



T. C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REJENERATİF PERİODONTAL TEDAVİDE MİNE MATRİKS
PROTEİNLERİNİN SIĞIR KAYNAKLI BİR GREFT MATERYALİ
İLE KOMBİNE KULLANIMININ KLİNİK VE RADYOGRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. LEVENT AHMET UĞUREL
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selçuk Yılmaz

İSTANBUL – 2007

I. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a,

Eğitimim sırasında yardımlarını ve emeklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ülkü Noyan'a

Klinikte, bilgi ve birikimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Bahar Kuru'ya,

Tez çalışmalarımın ilk gününden son gününe kadar bilgilerini benimle paylaşan ve her aşamada bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Şebnem Dirikan'a,

Tüm doktora eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Gökser Çakar, Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan Argın ve Yrd. Doç. Dr. Hare Gürsoy'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni her konuda fedakarca ve sınırsızca destekleyen aileme,

teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	II
Kısaltmalar ve Simgeler	IV
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Genel Bilgiler	3
3.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon	3
3.2. Doku Mühendisliği ve Mine Matriks Türevleri	5
3.3. Mine Matriks Türevleri ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri	6
3.4. Mine Matriks Türevleri ve Emdogain®	10
3.5. Mine Matriks Türevi Uygulamaları	12
3.6. Kombine Uygulamalar	26
4. Amaç	40
5. Gereç ve yöntem	41
5.1. Hasta Seçimi	41
5.2. Başlangıç Tedavisi	41
5.3. Araştırma Planı	42
5.4. Araştırmada Kullanılan İndeks ve Ölçümler	43
5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler	49
5.6. Radyografik Yöntem ve Radyografik Kemik Seviyesi (Rad KS) Ölçümü	50
5.7. Test Materyali	51

5.8.	Operasyon Yöntemi	51
5.9.	Enfeksiyon Kontrolü	52
5.10.	Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü	52
5.11.	Verilerin Değerlendirilmesi	53
6.	Bulgular	56
6.1.	Plak İndeksi	56
6.2.	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	58
6.3.	Dişeti Kenarı Konum Değişikliği	59
6.4.	Sondalanabilir Cep Derinliği	61
6.5.	Rölatif Ataşman Seviyesi	62
6.6.	Rölatif Kemik Seviyesi	64
6.7.	Radyografik Kemik Seviyesi	65
7.	Tartışma ve Sonuç	71
8.	Kaynaklar	89
9.	Özgeçmiş	111

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

A°	Angström
C°	Santigrat Derece
DEDN	Defektin en derin noktası
DDKKG	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti
DKKG	Dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti
DKKD	Dişeti Kenarı Konum Değişikliği
DOKİ	Dişeti Oluğu Kanama İndeksi
EDTA	Etilen diamin tetraasidik asit
EMD	Emdogain®
HEK	<i>Hertwig</i> epitel kök kılıfı
PGA	Propilen glikol aljinat
Pİ	Plak İndeksi
Rad KS	Radyografik Kemik Seviyesi
RAS	Rölatif Ataşman Seviyesi
RKS	Rölatif Kemik Seviyesi
SCD	Sondalanabilir Cep Derinliği
SKKG	Sığır Kaynaklı Kemik Grefti
YDR	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
®	Kayıtlı marka
™	Ticari marka

1. ÖZET

Bu çalışmada, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks protein türevlerinin sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) ile kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliği incelendi.

Çalışmaya başlangıç tedavisi tamamlanmış, yaş ortalaması 46.2 ± 10.4 olan 10 kronik periodontitis hastasındaki 1, 2, 1-2 duvarlı 15 geniş kemik içi defekt dahil edildi. Başlangıç tedavisinden sonra sondalanabilir cep derinliği (SCD) ≥ 6 mm ve 45° eğime sahip derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektler tedavi edildi. Klinik olarak plak indeksi, dişeti oluğu kanama indeksi, SCD, ataşman seviyesi ve klinik ve radyografik kemik kazancı, operasyondan önce ve operasyon sonrası 24. ayda kaydedildi.

Bütün vakalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşti. Plak indeksi değerleri incelendiğinde tüm ağız ve arayüzlerde sırasıyla çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.0001$) ve ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bir azalma saptandı. Dişeti oluğu kanama indeksi değerleri incelendiğinde ise tüm ağız ve arayüzlerde sırasıyla ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) ve anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) bir azalma bulundu. Defektin en derin noktasında sırasıyla 4.0 mm SCD'de azalma ($p < 0.01$), 0.81 mm dişeti çekilmesi ($p < 0.05$), 3.42 mm ataşman kazancı ($p < 0.01$), 2.98 mm klinik ve 3.28 mm radyografik kemik kazancı ($p < 0.01$) saptandı.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar EMD ve SKKG materyali ile kombinasyonunun incelenen parametrelerde başlangıca göre anlamlı klinik ve radyografik iyileşme sağladığını göstermektedir.

2. SUMMARY

The present study evaluated the clinical and radiographical efficacies of the enamel matrix derivative (EMD) in combined with bovine derived xenograft (BDX) (EMD+BDX) in the treatment of intrabony periodontal defects.

After completion of non-surgical therapy, 10 chronic periodontitis patients with the mean age of 46.2 ± 10.4 who had radiographical intrabony defects with a probing pocket depth (PPD) of ≥ 6 and intrabony defect depth of ≥ 4 mm were included in the study. A total of 15 1, 2, 1-2 walled defects were treated. Prior to surgery and at 24 months, plaque and sulcus bleeding indices, PPD, marginal soft tissue and relative attachment levels, probing and radiographic bone levels were measured.

Healing was uneventful in all cases. Favorable clinical outcomes in soft and hard tissue measurements were achieved when compared to baseline. Considering the deepest site of the defects, 4.0 mm of PPD reduction ($p < 0.01$), 3.42 mm attachment gain ($p < 0.01$), 0.81 mm of recession ($p < 0.05$), 2.98 mm of clinical and 3.28 mm of radiographic bone gain were obtained ($p < 0.01$).

The combined application of EMD and BDX in intrabony periodontal defects presents promising improvements in the clinical and radiographical parameters.

3. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan, diş destekleyen bir yapı bütünüdür. Dişleri destekleyen bu dokuların yıkımıyla karakterize olan periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak arasındaki karmaşık ilişkilere dayalı olarak gelişen hastalıklardır. Periodontal tedavinin amacı ise; mikrobiyal dental plak ve ürünlerinin neden olduğu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, şüpheli patojenlerin kontrol altına alınması, kaybedilen destek dokuların eski konum, yapı ve oranlarda yeniden oluşturulması, cep derinliklerinin azaltılması, ağız hijyeninin sağlanabilir hale getirilmesi ve birey tarafından etkili bir şekilde idamesiyle kendi dişlerinin yaşamı boyunca sağlıklı ve fonksiyonel bir şekilde ağızda tutulmasının sağlanmasıdır (72, 79, 126). Bu amaca yönelik olarak pek çok periodontal tedavi tekniği geliştirilmiş; önceleri hastalığın oluşturduğu hasarın ilerlemesini önleyecek yaklaşımlarla klinik olarak bir miktar dişeti çekilmesi, cep derinliğinde azalma ve ataşman kazancı sağlanmış ancak periodontal dokuların yeniden oluşturulmasından çok tamir olayının gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu nedenlerle kaybedilmiş periodontal desteğin yeniden elde edilmesini sağlayacak rejeneratif yaklaşımlar gündeme gelmiştir.

3.1. Periodontal Tedavide Rejenerasyon

Periodontal tedavi yöntemlerine baktığımızda, klasik periodontal cerrahi kök yüzeylerinin düzleştirilmesi, cep eliminasyonu ve granülasyon dokularının uzaklaştırılmasından ibarettir. Tedaviyi takiben iyileşme kayıp periodontal dokuların rejenerasyonundan çok tamiri şeklindedir. Kök yüzeyinde oluşan bağ dokusu ataşmanı, bakteriyel penetrasyona, periodontal doku yıkımı ve cep oluşumuna direnç sağlar. Diğer yandan, periodontal dokuların rejenerasyonu ise kök yüzeylerinde yeni sement oluşumu ve bu doku içine giren yeni kollajen fibrillerin, yeni kemik dokusunun gelişmesi ile gerçekleşir. Gerçek periodontal

rejenerasyon, yara iyileşmesi sırasında doğru hücre popülasyonu ve organizasyonu ile yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin sağlıklı bir periodonsiyumu yeniden yapılandırarak şekilde oluşturulması, sert ve yumuşak dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır (64). Bu hedefe ulaşmak amacıyla uygulanan rejenerasyon teknikleri, kemik ve kemik benzeri materyalleri (44, 89, 125), rezorbe olabilen veya olmayan membranların kullanılmasını (67, 68, 96, 97, 134, 135, 196, 206) ve biyolojik mediyatörlerin tek başlarına veya kombine uygulamalarla kullanımlarını kapsayan doku mühendisliği çerçevesindeki uygulamaları içermektedir (10, 22, 165, 199).

Periodontal rejenerasyona yönelik yapılan çalışmalarda kemik ve kemik benzeri materyallerin ve periodontal membranların tek başlarına ve kombine kullanımlarıyla başarılı neticeler elde edilmiştir (46, 61, 107, 126, 196, 206). Kök yüzeyinde periodontal ligamentten kaynaklanan hücrelerin yerleşmesine olanak sağlandığında yeni sement ve kollajen fibrillerin oluşumu ile yeni bağ dokusu ataşmanı gözlenmiştir, ancak uzun dönemde bu tedavi modellerindeki iyileşmenin dokunun kendi rejeneratif potansiyeli ile sınırlı kaldığı saptanmıştır (30, 94, 112, 196, 206). Bunlara ek olarak, yapılan histolojik çalışmalarda doğal morfoloji ve yapılanmadan farklı olduğu, özellikle flep ile kök yüzeyi arasına dişeti ve bağ dokusunun yara bölgesine proliferasyonunu önleyecek bariyer membranın yerleştirilmesi tekniğinde, yani 'Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Tekniği (YDR)'nin uygulanmasında, uygulama zorluğu, dokunun primer kapatılma gücü, membranın açığa çıkması ve mikrobiyal kontaminasyon gibi eksiklikler ortaya konmuştur (22, 61, 67, 111, 112, 113). Bu bakış açısı araştırmacıları periodontal doku rejenerasyonunu sağlamak amacıyla doku mühendisliği prensiplerine dayanan materyallere yönlendirmiştir. Bu biyolojik mediyatörlerin uygulamaya girmesiyle periodontal tedavide ulaşılmak istenen hedefe, yani periodontal rejenerasyona yönelik farklı bir bakış açısı getirilmiştir.

3.2. Doku Mühendisliği ve Mine Matriks Türevleri

Doku mühendisliği; çalışmayan, zedelenmiş ve/veya zarar görmüş ve kaybedilmiş doku ve organların fonksiyonlarının desteklenmesi, geliştirilmesi ve yeniden yapılanmasını amaçlayan, moleküller, hücreler, doku ve organlarla ilişkili tıp ve mühendisliğin bir arada çalıştığı bir bilim dalıdır (36, 80, 116, 117, 149, 195). Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, canlı hücrelerin çeşitli yollarla çoğaltılmasını, bunların test ya da tedavi amaçlı uygulamalarda kullanılmasını kapsar. Bu bilim dalı, dünyada milyonlarca insana yönelik, sağlık iyileştirme ve hayat kalitesini yükseltme amacıyla doku ve organ fonksiyonlarını iyileştirmek, yeniden sağlamak veya arttırmak konusunda devrim yaratma potansiyeline sahiptir ve fonksiyonel doku oluşumu sırasında, fiziksel ve kimyasal olarak hücrelerin organizasyonun, büyümesinin ve farklılaşmasının yönlendirilmesini sağlayan ve bunun için tasarlanmış biyomateryaller üzerinde çalışır.

Doku mühendisliğinin amaçları ile diş oluşumu/gelişimi sırasında meydana gelen hücresel olaylarla ilgili mevcut bilgiler birleştirildiğinde periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için farklı bir fikir ortaya atılmıştır. Bu felsefeye göre odontogenez sırasında rol oynadığına inanılan spesifik faktörlerin rejeneratif periodontal tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Bu spesifik faktörlerden biri de mine matriks protein türevleridir. Mine matriks türevlerinin sement oluşumunda öncülük ettiği, periodontal ligament ve kemik dokusunu oluşturmak için sinyaller gönderdiği ifade edilmiştir (36, 80, 195). Mine matriks türevlerinin uygulama felsefesi bu materyallerin cerrahi olarak hücre üremesi olması istenen bölgeye enjekte edilmesi ve böylece dokuları meydana getiren, karmaşık yapı ve işleve sahip bir iskelet olan ekstraselüler matriksin oluşturulmasıyla klinik bir ortamda embriyolojik dönemdeki olayların taklit edilmesine dayanır.

3.3. Mine Matriks Türevleri ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

Embriyolojik gelişim döneminde periodontal dokuların oluşumuna ait ortam ve koşulların doku mühendisliği felsefesine uygun bir biçimde yeniden canlandırılabilmesi, periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için gerekli olan hücre gruplarının doğru sıra ve zamanlamayla uyarılabilme olasılığı, diş oluşum ve gelişim dönemlerinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Diş gelişimi, hücre proliferasyonu, histodiferansiyonu, histogenezi ve erüpsiyonu takip eden karmaşık olaylar zinciri ile karakterize olan embriyolojik dönemi temsil eder (5, 6, 55). Diş gelişiminin ilk belirtisi 6. haftada mandibula ve maksilla uzantılarının laterallerinde yerel bir ağız epiteli kalınlaşması olarak ortaya çıkar. Bu çoğalma giderek önde, orta çizgide, karşıtıyla birleşir ve kavis boyunca U biçiminde, her iki çenede, ağız epitelinin derin yüzünden *lamina propria*'ya sokulur. 7. haftaya doğru her bir epitel çizgiden iki uzantı ayrılır. Bunlardan dışta olan yanak, dudak ve dişeti ayırım yerini gösterir ve *vestibüler lamina* adını alır. İçte olan ise odontojen epitele farklılaşır ve *dental lamina* adını alır. *Dental lamina* giderek gelişir ve çene dokularında derinleşir. Mitoz sonucu *vestibüler lamina* ile birlikte altındaki *ektomezenkime* doğru derinleşen odontojen epitel kitle labial yüzünde maksilla ve mandibula kavislerinin ön parçasından başlayarak ayrı zamanlarda yumrular verir. Yumrulara alt yüzlerinde *ektomezenkimal* bir yoğunlaşma eşlik eder. Odontojen epitel "mine organına"; *ektomezenkim* "diş papillasına" farklılaşır. Her iki taslağın etrafındaki mezenkim doku kalınlaşır ve bir folikül oluşur. Oluşan bu foliküle "diş folikülü" adı verilir. Bu sürece "germleşme evresi" denir ve bu noktadan itibaren mine organı, diş papillası ve diş folikülü ayrı ayrı gelişimlerini sürdürürler.

Her bir mine organının mezodermal diş papillasına komşu derin yüzü papiller yüz adını alır. Tomurcuk döneminde bu yapı hafif dış bükeydir, sonra kenarlarından çepeçevre büyüme ve derinleşme potansiyeli kazanır, giderek

ortadan çukurlaşır ve konkavlaşarak taç dönemine girer. Mine organının papiller kenardaki bu büyüme halkası ilk aşamada kök sınırına kadar aynen kalır. Taç döneminden itibaren yeniden büyümeye başlar, irileşir ve çan şeklini alır.

Mine organının dış tabakasında yer alan hücreler oluşumundan itibaren iç tabakadaki hücrelerden farklı özelliklere sahiptirler. Ağız epiteli bazal hücrelerinin bir devamı olarak kısa prizmatik hücrelerdir ve yine onlar gibi *lamina propriada*n bir bazal membranla ayrılırlar. Derin hücreler oval ve sıkırlar. Mine organı taç dönemine doğru dış papillasına bakan yüzde konkavlaşırken, bu yüzde yer alan kenar hücreler uzarlar. Bu andan itibaren mine organının dış yüzünün dış bükey olan kısmında “dış mine epiteli”ne, dış papillasına bakan iç bükey yüz de “iç mine epiteli”ne farklılaşmış olur. Organı çepeçevre saran bu her iki epitel tabakasının birleşme yeri boyun halkası adını alır ve aktif bir hücre çoğalma bölgesidir. Taç döneminin sonuna doğru iç hücreler birbirlerinden ayrılmaya başlar ve aralarında yalnızca bazı sitoplazmik temas noktaları kalır. Bu noktalar “mine retikulumu” oluşumunun ilk belirtisidir. Önce çok ince ve gevşek olan bu doku çan dönemine doğru giderek gelişir ve büyür. Retikulum hücreleri uzantılarının dokunma noktalarında desmosomlar belirir. Öte yandan bir süre iç mine epiteli ile mine retikulumu arasında bir hücre yoğunlaşması dikkati çeker. Çan dönemi sonuna doğru bu hücre duvarı kaybolur. Bu alan aktif bir mitoz alanı olarak da düşünülebilir. Mine organında çan döneminin sonuna doğru bir başka ayrı hücre tabakası belirir. Buna “*stratum intermedium*” denir ve iki-üç hücre sıralı bir tabaka halinde iç mine epiteliyle mine pulpası arasında uzanır.

Mine organının bu farklılaşmasından hemen sonra dentin ve mine oluşumu başlar. Mine organı büyümesi bu farklılaşmayla son bulmaz. Mine organı, bu ilk evrede oluşacak kuronun minesine matriks oluşturur, sonra kök oluşumuna doğru servikal halkada yeniden büyüme aktivitesi kazanarak bir epitel kılıf

yapar. Mine organının bu parçası “*Hertwig* epitel kök kılıfı” (HEK) adını alır. Kök boyunca oluşan bu yapı varlığını kök oluşumu sona erene kadar sürdürür. Tüm diş sert dokuları, mine, dentin ve sement iç mine epiteli ve bunun köke devamı olan HEK ile diş papillasının buna komşu yüzü arasında oluşur. Bazal lamina, diş papillası ve iç mine epiteli arasında mine-dentin sınırını belirler ve ektodermden ayrılan mine ile mezodermden ayrılan dentini birbirinden ayırır. Mine, bazal laminanın epitel yüzüyle ameloblastlar arasında dışa doğru salgılanır. Kuronun değişik parçalarında mine kalınlığı ameloblastların bazal laminadan geriye çekildikleri mesafe ile belirlenir. Dentin ise bazal laminanın diş papillası yüzüyle odontoblastlar arasında içe doğru salgılanır. Kalınlığı odontoblastların bazal laminadan çekildikleri mesafe kadardır. Mine gelişimi sonunda iç mine epiteli parçalanır, bu noktadan sonra artık bu diş için mine yapımı söz konusu değildir. Oysa dentinin salgılanması devam eder, bu da pulpa boşluğu ve kök kanallarının giderek daralması anlamına gelir.

Kök dentini, oluşumunda dıştan HEK ile diş folikülünden ayrılır. HEK parçalanırken mezodermal folikülün bol damarlı iç yüzü dentine temas eder ve folikül hücreleri sementoblastlara farklılaşır. Bu kübik hücreler dentin kenarında bir sıra oluşturur, sement organik matriksini salgılamaya başlar ve ardından mineralleşmeye başlar (191). Sement oluşurken buna kollagen lifler bağlanır ve ligamentler oluşur. Bu liflerin sement içinde kalan parçasına *Sharpey* lifleri denir. Sement iki şekilde yapılır. Primer sement denen ilkinde matriks içinde yalnız *Sharpey* lifleri vardır. Sekonder sement denen diğerinde ise matriksi salgılayan sementoblastlar matriks içinde kalırlar ve çok uzantılı sementositlere dönüşürler. Sekonder sement diş sürdükten sonra da özellikle kök ucuna doğru tabaka tabaka çökmeye devam eder (193, 198).

HEK’nın parçalanması, sementoblastların farklılaşması ve sement oluşumu art arda uca doğru kök dentini yapımına eşlik eder. Oluşumu sırasında sement üzerinde ve sementoblastlar arasında bir mineralleşmemiş organik “sementoid”

tabaka vardır. Sement oluşumu sürme hareketi tamamlandıktan sonrada devam eder. Bu dönemde henüz apeks oluşmamıştır. Başka bir deyişle HEK işlevini yaklaşık bir yıl daha sürdürür. Sement oluşumu daha sonra fonksiyonel gereksinimlere bağlı olarak devam eder. Sement, alveol kemiği, periodontal membran ve dişeti biyolojik bir bütünlük içinde dişin, sürmeden sonraki dönemde, oklüzyon düzenlemelerine ya da abrazyon, diş çürüğü veya kaybindan doğan yeni okluzal şekillenmelere uyum sağlamasına olanak verir (15, 109, 139).

Bu doğal oluşum ve gelişim mekanizmaları içinde hangi faktörlerin yer aldığı, bu hücresel aktiviteleri düzenleyen ve işleyişini sağlayan protein ya da spesifik faktörlerin neler olduğu ve bunların periodonsiyumun rejenerasyonunda nasıl kullanılabileceği konusu araştırmacıları çeşitli çalışmalara sevk etmiştir. Bu konu üzerinde yoğun olarak çalışılmış, periodonsiyumda farklı uyaranlarla farklı hücre fonksiyonlarının ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (32, 36, 53, 91, 118, 121, 122, 153, 199). Ekstrasellüler matriks karmaşık yapı ve işleve sahip bir iskelet gibi düşünülebilir. Bileşimi, doku ve organların özellik ve işlevine göre değişmektedir. Ekstrasellüler matriksin bir diğer önemli rolü de, hücre üremesi, gelişmesi ve yara iyileşmesi sırasında, çözünebilen yapıdaki sinyal moleküllerini salmasıdır (120, 124). Çünkü ekstrasellüler matriks, bu sinyal moleküller için bir depo oluşturur. "Büyüme faktörleri" olarak da bilinen bu moleküller büyüme, farklılaşma, salgılama ve ölüm gibi çeşitli hücresel işlevleri düzenler. Her biyosinyal, hücre yüzeyinde bulunan ve yalnızca o faktörü tanıyan bir reseptöre sahiptir. Biyosinyaller bu reseptöre bağlanarak hücresel işlevleri etkinleştirirler. Ancak, sinyal molekülleriyle hücre arasındaki etkileşim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (50, 116, 153, 199). Fakat bu etkileşimler, doku rejenerasyonu için gerekli olan uygun hücre davranış ve fonksiyonları için de kritik bir önem taşırlar (116).

Embriyolojik dönemde gelişen olayları düzenlediği düşünülen molekül ve

faktörler arasında, HEK ile ilişkili epitelyal ürünler olan mine matriks türevleri, diğer mine ve mine benzeri ürünlerin kuron gelişiminde üstlendikleri fonksiyonların yanında, kök bölgesindeki mezenkimal veya diş folikül hücrelerinin uyarılmasında görev aldıkları, böylece periferik dentin, sement oluşumu ve dolayısıyla periodonsiyumun gelişiminde rol oynadıkları kabul edilmektedir (47, 52, 116, 119, 189, 190, 197).

3.4. Mine Matriks Türevleri ve Emdogain®

Mine matriks türevleri, anne karnındaki domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilir ve domuz embriyosuna ait amelogeninleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (80). Mine matriks türevlerinin %90'ını amelogenin, %10'unu prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükürük proteinleri oluşturur (20).

Mine matriks türevlerinin, periodontal yara iyileşmesi sırasında periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve göçü üzerine etki ettikleri görülmüştür (90). Mine matriks türevlerinin defektin rejenerasyonu için uygun ortamı sağlayan protein birikimlerini oluşturabilen hücre-matriks özellikleri taşıdığı gösterilmiştir (62, 63). Periodontal ligament fibroblastlarıyla gingival fibroblastların mine matriks proteinlerine karşı reaksiyonlarının farklı olduğu, iyileşmenin erken dönemlerinde periodontal ligament fibroblastların ataşmanının kök yüzeyinde çok daha hızlı arttığı ve bu seçici özelliğin periodontal rejenerasyon açısından önemli olduğu belirtilmiştir (63, 204). Araştırmalarda mine matriks türevlerinin tüm periodontal dokuların rejenerasyonunu uyardığı, sement, alveol kemiği ve periodontal ligament yapımının aynen doğal oluşum sürecindeki gibi taklit edildiği, bu mekanizmanın arkasında ise gelişim esnasında periodontal ligamentte matriks-hücre ilişkileri çerçevesinde ortaya çıkan amelogenin birikiminin olduğu savunulmuştur (79). Mine matriks türevleri, matriks proteoglikanların mRNA

sentezini ileri derecede etkilemekte, aynı zamanda hem dişeti hem de periodontal fibroblast hücrelerinde hyaluronan sentezini arttırmaktadır (90). Mine matriks türevleri, proteoglikan ve hyaluronan sentezini etkilemek suretiyle matriks sentezini stimule etmekte ve rejenerasyonun erken dönemlerinde pozitif etkili olmaktadır (76). Mine matriks türevlerinin periodontal ligament hücreleri vasıtasıyla TGF- β salınımını uyardıkları rapor edilmiştir. TGF- β 'nın yara iyileşmesinde rol aldığı bilinmektedir. Bu büyüme faktörünün periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir (204). Mine matriks türevlerinin klinik başarısının osteoblastik potansiyeli olan hücreleri prolifer olmaları için uyarması, osteoblastik hücreleri düzenlemesi ve farklılaşmaları için stimüle etmelerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (166). Mine matriks türevlerinin epitel hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisi ile ağız epiteline ait hücrelerin yara bölgesine ulaşmaları engellenir (62, 79). Böylece mine matriks proteinlerinin rejeneratif periodontal tedavide kullanımı ile doğal büyüme ve gelişim sürecindeki olaylar taklit edilerek yeni sement, periodontal ligament ve kemik oluşumu ile rejenerasyon sağlanmış olur (14, 179). Yapılan bir çok histolojik hayvan ve insan çalışmasında da periodontal ligament, kemik ve sement yapımında mine matriks türevlerinin oldukça önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. (2, 87, 88, 129, 176, 213).

Mine matris türevleri piyasaya Emdogain® (EMD) adı altında sunulmuştur. Taşınması için gerekli ajan olarak propilen glikol aljinat (PGA) kullanılmıştır (62). Asidik ortamda mine matriks türevlerinin PGA içinde çözünerek, oldukça kıvamlı bir hal aldığı, nötral bir ortamda ve vücut sıcaklığında ise bu kıvamın azaldığı ve PGA'nın ortamdan uzaklaşarak, mine matriks türevlerinin açığa çıktığı belirtilmiştir. Periodontal cerrahi esnasında EMD uygulanmasından önce kök yüzeyinin detoksifikasyonu ve kollajen liflerin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla kök yüzeyi asit uygulamasıyla demineralize edilmektedir (60, 115, 150, 152, 156, 161). Bu amaca yönelik sitrik asit, terasiklin, fosforik asit ve

etilendiamintetraasidik asit (EDTA) kullanılmıştır. Materyal ile birlikte ise %24'lük EDTA kullanıma sunulmuştur.

