999.

97. Heijl L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 693-696, 1997.
98. Herrera D., Sanz M., Jepsen S., Needleman I., Roldán S.: A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 29 Suppl 3:136-59, 2002.
99. Howell T.H., Martuscelli G., Oringer J.: Polypeptide growth factors for periodontal regeneration. *Curr Opin Periodontol.*, 3:149-156, 1996.
100. International Workshop for a classification of Periodontal Diseases and conditions. Consensus report for aggressive periodontitis. *Ann. Periodontol.*, 4: 53, 1999.
101. İlgenli T., Dündar N., Kal B.İ.: Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: A clinical and radiographic evaluation. *Clin. Oral Investig.*, 11: 51-59, 2007.
102. Javelaud D., Mauviel A.: Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int.J.Biochem. Cell Biol.*, 36:1161-1165, 2002.
103. Kamma J.J., Slots J.: Herpesviral-bacterial interactions in aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 30(5):420-6, 2003.
104. Karring T., Lindhe J., Cortellini P.: Regenerative Periodontal Therapy. Ed: Lindhe J, Lang P. N, Karring T, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed., pp 650-704, 2004.
105. Kassolis J.D., Rosen P.S., Reynolds M.A.: Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J. Periodontol.*, 71: 1654-1661, 2000.

106. Kawase T., Okuda K., Wolff L.F., Yoshie H.: Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J. Periodontol.*, 74: 858-864, 2003.
107. Kawase T., Okuda K., Saito Y., Yoshie H.: In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.* 76: 760-767, 2005.
108. Keleş G.C., Çetinkaya B.O., Albayrak D., Köprülü H., Açıkgöz G.: Comparison of platelet pellet and bioactive glass in periodontal regenerative therapy. *Acta. Odontol. Scand.*, 64: 327-333, 2006.
109. Kılıç A.R., Efeoğlu E., Yılmaz S., Orgun T.: The relationship between probing bone loss and standardized radiographic analysis. *Periodont. Clin. Invest.*, 20: 25-32, 1998.
110. Kim H.Y., Yi S.W., Choi S.H., Kim C.K.: Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *J. Periodontol.*, 71: 729-735, 2000.
111. Kinane DF., Hodge P., Eskdale J., Ellis R., Gallagher G.: Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J. Periodontal Res.*, 34(7):379-86, 1999.
112. Klaus H., Rateitschak E.M., Wolf H.F., Hassell T.M.: Initial therapy. Ed: Rateitschak K.H., *Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology*, 2nd Edition, p. 145-206, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1989.
113. Knowles J.W., Burgett F.G., Nissle R.R., Shick R.A., Morrison E.G., Ramfjord S.P.: Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J. Periodontol.*, 50: 225-233, 1979.

114. Kornman K.S.: Microbiology and the etiology of periodontal diseases. Ed: Wilson T.G.Jr., Kornman K.S., Fundamentals of Periodontics. s. 47-57, Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996.
115. Kuru L., Griffiths GS, Petrie A, Olsen I.: Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. J. Clin Periodontol. 2004;31:527-533, 2004.
116. Landesberg R., Roy M.: Glickman R.S.: Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J. Oral Maxillofac. Surg., 58: 297-300, 2000.
117. Lang N., Bartold P.M., Cullinan M.: Consensus Report Aggressive Periodontitis. Ann Periodontol, 4: 53, 1999.
118. Lavanchy D.L., Bickel M., Baehni P.C.: The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. J. Clin. Periodontol., 14: 295-299, 1987.
119. Leitner G.C., Gruber R., Neumüller J., Wagner A., Kloimstein P., Höcker P., Körmöczi G.F., Buchta C.: Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. Vox Sang., 91: 135-139, 2006.
120. Leknes K.N., The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction. J. Periodontol., 68: 507-516, 1997.
121. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Kenney E.B., Vasilic N.: Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. J. Periodontol., 72: 583-589, 2001
122. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Vasilic N., Kenney E.B.: Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and

- guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J. Periodontol.*, 73: 198-205, 2002.
123. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M., Vasilic N., Aleksic Z., Kenney E.B.: Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 746-751, 2003.
 124. Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246: 1306-1309, 1989.
 125. Lindhe J., Liljenberg B, Adielson B, Börjesson I. The effect of metronidazole therapy on human periodontal disease. Lindhe J., Liljenberg B., Adielson B., Börjesson I., *J Periodontal Res.*, 17(5):534-6, 1982.
 126. Listgarten M.A., Rosenberg M.M.: Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J. Periodontol.*, 50: 333-344, 1979.
 127. Loesche W.J., Syed S.A., Morrison E.C., Kerry G.A., Higgins T., Stoll J. : Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J. Periodontol.* 55(6):325-35, 1984.
 128. Loesche W.J, Giordano J.R, Hujoel P., Schwarcz J., Smith B.A.: Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J. Clin Periodontol.*, 19(2):103-12, 1992.
 129. MacNeil R.L., Thomas H.F.: Development of the murine periodontium. II. Role of epithelial root sheath in formation of the periodontal attachment. *J. Periodontol.*, 64: 285-291, 1993.

130. Marx R.E., Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 62: 489-496, 2004.
131. Marx R.E., Garg A.K.: Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Books, 2005.
132. Matisco M.W., Bissada N.F.: Short-term sequential administration of amoxicillin/clavulonate potassium and doxycycline in treatment of recurrent/progressive periodontitis. *J. Periodontol*, 64: 553-559, 1993.
133. Mazor Z., Peleg M., Garg A., Luboshitz J.: Platelet rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: Patient series study. *Implant Dent.*, 13: 65-71, 2004.
134. McCauley L.K., Somerman M.J.: Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dent Clin North Amer.*, 42:361-387, 1998.
135. McGuire M.K., Nunn M.E.: Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J. Periodontol.*, 70(1):49-56, 1999.
136. Melcher A. H.: On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 147: 256, 1976.
137. Mellonig J.T.: Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19: 9-19, 1999.
138. Mirbod S.M., Ahing S.I., Pruthi V.K.: Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J. Periodontol.*, 72(10):1318-23, 2001.
139. Mohammed S., Pack A.R, Kardos T.B.: The effect of transforming growth factor beta one on wound healing, with or without barrier membranes, in a class II furcation defect in sheep. *J. Periodontal Res.*, 33:335-344, 1998.

140. Momose M., Murata M., Kato Y.: Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-alpha and - beta1 are released from human cultured gingival epithelial sheets. *J. Periodontol.* 73:748-753, 2002.
141. Moskowitz B.S., Karsh F., Stein S.D.: Histological assessment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J. Periodontol.*, 50: 333-344, 1979.
142. Murakami S., Takayama S., Ikezawa K.: Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J. Periodontal Res.*, 34:425-430 1999.
143. Mühlemann H.R., Son S.: Gingival sulcus bleeding : a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odontol. Acta.*, 15: 107-112, 1971.
144. Müller HP, Stadermann S, Heinecke A. Bleeding on probing in smokers and non-smokers in a steady state plaque environment. *Clin Oral Investig.* 5(3):177-84, 2001.
145. Nery E.B., Olson J.V., Henkin J.M., Halbleisch J.H.: Film holder device for radiographic assessment of periodontal tissues. *J. Periodontal Res.*, 20: 97-105, 1985.
146. Nevins M.L., Camelo M., Nevins M.: Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 458-467, 2000.
147. Nevins M., Camelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Lynch S.E.: Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J. Periodontol.*, 74:1282-1292, 2003.
148. Nevins M., Giannobile W.V., McGuire M.K., Kao R.T., Mellonig J.T., Hinrichs J.E., McAllister B.S., Murphy K.S., McClain P.K., Nevins M.L., Paquette D.W., Han T.J., Reddy M.S., Lavin P.T., Genco R.J., Lynch