3.5. Mine Matriks Türevi Uygulamaları

Rejeneratif periodontal tedavide mine matriks türevlerinin kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla pek çok *in vitro* ve hayvan deneyleri yapılmıştır (63, 90, 110, 119, 137, 138, 163, 188). Bu deneysel çalışmalardan elde edilen umut verici sonuçlar neticesinde klinik uygulamalara geçilmiştir.

Heijl ve ark. (87), yaptıkları *split-mouth* çalışmada, kronik periodontitis hastalarında modifiye Widman flep operasyonu sırasında EMD uygulamasının uzun dönem etkinliğini, tek başına modifiye Widman flep operasyonu ile karşılaştırmışlardır. Başlangıç tedavisi sonrasında, aynı çene üzerinde bulunan iki ayrı interproksimal bölgede, ortalama 7.8 mm sondalanabilir cep derinliği (SCD), 9.4 mm klinik ataşman seviyesine sahip, radyografik olarak tespit edilen >4 mm derinlik, >2 mm genişlikteki 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektler çalışma kapsamına alınmıştır. Eşleştirilmiş 34 test ve kontrol bölgesi rastgele belirlenmiştir. Sulkular ve dikey rahatlatıcı ensizyonlar yapılarak, tam kalınlıkta flepler kaldırılmış, kök yüzeyleri temizlenip, mümkün olduğunca az kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldıktan sonra, %37'lik orto-fosforik asit 15 saniye süreyle uygulanıp, serumla yıkanmıştır. Deney bölgelerine EMD, kontrol bölgelerine ise EMD'in taşıyıcı solüsyonu PGA tek başına uygulandıktan sonra flepler yerlerine dikilmiştir. Operasyonlardan sonra klinik ataşman ve radyografik kemik kazanç değerleri incelenmiş, 8., 16. ve 36. aylarda ölçümler yapılmıştır. Deney ve kontrol bölgelerinde sırasıyla; 8. ayda SCD'de 3.3 mm ve 2.6 mm, 16. ayda 3.3 mm ve 2.6 mm, 36. ayda ise 3.1 mm ve 2.3 mm azalma, ayrıca, 8. ayda 2.1 mm ve 1.5 mm, 16. ayda 2.3 mm ve 1.7 mm, 36. ayda ise 2.2 mm ve 1.7 mm klinik ataşman kazancı belirlenmiştir. Operasyonlardan 36 ay sonra yapılan ölçümlerde başlangıca göre %36 kemik

kazancı ve %66 defekt dolumu gözlenmiştir. Araştırmacılar, kemik içi defektlere sahip hastalıklı kök yüzeylerine modifiye Widman flep operasyonu sırasında EMD uygulamasının, aynı hastada tek başına modifiye Widman flep uygulanan kontrol bölgesine kıyasla daha fazla klinik ataşman ve radyografik kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca periodontal cerrahi sırasında EMD uygulamasının herhangi bir klinik yan etkiye yol açmadığını ifade etmişlerdir.

Benzer şekilde 3 yıl süren çalışmalarında Zetterström ve ark. (214), kronik periodontitisli 107 hastada EMD uygulamasının klinik etkinliği incelemişlerdir. Bu çalışma tek köklü 2 dişinde radyografik olarak tespit edilen >4 mm kemik içi defekte ve bu bölgelerde başlangıç tedavisinden sonra ortalama 7.5 mm SCD ve 8.8 mm klinik ataşman seviyesine sahip hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalarda sulkular ensizyonlarla modifiye Widman flep operasyonları yapılmış, deney grubunu oluşturan hastalara EMD uygulanmıştır. Operasyonlarda, kök yüzeyi temizliği ve düzleştirmesinin ardından 20 saniye süreyle %37'lik fosforik asit uygulanmış ve serumla yıkanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 33 hastada ise operasyon sırasında, EMD olmadan, sadece asit uygulaması yapılarak flepler yerlerine dikilmiştir. EMD uygulanan hastalarda operasyonlardan 8 ay sonra, SCD'de 4.3 mm azalma, 3.1 mm klinik ataşman ve 1.2 mm radyografik kemik kazancı, 3 yıl sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde ise, SCD'de 3.8 mm azalma, 2.9 mm klinik ataşman ve 2.5 mm radyografik kemik kazancı bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise 8. ayda, SCD'de 3.7 mm azalma, 2.6 mm klinik ataşman ve 0.3 mm radyografik kemik kazancı, 3. yılda SCD'de 3.2 mm azalma, 2.2 mm klinik ataşman kazancı gözlenmiş ve radyografik kemik seviyesi başlangıç değerine düşmüştür. Araştırmacılar, EMD uygulaması ile öncelikle SCD ve klinik ataşman, 3 yıl sonra ise yeni kemik oluşumu parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu, elde edilen bu sonuçların fonksiyonel bir yeni ataşmanın oluşmasının ardından gerçek bir rejenerasyon sağlandığının kanıtı olduğunu ifade etmişlerdir.

Froum ve ark. (59), en az iki vertikal kemik içi periodontal defekte sahip 23 hastada yaptıkları çalışmada, test grubu olarak belirlenen 53 defekte flep operasyonu ile birlikte EMD uygularken, kontrol grubu olan 31 defekt ise yalnızca flep operasyonu ile tedavi etmişlerdir. EMD uygulanan grubun başlangıç SCD ortalaması 7.99 mm ve kemik içi defekt derinliği 5.63 mm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç SCD ortalaması 7.32 mm ve kemik içi defekt derinliği 4.29 mm olarak tespit edilmiştir. Defektlere bir sene sonra *re-entry* uygulanmıştır. Klinik indeks ve ölçümler cerrahi öncesi ve *re-entry* işlemi öncesi yapılmıştır. İncelen tüm parametrelerde flep operasyonu ile birlikte EMD uygulanan vakalarda, diğer gruba kıyasla daha fazla kazanç sağlandığı görülmüştür. SCD test grubunda kontrol grubuna göre 2.7 mm daha fazla azalırken, klinik ataşman kazancı 1.5 mm, ortalama kemik dolumu miktarı ise 2.4 mm daha fazla olarak belirtilmiştir. % kemik dolum miktarına bakıldığında, EMD grubu, kontrol grubuna kıyasla üç kat daha fazla (%74 / %23) kemik dolumu göstermiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde klasik flep operasyonu ile birlikte uygulanan EMD'in klinik olarak anlamlı sonuçlar verdiği ve kemik dolumu açısından da tek başına klasik flep operasyonu uygulamalarıyla elde edilen sonuçların çok üzerinde olduğu görülmektedir.

Tonetti ve ark. (201), 7 ülkeden 12 merkezle ortak yaptıkları çalışmalarında, ortalama SCD ≥ 7.7 mm olan ve ≥ 3 mm kemik içi defekt derinliğine sahip 172 hastayı araştırmaya dahil etmişlerdir. Test grubuna papil koruyucu ensizyonla birlikte EMD uygulanırken, kontrol grubuna EMD uygulaması yapılmamıştır. Başlangıç ve tedavi sonrası 1. senede SCD, klinik ataşman seviyesi, dişeti çekilmesi miktarı, tüm ağız plak indeksi ve tüm ağız kanama değerleri incelenmiştir. 86 test grubu hastasında klinik ataşman kazancı ortalama 3.1 mm iken, kontrol grubunda 2.5 mm'dir. SCD değerlerinde test grubunda ortalama 3.9 mm azalma görülürken, kontrol grubunda bu miktar 3.3 mm'dir. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde, EMD'in papil koruyucu ensizyon tekniği uygulanarak yapılan flep operasyonları ile birlikte

kullanıldığında daha iyi klinik sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyecek bir çalışmada Wachtel ve ark. (207) tarafından yapılmıştır. Wachtel ve ark. (207), periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde EMD'in etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan bir çift defekte sahip 11 hastada, papil koruyuculu enzisyonla flep kaldırmışlar ve defektlerin birine EMD uygularken, diğerinde sadece granülasyon dokularını temizlemişlerdir. Başlangıç, 6. ay ve 1. yıl sonunda incelenen parametrelere oral hijyen seviyesi, sondalamada kanama, SCD, klinik ataşman seviyesi ve dişeti çekilmesi dahil edilmiştir. EMD grubunda başlangıç ortalama SCD 7.0 mm, klinik ataşman seviyesi ise 7.7 mm olarak ölçülmüş, aynı veriler kontrol grubunda sırasıyla 6.5 mm ve 7.2 mm olarak kaydedilmiştir. Araştırmanın sonuçları incelendiğinde 6. ay sonunda EMD grubunda 3.3 mm SCD azalması ve 2.8 mm klinik ataşman kazancı görülürken, diğer grupta SCD azalması 2.2 mm, klinik ataşman kazancı 2.0 mm, 1. yıl sonunda ise EMD grubu için SCD azalması ve ataşman kazancı değerleri sırasıyla 3.9 mm ve 3.6 mm iken aynı veriler kontrol grubu için sırasıyla 2.1 mm ve 1.7 mm olarak bildirilmiştir. İki grup arasındaki klinik ataşman kazanç farkı istatistiksel olarak iki ölçüm zamanında da ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Her iki tedavi grubunda da yüksek oranda primer flep adaptasyonu ve en üst düzeyde dokunun korunması sağlanmakla birlikte SCD'de azalma ve klinik ataşman kazancı açısından EMD uygulamasında üstün sonuçlar elde edilmiştir. Papil koruyucu ensizyon tekniği ile beraber EMD uygulamasının başarılı sonuçlar getireceği görülmüştür.

Francetti ve ark. (54), EMD'in kemik içi defektlerdeki klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında SCD ≥ 6 mm ve kemik içi komponenti ≥ 4 mm olan 24 hastadaki 24 defekti tedavi etmişlerdir. Test grubunda papil koruma tekniğiyle flep kaldırılmış ve EDTA uygulamasını takiben EMD uygulanmıştır. Kontrol grubunda ise papil koruma tekniğiyle flep operasyonu uygulanmıştır. 1 yıl sonunda çalışmanın bulguları incelendiğinde

SCD'deki azalmanın test grubunda 4.7 mm, kontrol grubunda ise 2.5 mm olduğu görülmüştür. Klinik ataşman kazancı değerlendirildiğinde test grubunda 4.1 mm lik kazanca karşın, kontrol grubunda kazanç 2.2 mm dir. Defekt derinliği test grubunda 2.9 mm azalırken, kontrol grubunda 1.4 mm azalmıştır. Her iki grupta da, başlangıç değerlerine kıyasla klinik ve radyografik iyileşme görülmekle beraber, kazanç miktarının EMD uygulanan grupta daha fazla olduğu ve açisal defektlerin tedavisinde periodontal cerrahi işlemlere ek olarak EMD uygulamasının, tedavinin başarısını arttırdığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarla EMD uygulamasının papil koruma teknikleriyle etkili sonuçlar verdiği neticesine ulaşıldıktan sonra EMD'nin etkinliği daha geniş ve derin defektler üzerinde de araştırılmıştır.

Parodi ve ark. (144) bu amaçla, 23 hastanın dahil edildiği EMD'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında $SCD \geq 5$ mm, radyografide >3 mm kemik içi derinliğe ve 2 mm genişliğe sahip 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektleri klinik ve radyografik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar $SCD < 9$ mm olan defektleri derin, >9 mm olan defektleri ise çok derin olarak gruplamışlardır. Sulkular ensizyonu takiben granülasyon dokuları temizlenmiş ve defektlere EMD uygulanmıştır. Başlangıçta ortalama SCD 7.9 mm, mine sement birleşiminden defekt tabanına olan mesafe 10 mm ve dişeti çekilmesi miktarı 2.2 mm iken, 12. ay sonunda klinik parametreler incelendiğinde, SCD'de 4.7 mm, mine sement birleşiminden defekt tabanına olan mesafede ise 3 mm azalma tespit edilmiştir. Dişeti çekilmesi miktarı 1.6 mm artmıştır. Radyografik incelemede milimetre olarak değer verilmemiş, sadece defekt rezolüsyonu görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmada 2 örnek üzerinde histolojik incelemede bulunulmuş ancak yeni ataşman oluşumunu ispatlayacak bir kanıt bulunmadığı, bu amaca yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir. Aynı araştırmacılar, çalışmanın 36. ay sonuçlarını da yayınlamışlardır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde SCD'deki azalmanın 0.3 mm daha arttığı, mine sement birleşiminden defekt tabanına olan mesafede ise yaklaşık 1 mm daha azalma

olduğu belirtilmiştir. En fazla dişeti çekilmesinin 1 duvarlı, çok derin defektlerde görüldüğü belirtilmiştir. Radyografik olarak ise 12. ay sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildiği ve her ne kadar kemik hacminde bir değişiklik gzlenmesede, 36. ay sonunda kemiğin 12. aya göre daha iyi mineralize olduğunu ifade etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar EMD kullanımının oldukça derin defektlere sahip vakalarda da başarılı sonuçlar verdiğini ve bu sonuçların 3 yıl boyunca korunabildiğini göstermişlerdir (145).

Literatürde EMD'in klinik başarısını 3 yıldan daha uzun sürelerde takip eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birisi de Heden ve ark. (85)'nın kemik içi defektlerin tedavisinde uzun dönem (5 yıl) başarılı değerlendirdikleri çalışmalarıdır. $SCD \geq 5$ mm ve kemik içi komponenti ≥ 3 mm olan 82 hastadaki 102 defekti çalışma kapsamına almışlardır. Klinik ve radyografik ölçümler operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ve 5. yıllarda tekrarlanmıştır. Başlangıçta 8.5 mm olarak kaydedilen ortalama SCD'de 1. yıl sonunda 4.9 mm, 5. yıl sonunda ise 5.2 mm azalma tespit edilmiştir. Tedavi ncesi 10 mm olarak ölçülen klinik ataşman seviyesinde ise 1. ve 5. yıllar sonunda sırasıyla 4.3 mm ve 5.3 mm ataşman kazancı sağlanmıştır. Radyografik olarak 5.4 mm olarak ölçülmüş olan kemik içi defekt miktarında ise 1. ve 5. yıllar sonunda sırasıyla 2.9 mm ve 3.3 mm kemik kazancı elde edildiği bildirilmiştir. Araştırmacıların elde ettikleri sonuçlar bize kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks proteinlerinin kullanımının uzun dönem de başarısını koruduğunu göstermektedir.

Cortellini ve ark. (40) 13 hastada minimal invaziv teknik uygulayarak EMD'in kemik içi defektlerin tedavisindeki yerini incelemişlerdir. Araştırmaya $SCD \geq 5$ mm, kemik içi komponent ≥ 2 mm olan 13 hasta dahil edilmiştir. Başlangıç ortalama SCD 7.7 mm, klinik ataşman seviyesi 8.7 mm, dişeti seviyesi 1 mm, kemik içi defekt derinliği 5.5 mm olarak verilmiştir. Ölçümler operasyondan 1 yıl sonra tekrarlanmış, 4.8 mm SCD azalması, 4.8 mm klinik ataşman kazancı ve 0.1 mm dişeti çekilmesi miktarı llmştir. Araştırmacılar 7 defektin

tamamen dolduğunu, geri kalanlarda ise %88.7 oranında başarı sağlandığını belirtmişlerdir. EMD'in minimal invaziv teknikle birlikte çok başarılı klinik sonuçlar ortaya koyduğunu ve elde edilen sonuçların kapsamı genişletilmiş araştırmalar için cesaret verici olduğunu ifade etmişlerdir.

Literatür değerlendirildiğinde EMD uygulamasına üstünlüğü ve/veya eşitliği tartışılan bir diğer rejeneratif tekniğin YDR olduğu görülmektedir. Konuyla ilgili karşılaştırılmalı çok sayıda çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar rapor edilmiştir.

Silvestri ve ark. (186), 6 merkezdeki 96 hastanın dahil edildiği çalışmalarında SCD ≥ 6 mm ve defekt içi derinliği ≥ 4 mm olan defektlerin yarısına rezorbe olmayan membran kullanarak YDR uygulamışlar, diğer yarısını ise EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. Klinik indeks ve ölçümler tedavi sonrası 1. yılda yeniden değerlendirilmiştir. EMD grubunda başlangıç ortalama SCD 8.5 mm, klinik ataşman seviyesi ise 9.9 mm iken YDR grubunda aynı değerler sırasıyla 8.1 mm ve 8.9 mm olarak ölçülmüştür. Ataşman seviyesi ve SCD değerlerine bakıldığında, EMD grubunda SCD'de 5.3 mm azalma ve 4.1 mm ataşman kazancı elde edildiği belirtilmiştir. YDR grubunda ise SCD'de 5.6 mm azalma, ve 4.6 mm ataşman kazancı belirtilmiştir. Ortalama ataşman kazancı EMD grubunda %41, YDR grubunda ise %48 dir. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, ataşman kazancı ve tüm ağız dişeti kanama değerleri ile ataşman kazancı ve defekt morfolojisi/derinliği arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur. Kanama değerleri düşük olan ağızlarda ve üç duvarlı defektlerde rejenerasyon şansının arttığı belirtilmiştir.

Silvestri ve ark. (187), EMD uygulamasının etkinliğini, YDR tekniği ve modifiye Widman flep operasyonu ile karşılaştırdıkları çalışmayı, 30 hastada, kemik içi komponenti ≥ 4 mm, SCD ≥ 6 mm olan 10'ar defektten oluşan, 3 grupta

gerçekleştirmişlerdir. EMD grubunda başlangıç değerleri, ortalama 7.7 mm SCD, 9.1 mm klinik ataşman seviyesi ve 1.3 mm dişeti çekilmesi olarak bulunmuş, operasyon sonrası 12. ayda, SCD’de 4.8 mm azalma, 4.5 mm klinik ataşman kazancı ve dişeti çekilmesinde 0.5 mm artış saptanmıştır. YDR grubunda başlangıç değerleri, ortalama 8.1 mm SCD, 9.2 mm klinik ataşman seviyesi ve 1.4 mm dişeti çekilmesi olarak bulunmuş, 12. ayda, SCD’de 5.9 mm azalma, 4.8 mm klinik ataşman kazancı, dişeti çekilmesinde 0.9 mm artış bildirilmiştir. Modifiye Widman flep grubunda ise, başlangıç değerleri, ortalama 7.7 mm SCD, 8.7 mm klinik ataşman seviyesi ve 1 mm dişeti çekilmesi olarak bulunmuş, 12. ayda, SCD’de 1.4 mm azalma, 1.2 mm klinik ataşman kazancı, dişeti çekilmesinde 0.2 mm artış gözlenmiştir. Araştırmacılar, derin kemik içi defektlerin tedavisinde, EMD ve YDR uygulamalarının modifiye Widman flep grubuna göre daha başarılı olduğunu belirtirken bu iki grubun sonuçları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Rezorbe olmayan membranlarla yapılan bu çalışmaların yanında araştırmacılar rezorbe olan membranların etkinliğini de EMD uygulamalarıyla karşılaştırmışlardır.

Bu amaçla Sculean ve ark. (171), yaptıkları *split-mouth* çalışmada, 2 ve 3 duvarlı derin kemik içi periodontal defektlere EMD ve rezorbe olan membran uygulayarak, tedavi etkinliğini klinik sonuçlar açısından karşılaştırmışlardır. Bu amaçla 16 hastada, ortalama 8.1 mm SCD, 10.3 mm klinik ataşman seviyesi ve 2.1 mm dişeti çekilmesine sahip 32 defekt iki gruba ayrılmış, 1. gruba kök yüzeyine EMD uygulanmadan önce %24’lük EDTA tatbik edilmiş, 2. gruba ise rezorbe olan membran uygulanmıştır. Operasyonlardan 8 ay sonra, EMD uygulanan bölgelerde SCD’de 3.8 mm azalma, 3.1 mm klinik ataşman kazancı, 0.8 mm dişeti çekilmesi, membran uygulanan grupta ise SCD’de 4.0 mm azalma, 3.0 mm klinik ataşman kazancı, 1.1 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiş, 32 defektin 26’sında radyografik kemik dolumu gözlenmiştir. İki tedavi tekniğinin başarısı arasında, herhangi bir parametrede istatistiksel olarak

anlamalı fark olmadığı ve her iki tedavi tekniğinin de, ölçülen zaman aralığında klinik parametrelerde başarı sağladığı bildirilmiştir.

EMD ve rezorbe olan membranların klinik etkinliğinin yanında histolojik sonuçlarını da araştırmak isteyen Sculean ve ark. (174), kemik içi defektlerin tedavisinde EMD uygulaması ile YDR tekniğini klinik ve histolojik olarak karşılaştırdıkları bir çalışma planlamış, 14 hastada çekimi planlanan ve en az bir yüzünde derin kemik içi defekt bulunan toplam 14 diş üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Başlangıç tedavisi sonrasında ortalama, 11.3 mm SCD ve 12.1 mm klinik ataşman seviyesi bulunan EMD grubundaki operasyonlarda, kök yüzeyine EMD uygulanmadan önce %24'lük EDTA tatbik edilmiştir. Operasyonlardan 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde EMD grubunda, SCD'de 5.7 mm azalma, 3.2 mm klinik ataşman kazancı bildirilmiş, başlangıç SCD 11.4 mm ve klinik ataşman seviyesi 13.3 mm olan YDR grubunda ise operasyon sonrasında SCD'de 5.8 mm azalma ve 3.2 mm ataşman kazancı bildirilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histolojik incelemede, EMD grubunda 2.6 mm yeni ataşman ve 0.9 mm yeni kemik oluşumu, YDR grubunda ise 2.4 mm yeni ataşman ve 2.1 mm yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Her iki tedavi grubunda da yeni oluşan sementin hücreli olduğu ifade edilmiş, derin kemik içi defektlerin tedavisinde EMD uygulaması veya rezorbe olan membran uygulaması tekniklerinin her ikisinin de yeni bağ dokusu ataşmanı sağlamakta başarılı oldukları bildirilmiştir.

Bu alanda bir başka çalışmada Windisch ve ark. (211) tarafından planlanmıştır. Araştırmacılar EMD ve rezorbe olabilen membran kullanarak yaptıkları çalışmalarında çekim endikasyonu konmuş 14 diş etrafındaki kemik içi defektlerden elde ettikleri klinik, radyografik ve histometrik ölçümleri karşılaştırmışlardır. 8 defekte rezorbe olabilen membran kullanılarak YDR uygulanmış, 6 defekt ise EMD ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta ve tedavi sonrası 6. ayda standart radyografiler alınmış, aynı dönemlerde SCD ve klinik

ataşman seviyesi değerleri kaydedilmiştir. Histometrik ölçümler 6. ay sonunda dişlerin çekimi sonrası yapılmıştır. Başlangıç SCD 10.25 mm ve klinik ataşman seviyesi 12.63 mm olan YDR grubunda tedavi sonrasında SCD 5.62 mm azalmış, klinik ataşman kazancı ise 3.87 mm olarak belirlenmiştir. Başlangıç SCD 10.33 mm ve klinik ataşman seviyesi 11.17 mm olan EMD grubunda ise tedavi sonrası 6. ayda 5.00 mm azalan SCD değerine karşılık, klinik ataşman kazancı 2.67 mm olarak belirlenmiştir. YDR grubunda 0.40 mm alveol kret rezorbsiyonu ve defekt tabanında 0.47 mm kemik dolumu görülürken, EMD grubunda 0.33 mm rezorbsiyon ve 1.05 mm kemik dolumu bildirilmiştir. İncelenen parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Histometrik bulgular incelendiğinde iki grupta da anlamlı yeni bağ dokusu ataşmanı görülmüş, bu değerler YDR uygulanan grupta 2.29 mm iken EMD grubunda 1.81 mm olarak belirlenmiştir. Kemik rejenerasyonu ise 1.93 mm'ye karşılık 0.78 mm olarak, YDR grubu lehine bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İki tedavi yaklaşımında da klinik, radyografik ve histometrik olarak anlamlı kazançlar belirlenmiş ancak iki uygulamanın birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Literatürü EMD ve YDR tekniklerinin uzun dönem sonuçları açısından incelediğimizde Sculean ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmalar görülmektedir (173, 178). Sculean ve ark. (173), periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde, uzun dönem başarıyı değerlendirdikleri çalışmalarında SCD >6 mm olan 1-2, 2 ve 3 duvarlı defektleri 4 gruba ayırmışlar ve tedavi seçenekleri olarak sırasıyla EMD, YDR, EMD+YDR ve klasik flep operasyonu uygulamışlardır. 5 yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada 42 hasta yer almıştır. Klinik indeks ve ölçümler başlangıç, 1. yıl ve 5. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Bu parametreler plak birikimi, dişeti iltihabı, sondalamada kanama, SCD, dişeti çekilmesi ve klinik ataşman seviyesi olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç ortalama SCD 8.3 mm, klinik ataşman seviyesi ise 9.8 mm olarak ifade edilmiştir. Uygulanan tedaviler neticesinde 1 ve 5 yıllık SCD azalmasını incelediğimizde, sırasıyla EMD

grubunda ortalama 4.6 mm ve 4.3 mm, YDR grubunda ortalama 4.4 mm ve 3.9 mm, EMD+YDR grubunda ortalama 4.4 mm ve 4.0 mm son olarak klasik flep operasyonu grubunda 3.3 mm ve 2.7 mm olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde 1 ve 5 yıllık klinik ataşman kazancı değerlendirildiğinde, sırasıyla EMD grubunda ortalama 3.4 mm ve 2.9 mm, YDR grubunda ortalama 3.2 mm ve 2.7 mm, EMD+YDR grubunda ortalama 3.0 mm ve 2.6 mm ve klasik flep operasyonu grubunda ortalama 1.6 mm ve 1.3 mm kazanç tespit edildiği görülmüştür. Bu sonuçlar bize SCD azalmasının ve ataşman kazancının araştırmanın takip süresi boyunca olumlu yönde geliştiğini göstermektedir. 1 yıllık sonuçlar, gruplar arası değerlendirildiğinde SCD’de azalma ve klinik ataşman kazancı açısından tek farkın EMD ve klasik flep operasyonu uygulanan gruplar arasında olduğu, ancak tedavinin 1 ve 5 yıllık sonuçları karşılaştırıldığında her 4 grup için de istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir. Tüm tedavi seçeneklerinin kısa dönem olumlu sonuçlarının uzun dönemde de idame ettiği belirtilmiştir. Araştırmacılar EMD+YDR kombinasyonunun tek başına EMD ve tek başına YDR tedavilerine benzer şekillendiğini belirtmişlerdir. Araştırma sonuçları bize EMD’in YDR tekniği ile beraber kullanılmasının ek bir fayda sağlamadığını da göstermektedir.

Yine Sculean ve ark. (178) *split mouth* bir çalışmada kemik içi periodondal defektlerin EMD ve YDR ile tedavisinin uzun dönem (8 yıl) sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Başlangıç SCD ≥ 6 mm olan 10 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede, plak birikimi, dişeti iltihabı, sondalamada kanama, SCD, dişeti çekilmesi ve klinik ataşman seviyesi ölçümleri yapılmıştır. EMD grubunda başlangıçta 8.1 mm olan SCD 1. yılda 4.0 mm, 8. yılda 4.7 mm olarak tespit edilmiştir. Aynı gruptaki başlangıç dişeti çekilmesi ve ataşman seviyesi değerleri sırasıyla 1.4 mm ve 9.5 mm olarak ölçülmüştür. 1. ve 8. yılda dişeti çekilmesi değerleri sırasıyla 2.3 mm ve 2.0 mm olarak saptanırken, ataşman seviyesinin 6.3 mm ve 6.7 mm olduğu belirlenmiştir. Aynı verileri YDR

grubunda incelediğimizde ise SCD başlangıçta 8.2 mm iken 1.yılda 3.6 mm, 8.yılda 4.5 mm ölçülmüş, dişeti çekilmesi miktarı 1.5 mm iken 1.yılda 3.1 mm, 8.yılda 2.3 mm olarak ölçülmüş ve ataşman seviyesi ise 9.7 mm iken 6.7 ve 6.8 mm olarak kaydedilmiştir. Araştırmacılar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını, her iki tedavi grubunda da uzun dönem stabilizasyonun korunduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi EMD ve YDR tekniklerinin birbirlerine karşı bir üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir.

Farklı bir çalışma Pontoriero ve ark. (151) tarafından yapılmıştır. Araştırmacı EMD ve rezorbe olan ve olmayan 3 farklı tipte bariyer membran (Guidor®, Resolut® ve genişletilmiş-politetrafloroetilen) kullanmıştır. EMD ve YDR uygulamasının etkinliklerini karşılaştırdıkları *split-mouth* çalışmada, ileri periodontal yıkımı olan 40 hastada ortalama, 8.0 mm SCD, 9.0 mm klinik ataşman seviyesi, 0.8 mm dişeti çekilmesi ve >3 mm kemik içi defekte sahip simetrik araştırma bölgeleri kullanmışlardır. EMD grubunda, kök yüzeyine EMD uygulanmadan önce % 24'lük EDTA tatbik edilmiştir. Operasyonlardan 12 ay sonra EMD grubunda SCD'de ortalama 4.4 mm azalma, 2.9 mm klinik ataşman kazancı, 1.7 mm dişeti çekilmesi gözlenmiş, membran uygulanan gruplarda ise sırasıyla Guidor® uygulanan grupta 4.8 mm SCD azalması, 3.4 mm klinik ataşman kazancı, 1.4 mm dişeti çekilmesi ölçülmüş, Resolut® uygulanan grupta 4.1 mm SCD azalması, 3.0 mm klinik ataşman kazancı, 1.1 mm dişeti çekilmesi kaydedilmiş, genişletilmiş-politetrafloroetilen uygulanan grupta ise 4.7 mm SCD azalması, 2.9 mm klinik ataşman kazancı, 1.8 mm dişeti çekilmesi ifade edilmiş, böylece membran uygulanan gruplarda ortalama SCD'de 4.5 mm azalma, 3.1 mm klinik ataşman kazancı, 1.4 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca, uygulanan tüm tedavi teknikleriyle derin kemik içi defektlere sahip bölgelerde, sık bölgelere oranla daha başarılı sonuçlar sağlandığını belirtmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise EMD'in etkinliği YDR tekniğinin yanında bir kemik greft materyali ile karşılaştırılmıştır. Parashis ve ark. (142), 39 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, SCD ≥ 6 mm olan, ≥ 4 mm derinliğe ve ≥ 2 mm genişliğe sahip 1 veya 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektleri üç farklı tedavi grubuna ayırmışlardır. Tedavi gruplarını sırasıyla demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (DDKKG), sitrik asit esteriyile yumuşatılmış abzorbe polilaktik asit membran ve EMD uygulaması oluşturmuştur. Başlangıç değerleri SCD'de sırasıyla ortalama 7.1 mm, 7.9 mm ve 8.1 mm, klinik ataşman seviyesi ise 9.8 mm, 10.8 mm ve 10.1 mm dir. Defektlerin kemik içi komponenti 6.3 mm, 5.4 mm ve 6.2 mm olarak ölçülmüştür. 12. ay sonuçlarına bakıldığında her üç grupta da incelenen klinik ve radyografik tüm parametrelerde olumlu değişiklikler gözlenmiştir. SCD ve klinik ataşman seviyesi ölçümleri değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Radyografik incelemelerde defekt dolumu açısından üç grup arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilirken, geometrik standardizasyon sağlayan bir bilgisayar programı kullanılarak yapılan değerlendirmede, defekt rezolüsyonu açısından membran ve EMD gruplarının, DDKKG uygulanan gruba göre daha olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar defekt bölgesine epitelyal göçün engellenmesinin periodontal rejenerasyon açısından önemini göstermektedir.

Yapılmış olan çok sayıdaki klinik çalışma kemik içi defektlerine uygulanan EMD ile periodontal parametrelerde olumlu değişimler olduğunu ortaya koymuş (25, 54, 59, 83, 84, 86, 87, 88, 129, 142, 145, 151, 154, 169, 171, 173, 174, 177, 186, 187, 201, 207, 210, 211, 212, 213, 214), bu teknik klasik flep operasyonuna kıyasla üstün (54, 59, 87, 201, 212, 214), diğer rezorbe olan veya olmayan membranlarla yapılan YDR teknikleriyle ise benzer sonuçlar veren bir rejeneratif teknik olarak ifade edilmiştir (151, 171, 173, 174, 186, 187, 211). Ancak araştırmacılar bu rejeneratif tekniğin geniş kemik içi defektlerde uygulanması sırasında yumuşak dokunun desteklenmesinde problem çıkabileceğini ifade

etmişlerdir (158, 162, 205). Böylelikle rejenerasyon için gerekli olan boşluk korunamamakta, EMD'in bölgedeki bütünlüğü bozularak istenilen sürelerde tutunması zorlaşmaktadır. Rejenerasyonu beklenen defekt bölgesindeki boşluk desteklenmediği takdirde, post operatif flep çöküntüsü meydana gelecek, dişeti çekilmesi miktarı artacak ve pıhtının korunması da güçleşeceğinden istenilen sonuca ulaşılamayacaktır (35, 129, 158, 162, 205). Yara iyileşmesi sırasındaki hücrel ve moleküler olaylar periodontal tedavinin başarısında belirleyici rol oynar (78, 116). Periodontal cerrahi işlemler neticesinde operasyon bölgesine trombositlerin çökmesiyle oluşan fibrinden zengin bir pıhtı tabakası kan akışını durdururken bir yandan da dokuları geçici olarak korur. Bu sırada trombositlerin degranülasyonu ile büyüme faktörleri ve sitokinler salınır ve hücre göçü için geçici bir matriks oluşturulur. Pıhtı içerisindeki büyüme faktörleri ve sitokinler yara tamirini indüklerler. İltihabi hücrelerin yara bölgesine göçüyle beraber epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve anjiyogenez görülür (78, 90). Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri değişen oranda görev alırlar. Bu nedenlerle periodontal rejenerasyonda pıhtının korunması ve stabilizasyonu kritik bir öneme sahiptir. Fibrin pıhtısı ile kök yüzeyi arasındaki bağlantının bozulması halinde epitel hücreleri göç etmekte ve uzun bağlantı epiteli oluşmaktadır (93). Periodontal rejenerasyon ancak periodonsiyumu oluşturan periodontal ligament, alveol kemiği ve sementin yeniden üretilmesiyle mümkün olabilir. Bu özelleşmiş dokuların yeniden oluşturulabilmesi için bu dokuları sentezleme yeteneğine sahip hücrelerin periodontal defekt içinde yer alması gerekmektedir (7, 61). Rejenerasyonu beklenen bölgede yeterli boşluğun sağlanıp korunması periodontal rejenerasyonun oluşabilmesi için gerekli dokuların bölgeye göçünü sağlayacaktır (61, 202). Bu nedenle geniş periodontal kemik içi defektlerde yeterli boşluğun korunması ve defekt içerisine flebin çökmesinin engellenmesi önemlidir.

Yukarıda ifade edilen görüşler doğrultusunda, EMD'in kemik greftleriyle kombinasyonu gündeme gelmiş ve bu amaçla sığır kaynaklı kemik greftleri (SKKG), DDKKG, dondurulmuş kurutulmuş kemik greftleri (DKKG), biyoaktif cam esaslı greft materyalleri, β trikalsiyum fosfat esaslı greft materyalleri ve otojen kemik greftleri kullanılmıştır (17, 35, 106, 158, 162, 167, 175, 205, 215). Kombine teknik uygulaması ile araştırmacılar materyaller arasındaki sinerjik etkileşimle kemik defekti içerisinde iki farklı iyileşmenin oluşabileceğini ifade etmişlerdir. Greft materyali, osteoindüktif ve/veya osteokondüktif etkiyi, yeterli boşluğu ve stabilizasyonu sağlayarak flep çöküntüsünü önleyecek, EMD ise kök seviyesinde etki göstererek yeni sement ve ataşman oluşumunu indükleyecektir (167, 170, 203). Araştırmacılar bu hedeflere ulaşmak üzere bir çok greft materyalini EMD ile kombine etmişlerdir.

3.6. Kombine Uygulamalar

Araştırmacılar EMD ile kemik greftlerinin kombine kullanımından doğacak sinerjik etkileşimden yararlanabilmek için öncelikle DDKKG ve DKKG materyallerini kullanmışlardır. Brunsvold ve ark. (21) yaptıkları çalışmalarda demineralizasyon, dondurma ve kurutma işlemlerinin kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini arttırdığını belirtmiş, demineralizasyon için kullanılan hidroklorik asitin kemik matriksinde yer alan kemik indüksiyonu potansiyeline sahip proteinleri açığa çıkmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bu proteinler kemik morfogenetik proteinleridir. Bu proteinler mezenkimal hücrelerin migrasyonunda, bağlantısında ve yeni kemik oluşumunda önemli rol oynarlar (17, 65, 75, 158). İfade edilen bu sebeplerden dolayı DDKKG'nin DKKG'ne göre osteoindüktif etkisi daha fazladır.

EMD'in DDKKG ile kombine edildiği ilk çalışma Boyan ve ark. (17) tarafından 4 erkek fare üzerinde yaptıkları araştırmadır. Bu çalışmada farelerin bacak kasına bilateral şekilde EMD ve DDKKG yerleştirmişlerdir. Materyallerin sırasıyla implantasyon şekilleri şu şekilde belirtilmiştir: 2 mg EMD, 4 mg EMD, inaktif insan DDKKG, inaktif insan DDKKG + 2 mg EMD, inaktif insan DDKKG + 4 mg EMD, aktif insan DDKKG, aktif insan DDKKG + 2 mg EMD ve

aktif insan DDKKG + 4 mg EMD. Kemik iliği çevresinde bir veya daha fazla kemik benzeri doku gösteren preparatlar aktif olarak sınıflanırken, kemik benzeri doku yerine bağ dokusu oluşumu gösterenler inaktif olarak belirtilmiştir. İmplantlar 56. gün sonunda çıkarılmış ve yeni kemik, kortikal kemik, kemik iliği ve kalan DDKKG açısından histolojik olarak incelenmiştir. 2 mg EMD, 4 mg EMD, inaktif insan DDKKG, inaktif insan DDKKG + 2 mg EMD, inaktif insan DDKKG + 4 mg EMD yeni kemik oluşumunu indüklemeyen, aktif insan DDKKG ve aktif insan DDKKG + 2 mg EMD benzer oranlarda yeni kemik oluşumunu indüklemişlerdir. Aktif DDKKG ve 4 mg EMD uygulanan grupta ise kemik indüksiyonu, yeni kemik alanları ve kortikal kemik oluşumu görülmüştür. Kalan DDKKG miktarı da bu grupta daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, EMD'in osteokondüktif değil osteogenezi uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve belli eşik konsantrasyonlarında osteoindüktif etki gösterdiği belirtilmiştir. EMD'in osteogenezi uyarıcı etkisi nedeniyle, DDKKG'lerine eklendiğinde greft materyalinin osteoindüktif etkisini arttırdığı bildirilmiştir.

Boyan ve ark. çalışmasını dikkate alarak, Rosen ve ark. (158), 1, 2 ve 1-2 duvarlı kemik içi defekte sahip başlangıç ortalama SCD değerleri 8.65 mm olan 22 kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırmış ve gruplardan birine EMD ve DDKKG uygularken diğer gruptaki defektlere EMD ve DDKKG uygulamışlardır. DDKKG + EMD uygulanan grupta, tedavi öncesi SCD ortalama 8.4 mm, klinik ataşman seviyesi 9.2 mm olarak bildirilmiştir. DDKKG + EMD grubunda ise bu değerler ortalama 8.9 mm ve 9.1 mm'dir. Tedavi sonrası değerlere bakıldığında 6. ay sonunda yapılan ölçümlerde ilk grupta SCD 5.4 mm azalırken, diğer grupta bu azalma 5.8 mm olarak bulunmuştur. Klinik ataşman seviyesi ölçümlerinde ise sırasıyla 4.5 mm ve 5.3 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Araştırmacılar EMD'in DDKKG ve DDKKG ile kombine edilmesinin klinik fayda sağladığını belirtmişler ve EMD + DDKKG grubundaki klinik ataşman kazancına dikkat çekmişlerdir.

Gurinsky ve ark. (75) EMD'in tek başına ve DDKKG kombinasyonu ile kullanımın klinik ve radyografik etkinliğini incelemişlerdir. Yaşları 19 ila 76 arasında değişen 40 hastada, SCD ≥ 5 mm, defekt derinliği ≥ 3 mm olan 67 kemik içi defekte tek başına EMD ve EMD+DDKKG uygulanmıştır. Tedavi öncesi SCD, ataşman seviyesi ve kemik içi defekt derinliği EMD ve EMD+DDKKG grubu için sırasıyla 7.5 mm ve 7.6 mm, 8.1 mm ve 8.2 mm, 4.9 mm ve 5.2 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar EMD ve EMD+DDKKG uygulanan gruplarda SCD azalmasını, ataşman kazancını ve kemik dolumunu sırasıyla 4.0mm ve 3.2mm, 3.2mm ve 3.0mm, 2.6mm (%55.3) ve 3.7mm (%74.9) bulmuşlardır. İki tedavi grubu arasında incelenen klinik parametreler açısından, kemik dolumu hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. EMD+DDKKG kombinasyonunun tek başına EMD grubuna göre daha fazla kemik dolumu ile sonuçlandığı ifade edilmiştir. İki grup arasında yumuşak doku parametreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Literatürde yapılmış olan bu çalışmaları incelediğimizde, EMD'in DDKKG ve DKKKG ile kombine kullanımının sert doku oluşumuna olumlu etki ettiğini söylemek mümkünse de, net bir sonuca ulaşabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Kombinasyon materyali olarak kullanılan bir diğer kemik greft materyalide otojen kemik greftidir.

Otojen kemik greftleri, immunolojik reaksiyon göstermemeleri, hastalık taşıma risklerinin olmaması, kemik partiküllerinin çevresinde hızla damarlanmanın sağlanması ve potansiyel büyüme faktörleriyle osteogenezi etkilemeleri gibi bir çok nedenden dolayı *gold* standart olarak kabul edilirler (21, 64, 160). Sahip olunan kemik greftleri içinde osteojenik potansiyeli en yüksek kemik grefti olarak tanımlanmalarından dolayı da rejeneratif periodontal tedavide sıklıkla kullanılmaktadırlar (35, 58, 160, 203).

Cochran ve ark. (35), EMD'in otojen kemik greftiyle birlikte kullanımının etkisini klinik ve histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, 5 adet dişi *baboon*'un alt çenesinde 1, 2, 4 ve 6 mm genişliğinde 1 duvarlı defektler

oluşturmuşlardır. Defektler ligatür teli kullanılarak meydana getirilmiştir. 2 ay sonunda ligatürler çıkarılmış, dişlere diş ve kök yüzeyi temizliği uygulanmış ve defekt tabanlarının kuralinde çentik oluşturulmuştur. Çenenin bir tarafına EDTA ve EMD uygulamasını takiben aynı taraftan elde edilen otojen kemik grefti defektlerin içerisine yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece EDTA uygulanmış ve diş ve kök yüzeyi temizliği işlemleri yapılmıştır. 5 ay sonunda sakrifiye edilen hayvanlara, bu süre boyunca oral hijyen işlemleri uygulanmamıştır. Alt çeneden elde edilen interproksimal kesitler incelendiğinde, yeni sement, *Sharpey* fibrilleri içeren periodontal ligament ve yeni kemik oluştuğu görülmüştür. 5 aylık iyileşme dönemi sonunda otojen kemik grefti parçalarının defekt bölgelerinde seçilebilir olduğu belirtilmiştir. EMD ile otojen kemik grefti uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha fazla doku oluşumu gözlenmiştir. Yatay kemik dolumu da görülen defektlerde en fazla dolum 4-6 mm arası genişliğe sahip olanlarda belirlenmiştir. 1-2 mm genişliğe sahip defektler değerlendirildiğinde, yeni sement yüksekliği test grubunda 3.8 mm iken , kontrol grubunda 2.0 mm olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4-6 mm genişlikte defektlerde ise bu değişim 2.7 mm'ye kıyasla 2.5 mm'dir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çentik seviyesinde küçük defektlerde oluşan sement kalınlığı, geniş defektlere göre iki kat daha fazladır. Yeni oluşan kemik yüksekliği 1-2 mm genişliğe sahip defektlerde test grubunda 4.0 mm, kontrol grubunda ise 2.2 mm olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4-6 mm genişlikteki defektlerde ise bu fark 3.2 mm'ye 2.7 mm'dir ve anlamlı değildir. Çalışmanın sonuçları yorumlandığında, EMD ile otojen kemik grefti kombine uygulamasıyla 1-2 mm genişliğe sahip ince defektlerde herhangi bir ekzojen büyüme faktörü veya bariyer membran olmaksızın klinik ve histolojik olarak çok başarılı rejeneratif sonuçlar elde edilebildiği, 4-6 mm genişliğe sahip geniş defektlerde bu kombinasyonun tedaviye olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir.

Froum ve ark. (58) sistemik olarak sağlıklı 46 yaşında, sigara kullanmayan bir hastanın kemik içi defektlerinin tedavisinde EMD ve otojen kemik grefti kombinasyonunu kullanmıştır. Başlangıç SCD sırasıyla kanin ve lateral diş için 10 mm ve 8 mm olarak kaydedilmiştir. Operasyon sırasında ölçülen kemik içi defekt derinliği ise 6 mm ve 5 mm olarak ölçülmüştür. Hastaya 1 yıl sonra *re-entry* yapılmıştır. Kanin ve lateral diş için sırasıyla 5 mm ve 4 mm kemik kazancı bulunmuş ve bu klinik bulgu radyografik bulgularla da desteklenmiştir. Araştırmacılar kombine kullanımın defekt dolumunu olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir.

Trombelli ve ark. (203) bir dizi hastada kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde EMD ve otojen kemik grefti kombinasyonu ile uyguladıkları suprakrestal yumuşak doku koruma tekniğinin klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Yaşları 30 ile 65 arasında değişen, başlangıç SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan, toplam 13 hastada 15 adet 1 ve 2 duvarlı defekti çalışmalarına dahil etmişlerdir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve 6 ay sonra yapılmıştır. Başlangıç SCD 9.4 mm iken operasyon sonrası bu derinlik 4.7 mm olarak ölçülmüştür. Elde edilen klinik ataşman kazancı ise 4.3 mm'dir. Çalışma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar elde edilen sonuçların EMD ile birlikte otojen kemik grefti kullanımını desteklediğini ifade etmişlerdir. Ancak otojen kemik greftlerinin rezorbe olma oranlarının yüksek olması nedeniyle uzun dönem başarısını inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Yukarıda da belirtildiği üzere otojen kemik greftleri *gold* standart olarak kabul edilseler bile, ikinci bir operasyon bölgesi gereksinimine neden olmaları, verici bölgelerin kısıtlılığının fazla miktarda greft materyaline ihtiyaç duyulan durumlarda problem oluşturması, vakalarda ankiloz ve kök rezorbsiyonu gözlenmesi yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (64, 160).

Başka bir kombinasyon materyalide biyoaktif camdır. Yapısında ağırlık oranlarına göre %45 silicon dioksit, %24.5 sodyum oksit ve %6 fosfor penta oksit bulunmaktadır. Biyoaktif camın partikül büyüklüğü 90 ile 710 µm arasında değişmektedir. Biyoaktif cam sodyum ve kalsiyum tuzlarından, fosfatlar ve silikon dioksitten oluşmaktadır (184). Biyoaktif cam uygulamasını takiben operasyon bölgesinde osteojenik hücrelerin greft partikülleri ile kolonizasyonu defekt içinde kemik üretimi gerçekleştirebilmektedir (209). Bu hadise osteokondüksiyonla da desteklenmektedir. Biyoaktif cam materyali uygulamasından sonra fibroblastların ürettiği kollajen, greft partiküllerinin yüzeylerine tutunur ve böylece materyal yumuşak dokuda hareketsiz hale gelir. Bu da periodonsiyumun transseptal bağlantısını oluşturur ve epitel ancak bu noktaya kadar ilerleyebilir. Biyoaktif cam materyalinin hemostatik özelliği, osteokondüktif bir materyal olması ve epitel göçünü önlemesi gibi olumlu özellikleri nedeniyle rejeneratif periodontal tedavi araştırmalarında sıklıkla kullanılmıştır (104, 167, 175, 181, 209).

Sculean ve ark. (167), kronik periodontitisli 28 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, bireylerdeki 1-2, 2 ve 3 duvarlı derin kemik içi defektleri rastgele olarak biyoaktif cam veya EMD ve biyoaktif cam kombinasyonu ile tedavi etmiştir. Başlangıç SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olarak belirlenmiştir. Yumuşak doku ölçümlerinin başlangıç ve operasyon sonrası 1. yılda yapıldığı çalışmada her iki grubunda tedaviye çok olumlu klinik cevaplar verdiği görülmüştür. EMD ve biyoaktif cam kombinasyonu ile tedavi edilen grupta SCD ölçümleri başlangıçta ortalama 8.0 mm iken, tedavi sonunda 4.1 mm azalmıştır. Tedavi öncesi klinik ataşman seviyesi ortalama 9.6 mm iken, tedavi sonunda 3.2 mm ataşman kazancı belirlenmiştir. Diğer grubun sonuçlarına bakıldığında tedavi öncesi SCD ortalama 8.0 mm iken tedavi sonunda 4.2 mm azalmıştır. Tedavi öncesi klinik ataşman seviyesi ortalama 9.7 mm iken, tedavi sonrasında 3.0 mm ataşman kazancı belirlenmiştir. Çalışmanın sınırları dahilinde bir değerlendirme yapıldığında her iki materyalin de,

değerlendirilen klinik parametreler üzerinde anlamlı değişimler yaptığı görülmektedir.

Sculean ve ark. (175), diğer bir çalışmada 1-2, 2 ve 3 duvarlı derin kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ve biyoaktif cam kombinasyonu ile EMD'in tek başına kullanımını karşılaştırmışlardır. Kronik periodontitisli 30 hasta (16 kadın - 14 erkek) çok merkezli bu çalışmaya dahil edilmiştir. SCD $\geq$ 6 mm, kemik içi defekt derinliği $\geq$ 3 mm olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların her birinde kemik içi defektlerden bir tanesi rastgele olarak kombine (test) veya yalnızca EMD (kontrol) ile tedavi edilmiştir. Klinik ölçümlerin başlangıçta ve 1 yıllık takipte kaydedildiği çalışmada araştırılan parametrelerin hiçbirinde 2 grup arasında fark görülmemiştir. Tüm hastalarda iyileşme problemsiz gerçekleşmiştir. Tedaviden 1 sene sonra, ortalama SCD'deki azalma miktarını, EMD grubunda 4.5 mm, kombine grupta ise 4.2 mm olarak kaydetmişlerdir. Ataşman seviyeleri değerlendirildiğinde, EMD grubunda 3.9 mm, kombine grupta ise 3.2 mm lik kazanç elde edildiğini bildirmişlerdir. SCD'de azalma ve ataşman kazancı açısından test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark ortaya çıkmamıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları dahilinde, cerrahi sonrası 1. senede, her iki tedavinin de SCD değişiminde ve klinik ataşman kazancında benzer değişimler sağladığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar materyalin kullanımı sonrasında oluşan rejenerasyonun gerçek bir periodontal rejenerasyon olup olmadığının sorgulanması için histolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir.

Bu noktadan yola çıkarak Sculean ve ark. (181) tek başına biyoaktif cam ve EMD+biyoaktif cam kombinasyonunu rastgele olarak çekimi planlanan 1-2 ve 3 duvarlı SCD $\geq$ 6 mm, kemik içi komponenti $\geq$ 4 mm derinliğindeki defektlere uygulayarak klinik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde EMD+biyoaktif cam grubunda 3.6 mm, biyoaktif cam grubunda ise 3.0 mm klinik ataşman kazancı sağlandığı saptanmıştır.

Histolojik iyileşmede ise farklılıklar bulunmuştur. EMD+biyoaktif cam grubundaki iyileşme çoğunlukla periodontal rejenerasyonda istenilen yeni sement, kollajen lifler ve periodontal ligament oluşumu ile sonuçlanırken, tek başına biyoaktif cam grubundaki iyileşme greft materyalinin çevresine epitel ve bağ dokusu göçü ile sonuçlanmıştır. Tek başına biyoaktif cam kullanımının defekt içine epitel göçünü engellemediği, kök yüzeyinde yeni sement oluşumuna etki etmediği ve bu nedenlerle periodontal rejenerasyonda yetersiz kaldığı, buna karşılık EMD ile birlikte kullanıldığında periodontal rejenerasyon elde edildiği ifade edilmiştir.

Bu konu ile ilgili en güncel çalışma Kuru ve ark. (104) tarafından EMD ve EMD+biyoaktif cam kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya SCD ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlere sahip 23 kronik periodontitis hastası dahil edilmiştir. 8. ayda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde, EMD ve EMD+biyoaktif cam gruplarında sırasıyla, 5.03 mm ve 5.73 mm SCD azalması, 4.06 mm ve 5.17 mm ataşman kazancı, 0.97 mm ve 0.56 mm dişeti çekilmesi ve 2.15 mm ve 2.76 mm radyografik kemik kazancı saptanmıştır. Araştırmacılar her iki tedavi grubunun da klinik ve radyografik olarak başarılı iyileşme ile sonuçlandığını ancak EMD+biyoaktif cam kombinasyonunun iyileşmenin etkisini arttırdığını belirtmişlerdir.

SKKG'leri güvenilirliği kanıtlanmış ve EMD ile kombine olarak kullanılan bir diğer greft materyalidir. Bu kemik greftleri sığır kemiğinin doğal yapısı korunarak proteininin çıkarılması ile elde edilmektedir (74). Ticari olarak Bio-Oss ve Ossident adı altında bulunan greftin doğal yapısı, fiziksel ve kimyasal olarak insan kemiğinin mineralize matriks kısmına benzemektedir. Kristallerin boyutları yaklaşık 400x100 A°dur ve kortikal granül ve bloklardan oluşur. SKKG materyali organik kısmından ayrıştırılabilmesi için, düşük ısı (300°C) kimyasal ayrıştırma işlemlerine tabi tutulur. SKKG materyali çok iyi

osteokondüktif özelliklere sahip olduğu gibi kemik ile bağlantısı da güçlüdür (9, 24, 130). Osteoklastik aktive ile rezorbe edilir. Rejeneratif periodontal tedavide gerek tek başına gerekse membranlarla kombine edildiğinde (24, 92, 170, 205) başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar elde edilmiştir.