- S.E.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J. Periodontol.*, 76: 2205-2215, 2005.
149. Newman M.G., McGuire J.: Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int. J. Per. Rest. Dent.*, 15; 116-127, 1995.
 150. Nyman S., Lindhe, J., Karring, T. and Rylander, H.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 290, 1982.
 151. Oates TW., Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J. Periodont Res.*, 64:142-148 1993.
 152. Okuda K., Nakajima Y., Irie K.: Transforming growth factor- β 1 coated β -tricalcium phosphate pellets stimulate healing of experimental bone defects of rat calvariae. *Oral Dis.*, 1: 92-97, 1995.
 153. Okuda K., Murata M., Sugimoto M.: TGF- β 1 influences early gingival wound healing in rats: An immunohistochemical evaluation of stromal remodelling by extracellular matrix molecules and PCNA. *J. Oral Pathol. Med.*, 27: 463-469, 1998.
 154. Okuda K., Kawase T., Momose M., Murata M., Saito Y., Suzuki H., Wolff L.F., Yoshie H.: Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontallyrelated cells in vitro. *J. Periodontol.*, 74: 849-857, 2003.
 155. Okuda K., Tai H., Tanabe K., Suzuki H., Sato T., Kawase T., Saito Y., Wolff L.F., Yoshie H.: Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects

- in humans: A comparative controlled clinical study. *J. Periodontol.*, 76: 890-898, 2005.
156. Öztürk M.K., Bozkurt F.Y.: Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8/2, 2005.
 157. Page R.C., Schroeder H.E.: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current works. *J. Lab. Invest.*, 34: 235-249, 1976.
 158. Page R.C., Bowen T, Alyman L, Edward V, Ochs H, Mac-kenzie P, Osterberg SK. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J. Periodontol.*, 54:197-209, 1983.
 159. Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E., Seymour G.J., Kornman K.S.: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions *Periodontol* 2000. 14:216 48, 1997.
 160. Palioto D., Coletta R., Graner E., Joly J., Martorelli De Lima A.: The influence of enamel matrix derivative associated with insulin-like growth factor-I on periodontal ligament fibroblasts. *J. Periodontol.*, 75:498-504, 2004.
 161. Papli R., Chen S.: Surgical treatment of intrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable membrane: A prospective case series. *J. Periodontol.*, 78: 185-193, 2007.
 162. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y., Norderyd O., Lin W.L., Genco R.J., Cho MI.: Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, 66(6):462-77, 1995.
 163. Parkar M.H., Kuru L., Fgiouzeli M., Olsen I.: Expression of growth factor receptors in normal and regenerative human periodontal cells. *Arch Oral Biol.*, 46:679-688, 2001.

164. Pedro M.T., Robin L.W.: Favorable periodontal regenerative outcomes from teeth with presurgical mobility: A retrospective study. *J. Periodontol.*, 75:1532-1538, 2004.
165. Perry D.A., Schmid M.O.: Plaque control. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8th Edition, p. 496-498, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
166. Piatelli A., Scarano A., Corigliano M, Piatelli M.: Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: A histological and histochemical study in man. *Biomaterials*, 17: 1127-1131, 1996.
167. Piemontese M., Aspriello S.D., Rubini C., Ferrante L., Procaccini M.: Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: A comparative clinical trial. *J. Periodontol.*, 79: 802-810, 2008.
168. Pierce G.F., Tarpley J., Yanagihara D., Deuel T.F.: PDGF-BB, TGF-B1, and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am. J. Pathol.*, 140: 1375-1388, 1992.
169. Pontoriero R., Wennström J., Lindhe J.: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 833-840, 1999.
170. Position Paper: Periodontal Regeneration. *J. Periodontol.*, 76: 1601-1622, 2005.
171. Pradeep A.R., Shetty S.K., Garg G., Pai S.: Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and peptide enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J. Periodontol.*, (Online in advance of print), 2008.

172. Pryor M.E., Polimeni G., Koo K.T., Hartman M.J., Gross H., April M., Safadi F.F., Wikesjo U.: Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 966-972, 2005.
173. Reddy M.S., Jeffcoat M.K.: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 87-103, 1999.
174. Richardson C.R.: 14909 Grove Avenue, Richmond, Virginia 23226; Mellonig J.T., Brunsvold M.A., McDonnell H.T., Cochran D.L.: Clinical evaluation of Bio-Oss®: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 421-428, 1999.
175. Rutherford R.B., Niekrash C.E., Kennedy J.E., Charette M.F.: Platelet derived and insulin like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J. Periodont Res.*, 27:285-290 1992.
176. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, Hamada M Hyun W. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res.*, 33(6):359-68, 1998.
177. Saxén L., Asikainen S., Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 20(3):166-71, 1993.
178. Sayers N.M., James J.A., Drucker D.B., Blinkhorn A.S.: Possible potentiation of toxins from *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Porphyromonas gingivalis* by cotinine. *J Periodontol.*, 70(11):1269-75, 1999.
179. Saygin N.E., Tokiyasu Y., Giannobile W.V., Somerman M.J.: Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. *J. Periodontol.*, 71:1591-1600, 2000.