Camargo ve ark. (23) kemik içi SCD ≥ 6 mm olan 48 açısız kemik içi defekti *split-mouth* bir araştırma dizaynı ile tedavi etmiştir. Test grubunu EMD ve SKKG kombinasyonu oluştururken kontrol grubunu klasik flep operasyonu oluşturmuştur. Çalışmada, 2 duvarlı 17, 3 duvarlı 7 açısız kemik içi defekt EMD ve SKKG kombinasyonu ile, 2 duvarlı 18, 3 duvarlı 6 açısız kemik içi defekti ise klasik flep operasyonu ile tedavi etmişlerdir. Altı ay sonra yapılan klinik ve radyolojik incelemelerde, EMD+SKKG grubunda ve klasik flep grubunda SCD azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumu sırasıyla 3.82–3.99 mm ve 1.54–1.64 mm, 3.41–3.48 mm ve 1.42–1.44 mm, 3.71–3.93 mm ve 1.04–1.08 mm arasında olduğunu bildirmiştir. Araştırma sonuçlarının kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ile SKKG kombinasyonunun kullanımını desteklediğini bildirmişlerdir.

Lekovic ve ark. (106) SCD ≥ 6 mm olan 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına EMD ile EMD ve SKKG kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sistemik olarak sağlıklı 21 kronik periodontitisli hasta üzerinde *split-mouth* olarak düzenlenen çalışmada, 2 duvarlı 15 ve 3 duvarlı 6 defekte tek başına EMD uygulanırken, 2 duvarlı 14 ve 3 duvarlı 7 defekte EMD ile kombine SKKG uygulanmıştır. Altı ay sonra alınan klinik ölçümlerde kombine tedavi grubunda SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 3.43 mm ve 3.13 mm bulunurken, bu değer tek başına EMD uygulanan grupta 1.91 mm ve 1.72 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar, SKKG'nin EMD ile beraber kullanımının daha fazla SCD azalması, ataşman ve kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar bize EMD'nin bir greft materyali ile kombine edilmesinin rejeneratif kabiliyetini arttırdığını göstermektedir.

Velasquez-Plata ve ark. (205), SCD ≥ 5 mm den büyük 2-3 veya 3 duvarlı en az iki kemik içi defekte sahip 16 yetişkin hastada yaptıkları *split-mouth* çalışmada defektlerin bir kısmına yalnızca EMD, diğer kısmına ise EMD ile SKKG uygulamışlardır. Operasyon bölgelerine 6-8 ay sonrasında *re-entry* işlemi yapılmıştır. EMD grubunda ortalama 3.1 mm kemik dolumu görülürken, EMD ile SKKG grubunda bu miktar 4.0 mm olarak bulunmuştur. Dişeti çekilmesi ilk grupta ortalama 0.8 mm iken diğer grupta 0.3 mm dir. İncelen parametreler açısından her iki grupta da klinik olarak anlamlı bir iyileşme olduğu belirtilmiş, her iki grup kıyaslandığında dişeti çekilmesi miktarı ve *re-entry* esnasında ölçülen kemik dolumu açısından EMD ile SKKG uygulanan grubun daha iyi sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. EMD uygulanan grupta görülen dişeti çekilmesi miktarındaki artışın EMD'in akıcı yapısından dolayı gerekli boşluğu sağlayamaması nedeniyle olabileceği, kemik dolumu ölçümlerinde ise, *re-entry* sırasında hala ortamda gözlenebilen katı greft partiküllerinin sondanın penetrasyonuna engel olabileceği belirtilmiştir.

Diğer bir çalışmada Zucchelli ve ark. (215), ataşman kaybı >6 mm ve radyografide >3 mm kemik içi komponenti bulunan 60 açısız kemik içi defekti çalışmalarına dahil etmişlerdir. Test grubunu oluşturan 30 defekt bölgesinde, papil koruyuculu ensizyonu takiben, defektler içerisine EMD ile SKKG uygulanırken, kontrol grubunda aynı ensizyonu takiben yalnızca EMD uygulanmıştır. Hastalara düzenli olarak enfeksiyon kontrol programı uygulanarak, klinik ve radyografik yeniden değerlendirme 1. yıl sonunda yapılmıştır. Değerlendirmelere bakıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir klinik iyileşme görülmüştür. Test grubunda klinik ataşman kazancı ortalama 5.8 mm, kemik kazancı 5.3 mm olup dişeti çekilme miktarı ortalama 0.4 mm olarak belirlenmiştir. Bu değerler sadece EMD uygulanan grupta sırasıyla 4.9 mm, 4.3 mm ve 0.9 mm dir. Bulgulardan da anlaşılabileceği üzere, EMD ile SKKG uygulanan gruptaki iyileşmenin daha anlamlı olduğu ve periodontal kemik içi defektlerde EMD'in başka bir greft materyaliyle kombinasyonun klinik iyileşmeyi arttırdığı belirtilmiştir.

Scheyer ve ark. (162), 17 hastada yaptıkları kontrollü, kör, *split-mouth* çalışmada, 2-3 ve 3 duvarlı, $SCD \geq 5$ mm ve kemik içi derinliği ≥ 3 mm olan defektlerin bir kısmına EMD ile SKKG uygularken diğer kısmına sadece SKKG uygulamışlardır. 6. ay sonunda defektin en derin noktasından yapılan ölçümlerde SCD'deki azalma miktarı EMD ile SKKG kombinasyonu ve sadece SKKG için sırasıyla ortalama 4.2 mm ve 3.9 mm olarak bildirilmiştir. Klinik ataşman kazancı ise ortalama 3.8 mm ve 3.7 mm olup defektlere *re-entry* uygulandığında kemik dolumunun ilk grupta 3.2 mm diğer grupta 3.0 mm ve kazancın %63.3 ve %67 olduğu belirlenmiştir. Çalışmayı detaylı incelediğimizde sadece SKKG kullanılan grubun kombine gruba göre daha az kemik dolumu sağlamasına rağmen % dolumunda kombine gruptan daha fazla dolum sağladığı görülmektedir. Bu sadece SKKG kullanılan grubun başlangıç ortalama defekt derinliğinin 4.4 mm, kombine grubun ortalama başlangıç defekt derinliğinin ise 5.0 mm olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısı ile sadece SKKG kullanan grup daha az kemik dolumu sağlamasına rağmen kombine gruptan daha sık defektlere sahip olduğu için % dolumunda avantajlı olmaktadır. Araştırmacılar her iki tedavi seçeneğinin de kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde klinik olarak etkili olduğu ve seçeneklerin istatistiksel olarak birbirine üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir.

Sculean ve ark. (170) 24 kronik periodontitisli hastada yaptıkları kontrollü, paralel çalışmada, $SCD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan 1, 2 ve 3 duvarlı defektlerin tedavisinde tek başına SKKG ile EMD ve SKKG kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bir yıl sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede; EMD ve SKKG kombinasyonunda SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 5.7 mm ve 4.7 mm ölçülürken, sadece SKKG kullanılan diğer grupta sırasıyla 6.5 mm ve 4.9 mm olarak elde edilmiştir. Araştırmanın sonucunda her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptanmış olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Bu sonuçların histolojik çalışmalarla da desteklenmesi

gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu amaçla Sculean ve ark. (180) aynı materyalleri kemik içi defektlerin tedavisinde kullanarak histolojik potansiyellerini araştırmışlardır. 3 hastada 3 ayrı defekt üzerinde yapılan çalışmada defektlerden ikisine EMD ile SKKG kombinasyonu diğerine ise sadece SKKG uygulamışlardır. Defektlerin tamamı 1 ve 2 duvarlıdır. EMD ile SKKG kombinasyonu grubunda ki 2 defektin SCD değerleri 14 ve 10 mm, ataşman seviyeleri de 14 ve 11 mm ölçülmüştür. Sadece SKKG uygulanan defektin SCD ve ataşman seviyesi ise 13 mm olarak verilmiştir. 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde kombine gruptaki defektlerde sırasıyla 7 ve 6 mm SCD azalması, her iki defektte de 4 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Sadece SKKG uygulanan defektte ise 10 mm SCD azalması ve 4 mm ataşman kazancı bildirmişlerdir. Histolojik inceleme sonucunda her iki grupta da yeni sement, yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik elde edildiği görülmüştür. Ancak araştırmacılar daha geniş histolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

SKKG'nin yavaş rezorbe olması ve materyalin defekt içinde ne kadar süre kaldığının bilinmemesi nedeniyle kısa sürede rezorbe olabilen β trikalsiyum fosfat ile EMD nin kombine edilmesi fikri ortaya çıkmıştır. Döri ve ark. (43) 24 şiddetli periodontitise sahip hastada $SCD \geq 6$ mm ve radyografik kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ve SKKG kombinasyonu ile EMD ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Bir yıl sonunda yapılan klinik değerlendirmelerde, EMD ve SKKG grubu ile EMD ve β trikalsiyum fosfat gruplarında sırasıyla 4.8 mm ve 4.6 mm SCD azalması, 4.3 mm ve 4.1 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Farklar başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar, histolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Bokan ve ark. (13) 56 derin kemik içi defekte sahip hastada $SCD \geq 7$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan bölgelerde EMD

ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonu, tek başına EMD ve modifiye Widman flep tekniklerini uygulamıştır. Kombine grubun başlangıç SCD değeri 8.6 mm, klinik ataşman seviyesi 9.8 mm ve dişeti seviyesi 1.3 mm olarak verilmiştir. Aynı verilerde 1 yıl sonra sırasıyla 4.1 mm SCD'de azalma, 4.0 mm ataşman kazancı ve 0.7 mm dişeti çekilmesi bildirmişlerdir. EMD grubunda başlangıç değerleri sırasıyla 8.6 mm SCD, 10.3 mm ataşman seviyesi ve 2.4 mm dişeti çekilmesi ölçülmüştür. Bu veriler 1 yıl sonra incelendiğinde 3.9 mm SCD'de azalma, 3.7 mm ataşman kazancı ve 0.7 mm dişeti çekilmesi olduğu görülmüştür. Modifiye Widman flep grubunda ise başlangıç SCD değeri 9.8 mm, klinik ataşman seviyesi 10.2 mm, dişeti seviyesi 1.1 mm iken bu verilerde 1 yıl sonunda SCD'de 3.8 mm azalma, klinik ataşman seviyesinde 2.1 mm kazanç, dişeti çekilmesinde ise 1.5 mm'lik bir artış tespit edilmiştir. Grupların her biri başlangıca göre anlamlı gelişme gösterirken kombine grubun ve EMD grubunun modifiye Widman flep uygulanan gruba göre daha başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Diğer yandan ölçülen parametreler açısından kombine grupla EMD grubu arasında farklılık gözlenmemiş olup benzer sonuçlar ifade edilmiştir. Elde edilen bulgular EMD ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonu uygulaması ile ilgili net bir sonuca varılamayacağını ve konunun araştırmaya açık olduğunu göstermektedir.

4. AMAÇ

Literatürleri incelediğimizde EMD'in 3, 3+2+1, 3+2 duvarlı defektlerde SCD azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumu açısından oldukça başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu görmekteyiz (25, 54, 59, 83, 84, 86, 87, 88, 129, 142, 145, 151, 154, 169, 171, 173, 174, 177, 186, 187, 201, 207, 210, 211, 212, 213, 214). Ancak EMD'nin jel formuna sahip olması, geniş kemik içi defektlerde flep çökmesini engelleyememesine ve dolayısı ile periodontal rejenerasyon için istenilen alanın ve pıhtının stabilizasyonun sağlanamamasına neden olmaktadır (35, 129, 158, 162, 205). Bu nedenlerle EMD'in çeşitli greft materyalleriyle kombine edilmesi gündeme gelmiş ve bahsi geçen dezavantajların ortadan kaldırılması ve rejenerasyon potansiyelinin arttırılması hedeflenmiştir (17, 35, 106, 158, 162, 167, 175, 205, 215). Bizim çalışmamızda bu amaçla rejenerasyon potansiyeli zayıf 1 ve 2 duvarlı, geniş kemik içi defektlerde mine matriks proteinlerinin SKKG ile kombine kullanımının klinik ve radyografik olarak etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız kapsamına alınan hastalar Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne periodontal şikayetleri nedeniyle başvuran kronik periodontitisli hastalar arasından seçildi (26). Çalışmada yer alacak bireylerin ve araştırma bölgesinin seçiminde aşağıdaki kriterler 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. Sosyo-ekonomik olarak uygun olmaları,
4. Araştırma bölgesindeki dişlerde protetik restorasyon bulunmaması,
5. Araştırma bölgesinde radyografik olarak tespit edilen vertikal kemik defektlerinin bulunması,
6. Araştırma bölgesinde başlangıç tedavisini takiben, ≥ 6 mm SCD bulunması,
7. Seçilen dişin fasiyel yüzünde en az 2 mm keratinize dişeti bulunması,
8. Araştırma bölgesinde cerrahi olarak açıldığında 45° eğime ve ≥ 4 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğe sahip 1, 2, 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin bulunması (66).

5.2. Başlangıç Tedavisi

Araştırma kapsamına alınan hastalara tedavi işlemlerinden önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri hakkında bilgi verildi. Bu kapsamda ağız hijyeni eğitimi, yapılacak olan tedaviler ve periodontal cerrahi

işlemler sırasında kullanılacak materyaller hakkında detaylı bilgiler verildi ve onayları alındı. Hastalara önce modeller üzerinde sonra kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretilti (146).

Tüm hastalara başlangıç tedavisi kapsamında diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri uygulandı (98). Bu işlemler ultrasonik cihazlarla¹ ve Gracey küretlerle² gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça, lastik kon ve temizleme patları ile dişler cilalandı. Aynı dönem içerisinde hastalara daha önce öğretilen mikrobiyal dental plağı uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi, gerektiği durumlarda ağız hijyen eğitimi tekrarlanarak düzeltmeler yapıldı.

Defekt bölgelerinde erken temas noktalarının var olup olmadığı sentrik oklüzyonda ve alt çenenin lateral ve protruziv hareketleri esnasında belirlendi ve travmaya neden olacak erken temas noktaları ortadan kaldırıldı. Çalışma bölgesinde çürük dişler mevcutsa, tedavileri gerçekleştirildi. Başlangıç tedavisinin sağlanmasından en az 2 ay sonra, hastaların genel klinik kriter uygunlukları yeniden değerlendirildi. Bu süreç içerisinde ağız hijyenini sağlayabilen ve *re-call* çağrılarına uyum gösterebilecek hastalar çalışma kapsamına alındı.

5.3. Araştırma Planı

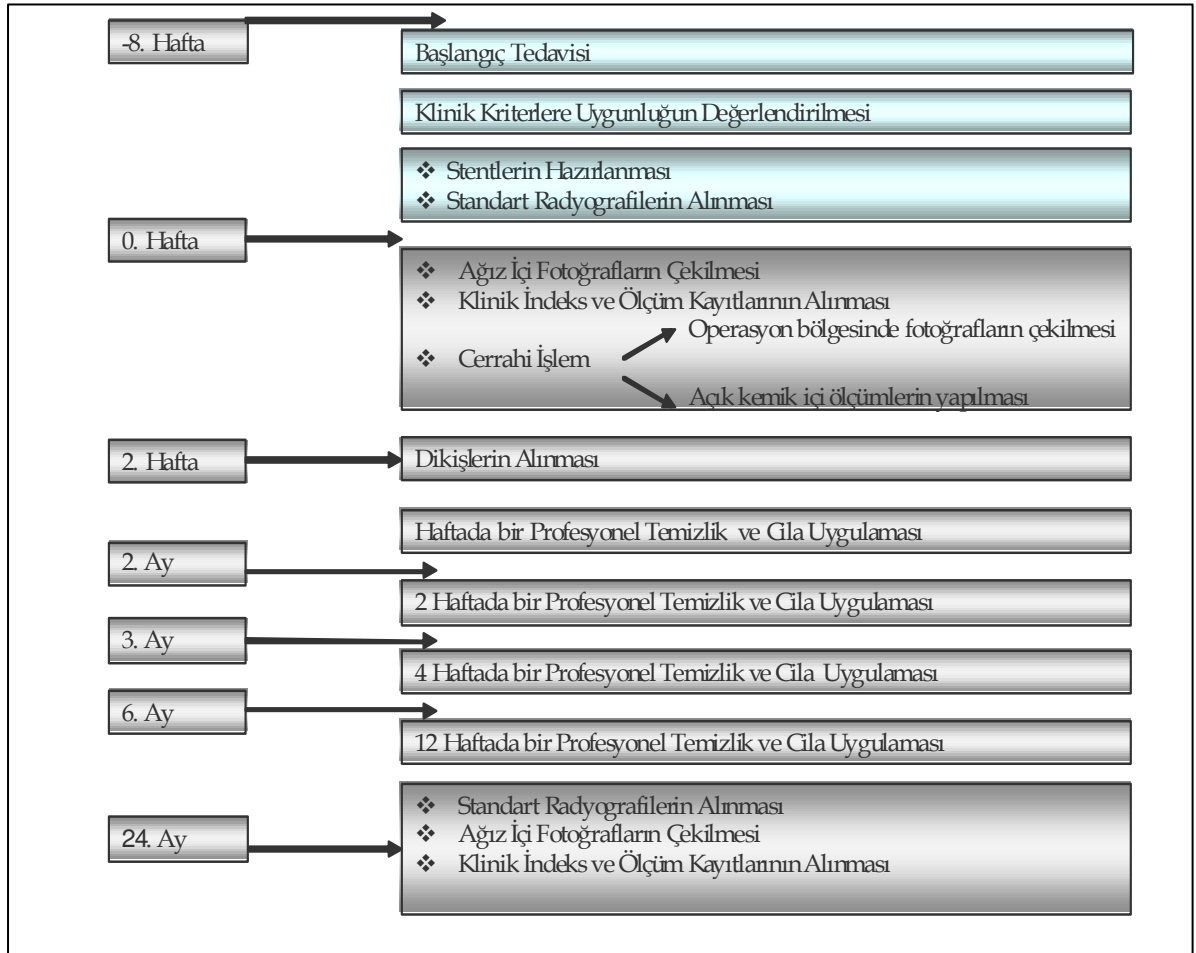
Araştırma planına göre başlangıç tedavilerinden sonra klinik kriterlere uygunlukları değerlendirilen hastaların stentleri hazırlandı. Hastaların operasyondan önce radyografileri, ağız içi fotoğrafları alındı ve klinik ölçümleri yapıldı. Alınan radyografilerde ≥ 4 mm kemik içi defekt derinliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyon sırasında hem fotoğraf çekimleri hem de kemik içi ölçümleri gerçekleştirildi. 24 aylık takip süresince belirli

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

aralıklarla profesyonel temizlik ve cila işlemleri yapıldı. 24. ayda standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümler tekrarlandı. Araştırma planı Şekil 5.1’de gösterilmektedir.

Şekil 5.1. Araştırma Planı



5.4. Araştırmada Kullanılan İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilememesi için, ölçümler belirli bir sıra ile yapıldı ve bu sıraya göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 24 ay sonra kaydedildi (Şekil 5.2.,5.3.,5.4.). Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve uç çapı 0.4 mm çapında 15 mm’lik periodontal sonda³

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

kullanıldı. Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla hastalardan alınan alginat ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerine hazırlanan akrilik oklüzal stentler sabit rehber noktası olarak kullanıldı. Oklüzal stentlerin tedavi edilecek dişi ve bu dişe komşu olan mezial ve distaldeki en az bir dişi kapsamasına dikkat edildi. Oklüzal stentlerin yüzeylerinde periodontal sondanın oturacağı oluklar açıldı ve ölçümlerin her seferinde aynı noktalardan aynı eğimle yapılması sağlandı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. **Plak İndeksi (PI) (Silness-Löe, 1964):** Dişler pamuk tamponlarla izole edilerek, hava ile kurutulduktan sonra, dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi. Dişin mezial, distal, bukkal orta nokta ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzünde 0-3 arasında indeks değerleri verildi (185).
2. **Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ) (Mühlemann-Son, 1971):** Dişetlerinin klinik durumu, her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal papil bölgesi ve orta noktalarından 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 dikkatle travma yaratmayacak şekilde hareket ettirildi. Sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi (131).
3. **Dişeti Kenarı Konum Değişikliği (DKKD):** Dişeti kenarının konumu, cep ölçümleri ve rölatif ataşman seviyesi ölçümlerinin yapılacağı noktalarda, dişlerin hem bukkal hem de oral tarafında mezial-distal köşe açılarından ve orta noktalardan olmak üzere 6 noktada akrilik stent üzerindeki oluklar yardımıyla, dişeti kenarı ile stent kenarı arasındaki mesafe periodontal sonda ile ölçüldü ve kayıt formuna aktarıldı (Şekil 5.5).
4. **Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD):** SCD, akrilik oklüzal stentler

rehberliğinde, periodontal sondanın cep içersine yerleştirilip cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle belirlendi (Şekil 5.5.). Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı ve kayıt formuna aktarıldı.

5. **Rölatif Ataşman Seviyesi (RAS):** Oklüzal stentler üzerinde cep ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stentin apikal kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe kaydedildi. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı ve kayıt formuna aktarıldı (Şekil 5.5.).
6. **Rölatif Kemik Seviyesi (RKS) (*Sounding*):** Cerrahi işlemde hemen önce lokal anestezi altında, cep derinliği ve ataşman seviyesi ölçümlerinin yapıldığı noktalardan, stent rehberliğindeki periodontal sonda alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar ilerletildi ve stent kenarı ile alveol kemiği arasındaki mesafe ölçüldü ve kayıt formuna aktarıldı (Şekil 5.5.).

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

Hasta Adı:
Grup:
Yaş:

Tarih:
Ölçüm Dönemi:
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
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Dişeti kenarı konum değişikliği (stente göre)

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

Periodontal cep derinliği (stente göre)

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

Şekil 5.2. 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

Rölatif kemik seviyesi (stente göre)

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

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

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

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

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

Şekil 5.3. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.

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

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

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

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

Defekt Duvar Sayısı:

1 Duvarlı

☐

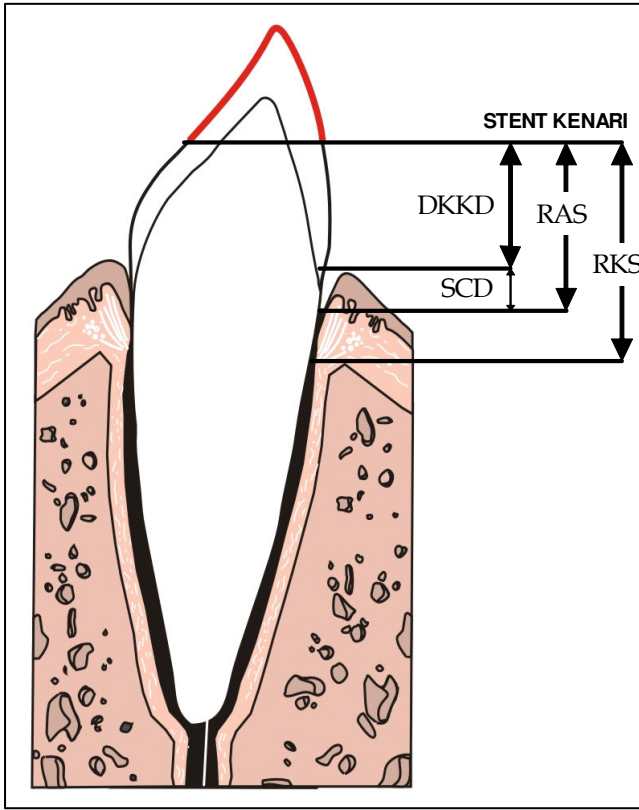
2 Duvarlı

☐

1 - 2 Duvarlı

☐

Şekil 5.4. Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler.



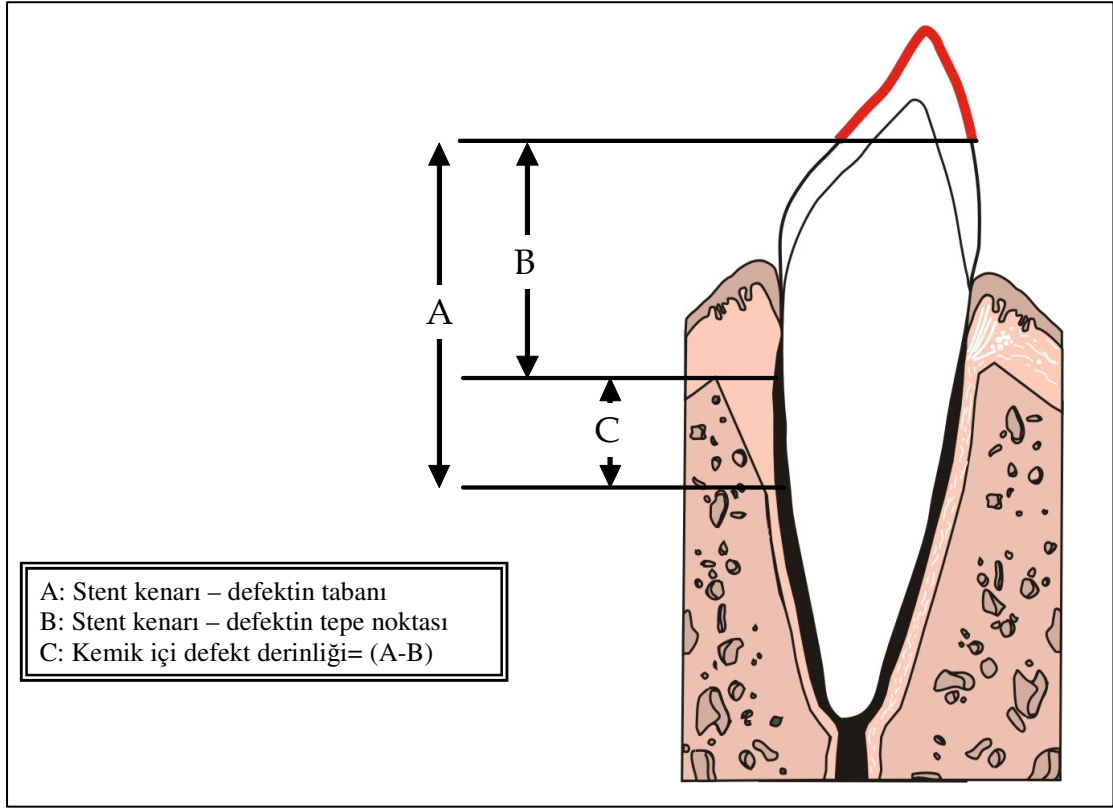
Şekil 5.5. Araştırmada kullanılan ölçümler.

DKKD: Dışeti Kenarı Konum Değişikliği
RAS : Rölatif Ataşman Seviyesi
RKS : Rölatif Kemik Seviyesi
SCD : Sondalanabilir Cep Derinliği

5.5. Operasyon Sırasında Yapılan Değerlendirmeler

Operasyon sırasında, hasta seçim kriterlerine uygun 45° eğime ve ≥ 4 mm (alveol kret tepesi ve defekt tabanı arası) derinliğe sahip 1, 2, 1-2 duvarlı kemik içi defektler araştırma kapsamına alındı. Bu aşamada;

1. Stent apikal kenarı - defektin tabanı = A
2. Stent apikal kenarı- defektin tepe noktası = B
3. Kemik içi defekt derinliği = A-B ölçümleri yapıldı (Şekil 5.6.) ve kayıt formuna aktarıldı.