180. Schenkein H.A., Van Dyke T.E.: Early onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol.* 2000, 6: 7-25, 1994.
181. Schliephake H., Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J. Oral Maxillofac Surg.*, 31:469-484, 2002.
182. Sculean A., Reich E.: Treatment of intrabony defects using Emdogain®. Case reports. *J. Ger. Dent.* 53rd year, 6/1998.
183. Sculean A., Donos N., Windisch P., Brex M., Gera I., Reich E., Karring T.: Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J. Periodontal Res.*, 34: 310-322, 1999.
184. Sculean A., Pietruska M., Schwartz F., Willershausen B., Arweiler N.B., Ausschil T.M.: Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone and combined with a bioactiveglass. A controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 111-117, 2005.
185. Sculean A., Schwarz F., Miliauskaite A., Kiss A., Arweiler N., Becker J., Brex M.: Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: An 8-year follow-up split-mouth study. *J. Periodontol.*, 77: 1879-86, 2006.
186. Selvig K.A., Kersten B.G., Wikesjo U.M.E.: Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: Influence of defect configuration on healing response. *J. Periodontol.*, 64: 730-733, 1993.
187. Shanaman R., Filstein M.R., Danesh-Meyer M.J.: Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: Case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 21: 345-355, 2001.

188. Shigeno K., Nakamura T., Inoue M.: Regenerative repair of the mandible using a collagen sponge containing TGF-beta1. *Int J. Artif Organs*, 25:1095-1102, 2002.
189. Sigusch B., Beier M., Klinger G., Pfister W., Glockmann E.: A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol.* 72(3):275-83, 2001.
190. Silness J., Löe H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta. Odontol. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
191. Slots J., Mashimo P., Levine MJ., Genco RJ.: Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J. Periodontol.* 50(10):495-509 1979.
192. Smith B.A., Echeverri M., Caffesse R.G.: Mucoperiosteal flaps with and without removal of the pocket epithelium. *J. Periodontol.*, 58: 78-85, 1987.
193. Sporn M.B., Roberts A.B., Wakefield L.M., Assoian R.K.: Transforming growth factor- β : biological function and chemical structure. *Science*, 233:532-534, 1986.
194. Stavropoulos A., Mardas N., Herrero F., Karring T.: Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 31: 945-950, 2004.
195. Su C.Y., Chiang C.C., Lai W.F., Lin K.W., Burnouf T.: Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor- β 1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion*, 44: 945, 2004.

196. Takayama S., Murakami S., Miki Y., Ikezawa K., Tasaka S., Terashima A., Asano T., Okada H.: Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J. Periodont Res.*, 32:667-675, 1997.
197. Tamura K., Sato S., Kishida M., Asano S., Murai M., Ito K.: The use of porous beta-tricalcium phosphate blocks with platelet-rich plasma as an onlay bone graft biomaterial. *J. Periodontol.*, 78(2):315-21, 2007.
198. Tang C.H., Yang R.S., Chen Y.F., ve Fu W.M.: Basic fibroblast growth factor stimulates fibronectin expression through phospholipase C gamma, protein kinase C alpha, c-Src, NF-kappaB, and p300 pathway in osteoblasts. *J. Cell Physiol.*, 211:45-55, 2007.
199. Ten Gate A.R.: Development of the periodontium. Ed: Ten Gate A.R., *Oral Histology*. 4. Basım, s. 257-275, C.V. Mosby Co., St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
200. Tonetti M.S., Pini-Prato G., Cortellini P.: Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol.*, 22(3):229-34, 1995.
201. Tonetti M.S., Prato G.P., Cortellini P.: Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J. Clin. Periodontol.*, 23: 548-56, 1996.
202. Tonetti M.S.: Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann. Periodontol.*, 3(1):88-101 1998.
203. Tonetti M.S., Mombelli A.: Early onset periodontitis. *Ann. Periodontol.*, 4: 39-52, 1999.
204. Tözüm T.F., Demiralp B.: Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J. Can. Dent Assoc.*, 69:664-664h 2003.
205. Trombelli L., Heitz-Mayfield L., Needleman I., Moles D., Scabbia A.: A systematic review of graft materials and biological agents for