Şekil 5.6. Araştırmada kullanılan kemik içi ölçümler.

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

Çalışmamız kapsamına alınan hastalardan cerrahi işlem öncesi ve cerrahi işleminden 24 ay sonra aynı açıyla radyografiler çekildi.

Milimetrik ölçümlerin yapılabilmesi amacıyla periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık *grid*'ler⁴ kullanıldı. Araştırma kapsamındaki tüm defektlerde aynı ışınlama süresi ve aynı cins film⁵ kullanıldı. Radyografik değerlendirmede mine-sement sınırı ile alveol kemiği arasındaki mesafe milimetrik kareler sayılarak yapıldı. Her bir *grid*'li radyografi çifti, birbirinden bağımsız olarak 2 ayrı klinisyen tarafından incelendi ve ortalama değerler, esas değer olarak kabul edildi (33, 45, 159).

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

⁵ Kodak Ultra Speed, Readymatic, X-Omet

5.7. Test Materyali

Çalışmamızda kullanılan biyomateryaller, embriyonik domuz mine dokusundan elde edilmiş hidrofobik mine matriks proteinlerini (amelogeninler) içeren bir jel (Emdogain®⁶) (Resim 5.1.) ve bir inorganik SKKG materyalidir (Bio-Oss®⁷) (Resim 5.2.). Çalışma kapsamına alınan bölgelerde, uygulama yapılacak kök yüzeyine smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla üreticinin önerdiği karboksimetil selüloz içerisinde %24 lük EDTA içeren jel (Prefgel™⁸) (Resim 5.3.) uygulanmaktadır. Biyomateryalin 4-8°C de saklanması gereklidir. Normal oda sıcaklığında kalma süresi en fazla 72 saattir. Kemik grefti ise oda sıcaklığında saklanabilmektedir.

5.8. Operasyon Yöntemi

Operasyon bölgesine vestibül ve palatinalde lokal infiltratif anestezi uygulandı. Cerrahi işlemlere rejeneratif prensiplere uygun olarak dişetini koruyan sulkular ensizyonlarla başlandı. Vestibül ve palatinalde vertikal kemik içi defekte sahip bölgenin distalinden başlanarak, serbest dişeti kenarını takip eden sulkular ensizyonlar yapıldı. Ensizyonlar, distalde ve meziyalde birer diş uzatılarak çalışma ve görüş kolaylığı sağlandı. İnterproksimalde ise papil koruyucu ensizyon yapıldı. Operasyon sırasında dikey rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Mukoperiostal flebin kaldırılmasını takiben kök yüzeylerindeki ve kemik defektlerindeki tüm granülasyon dokuları temizlendi. Kök yüzeyleri küretlerle düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra, smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla Prefgel™, 2 dk süre ile uygulandı, operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Kemik içi defekt

⁶ Emdogain®, Straumann, Switzerland

⁷ Bio-Oss®, Geistlich Biomaterials GmbH, Deutschland

⁸ Prefgel™, Straumann, Switzerland

iyice kurutulularak EMD, bölgenin tükrük ve/veya kanla kontaminasyonu engellenerek kök yüzeylerine uygulandı ve steril bir gode içerisinde karıştırılan EMD ve greft materyali defekt içerisine yerleştirildi. Bu işlemi takiben EMD tekrar defekt bölgesi üzerinde uygulandıktan sonra yara kenarları dikişlerle⁹ primer olarak kapatıldı.

5.9. Enfeksiyon Kontrolü

Tedavi edilen hastalara operasyon sonrası, Amoksisilin+Klavulanat¹⁰ günde iki kere 1000 mg olmak üzere bir hafta süreyle ve %0.2'lik klorheksidin diglukonat¹¹ içeren ağız gargarası günde 2 kez olmak üzere 4 hafta süre ile verildi.

5.10. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Hastalardan cerrahi sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların, operasyon sonrasında müdahale edilen bölge dışındaki alanlarda ağız bakımı işlemlerine devam etmeleri önerildi. Öte yandan hastalar operasyon bölgesinde en az 4 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları için uyarıldı. Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bu süre içerisinde hastalardan, operasyon bölgesindeki dişlerin sadece yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. Operasyonun 4. haftasında hastalara, cerrahi işlem yapılmış bölgede de arayüz temizliği yapabilecekleri belirtildi. Diş yüzeyi temizliği ve cila işlemi 8. haftanın sonuna dek haftada bir aynı biçimde tekrarlandı. Bundan sonra 3. aya kadar 15 günde bir, 6. aya kadar 4 haftada, deney takip süresi sonuna kadar da 12 haftada bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği uygulandı (3).

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

¹⁰ Augmentin BID, GlaxoSmithKline İlaçları A.Ş.

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

5.11. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamına alınan hastalarda operasyon öncesi ve 24. ayda kaydedilen plak birikimi, dişeti kanaması, cep derinliğindeki azalma, ataşman kazancı, dişeti çekilmesi ve kemik kazancı değerleri istatistiksel olarak incelendi. Çalışma sonuçları değerlendirilirken, yararlanılan tüm parametreler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı.

PI, 4 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 4 nokta değerleri; vestibülde, mezial, orta ve distal, oral tarafta orta noktadan yapılan ölçümlerin, ara yüz değerleri ise; vestibül mezial ve distal noktalardan (2 nokta) yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

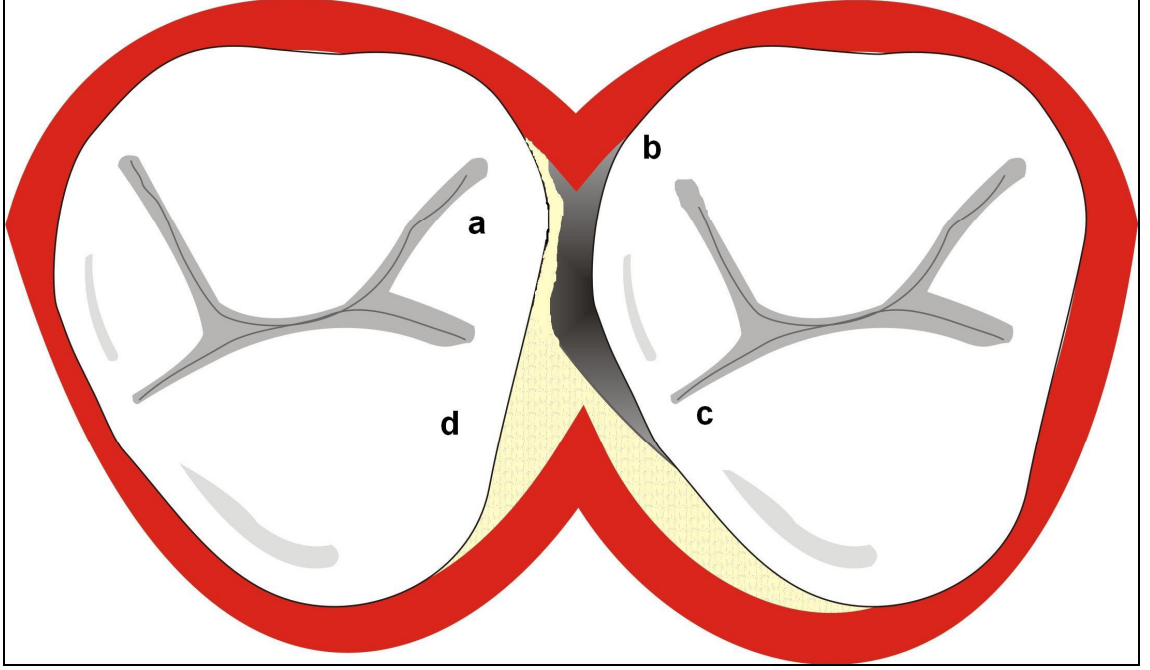
DOKİ, 6 nokta ve ara yüz ölçümleri olarak değerlendirildi. 6 nokta değerleri; vestibül ve oral mezial köşe açısı, orta nokta ve distal köşe açısından yapılan ölçümlerin, ara yüz değerleri ise; vestibül ve oral mezial ve distal köşe açısı noktalarından yapılan ölçümlerin (4 nokta) ortalaması alınarak hesaplandı.

DKKD, ara yüz ve defektin en derin noktası (DEDN) ölçümleri olarak değerlendirildi. Ara yüz değerleri; defekte ait vestibül ve oral interproksimal noktalardan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. DEDN değeri ise defektin bulunduğu interproksimal yüzeydeki en derin vestibül veya oral ölçüm olarak belirlendi (Şekil 5.7.).

SCD, RAS ve RKS ise, DKKD'ne benzer şekilde ara yüz ve DEDN ölçümleri olarak değerlendirildi. (Şekil 5.7.).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda birden fazla defekte sahip olanların, defekt ölçümlerinin ortalama değerleri alınıp, her bir hasta için tek bir değer dikkate alındı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 5.7. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları ($\text{Arayüz} = (b+c)/2$, $\text{DEDN} = b$ veya c)



Resim 5.1. Çalışmada kullanılan EMD Jel



Resim 5.2. EMD ile kombine edilen Bio-Oss



Resim 5.3. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu amacıyla uygulanan Prefgel™

6. BULGULAR

Araştırmamıza dahil edilen 5 kadın ve 5 erkek, yaş ortalamaları 46.2 ± 10.4 olan 10 Kronik Periodontitisli hastadaki 15 kemik içi defektin lokalizasyonları ve morfolojilerine göre dağılımı Tablo 6.1’de görülmektedir. Başlangıç tedavisinden sonra yapılan klinik ölçümlerde araştırma kriterleri dahilinde olan ve operasyon sırasında yapılan tespitlerle de 45° eğime ve ≥ 4 mm derinliğe sahip olduğu tespit edilen 15 geniş kemik içi defektler değerlendirme kapsamına alındı. Çalışmada 6 hastada 1 adet, 3 hastada 2 adet, 1 hastada ise 3 adet kemik içi defekt bulunmaktadır. Araştırmaya ait bir hasta örneği Resim 6.1a-n’de görülmektedir.

Tablo 6.1. Kemik içi defektin lokalizasyonları ve morfolojilerine göre dağılımı.

	Kemik Duvar Sayısı			Defekt Lokalizasyonu		
	1 Duvarlı	2 Duvarlı	1-2 Duvarlı	Kesici/Kanin	Küçük Azı	Azı
EMD+SKKG	3	4	8	6	5	4
Defekt Sayısı	1	2	3			
Hasta Sayısı	6	3	1			

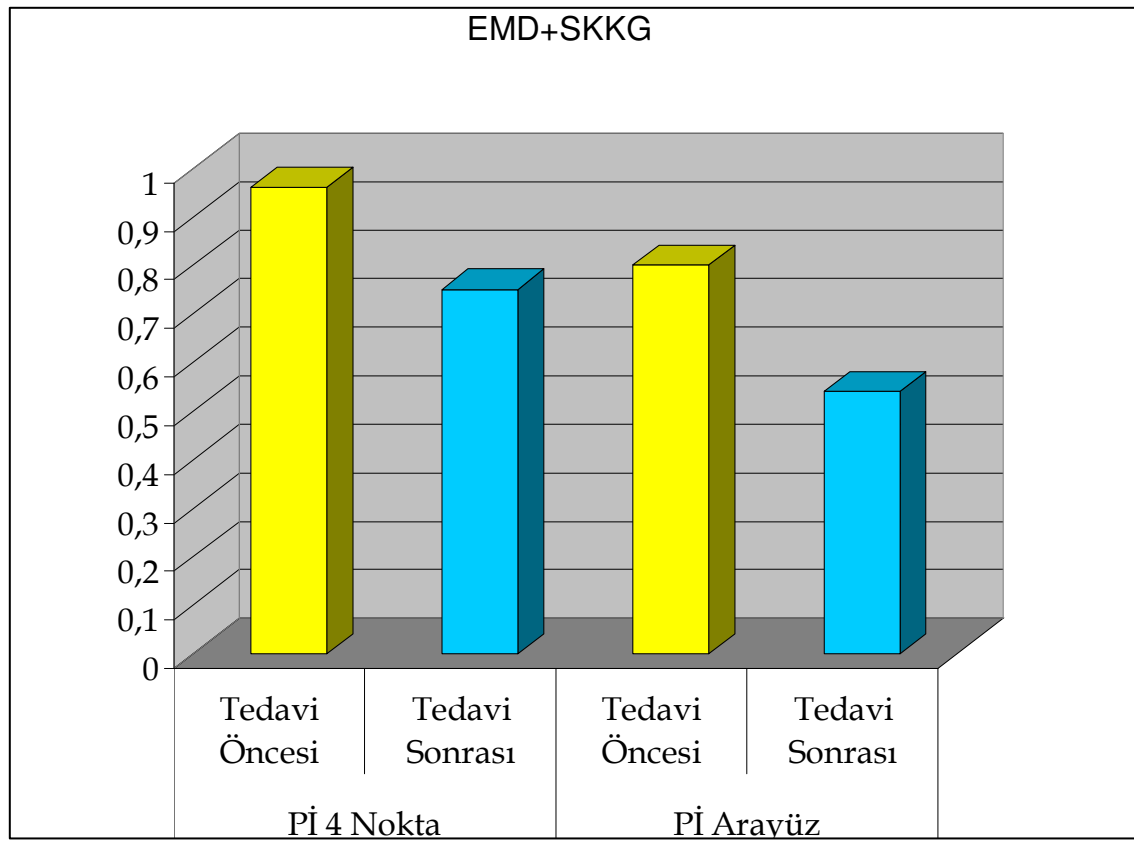
6.1. Pİ

Çalışmaya ait tedavi öncesi ve sonrası Pİ’ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.2’de görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası Pİ değerleri karşılaştırıldığında tüm ağız ve arayüzlerden elde edilen değerlerde sırasıyla çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.0001$) ve ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bir azalma saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası Pİ değerine ait fark ortalaması Tablo 6.9’da görülmektedir.

Araştırmadaki Pİ değişimi Grafik 6.1’de görülmektedir.

Tablo 6.2. Tedavi öncesi ve sonrası Pİ ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması (** $p<0.0001$, ** $p<0.01$).

		EMD+SKKG
Pİ 4 Nokta	Tedavi Öncesi	0.96±0.26
	Tedavi Sonrası	0.75±0.19
	P	0.0001**
Pİ Arayüz	Tedavi Öncesi	0.80±0.28
	Tedavi Sonrası	0.54±0.26
	P	0.006**



Grafik 6.1. Tedavi öncesi ve sonrası Pİ değişimi.

6.2. DOKİ

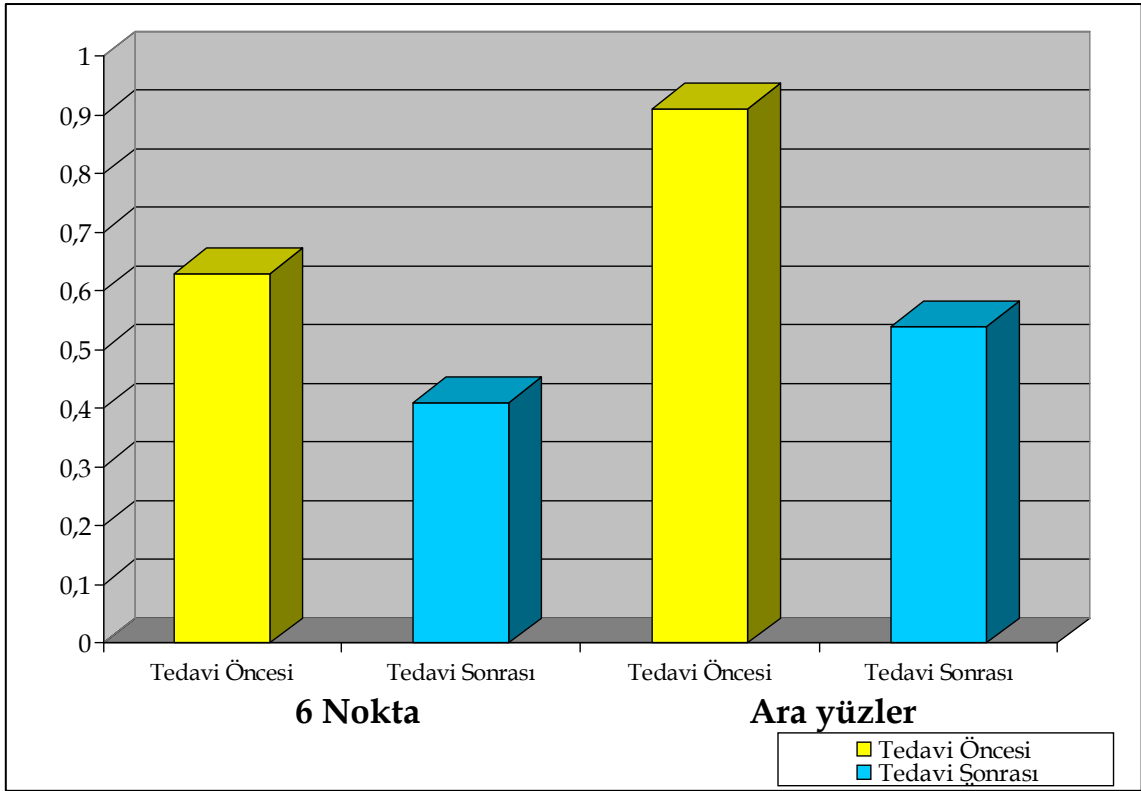
Araştırmamıza ait tedavi öncesi ve sonrası DOKİ'ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.3'de görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değerleri karşılaştırıldığında tüm ağız ve arayüzlerden elde edilen değerlerde sırasıyla ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) ve anlamlı düzeyde ($p<0.05$) bir azalma bulundu.

Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değerine ait fark ortalaması Tablo 6.9'da görülmektedir.

Araştırmadaki DOKİ değişimi Grafik 6.2'de görülmektedir.

Tablo 6.3. Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması (** $P<0.01$, * $P<0.05$).

		EMD+SKKG
DOKİ 6 Nokta	Tedavi Öncesi	0.63 ± 0.17
	Tedavi Sonrası	0.41 ± 0.10
	P	0.005**
DOKİ Arayüz	Tedavi Öncesi	0.91 ± 0.47
	Tedavi Sonrası	0.54 ± 0.29
	P	0.05*



Grafik 6.2. Tedavi öncesi ve sonrası DOKİ değişimi.

6.3. DKKD

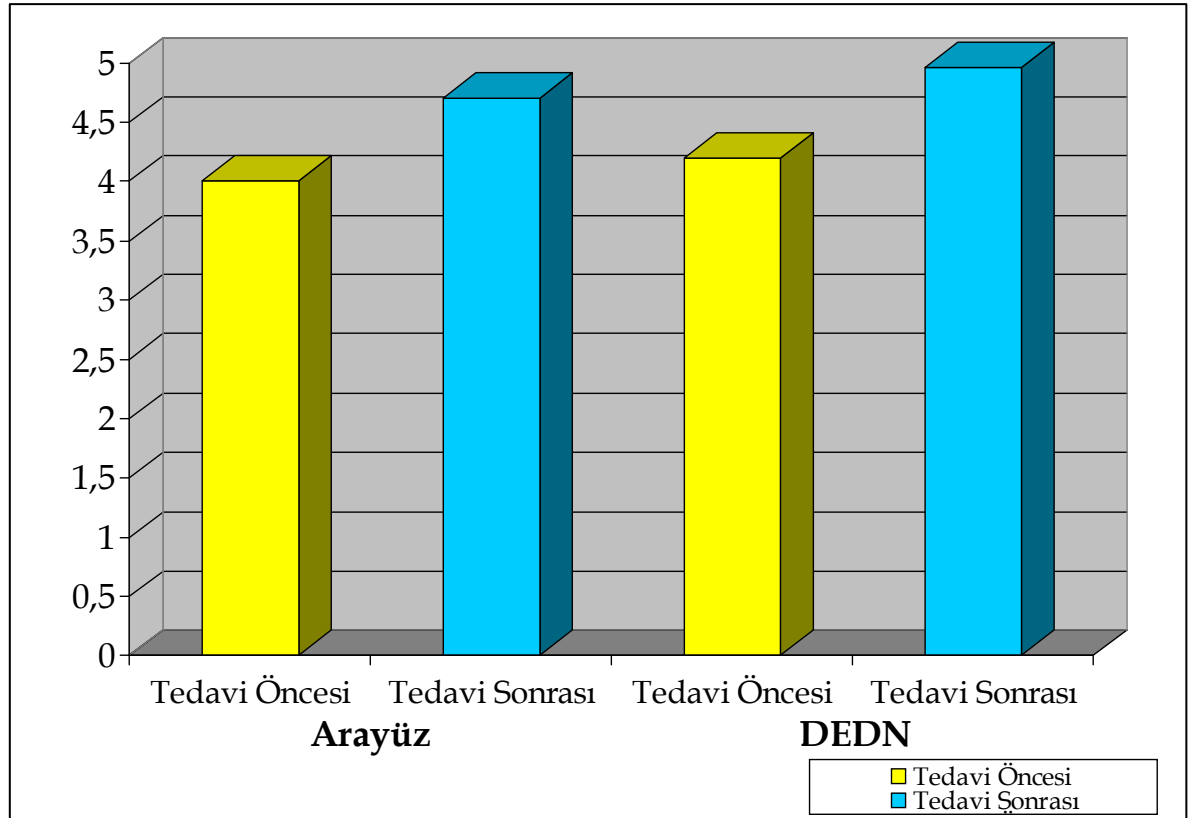
Araştırmamıza ait tedavi öncesi ve sonrası DKKD'ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.4'de görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrasında dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü bir değişim görüldü ve değerlendirilen tüm yüzeylerde bu fark anlamlı olarak saptandı ($p < 0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası DKKD değerine ait fark ortalaması Tablo 6.9'da görülmektedir.

Çalışmadaki DKKD değişimi Grafik 6.3'de görülmektedir.

Tablo 6.4. Tedavi öncesi ve sonrası DKKD ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması(* P<0.05).

		EMD+SKKG
DKKD Arayüz	Tedavi Öncesi	4.0 ± 1.83
	Tedavi Sonrası	4.7 ± 1.70
	P	0.044*
DKKD DEDN	Tedavi Öncesi	4.15 ± 2.35
	Tedavi Sonrası	4.96 ± 1.94
	P	0.034*



Grafik 6.3. Tedavi öncesi ve sonrası DKKD değişimi.

6.4. SCD

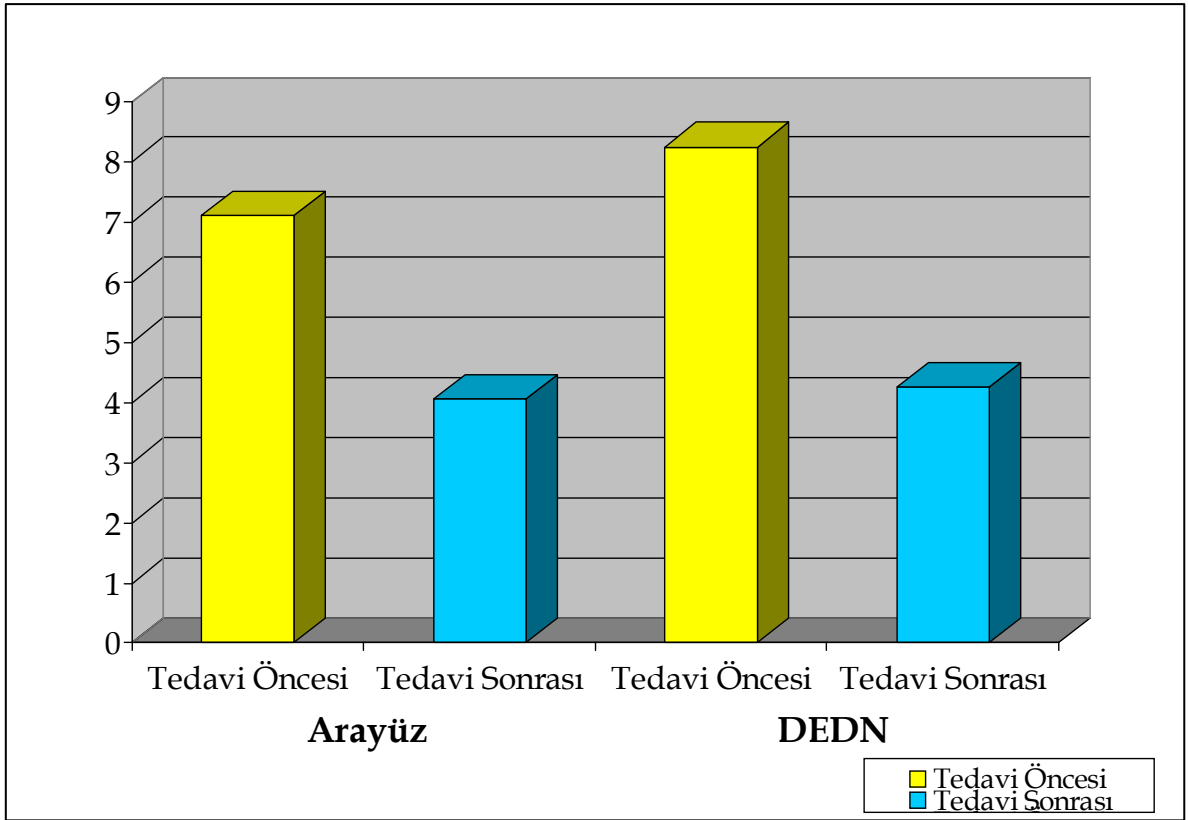
Çalışmaya ait tedavi öncesi ve sonrası SCD'ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.5'de görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası SCD değerleri karşılaştırıldığında değerlendirilen tüm yüzeylerde ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) bir azalma bulundu.

Tedavi öncesi ve sonrası SCD değerine ait fark ortalaması Tablo 6.9'da görülmektedir.

Çalışmamızdaki SCD değişimi Grafik 6.4'de görülmektedir.

Tablo 6.5. Tedavi öncesi ve sonrası SCD ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması (** $P<0.01$).

		EMD+SKKG
SCD Arayüz	Tedavi Öncesi	7.1 ± 1.36
	Tedavi Sonrası	4.05 ± 0.75
	P	0.005**
SCD DEDN	Tedavi Öncesi	8.25 ± 1.47
	Tedavi Sonrası	4.25 ± 0.79
	P	0.005**



Grafik 6.4. Tedavi öncesi ve sonrası SCD değişimi.