- periodontal intraosseous defects. *J. Clin. Periodontol.*, 29: 117-135, 2002.
206. Trombelli L., Cho K.S., Kim C.K., Scapoli C., Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 30(1):81-7 2003.
 207. Trombelli L., Annunziata M., Belardo S., Farina R., Scabbia A., Guida L.: Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J. Clin. Periodontol.*, 33: 69-75, 2006.
 208. Uggeri J., Belletti S., Guizzardi S., Poli T., Cantarelli S., Scandroglio R., Gatti R.: Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J. Periodontol.*, 78: 1985-1991, 2007.
 209. Van Winkelhoff A.J., Rodenburg J.P., Goene R.J., Abbas F., Winkel E.G., de Graaff J.: Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 16: 128-131, 1988.
 210. Van Winkelhoff A.J., Tjihof C.J., de Graaff J.: Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J. Periodontol.*, 63: 52-57, 1992.
 211. Wang H.L., Pappert T.D., Castelli W.A., Chiego Jr. D.J., Shyr Y., Smith B.A.: The effect of platelet derived growth factor on the cellular response of the periodontium: An autoradiographic study on dogs. *J. Periodontol.* 65:429-436, 1994.
 212. Wannenmacher E., Ursachen auf dem Gebiet der Parodontopathien. *Zbl Gesant Zahn Mund Kieferheilk*, 3: 81-90, 1938 (In 91).

213. Watchel H., Schenk G., Böhm S., Weng D., Zuhr O., Hürzeler M.B.: Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 496-504, 2003.
214. Weibrich G., Kleis W.K., Hafner G.: Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan PRP kit versus PCCS PRP system. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 17: 184-190, 2002.
215. Weibrich G., Kleis W.K.G., Buch R., Hitzler W.E., Hafner G.: The Harvest Smart PRePTM system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit: Comparison of a semiautomatic method with a more complex method for the preparation of platelet concentrates. *Clin. Oral Implants Res.*, 14: 233-239, 2003.
216. Wikesjö U.M.E., Razi S.S., Sigurdsson T.J.: Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J. Clin Periodontol.* 25:475-481 1998.
217. Wikesjö U.M.E., Selvig K.A.: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 21-39, 1999.
218. Williams R.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for altering periodontal bone loss. *J Dent Res.* 78(2):638-42, 1999.
219. Xiang-ying O., Jing Q.: Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin. Med. J.*, 119(18): 1511-1521, 2006.
220. Xajigeorgiou C., Sakellari D., Slini T, Baka A., Konstantinidis A.: Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J. Clin Periodontol.*, 33(4):254-64, 2006.

221. Yamamiya K., Okuda K, Kawase T, Hata K, Wolff LF, Yoshie H.: Tissue-engineered cultured periosteum used with platelet-rich plasma and hydroxyapatite in treating human osseous defects. *J. Periodontol.* 79(5):811-8, 2008.
222. Yılmaz S., Kuru B, Altuna-Kırac E.: Enamel matrix proteins in the treatment of horizontal type of bone loss. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 197-206, 2003.
223. Yılmaz S., Çakar G., Kuru B.E., Yıldırım B.: Platelet-rich plasma in combination with bovine derived xenograft in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A case report with re-entry. *Platelets*, 18: 535-539, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara’da doğdum. İlkokulu Denizli Gazi İlkokulunda, liseyi Denizli Anadolu Lisesi’nde tamamladım. Diş hekimliği eğitimimi Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde tamamladım. Yeditepe Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.’de doktora eğitimime devam etmekteyim.