6.5. RAS

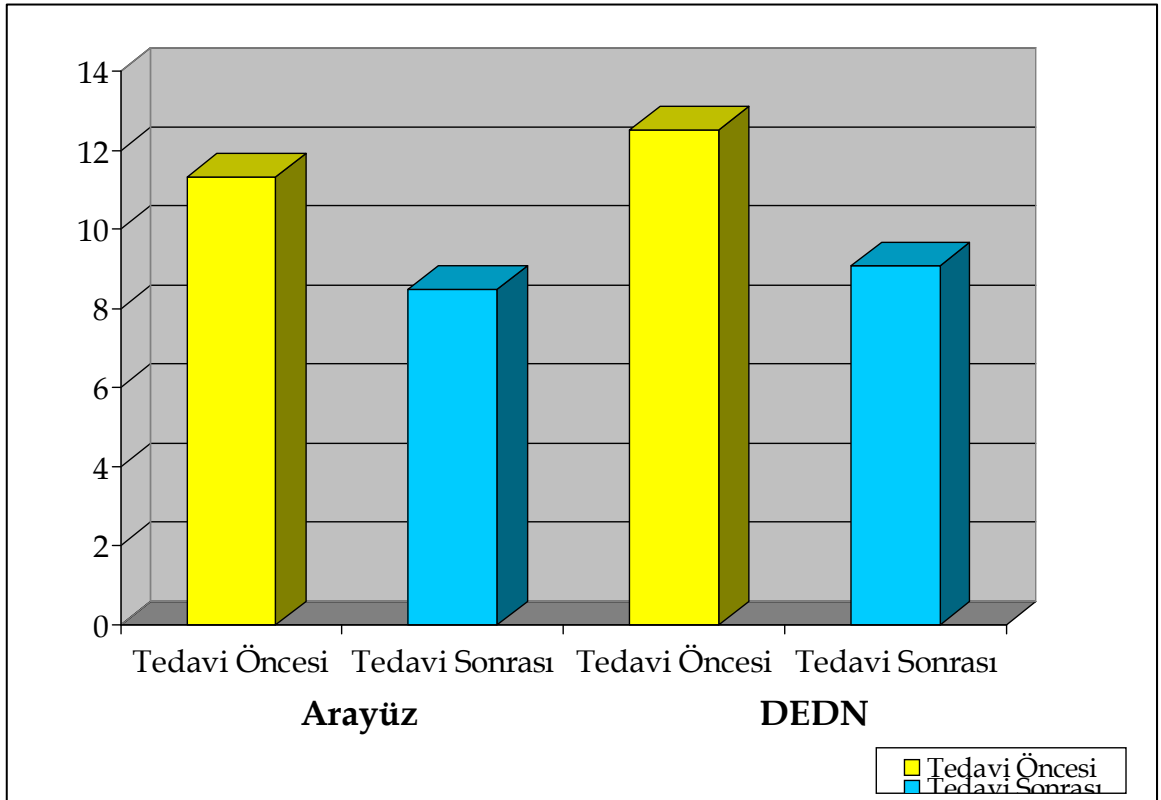
Araştırmaya ait tedavi öncesi ve sonrası RAS'ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.6'da verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası RAS değerleri karşılaştırıldığında arayüzde ve DEDN'nda yapılan değerlendirmede ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bir azalma saptandı.

Tedavi öncesi ve sonrası RAS değeri fark ortalaması Tablo 6.9'da görülmektedir. Arayüz ve DEDN'nda yapılan değerlendirmede, EMD+SKKG'ni kombine ettiğimiz çalışmamızda anlamlı bir ataşman kazancı tespit edildi.

Çalışmamızdaki RAS değişimi Grafik 6.5'de görülmektedir.

Tablo 6.6. Tedavi öncesi ve sonrası RAS ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması (**P<0.01).

		EMD+SKKG
RAS Arayüz	Tedavi Öncesi	11.31 ± 2.39
	Tedavi Sonrası	8.71 ± 1.63
	P	0.008**
RAS DEDN	Tedavi Öncesi	12.50 ± 2.45
	Tedavi Sonrası	9.02 ± 1.86
	P	0.005**



Grafik 6.5. Tedavi öncesi ve sonrası RAS değişimi.

6.6. RKS

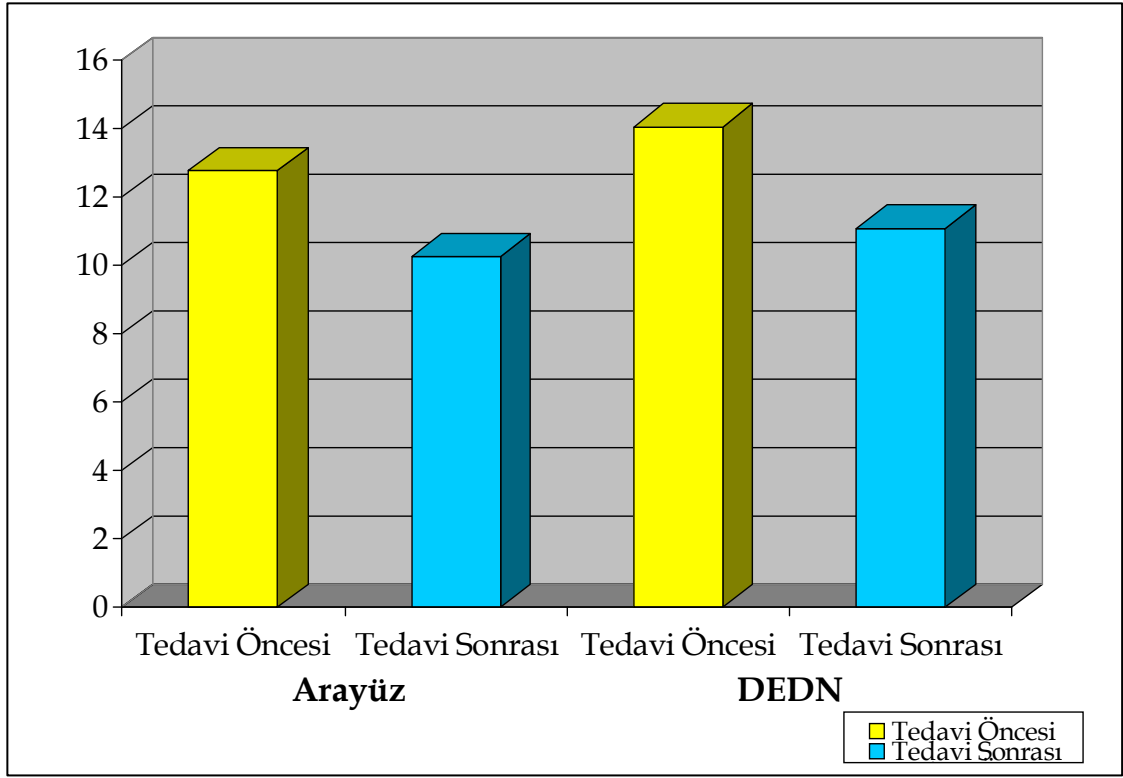
Araştırmaya ait tedavi öncesi ve sonrası RKS'ne ait ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması Tablo 6.7'de görülmektedir. Arayüz ve DEDN'da yapılan değerlendirmede ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) bir fark tespit edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası RKS değeri fark ortalaması Tablo 6.9'da görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası RKS değerleri karşılaştırıldığında arayüz ve DEDN'ndan yapılan değerlendirmede, çalışmamızda anlamlı bir kemik kazancı saptandı.

Çalışmamızdaki RKS değişimi Grafik 6.6'da görülmektedir.

Tablo 6.7. Tedavi öncesi ve sonrası RKS ortalama ve standart sapma değerleri ve grup içi karşılaştırması (** $P<0.01$).

		EMD+SKKG
RKS Arayüz	Tedavi Öncesi	12.78 ± 1.87
	Tedavi Sonrası	10.26 ± 1.78
	P	0.005**
RKS DEDN	Tedavi Öncesi	14.05 ± 1.99
	Tedavi Sonrası	11.08 ± 1.65
	P	0.005**



Grafik 6.6. Tedavi öncesi ve sonrası RKS değişimi.

6.7. Rad KS

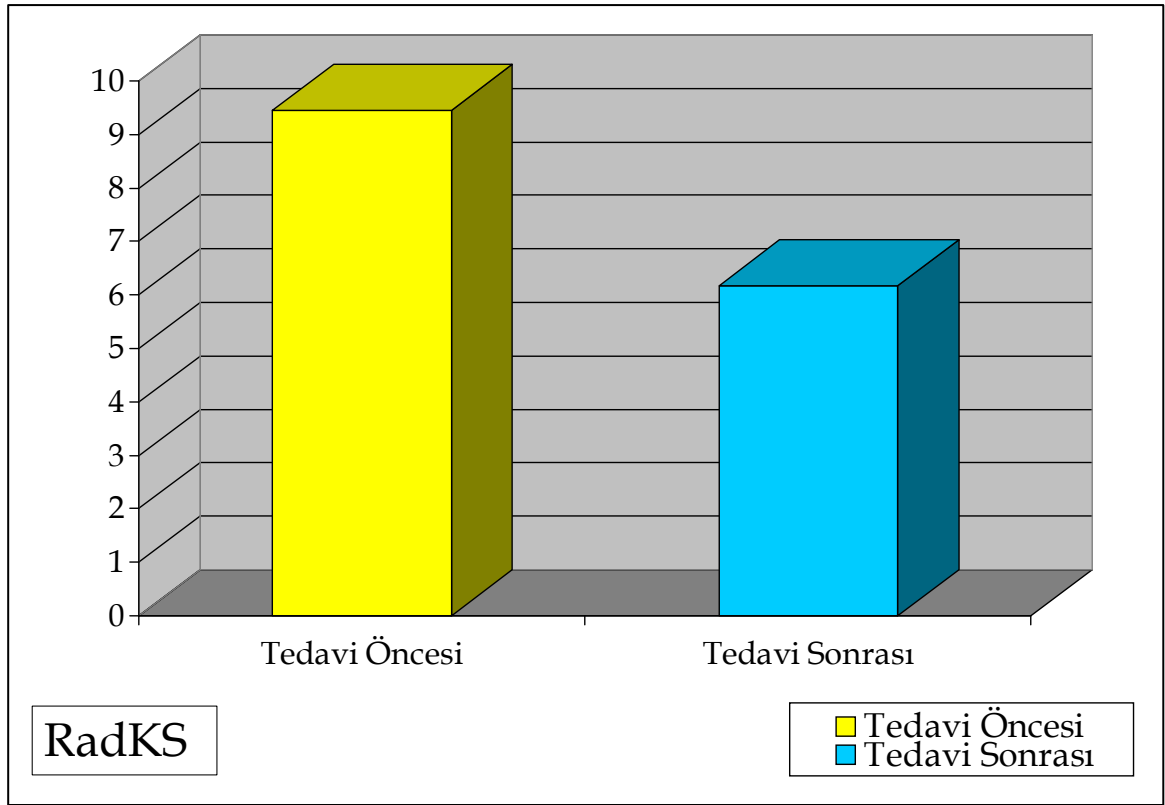
Radyografik ölçümlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırmaları Tablo 6.8’de verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası RadKS değeri karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bir fark saptandı.

Tedavi öncesi ve sonrası RadKS değeri fark ortalaması Tablo 6.9’da verilmiştir.

Çalışmamızdaki Rad KS değişimi Grafik 6.7’de görülmektedir.

Tablo 6.8. Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi karşılaştırması (**P<0.01).

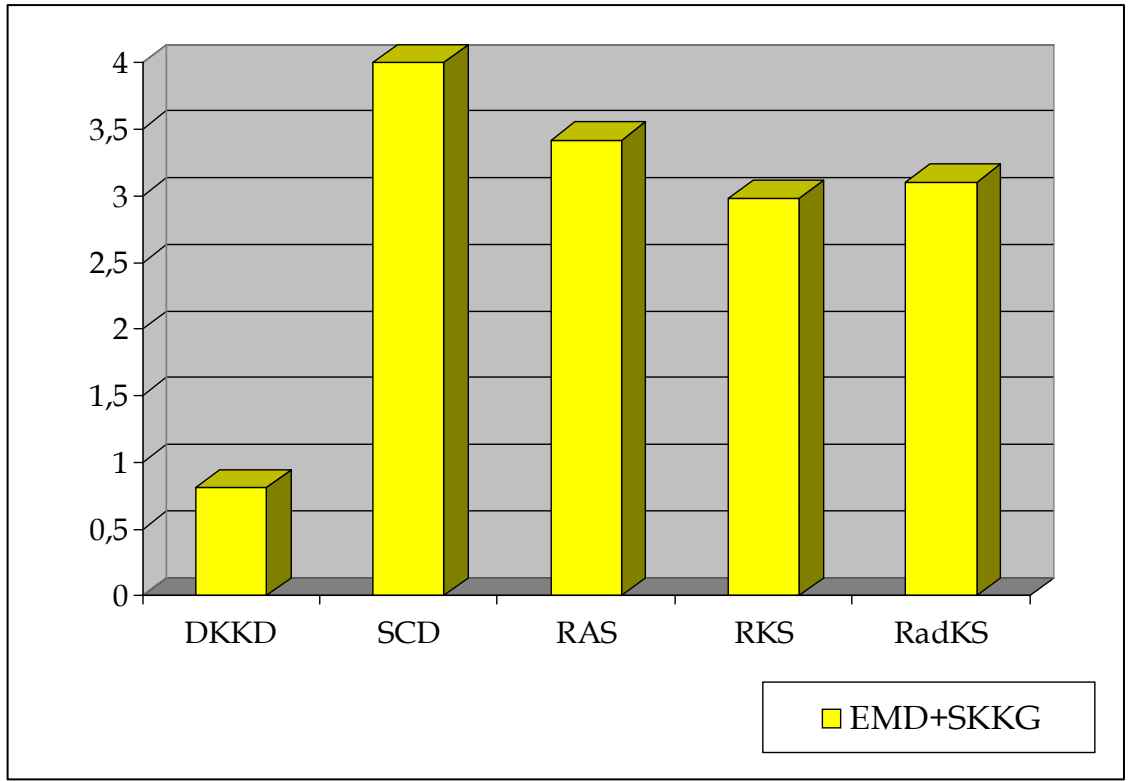
		EMD+SKKG
Rad KS	Tedavi Öncesi	9.45 ± 2.21
	Tedavi Sonrası	6.18 ± 1.92
	P	0.005**



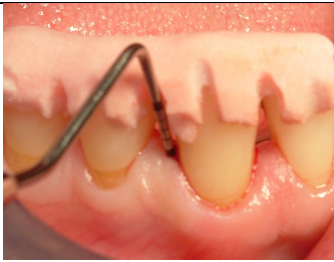
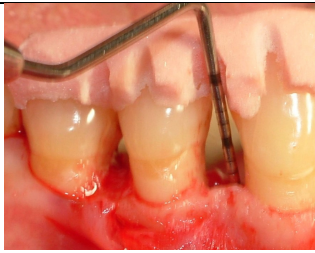
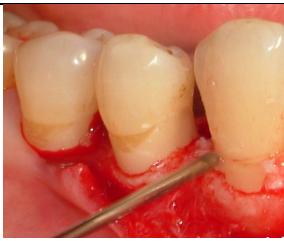
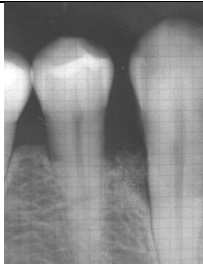
Grafik 6.7. Tedavi öncesi ve sonrası Rad KS değişimi.

Tablo 6.9. Tedavi öncesi ve sonrası klinik indeks ve ölçüm değerlerine ait fark ortalamaları.

		EMD+SKKG
Pİ	4 Nokta	0.21 ± 0.20
	Arayüz	0.26 ± 0.15
DOKİ	6 Nokta	0.23 ± 0.16
	Arayüz	0.37 ± 0.55
DKKD	Arayüz	0.70 ± 1.26
	DEDN	0.81 ± 0.85
SCD	Arayüz	3.05 ± 0.93
	DEDN	4.0 ± 1.06
RAS	Arayüz	2.6 ± 1.55
	DEDN	3.42 ± 1.37
RKS	Arayüz	2.51 ± 0.78
	DEDN	2.98 ± 0.85
Rad KS		3.28 ± 1.08



Grafik 6.7. Tedavi öncesi ve sonrası DKKD, SCD, RAS, RKS için DEDN değerleri ve Rad KS fark ortalamaları.

		
Resim 6.1a	Resim 6.1b	Resim 6.1c
		
Resim 6.1d	Resim 6.1e	Resim 6.1f
		
Resim 6.1g	Resim 6.1h	Resim 6.1i
		
Resim 6.1j	Resim 6.1k	Resim 6.1l
		
Resim 6.1m	Resim 6.1n	

- Resim 6.1a:** Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü
- Resim 6.1b:** Operasyon öncesi radyografik görüntü
- Resim 6.1c:** Operasyon öncesi yapılan SCD ve RAS ölçümleri
- Resim 6.1d:** Oluk içi ensizyon
- Resim 6.1e:** Operasyon esnasında ölçülen defektin dikey komponenti
- Resim 6.1f:** Prefgel uygulaması
- Resim 6.1g:** Prefgel'in serumla uzaklaştırılması
- Resim 6.1h:** EMD ve SKKG kombinasyonu uygulaması
- Resim 6.1i:** Dikiş
- Resim 6.1j:** Operasyon sonrası 2. hafta klinik görüntü
- Resim 6.1k:** Operasyon sonrası 2. hafta dikiş alındıktan sonraki klinik görüntü
- Resim 6.1l:** Operasyon sonrası 24. ay sonundaki klinik görüntü
- Resim 6.1m:** Operasyon sonrası 24. ay sonunda yapılan SCD ve RAS ölçümleri
- Resim 6.1n:** Operasyon sonrası 24. ay sonunda radyografik görüntü

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal tedavi, hastalığa neden olan mikrobiyal dental plağın ortadan kaldırılmasını, patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınmasını ve periodonsiyumun sağlıklı halindeki fonksiyon ve morfolojik özellikleriyle rejenerasyonunu amaçlar (7, 61, 64, 116). Doku mühendisliği alanında yaşanan gelişmeler ile birlikte periodontoloji biliminde de paralel gelişmeler yaşanmış, kaybedilmiş periodontal dokuların kazanılması amacıyla çeşitli materyal ve yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen materyallerden biri de kök gelişimi sırasında gerçekleşen olayları taklit eden EMD olmuştur. EMD uygulamasının selektif hücre ataşmanı, hücre proliferasyonu ve göçünü başlatarak, ideal rejenerasyonu sağladığı fikri hakimdir (79, 80, 90, 122). Materyalin sağladığı ataşman kazancı, yeni sement, periodontal ligament ve kemik oluşumu rejeneratif periodontal tedavide yeni yaklaşımların önünü açmıştır. Bu amaçla yapılmış çalışmaları geçmişten bugüne kadar incelediğimizde EMD'in kemik içi defektlerin tedavisinde klinik olarak etkili bir yöntem olduğu görülmektedir (25, 54, 59, 83, 84, 86, 87, 88, 129, 142, 145, 151, 154, 169, 171, 173, 174, 177, 186, 187, 201, 207, 211, 212, 213, 214).

Literatürde, EMD uygulaması ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen araştırmacılar bu rejeneratif tekniğin geniş kemik içi defektlerde uygulanması sırasında yumuşak dokunun desteklenmesinde problem çıkabileceğini ifade etmişlerdir (158, 162, 205). Bu nedenle boşlukların korunması ve materyalin stabilizasyonun sağlanabilmesi için çeşitli greft materyalleriyle kombinasyonu gündeme gelmiş, kombine uygulamalarla, bahsi geçen olumsuzlukların giderilmesi ve kombine edilen maddelerle birlikte gösterecekleri sinerjistik etkilerden yararlanılması düşünülmüştür (158, 162, 205). Graft materyalleri flebin çökmesini engelleyerek periodontal rejenerasyon için gerekli olan boşluğun korunmasını ve stabilizasyonu sağlayacaktır (21, 208). Bu nedenle araştırmacılar EMD'i SKKG, biyoaktif cam esaslı greft

materyalleri, DDKKG, DKKG, β trikalsiyum fosfat ve otojen kemik greftleri ile kombine etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, EMD SKKG materyali ile kombine edilerek, rejenerasyon potansiyeli zayıf 1 ve 2 duvarlı, geniş kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılmış, klinik ve radyografik verilerle etkinliği değerlendirilmiştir.

Rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastalara ait özellikler araştırma sonuçlarına etki eden önemli faktörler arasında yer alır. Periodontal araştırmalarda, hastalık tipinden ve özelliklerinden doğan farklılıkların ve sistemik problemlerin tedavi sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (29, 31, 73). Doku cevabını ve enfeksiyon riskini arttıran hastalıkların rejenerasyonun sonuçlarını etkileyeceği düşünülmektedir (103). Bu nedenle olası risklerin ortadan kaldırılması amacıyla araştırmamıza, klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis tanısı konmuş sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Sigaranın periodontal hastalıklardaki ataşman ve kemik kaybının artışında bir risk faktörü olduğu ve periodontal tedavilere karşı doku cevabını azalttığı, yara iyileşmesini, dolayısıyla rejeneratif işlemlerin klinik sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir (1, 157, 200). Bazı araştırmacılar, sigara kullanımıyla EMD ve EMD kombinasyonları sonrası ataşman kazancının doğrudan bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (133, 144). Ancak herşeye rağmen sigaranın zararlı etkilerinin tedaviyi olumsuz etkileyebileceği görüşü yaygındır (93). Çalışmalarda sigara içen gruplarda da anlamlı klinik iyileşme görülmekle birlikte, içmeyenlerde bu oran daha fazladır (86, 200). Heden ve ark. (86) defekt derinliği ≥ 3 mm olan 72 kemik içi defekti tek başına EMD kullanarak tedavi etmişlerdir. SCD azalması ve ataşman kazancı sigara içen grupta sırasıyla, 4.1 mm ve 3.8 mm; içmeyen grupta ise, 5.0 mm ve 4.1 mm olarak bildirmiş ve sigaranın rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediğini ifade etmişlerdir. Yapılmış EMD çalışmalarının çoğu, hasta

popölasyonlarında %11 ile %66 arasında aktif sigara içicilerini kapsamaktadır (93). Rejeneratif periodontal tedavinin etkinliğini değerdendiren çalışmalarda maksimum gőnlők sigara tőketim miktarı 10 adet olarak ifade edilmiştir (200). Bizim alışmamızda, bu kritere uygun olarak sigara içen hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Toplam 10 adet hastamızın 4 tanesi sigara içicisiydi.

Periodontal rejenerasyon çalışmalarında araştırmanın sonuçları őrzerinde önemli etkisi olan bir diğerd faktör defekt tipidir. Yapılan çalışmalarda defektin derinliğı, genişliğı ve duvar sayısı gibi çeşitli morfolojik özelliklerin sonuçları etkileyen faktörler olduğı bildirilmiştir. Defekti çevreleyen duvar sayısı fazla olduğunda rejenerasyon için gerekli olan hőrresel kaynağın artmasına bağlı olarak 1 duvarlı defektlere göre; dar ve derin defektlerde ise geniş ve sığ defektlere göre daha fazla kemik dolumu sağlandığı bildirilmiştir (7, 37, 38, 48, 49, 69, 81, 107, 123, 182, 208). YDR tekniğı ile yapılan çalışmalarda istenilen sonuca ulaşılmasının bu tekniğe daha uygun olan 2-3 ve 3 duvarlı defekt tipleriyle sınırlı kaldığı bildirilmiştir (49). EMD ile yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, artan defekt derinliğıyle, klinik başarının olumlu etkilendiğı grőlmőřtőrdő (19, 151, 201). Bu konu őrzerinde alışan Ponterio ve ark. (151) da, EMD uyguladıkları bölgelerde, defekt derinliğı arttığka, ataşman kazancının da arttığını belirlemişlerdir. Tonetti ve ark. (201), kemik duvar sayısının EMD'in klinik ve radyografik sonuçlarını anlamlı derecede etkilediğini söylerken, Heden (86) ile Parodi ve ark. (144), klinik sondalama lőmleri ve radyografik defekt dolumu açısından 1 ve 2 duvarlı defektler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde Brathall ve ark. (19), defekt derinliğıyle yeni kemik oluşumu arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan defektin morfolojik özelliklerinin ataşman kazancını etkilemediğini ileri sőrren çalışmalarda yayınlanmıştır (84, 216). Bu bilgilerin ışığında EMD'in gerçek rejenerasyon potansiyelinin tespiti için rejenerasyon kapasitesinin daha az olduğı ifade edilen 45° eğime sahip en az 4 mm kemik içi derinliğı olan geniş 1

ve 2 duvarlı defektler çalışmamıza dahil edildi. Dişlerin farklı morfolojik yapı ve lokalizasyonlarından doğacak retantif bölgelerin ve ulaşma güçlüklerinin tedavi sonuçlarını etkilememesi için kesici, küçük azı ve azı dişlerinin gruplar arasında homojen olarak dağılmasına dikkat edildi (127).

Uygulanan tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde üzerinde durulan bir diğer faktör de zamandır. Oluşan yumuşak doku ve sert doku parametrelerinin ölçülebilmesi için gerekli olan süre beklenmelidir (16, 61). Bu amaçla çalışmalar yapılmış, operasyon sonrası 6-12 ay içinde yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik oluşumu yönünden rejenerasyonun anlamlı seviyelere geldiği bildirilmiştir (18, 128, 141). Bilindiği gibi, histolojik olarak ölçülebilir seviyede kemik oluşumu ilk 6 ay içerisinde gelişmekte ve devam edebilmektedir (41, 44). EMD ile yapılmış klinik ve histolojik çalışmalar, tedavi sonrası ilk boyutsal değişikliklerin 6 ila 12. aylarda belirgin hale geldiğini ifade etmişlerdir (84, 86, 87, 88, 177). Bizim çalışmamızda da yapılmış olan bu araştırmalar dikkate alınarak ölçümler tedaviden sonra 24. ayda gerçekleştirilmiştir.

EMD'in uzun dönem stabilizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla 8 yıla kadar devam eden takiplerin olduğu araştırmalar yapılmıştır (178). EMD'in 3 yıllık sonuçlarını yayınlayan Zetterström ve ark. (214), kemik kazancının 8. ay sonunda 1.2 mm iken 3. yıl sonunda 2.5 mm olduğunu belirtmişlerdir. Heijl ve ark. (87) , 8. ay sonunda 2.1 mm, 16. ay sonunda 2.3 mm, 3. yıl sonunda ise 2.2 mm ataşman kazancı belirtmişlerdir. Sculean ve ark. (172) 5 yıla kadar yaptıkları takipleri neticesinde 1. yıl sonunda 3.4 mm olarak ölçülen ataşman kazancının, 4. yıl sonunda 3.8 mm olarak belirlendiğini bildirmişlerdir. Yine Sculean ve ark. (173), 1 ve 5 yıllık klinik ataşman kazancını değerlendirdikleri çalışmalarında, sırasıyla EMD grubunda ortalama 3.4 mm ve 2.9 mm, EMD ile YDR grubunda ortalama 3.0 mm ve 2.6 mm ve klasik flep operasyonu grubunda ortalama 1.6 mm ve 1.3 mm kazanç saptanmıştır. 1 yıllık sonuçlar değerlendirildiğinde SCD'de azalma ve klinik ataşman kazancı açısından tek

farkın EMD ve klasik flep operasyonu uygulanan gruplar arasında olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların tüm gruplar için 5. yıl sonunda da idame edilebildiğini bildirmişlerdir. Heden ve ark. (85) ise yaptıkları çalışmayla 1. yıl sonunda elde ettikleri ataşman kazancını ve radyografik kemik seviyelerini sırasıyla 4.9 mm ve 2.9 mm olarak bildirirken, 5. yılın sonunda ise ataşman kazancını ve radyografik kemik seviyelerini sırasıyla 5.3 mm ve 3.3 mm olarak ifade etmişlerdir. EMD'in uzun dönem stabilizasyonunu değerlendiren en güncel çalışma Sculean ve ark. (178) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada 1 yıl sonunda EMD ve YDR gruplarında sırasıyla 3.2 mm ve 3.0 mm ataşman kazancı elde edilmiştir. Bu değerler 8. yıl sonunda sırasıyla 2.8 mm ve 2.9 mm olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun da uzun dönem stabilizasyonunu koruduğu ifade edilmiştir. Sonuç olarak ilgili literatür değerlendirildiğinde, EMD ile yapılan çalışmalarda klinik ve radyografik başarının uzun dönemde stabil kaldığı görülmektedir.

Periodontal tedavinin ayrılmaz bir parçası olan ve rejeneratif periodontal tedavi öncesi hastanın operasyona hazırlanması sürecinde uygulanan başlangıç periodontal tedavisi safhasında ve operasyon sırasında diş ve kök yüzeylerine mekanik temizlik işlemi gerçekleştirilir (108). Bu mekanik işlemler sırasında, bir miktar sement dentin yüzeyinden ayrılmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalarda, dentin ve sement yüzeyi üzerine, yeni sement birikimi olduğu ifade edilmiştir (174, 212). Çalışmada başlangıç tedavisinde yapılan mekanik temizliğe ilave olarak cerrahi işlem sırasında operasyon bölgesindeki dişlere kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemi yapılmıştır. Mekanik tedavinin yanında kök yüzeyi biyomodifikasyonu, *smear* tabakasının uzaklaştırılması ve EMD'in organik artıklardan arındırılmış bir yüzeye uygulanması üretici firma tarafından tavsiye edilen bir işlemdir. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu rejenerasyon sırasında hücre yapışması ve fibril ataşmanını arttıran bir uygulamadır. Bu işlem ile kollajen fibrillerin açığa çıkarılarak (11, 12, 150) periodonsiyumdaki diğer fibrillerle birleşmenin sağlanması, yüzeyin bakteri ve

endotoksinlerinden arınması ve rejeneratif hücrelerin kök yüzeyine yapışmasını engelleyen birikintilerin kaldırılması şeklinde etki ettiği düşünülmektedir. Bununla beraber iyileşmenin erken safhasında kök yüzeyinde oluşacak fibrin-pıhtı yapışmasına uygun ortam sağlanacağını (11, 12, 150), fibroblastların yara yerine migrasyonu ve yapışmasının kolaylaşacağı bildirilmektedir (11, 12). Bu amaçlara ulaşmak için araştırmacılar kök yüzeyine orto-fosforik asit (19, 87, 177, 212), sitrik asit (pH=1) (59, 83) ve EDTA (%24) (84, 86, 106, 144, 151) uygulamış, tüm maddeler ile başarılı klinik sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu maddelerden biri olan EDTA da kök yüzeyi üzerindeki etkileri açısından denenmiş, kullanımının periodonsiyumun canlılığına ve morfolojisine zarar vermeden kollajen fibrillerine etki ettiği bildirilmiştir (11, 12). Kök yüzeyi modifikasyonunun bağ dokusu hücrelerinin ataşmanını ve yüzey boyunca göçünü arttırdığı belirlenmiştir (90). Ancak insanlarda yapılan kontrollü klinik ve histolojik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, kimyasal ajan kullanılarak yapılan kök yüzeyi modifikasyonunun rejenerasyona beklenildiği kadar katkı sağlamadığı belirtilmektedir (22, 61). Sculean ve ark. (168) bu konu hakkında yaptıkları son çalışmalarında EDTA kullanımının EMD ile yapılan peridontal tedavilerde SCD azalması ve ataşman kazancı açısından EDTA kullanılmayan tedavi grubuna bir üstünlük sağlamadığı, anlamlı bir fark oluşturmadığını ifade etmişlerdir. Parashis ve ark. (143) ise çalışmalarında bir grup hastaya EMD+EDTA uygularken diğer gruba sadece EMD uygulamışlardır. SCD azalması, ataşman kazancı, dişeti çekilmesi ve radyografik parametreler açısından 1 yıl sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında, kök yüzeyinin kimyasal yollar ile modifikasyonunun EMD tedavisindeki yeri ve klinik başarının sağlanmasındaki etkisi araştırmaya açık bir konu haline gelmektedir. Bizim çalışmamızda üretici firma önerileri doğrultusunda kök yüzeyine 2 dakika süreyle %24'lük EDTA içeren Prefgel™ uygulanmış ve kök yüzey biyomodifikasyonu yapılmıştır.

EMD klinikte yaygın kullanıma girmeden önce antijenik özelliklerinin anlaşılabilmesi için çeşitli araştırmalara tabi tutulmuştur (20, 83, 147, 194, 214). EMD domuz embriyosundan elde edilmesi nedeniyle, *ksenogreft* olarak kabul edilmektedir, ancak mine matriks türevleri birçok memeli türünde benzer olduğundan antijenik herhangi bir reaksiyon oluşturmamaktadır (20, 164). EMD'in immun cevaba olan etkisi *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla araştırılmıştır. Temel deri testlerindeki etkisinin negatif olduğu rapor edilmiştir. IgG, IgE, IgA ve IgM antikor seviyeleri değerlendirilmiş, ancak antikor cevaplarında cerrahi öncesi ve sonrası bir fark bulunmamıştır (214). *In vitro* çalışmalarda EMD kullanımıyla immunglobulin üretimi saptanmamış, fakat periferik kan lenfositlerinden olan T ve B lenfositlerin aktivasyonunda az da olsa artış tespit edilmiştir. Bu artışın önemli olup olmadığı henüz bilinmemektedir (147). EMD çalışmalarında herhangi allerjik bir reaksiyon rapor edilmediği gibi abse, enfeksiyon gibi ciddi postoperatif reaksiyonlara neden olmadığı belirtilmiştir (214). EMD tedavisi sonucunda bu yan etkiler oluşmadığı gibi birçok araştırmacı yara iyileşmesinin hızla geliştiğini ifade etmişlerdir (129, 154, 212). EMD'nin taşıyıcı solüsyonu olan PGA'nın periodontal patojenler üzerindeki antimikrobiyal etkisinin de tedavi sonucu elde edilen olumlu özelliklere katkısı olabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (83, 194). Bizim çalışmamızda literatürdeki bu bilgilerle örtüşmektedir. EMD tedavisi sonrasında herhangi bir allerjik reaksiyonla karşılaşılmamıştır.

Periodontal tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri de mikrobiyal dental plak kontrolüdür. Literatür incelendiğinde plak kontrolünün istenen düzeyde olmamasının ve hastaların idame programına uyum sağlamamalarının cerrahi işlem sonrasında ataşman ve kemik kaybına neden olduğu, öte yandan yoğun bir ağız hijyeni programına dahil edilen hastalarda başarılı sonuçların elde edildiği gözlenmektedir (39, 42, 51, 57, 101, 102, 114, 136, 148). Pİ düşük olan bireylerde periodontal rejeneratif tedavi sonrasında daha olumlu klinik neticeler elde edildiği bilinen bir gerçektir (38, 39). Cerrahi

yaklaşımlar öncesinde ağız ortamındaki tüm periodontal patojenlerin kontrol altına alınması ve bu durumun iyi bir plak kontrolü ile korunarak operasyon sonrasında iyileşme üzerindeki olası olumsuzlukların engellenmesi gerekmektedir (7, 77, 105). Bu nedenle araştırma grubumuza dahil edilecek olan hastalara, başlangıç tedavisi öncesinde ve tüm tedavi süreci boyunca ağız hijyeni eğitimi verildi. Tüm hastalar çalışma süresince mikrobiyal dental plağın iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemesini önlemek üzere düzenli aralıklarla ağız hijyeni kontrolünden geçirildi. Böylece ağız bakımı yetersizliğinden ortaya çıkabilecek klinik farklılıkların, tedavi etkinliği üzerine olan etkileri en düşük seviyeye indirilmeye çalışıldı. Periodontal rejenerasyona yönelik yapılan araştırmalarda mikrobiyal dental plağın iyileşmeyi etkilememesi için belirli periyotlarla kontroller düzenlenmektedir (39, 84, 86, 87, 171). Çalışmamızda operasyon sonrası ilk 4 hafta, EMD uygulaması prosedürlerine bağlı olarak, operasyon bölgesinde arayüz temizliği araçları kullanılmamıştır. Bu zaman zarfında hastalara günde 2 kez %0.2'lik klorheksidin diglukonat gargara reçete edilmiş ve haftada bir profesyonel diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Bu şekilde mikrobiyal dental plağın iyileşme üzerindeki olumsuz etkisi giderilmeye çalışılmıştır. Haftada bir kontrol seansları, ilk 8 haftadan sonraki ayda 15 günde bir, 6. ay sonunda kadar 4 haftada bir ve çalışmanın sonuna kadar da 12 haftada bir kez olacak şekilde düzenlenerek, bu seanslarda profesyonel temizlik uygulamaları ve ağız hijyeni motivasyonları tekrarlanmıştır. Mikrobiyal dental plak miktarının ve ağız hijyeni seviyesinin tespiti için Pİ kullanılmıştır. Araştırmada tüm ağız, dört nokta değerlerinde çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), arayüz değerlerinde de ileri derecede anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.01$). Bu bulgular, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların araştırma süresince istenilen ağız hijyeni seviyesini sağlayabildiklerini ve böylelikle mikrobiyal dental plak oluşumuna bağlı olumsuzlukların tedavinin sonuçlarını etkilemesinin önüne geçildiğini göstermektedir.

Periodontal tedaviler plak, diştaşı gibi lokal iritanların ortamdan uzaklaştırılması ve cep derinliklerinin azalması ile ağız hijyen işlemlerinin etkin hale gelmesine bağlı olarak iltihabın ortadan kalkmasını sağlar. Diřeti iltihabının klinik belirtilerinden olan kanama aynı zamanda iltihabın şiddetinin belirlenmesinde de önemli bir kriterdir. Çalışmamızda dişeti iltihabının klinik durumu DOKİ ile değerlendirilmiştir. DOKİ ile oluk iç yüzeyindeki iltihabı gösteren kanama durumu, dişetinın görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler de kaydedilir. Kanama baė dokusundaki iltihabı yansıtan bir belirtidir (71, 82). Operasyonlardan 24 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, 6 noktadan tüm ağızda yapılan ölçümlerde ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), arayüzlerden yapılan ölçümlerde ise anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$). Literatürde DOKİ'nin değerlendirildiği araştırmalara baktığımızda da benzer sonuçların saptanmış olduğunu görmekteyiz (31, 75, 87, 104, 151, 171, 177, 186, 201, 205, 212). Elde etmiş olduğumuz bulgular bize tedavinin ve takip programının dişeti iltihabını ortadan kaldırdığını göstermektedir. Ayrıca, operasyon sonrası ilk iki haftalık süre içinde, EMD uygulanan dişetlerinde şekil, kıvam ve renk açısından fark edilebilir derecede hızlı bir iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgumuz EMD kullanan diğer klinisyenler tarafından da ifade edilmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu durumun, EMD'nin taşıyıcı solusyonu olan PGA'nın antimikrobiyal etkisine bağlı olduğu dūřünölmektedir (129, 154, 212).

Uygulanan tedavi yöntemlerinin başarısının değerlendirilmesindeki en önemli faktör iyileşmenin tespitidir (132). Tedavinin başarısını ölçmek için yapılan değerlendirmeler yumuşak ve sert doku parametreleri olmak üzere iki grup altında toplanır. Yumuşak doku parametreleri, iltihabi durumun tespiti, periodontal sondalama ve ataşman seviyesinin tespitini içerirken, sert doku parametreleri kemik seviyesinin tespitine yönelik işlemleri içerir. Tedavinin başarısı SCD'deki azalma, dişeti iltihabının ortadan kalkması, ataşman kazancı ve yeni kemik oluşumundaki olumlu değişimlerle ispat edilebilir (7, 37, 38, 55). Ancak bu değişimlerin tespit edilebilmesi için yeterli bir süre geçmesi

gerekmektedir. Bahsi geçen tüm bu inceleme yöntemleri rejeneratif periodontal tedavide, tek başlarına yeterli olmadıklarından dolayı gerçekçi bir analiz için tüm ölçümlerin beraber kullanılması gerekmektedir.

Periodontal sonda ile yaptığımız yumuşak ve sert doku ölçümlerinde, standart bir şekilde kayıt yapılabilmesi için güvenilirliği bir çok çalışmada belirlenmiş olan akrilik stentler rehber alınmıştır (34). Bu yöntem ile, cep içinde yapılan ölçümlerde, iltihap ve dişeti çekilmesinin ve sondanın uygulama açısının yarattığı istenmeyen sonuçlar minimize edilmeye çalışılmıştır (71). Bu çalışmada, her hastaya özel okluzal stentler hazırlanmış, yüzeyinde periodontal sondanın oturacağı kalınlıkta oluklar açılmış, ölçümlerin her defasında aynı noktalardan ve aynı sonda eğimi ile yapılması amaçlanmıştır.

Yumuşak doku ölçümlerinden biri olan DKKD, periodontal tedavi sonucu ortaya çıkan dişeti kenarının apikale doğru yer değiştirmesinin incelemesinde kullanılır. Başlangıç tedavisi sonrası dokudaki iltihabın ortadan kalkmasına veya cep eliminasyonunu amaçlayan rezektif cerrahi tekniklere bağlı olarak oluşan bir durumdur. Kök yüzeyinin açılarak kuron boyunun uzamasına neden olan bu durum (4, 27, 56, 57, 192), rejeneratif periodontal tedavilerde yara iyileşmesine etki ederek rejenerasyon kabiliyetini kısıtlamaktadır (38, 68, 69). Dişeti çekilme miktarının artması bir yandan rejeneratif kapasiteyi düşürürken, diğer yandan periodontal tedavinin amaçlarından biri olan SCD'de azalmayı sağlamaktadır. Zaten cep derinliğinin azaltılmasını amaçlayan klasik yaklaşımlarda da, yumuşak doku kesilip uzaklaştırılarak bu hedefe ulaşılmaktadır. Ancak SCD'nin azaltılması amacıyla yapılan bu uygulama sonucunda estetik ve hassasiyet problemleri ortaya çıkmaktadır. İşte tam bu noktada EMD, yumuşak dokuları koruması prensibiyle hem rejenerasyonu hemde SCD'de azalmayı sağlamasıyla çok önemli bir özelliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası DKKD bulgularımız incelendiğinde dişeti kenarı seviyesinde apikal yönlü değişim görülmektedir ve değerlendirilen tüm yüzeylerde bu fark anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 6.4.). EMD+SKKG kombinasyonu ile arayüz ve DEDN ölçümlerinde sırasıyla 0.70 mm ve 0.81 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir. Elde edilen bu değerler literatürle uyumludur. Velasquez Plata ve ark. (205) yaptıkları bir çalışmada tek başına EMD'in etkinliğini incelemiş ve 0.8 mm dişeti çekilmesi tespit etmişlerdir. Pontoriero ve ark. (151), EMD uygulamasını takip eden bir yılın sonunda 1.7 mm dişeti çekilmesi bildirmişlerdir. Froum ve ark. (59) ise EMD uygulamasından bir yıl sonraki ölçümlerinde 0.61 mm dişeti çekilmesi tespit etmişlerdir. Son olarak Sculean ve ark.'nın (178) 8 yıllık verilerini incelediğimizde, EMD grubunda 1 yıl sonunda 0.9 mm, 8. yılda ise 0.6 mm dişeti çekilmesi bildirirken, aynı değerler YDR grubunda sırasıyla 1.6 mm ve 0.8 mm olarak kaydedilmiştir. Bazı araştırmacılar EMD'in akıcı yapısı nedeniyle boşlukları koruyamamasının dişetinin apikal yönde yer değiştirmesine neden olacağını ifade ederken (205), bazı araştırmacılar ise EMD ile greft kombinasyonunun apikal yönlü değişimi engellediğini belirtmişlerdir (162, 205). Bu noktada greft materyalinin dışında mevcut defekti çevreleyen duvar sayısının da dişetinin apikal yönlü değişimine etki edebileceği unutulmamalıdır. Sculean ve ark. (170) EMD ve SKKG'ni kombine ettikleri çalışmalarında 1. yıl sonunda 0.8 mm dişeti çekilmesi bildirmişlerdir. Scheyer ve ark. (162) ve Velasquez Plata ve ark. (205) EMD ile SKKG'ni kombine ettikleri çalışmalarında dişeti çekilmesi miktarını ortalama 0.4 mm olarak bildirmişlerdir. Camargo ve ark. (23) EMD ile SKKG'ni kombine ettikleri çalışmalarında 1.16 mm, Trombelli ve ark. (203) ise EMD'in otojen kemik grefti ile kombinasyonu sonucu 0.4 mm dişeti meydana geldiğini saptamışlardır. Sculean ve ark. (167) EMD+biyoaktif cam kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada 1.0 mm dişeti çekilmesi bildirmişlerdir. Kuru ve ark. (104) tek başına EMD tedavisini EMD+biyoaktif cam tedavisi ile karşılaştırdıkları

alışmalarında tek başına EMD uygulanan grupta 0.97 mm, kombine grupta ise 0.56 mm dişeti çekilmesi miktarı tespit etmişler ve dişeti çekilme miktarının tek başına EMD tedavisi sonrası kombine gruba göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Boka ve ark. (13) hem tek başına EMD hem de EMD+trikalsiyum fosfat kombinasyonu uyguladıkları çalışmalarında her iki grup içinde 0.7 mm dişeti çekilmesi tespit etmişlerdir. Araştırmayı incelediğimizde her iki grup içinde aynı miktarda dişeti çekilmesi bildirilmiş olmasına rağmen, gruplar arasında başlangıç dişeti seviyelerinin farklı olduğu görölmektedir. İncelenen literatürler ışığında kombine gruplarda daha az dişeti çekilmesi tespit edildiği görölmektedir ve bu sonuç çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Kombine gruplarda dişeti çekilme miktarının daha az olması yukarıda da ifade edildiği gibi greft materyallerinin flep çöküntüsünü engellemesine ve kemik içi defektlerin duvar sayısına bağlanabilir (23, 106, 162, 175, 180, 205).

Periodontal hastalık sonucu, destek dokularda meydana gelen yıkıma bağlı olarak periodontal cep oluşmakta ve hastalığın ilerlemesiyle SCD'de de artış olmaktadır. Bu nedenle SCD, hastalığın teşhisinde, tedavi planlamasında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemli bir kriterdir. SCD verileri, dokuların periodontal tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesinde en çok kullanılan parametrelerden biridir. Tedavi neticesinde fizyolojik sınırlar dahilinde SCD'nin elde edilmesi hastanın etkin plak kontrolü sağlayabilmesini kolaylaştırması ve dolayısı ile sağlıklı dokunun uzun dönem stabilizasyonu açısından önemlidir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Çalışmamızda tedavi sonunda SCD'de arayüz ve DEDN ölçümlerinde, başlangıca göre ileri derecede anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı (Tablo 6.5.). Çalışmamızda cep derinliğine ait azalma miktarı arayüzlerde 3.05 mm, DEDN'nda ise 4.0 mm'dir.

Rejeneratif periodontal tedavinin klinik bulgularının değerlendirilmesinde, SCD ölçümleri ile ilgili veriler, ataşman kazancı ve dişeti çekilmesi ile birlikte bir bütün olarak incelendiğinde anlam ifade ederler (99, 100, 140, 155). Çünkü, SCD değişimleri ataşman kazancı ve dişeti çekilmesi miktarına bağlı olarak ortaya çıkar ve bu değerlere göre yorumlanması gereken bir ölçümdür (57). Elde edilen SCD farkı, ataşman kazancı miktarı ile meydana gelen dişeti çekilme miktarının toplamına eşdeğerdir. SCD değişimi miktarında ataşman kazancının katkısı, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmenin rejeneratif yönünü yansıtır (68, 161). Tedavi sonrası ataşman seviyesindeki değişim, genellikle klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir (57, 100). Klinik ataşman seviyesi, mine sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafeyi ifade etmektedir (28). Ancak, mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşük oranda bulunmuştur (34). Mine-sement sınırının çoğu zaman subgingival alandaki konumundan dolayı, yerinin kesin olarak belirlenmesi çoğu zaman güçleşir ve bazı dişlerin anatomisine bağlı olarak, özellikle arayüz ölçümlerinde sondun dikey olarak yerleştirilmesini kısıtlayabilir. Bu nedenlerle çalışmamızda, ataşman seviyesi ölçümlerinin okluzal stentler rehber alınarak, rölatif olarak yapılması tercih edildi. Sondanın cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku direnci, ataşman seviyesinin olduğu yer olarak kabul edildi. Stent kenarı sabit referans noktası kabul edilerek, bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülmüş, tedavi sonunda RAS değişimleri, ataşman kazancı veya kaybı olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamız RAS değerleri incelendiğinde arayüzde ve DEDN'nda yapılan ölçümlerde RAS değerinde ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) bir azalma tespit edildi (Tablo 6.6.). Bu azalma ataşman kazancına işaret etmektedir. Çalışmamızda arayüzlerde ve DEDN'nda sırasıyla 2.60 mm ve 3.42 mm ataşman kazancı belirlendi.

Literatürde EMD'in SKKG ile kombine edildiği uygulamaları incelediğimizde SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla, Camargo ve ark. (23) 6. ayda ortalama 3.82-3.99 mm ve 3.41-3.48 mm arasında, Velasquez-Plata ve ark. (205) 6. ayda 4.0 mm ve 3.4 mm, Scheyer ve ark. (162) yine 6. ayda 4.2 mm ve 3.8 mm, Sculean ve ark. (170) 1. yıl sonunda 5.7 mm ve 4.7 mm, Lekovic ve ark. (106) 6. ayda 3.43 mm ve 3.13 mm, Zucchelli ve ark. (215) 1. yıl sonunda 6.2 mm ve 5.8 mm olarak bildirmiştir. Yukarıdaki literatürlerde EMD'in tek başına uygulanması sonucu elde edilen verileri, EMD'in SKKG ile kombine edilmesi neticesinde ortaya çıkan verilerle karşılaştırdığımızda, EMD uygulamalarında SKKG materyalinin tedaviye olumlu katkısıyla tek başına EMD tedavisine göre daha fazla SCD azalması ve ataşman kazancı sağladığı görülmektedir. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz bulgularda EMD'in SKKG materyali ile kombinasyonunu destekler niteliktedir. Bu veriler greft materyalinin flep çöküntüsünü engelleyerek dokunun rejenerasyonu için gerekli olan boşluğu koruduğu fikrini doğrulamaktadır.

Kombinasyon gruplarıyla elde edilen başarılı sonuçlar araştırmacıları EMD'i farklı greft materyalleri ile kombine etmeye itmiştir. Bu amaçla yapılan bir diğer kombinasyon grubu olan EMD+biyoaktif cam tedavisi sonrası Sculean ve ark. (167) çalışmasında SCD azalması ve ataşman kazancını sırasıyla, 1. yıl sonunda 4.15 mm ve 3.07 mm, yine Sculean ve ark. (175) başka bir çalışmada 1. yıl sonunda 4.2 mm ve 3.2 mm, Kuru ve ark.'nın (104) ise 8. ayda 5.73 mm ve 5.17 mm olarak saptamıştır. Rosen ve ark. (158), çalışmamızdakine benzer defektlerde, EMD'i DKKG ve DDKKG ile kombine ederek kullanmışlar, 6. ayda SCD'de sırasıyla 5.8 mm ve 5.4 mm azalma ile 5.3 mm ve 4.5 mm'lik ataşman kazancı elde etmişlerdir. Trombelli ve ark. (203) ise yaptıkları çalışmada EMD ve otojen kemik grefti kombinasyonu sonrasında 6. ayda SCD'de 4.7 mm'lik azalma ve 4.3 mm ataşman kazancı bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde EMD çeşitli greft materyalleri ile kombine edildiğinde SCD azalması ve ataşman kazancı açısından başarılı sonuçlar elde

edildiği ve bu sonuçların uzun dönemde de korunduğu görülmektedir. Araştırmacıların elde ettikleri sonuçlardaki farklılıklar, çalışmaların dizaynındaki ve sürelerindeki çeşitliliğe, başlangıç SCD, defekt derinliği ve defekt tipleriyle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda başarı oranı 2-3 duvarlı defektlere göre daha düşük olan 1, 1-2 duvarlı geniş kemik içi defektlerde elde edilen ataşman kazancı EMD ve SKKG'nin sinerjistik rejeneratif potansiyeline bağlanabilir.

Rejeneratif periodontal tedavi uygulanan araştırmaların sonuçları değerlendirilirken; dişeti çekilmesi, SCD azalması, ataşman kazancı gibi yumuşak doku parametrelerinin değişimlerinin klinik olarak tespitinin yanı sıra, kemik iyileşmesini gösteren değişimlerinde klinik ve radyografik olarak tespiti tedavinin başarısını daha belirgin bir şekilde ortaya koyacağı için oldukça önemlidir. Kemik dolumunun klinik olarak belirlenebilmesi için en etkin yöntemler cerrahi olarak bu bölgenin açılarak, kemik seviyesinin ve hacimsel değişiminin belirlenebildiği *re-entry* işlemi, *sounding* yöntemi ve standart radyografilerdir. *Re-entry* hasta için ikinci bir cerrahi işlem gerektirir, ancak yeni kemik oluşumunu kesin olarak ortaya koyar. Periodontal sondanın alveol kemiği ile temasa geçinceye kadar cep içinde ilerletilmesi olarak tarif edilen *sounding* yöntemi kullanılarak belirlenen kemik seviyesi, *re-entry* işlemi sırasında belirlenen kemik seviyesi ölçümleri ile paralellik göstermektedir (8, 70). Çalışmamızda yeni kemik oluşumunu değerlendirmek üzere *re-entry* yerine dokuyu daha az travmatize eden *sounding* yönteminden yararlanılmış ve standart radyografiler ile desteklenmiştir. Anestezi altında yapılan ölçüm işlemleri, akrilik stentler rehber alınarak DKKD, SCD ve RAS değerlendirmesi yapılan aynı noktalardan olmak üzere operasyondan hemen önce ve 24 ay sonra, kemik seviyesindeki değişimleri araştırmak için ölçülmüştür. Çalışmamızda RKS değerleri incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) değişimler görülmektedir (Tablo 6.7.). Çalışmamızda arayüzlerde ve DEDN'nda sırasıyla 2.51 mm ve 2.98 mm kemik dolumu

sağlandı. Literatürde EMD ile SKKG kombinasyonunu kullanan araştırmacıları incelediğimizde, Camargo ve ark. (23) 6. ayda 3.71 mm, Scheyer ve ark. (162) 6. ayda 3.2 mm, Lekovic ve ark. (106) yine 6. ayda 3.74 mm, Velasquez-Plata ve ark. (205) 8. ayda 4.0 mm klinik kemik kazancı bildirmişlerdir. Literatürde EMD+biyoaktif cam kombinasyonunu inceleyen çalışmalarda Sculean ve ark. (167, 175) sadece yumuşak doku parametrelerini incelerken, Gurinsky ve ark. (75) DDKKG kombinasyonu uyguladıkları çalışmalarında 6. ayda 3.7 mm kemik dolumu ifade etmişlerdir. Çalışmamızın kemik dolumu sonuçları, literatürde ifade edilen kemik dolum miktarları ile uyumludur. Ayrıca SKKG'nin periodontal sondanın apikal yönlü hareketine izin vermediği de ifade edilmiştir (205).

Rejeneratif periodontal tedavi sonrasında sert dokularda oluşan değişimlerin tespitinde kullanılan bir diğer yöntemde radyografilerdir. Tedavi öncesinde ve sonrasında alınmış olan radyografilerle kemik yoğunluğu ve seviyesindeki değişimler gözlenebilmektedir. Bu yöntem, bahsi geçmiş olan diğer yöntemlere göre çok daha basit ve daha az travmatik bir alternatif oluşturmaktadır. Radyografilerden elde edilen değerlendirmelerin sonuçları incelendiğinde, bu sonuçların RKS değerlerimiz ile aynı doğrultuda oldukları ve birbirlerini destekledikleri görülmektedir. Bu bulgularımız literatürle de benzeşmektedir (95, 212). Çalışmamızda *grid*'li radyografiler kullanılmıştır. Literatürde EMD ve diğer rejeneratif metodların değerlendirildiği araştırmalardaki radyografilerde, rehber nokta olarak mine-sement sınırının alındığı görülmektedir (35, 81). Bizim çalışmamızda da radyografik değerlendirmeler mine-sement sınırına göre yapılmıştır. RadKS, gridli radyografiler üzerindeki milimetrik karelerin defekt tabanından itibaren mine-sement sınırına kadar sayılması ile hesaplandı. Radyografiler birbirinden bağımsız 2 klinisyen tarafından incelendi ve ortalama değerler esas alındı.

Radyografik görüntüler incelendiğinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) bir sert doku kazancı tespit edildi (Tablo 6.8.). Bu bulgu elde edilen klinik ölçümlerle de desteklenmektedir. Çalışmamızda, radyografik kemik dolum miktarı 3.28 mm'dir. Literatürde EMD ile SKKG kombinasyonunu kullanan Zuchelli ve ark. (215), 1. yıl sonunda 5.3 mm lik radyografik kemik kazancı rapor ederken, EMD+biyoaktif cam kombinasyonunun 1, 2 ve 1-2 duvarlı geniş kemik içi defektlerdeki etkisini inceleyen Kuru ve ark. (104) 8. ayda 2.76 mm radyografik kemik kazancı bildirmişlerdir. Çalışmamızın radyografik kemik kazancı değeri ilgili literatürle uyumlu ve kemik dolum sonuçlarını destekler niteliktedir.

Literatürü incelediğimizde, EMD'in diğer greft materyalleriyle kombine edilmesi sonucunda elde edilen klinik parametrelerin YDR ile elde edilen iyileşme parametrelerine benzer olduğu şeklindedir. Bu görüş Sculean ve ark. (178) 8 yıllık takip sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarıyla da desteklenmektedir. YDR tekniğinde membran şekillendirilmesi ve adaptasyonun özellikle posterior bölgelerde zorlu olması ve dokunun primer kapanmasında güçlükler olabilmesi, ayrıca kapatılma esnasında membranın yerleştirildiği bölgede stabil olarak kalmasının gerekliliği bu yöntemin dezavantajları olarak gözükmemektedir. Ayrıca, YDR tedavisi sonrası iyileşme döneminde membranın ve defekt bölgesinin bakterilerle kolonizasyonunun operasyon sonrası enfeksiyon gelişimine yol açma riski olduğu vurgulanmıştır (183). Membranın ekspoz olması veya rezorbe olmayan bir membranın kullanılması durumunda ikinci bir cerrahi işlem ile çıkartılması gerekmektedir (111). Tüm bunlara karşılık, EMD'nin klinik olarak uygulanabilirliği çok daha kolaydır ve büyük bölgelerde rahatlıkla kullanılabilir. Bir şırınga EMD'in birçok defekti tedavi edebilmesi de YDR uygulamasına karşı bir üstünlük olarak söz edilebilir. EMD ve YDR tekniği ile benzer klinik ve histolojik sonuçlar elde edildiği ifade edilmiş ve YDR tekniğinde gözlenebilen olumsuzluklar nedeniyle EMD uygulamasının tercih edilebileceği belirtilmiştir (178).

Bu çalışmada kronik periodontitisli hastalarda EMD'in SKKG ile kombinasyonunun etkileri araştırılmıştır. Çalışma çerçevesinde elde edilen verileri incelediğimizde, SCD azalması, ataşman kazancı, RKS ve RadKS değerlerinde başlangıca göre anlamlı değişimler tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, geniş kemik içi defektlerin tedavisinde bir çok greft materyali ile kombine edilebilen EMD, alışmamızda kullandığımız EMD+SKKG kombinasyonuyla klinik ve radyografik parametrelerde 1, 2, 1-2 duvarlı defektlerde iyi sonuç vermiştir. EMD+SKKG grubunda elde ettiğimiz sonuçlar, SKKG'nin flep çöküntüsünü engellediği, boşluğu koruyarak pıhtı organizasyonunu ve rejenerasyonu arttırdığı, EMD ile sinerjistik bir etki yaparak incelenen parametrelerde başarılı sonuçlara ulaşılmasını sağladığı görüşünü desteklemektedir.

EMD+SKKG kombinasyonunun 45° eğime sahip geniş 1, 2, 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde tercih edilebilecek, klasik cerrahi yöntemlere alternatif, kolay uygulanabilir bir rejeneratif yöntem olduğu ifade edilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Ah M.K., Johnson G.K., Kaldahl W.B., Patil K.D., Kalkwarf K.L.: The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 21; 91-97, 1994.
2. Araujo M.G., Lindhe J.: GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.*, 25; 524-530, 1998.
3. Axelsson P., Lindhe J.: The effect of a preventive program on dental plaque, gingivitis and caries in school children. Results after one and two years. *J. Clin. Periodontol.*, 1: 126-138, 1974.
4. Barrington E.P.: An overview of periodontal surgical procedures. *J. Periodontol.*, 52: 518-528, 1981.
5. Bartold M, Narayanan A.S.: *Biology of the Periodontal Connective Tissues. Chapter 7, Developmental Aspects of the Periodontium*, Quintessence Publishing Co Ltd.,USA, 1998.
6. 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.
7. Becker W., Becker B.E.: Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol.* 2000, 19:104-114, 1999.
8. Ben-Yehouda A., Machtei E.E.: Sounding depth measurements: A method for evaluating various surgical techniques. *J. Periodontol.*, 62: 565-569, 1991.
9. Berglundh T., Lindhe J.: Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin. Oral Imp. Res.*, 8: 117-124, 1997.
10. Bianchi J., Fiorellini J.P., Howell T.H., Sekler J., Curtin H., Nevins M.L., Friedland B.: Measuring the efficacy of rhBMP-2 to regenerate bone: a radiographic study using a commercially available software program. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 24: 579-87, 2004.

11. Blomlöf J. & Lindskog S.: Periodontal tissue vitality after different etching modalities. *J. Clin. Periodontol.*, 22: 464-468, 2005.
12. Blomlöf J. & Lindskog S.: Root surface texture and early cell and tissue colonization after different etching modalities. *Eur. J. Oral Sci.*, 103: 17-24, 1995.
13. Bokan I., Bill J.S., Schlagenhauf U.: Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 33: 885-893, 2006.
14. Bosshardt D.D., Sculean A., Donos N., Lang N.P.: Pattern of mineralization after regenerative periodontal therapy with enamel matrix proteins. *Eur. J. Oral Sci.*, 114: 225-231, 2006.
15. Bosshardt D.D., Selvig K.A.: Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol.* 2000, 13: 41-75, 1997.
16. Bowers G.M., Chadroff B., Carnavale R., Mellonig J., Corio R., Emerson J., Stevens M., Romberg E.: Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J. Periodontol.*, 60: 675-682, 1989.
17. Boyan B.D., Weesner T.C., Lohmann C.H., Andreaccio D., Carnes D.L., Dean D.D., Cochran D.L., Schwartz Z.: Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J. Periodontol.*, 71: 1278-1286, 2000.
18. Bragger U., Hammerle C.H.V., Mombelli A., Bürgin W., Lang N.P.: Remodelling of periodontal tissues adjacent to sites treated according to the principles of guided tissue regeneration (GTR). *J. Clin. Periodontol.*, 19: 615-624, 1992.
19. 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.
20. Brookes S.J., Robinson C., Kirkham J., Bonnas W.A.: Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch. Oral Biol.*, 40: 1-14, 1995.

21. Brunsvold M.A., Mellonig J.T.: Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 1: 80-91, 1993.
22. Caffesse R.G., Nasjleti C.E., Anderson G.B., Lopatin D.E., Smith B.A., Morrison E.G.: Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J. Periodontol.*, 62: 21-29, 1991.
23. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Vasilic N., Kenney E.B., Madzarevic M.: The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J. Clin. Periodontol.*, 28: 1016-1022, 2001.
24. Camelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Simion M., Rasperini G., Lynch S.E.: Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 18: 321-331, 1998.
25. Cardarapoli G., Leonhardt A.S.: Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. *J. Periodontol.*, 73: 501-504, 2002.
26. Carranza F.A Jr., Adams D.F., Newman M.G.: Slowly progressive periodontitis. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8. Basım, s. 326-327, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
27. Carranza F.A Jr., Takei H.H.: The flap technique for pocket therapy. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8. Basım, s. 604-614, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
28. Carranza F.A Jr.: Clinical diagnosis. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8. Basım, s. 344-362, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
29. Caton J.G., Greenstein G.: Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000,1:9-15,1993.
30. Caton J.G., Zander H.A.: Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. *J. Clin. Periodontol.*, 3: 54-58, 1976.
31. Caton J.G.: Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann. Periodontol.*, 2: 215-222, 1997.

32. Cho M.L., Garant P.R.: Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementoblast differentiation in root formation. *J. Periodont. Res.*, 23: 268-276, 1988.
33. Christgau M., Schmalz G., Reich E., Wenzel A.: Clinical and radiographical split-mouth study on resorbable versus non resorbable GTR membranes. *J. Clin. Periodontol.*, 22: 306-315, 1995.
34. 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.
35. Cochran C.D., Jones A., Heijl L., Mellonig J.T., Schoolfield J., King G.N.: Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J. Periodontol.*, 74: 1269-1281, 2003.
36. Cochran D.L., Wozney J.M.: Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol. 2000*, 19: 40-58, 1999.
37. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J. Periodontol.*, 64: 261-268, 1993.
38. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J. Periodontol.*, 64: 254-260, 1993.
39. 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.
40. Cortellini P., Tonetti M.S.: A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J. Clin. Periodontol.*, 34: 87-93, 2007.
41. Cortellini P., Tonetti M.S.: Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol. 2000*, 22: 104-132, 2000.
42. 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.

43. Döri F., Arweiller N., Gera I., Sculean A.: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or β -tricalcium phosphate. *J. Periodontol.*, 76: 2236-2243, 2005.
44. Dragoo M.R., Sullivan H.C.: A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans: Part I. Wound healing 2 to 8 months. *J. Periodontol.*, 44: 599-613, 1973.
45. Duckworth I.E., Judy P.P., Goodson J.M., Socransky S.S.: A method for geometric and densitometric standardization of internal radiographs. *J. Periodontol.*, 54: 435-440, 1983.
46. Eickholz P., Krigar DM., Pretzl B., Steinbrenner H., Dorfer C., Kim TS.: Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. II. Long-term results in infrabony defects. *J. Periodontol.*, 7: 957-965, 2004.
47. Eisenmann D.R.: Amelogenesis. Ed: Ten Gate A.R., *Oral Histology*. 4. Basim, s. 218-238, C.V. Mosby Co., St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
48. 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.
49. Ferris R.T.: A review of guided tissue regeneration. *Int. Dent. J.*, 48 (suppl): 322-325, 1998.
50. Fischer L., Termine J.: Noncollagenous proteins influencing the local mechanisms of calcification. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 200: 362-385, 1985.
51. Flores-de-Jacoby L., Mengel R.: Conventional surgical procedures. *Periodontol.* 2000, 9: 38-54, 1995.
52. Fong C.D., Slaby L., Hammarstrom L.: Amelin, an enamel related protein transcribed in the epithelial root sheath of rat teeth. *J. Bone Min. Res.*, 11: 892-898, 1996.
53. Fornicola A.J., Krampt J.I., Witte E.T.: Cementogenesis in developing rat molars. *J. Periodontol.*, 42: 766-773, 1971.

54. Francetti L., Del Fabbro M., Basso M., Testori T., Weinstein R. Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. *J. Clin. Periodontol.*: 31; 52-59, 2004.
55. Freeman E.: *Periodontium*. Ed: Ten Gate A.R., *Oral Histology*. 4. Basim, s. 276-312, Mosby, St.Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
56. Friedman N.: Periodontal osseous surgery: Osteoplasty and osteoectomy. *J. Periodontol.*, 26: 251-269, 1955.
57. 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.
58. Froum S., Lember J., Horowitz R., Davidson B.: The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects: A clinical decision tree based on biologic principles of regeneration. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 21: 437-449, 2001.
59. Froum, S. J., Weinberg, M. A., Rosenberg, E., Tarnow, D.: A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry. *J. Periodontol.*, 72: 25-34, 2001.
60. Garrett J.S., Crigger M., Egelberg J.: Effects of citric acid on diseased root surfaces. *J. Periodont. Res.*, 13: 155-163, 1978.
61. Garrett J.S.: Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann. Periodontol.*, 1: 621-666, 1996.
62. Gestrelus S., Andersson C., Johansson A.-C., Persson E., Brodin A., Rydhag L., Hammarstrom L.: Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 678-684, 1997.
63. Gestrelus S., Andersson C., Lidstrom D., Hammarstrom L., Somerman M.: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 685-692, 1997.
64. Glossary of periodontal terms, 4th edition. American Academy of Periodontology. 2001.

65. Goldberg V.M., Stevenson S.: Natural history of autograft and allografts. Clin. Orthop., 225: 7-16, 1987.
66. Goldman H.M., Cohen D.W.: The infrabony pocket. Classification and treatment. J. Periodontol., 29: 272,291, 1958.
67. 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.
68. 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.
69. Gottlow J.: Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. J. Periodontol., 64: 1157-1165, 1993.
70. Greenberg J., Iaster L., Listgarten M.A.: Transgingival probing as a potential estimator of alveolar bone level. J. Periodontol., 47: 514-517, 1976.
71. Greenstein G.: Advances in periodontal disease diagnosis. Int. J. Periodontics Restorative Dent., 10:351-375, 1990.
72. Greenstein G.: Periodontal response to mechanical non-surgical therapy. A review. J. Periodontol., 63: 118-130, 1992.
73. Griffiths G.S., Wilton J.M.A., Curtis M.A., Maiden M.F.J., Gilled I.R., Wilson D.T., Sterne J.A.C., Johnson N.W.: Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. J. Clin. Periodontol., 15: 403-410, 1988.
74. Gross J.: Bone grafting materials for dental applications: A practical guide. Compend. Contin. Educ. Dent., 18: 1013-1018, 1997.
75. Gurinsky BS., Mills MP., Melloning JT.: Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J. Periodontol., 75: 1309- 1318, 2004
76. Haase HR., Bartold PM.: Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. J. Periodontol., 72: 341-348, 2001.

77. Haffajee A.D., Socransky S.S., Ebersole J.L.: Survival analysis of periodontal sites before and after periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 12: 553-567, 1985.
78. Hageaars S., Louwerse P.H., Timmerman M.F., Van der Velden U., Van der Weijden G.A.: Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J. Clin. Periodontol.*, 31: 850-856, 2004.
79. Hammarstrom 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.
80. Hammarstrom L.: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 658-668, 1997.
81. Hardwick R., Hayes B.K., Flynn C.: Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *J. Periodontol.*, 66: 495-505, 1995.
82. Harrington E.P., Nevins M.: Diagnosing periodontal diseases. *J. Am. Dent. Assoc.*, 121: 460-464, 1990.
83. Heard R.H., Mellonig J.T., Brunsvold M.A., Lasho D.J., Meffert R.M., Cochran D.L.: Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J. Periodontol.*, 71: 1715-1721, 2000.
84. 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.
85. Heden G., Wennstrom J.: Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J. Periodontol.*, 77: 295-301, 2006.
86. Heden G.: A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 127-139, 2000.
87. Heijl L., Heden G., Svardström G., Östgren A.: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 705-714, 1997.

88. Heijl L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 693-696, 1997.
89. Hiatt W.H., Schallhorn R.G., Aaronian A.J.: The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J. Periodontol.*, 49: 495-512, 1978.
90. Hoang A.M., Gates T.W., Cochran D.L.: In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J. Periodontol.*, 71: 1270-1277, 2000.
91. Hou L.T., Kollar E.J., Yaeger J.A.: Epithelial cell-fibroblast interactions: modulation of extracellular matrix proteins in cultured oral cells. *J. Periodont. Res.*, 28: 102-114, 1993.
92. Hutchhens L.H. : The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: Case reports. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 20: 365-378, 1999.
93. Kalpidis C.D.R., Ruben M.P.: Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: A literature review. *J. Periodontol.*, 73: 1360-1376, 2002.
94. Karring T., Nyman S., Lindhe J., Sirirat M.: Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 41-52, 1984.
95. Kılıç A.R., Efeoğlu E., Yılmaz S., Orgun T.: The relationship between probing bone loss and standardized radiographic analysis. *Periodontal Clin. Investig.*, 20: 25-32, 1998.
96. Kılıç A.R., Efeoğlu E., Yılmaz S.: Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxylapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 372-383, 1997.
97. Kim T.S., Holle R., Hausmann E., Eickholz P.: Long term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. II. A case series of infrabony defects. *J. Periodontol.*, 73: 450-459, 2002.
98. Klaus H., Rateitschak E.M., Wolf H.F., Hassell T.M.: Initial therapy. Ed: Rateitschak K.H., *Color Atlas of Dental Medicine 1. Periodontology*, 2.Basım, s. 145-206, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1989.

99. Knowles J.W., Burgett F.G., Morrison E.G., Nissle R., Ramfjord S.: Comparison of results following three modalities of periodontal therapy related to tooth type and initial pocket depth. *J. Clin. Periodontol*, 7: 32-47, 1980.
100. 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.
101. 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.
102. Kornman K.S.: The pathogenesis of periodontal diseases: An overview. Ed: Wilson T.G. Jr., Kornman K.S., *Fundamentals of Periodontics*. s. 3-7, Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996.
103. Kornman K.S., Robertson P.B.: Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol*. 2000, 22: 22-43, 2000.
104. Kuru B., Yilmaz S., Argın K., Noyan Ü.: Enamel matrix protein derivative alone or combination with bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin. Oral Investig.*, 10: 227-234, 2006
105. 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.
106. Lekovic V., Camargo P. M., Weinlaender M., Nedic M., Aleksic Z., Kenney, E.B.: A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.*, 71: 1110–1116, 2000.
107. Lindhe A., Alberius P., Dahlin C., Bjurstram K., Sundin Y.: Osteopromotion: A soft-tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. *J. Periodontol.*, 64: 1116-1128, 1993.
108. Lindhe J., Nyman S.: Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 12: 374-388, 1985.

109. Lindskog S., Blomlof L.: Cementum hypoplasia in teeth affected by juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 443-450, 1983.
110. Lindskog S., Hammarstrom L.: Formation of intermediate cementum III: 3H-tryptophane and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J. Cranio. Gen. Dev. Biol.*, 2: 172-177, 1982.
111. Ling L.J., Hung S.L., Lee C.F., Chen Y.T., Wu K.M.: The influence of membrane exposure on the outcomes of guided tissue regeneration: Clinical and microbiological aspects. *J. Periodontal Res.*, 38: 57-63, 2003.
112. Listgarten M.A., Rosenberg M.M.: Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J. Periodontol.*, 50: 333-344, 1979.
113. Listgarten M.A.: Electron microscopic study of the junction between surgically denuded root surfaces and regenerated periodontal tissues. *J. Periodont. Res.*, 7: 68-90, 1972.
114. Listgarten M.A.: The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 485-487, 1988.
115. Lowenguth R.A., Blieden T.M.: Periodontal regeneration: root surface demineralization. *Periodontol. 2000*, 1: 54-68, 1993.
116. MacNeil R.L., Somerman M.J.: Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol. 2000*, 19: 8-20, 1999.
117. MacNeil R.L., Somerman M.J.: Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J. Periodont. Res.*, 28: 550-559, 1993.
118. 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.
119. 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.
120. Mariotti A.: The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol. 2000*, 3: 39-63, 1993.

121. Matsuura M., Herr Y., Han K-Y., Lin W-L., Genco R.J., Cho M-L: Immunohistochemical expression of extracellular matrix components of normal and healing periodontal tissues hi the beagle dog. J. Periodontol., 66: 579-593, 1995.
122. McCauley L.K., Somerman M.J.: Biologic modifiers in periodontal regeneration. Dent. Clin. North Am., 42: 361-387, 1998.
123. McClain P., Schallhorn R.: The use of combined periodontal regenerative techniques. J. Periodontol., 70: 102-104, 1999.
124. McCulloch C.A.G.: Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. Periodontol. 2000, 1: 16-25, 1993.
125. Meffert R.M., Thomas J.r., Hamilton K.M., Brownstein C.N.: Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. J. Periodontol., 56: 63-73, 1985.
126. Melcher A.H., Me Culloch C.A.G, Cheong T., Nemeth E., Shiga A.: Cells from bone synthesize cementum-like and bone-like tissue in vitro and may migrate into periodontal ligament in vivo. J. Periodont. Res., 22: 246-247, 1987.
127. Melcher, A.H.: On the repair potential of periodontal tissues. J. Periodontol., 47: 256-260, 1976.
128. Mellado J.R., Salkin L.M., Freedman A.L., Stein D.M.: A comparative study of ePTFE periodontal membranes with and without decalcified freeze-dried bone allografts for the regeneration of interproximal intraosseous defects. J. Periodontol., 66: 751-755, 1995.
129. 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.
130. Mellonig J.T.: Human histologic evaluation of a bovine derived xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. Int. J. Periodontics Restorative Dent., 20: 19-29, 2000.
131. Mühlemann H.R., Son S.: Gingival sulcus bleeding : a leading symptom in initial gingivitis. Helv. Odont. Acta., 15:107-112,1971. (134'den alındı)

132. Newman M.G., McGuire J.: Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 15; 116-127, 1995.
133. Noyun D.B., Sigara içen ve içmeyen generalize agresif periodontitisli hastalarda mine matriks proteinlerinin biyoaktif cam esaslı ve sığır kaynaklı greft materyali ile kombine kullanımının değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye, 2006
134. Nyman S., Gottlow J., Karring T., Lindhe J.: The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 257-265, 1982.
135. Nyman S., Lindhe J., Karring T., Rylander H.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 290-296, 1982.
136. Nyman S., Rosling B., Lindhe J.: Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J. Clin. Periodontol.*, 2: 80-86, 1975.
137. Owens P.D.A.: A light and electron microscopic study of the early stages of root surface formation in molar teeth in the rat. *Arch. Oral Biol.*, 24: 901-907, 1980.
138. Owens P.D.A.: Ultrastructure of Hertwig's epithelial root sheath during early root development in premolar teeth in dogs. *Arch. Oral Biol.*, 23: 91-104, 1978.
139. Page R.C., Baab D.A.: A new look at the etiology and pathogenesis of early-onset periodontitis. Cementopathia revisited. *J. Periodontol.*, 56: 748-751, 1986.
140. Page R.C., De Rouen T.A.: Design issues specific to studies of periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 27 (Spec. issue): 395-404, 1992.
141. Paolantonio M.: Combined periodontal regenerative technique in human intrabony defects by collagen membranes and anorganic bovine bone. A controlled clinical study. *J. Periodontol.*, 73: 158-166, 2002.
142. Parashis A. & Tsiklakis K.: Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 27; 705-713, 2000.
143. Parashis A., Tsiklakis K., Tatakis D.: EDTA gel root conditioning: Lack of effect on clinical and radiographic outcomes of intrabony defect treatment with enamel matrix derivative. *J. Periodontol.*, 77; 103-110, 2006.

144. Parodi R., Liuzzo G., Patrucci P., Brunel G., Santarelli G., Birardi V., Gasparetto B.: Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: A 12 month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 585-595, 2000.
145. Parodi R., Santarelli G.A.E., Gasparetto B.: Treatment of intrabony pockets with Emdogain: Results at 36 months. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 24: 56-63, 2004.
146. Perry D.A., Schmid M.O.: Plaque control. Ed: Carranza F.A Jr., Newman M.G., *Clinical Periodontology*. 8. Basım, s. 496-498, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996.
147. Petinaki E., Nikolopoulos S., Castanas E.: Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain. *J. Clin. Periodontol.*, 25: 715-720, 1998.
148. Philström B.L., Me Hugh R.B., Oliphantand T.H., Ortiz-Campos C.: Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after six and one-half years. *J. Clin. Periodontol*, 10: 524-541, 1983.
149. Pitaru S., McCulloch C.A.G., Narayanan S.A.: Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J. Periodont. Res.*, 29: 81-94, 1994.
150. Polson A.M.: The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J. Clin. Periodontol.*, 13: 995-999, 1986.
151. 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.
152. Proye M.P., Poison A.M.: Effect of root surface alterations on periodontal healing. Surgical denudation. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 428-440, 1982.
153. Ramfjord S.P., Caffesse R.G., Morrison B.C., Hill R.W., Kerry G.J., Appleberry E.A., Nissle R.R., Stults D.L.: 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J. Clin. Periodontol*, 14: 445-452, 1987.

154. Rasperini G., Ricci G., Silvestri M.: Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19: 579-587, 1999.
155. Reddy M.S., Jeffcoat M.K.: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 87-103, 1999.
156. Register A.A.: Bone and cementum induction by dentin de-mineralized in situ. *J. Periodontol.*, 44: 49-54, 1973.
157. Rosen P.S., Marks M.H., Reynolds M.A.: Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *J. Periodontol.*, 67: 1159-1163, 1996.
158. Rosen, P., Reynolds, M.A.: A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J. Periodontol.*, 73: 942-949, 2002.
159. Rosling B., Hollender L., Nyman S., Olsson G.A.: A radiographic method for assessing changes in alveolar height following periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 2: 211-217, 1975.
160. Schallhorn R.G., Hiat W.H.: Human allografts or iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. II. Clinical observations. *J. Periodontol.*, 43: 67-81, 1972.
161. Schallhorn R.G., Me Clain P.K.: Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 4: 9-31, 1988.
162. Scheyer E.T., Velasquez-Plata D., Brunsvold M.A., Lasho D.J., Mellonig J.T.: A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects. *J. Periodontol.*, 73: 423-432, 2002.
163. Schonfeld S.E., Slavkin H.C.: Demonstration of enamel matrix proteins on root-analogue surfaces of rabbit permanent incisor teeth. *Calcif. Tissue Res.*, 24: 223-229, 1977.
164. Schonfeld S.E.: Demonstration of an alloimmune response to embryonic enamel matrix proteins. *J. Dent. Res.*, 54: 72-77, 1975.

165. Schroeder H.E.: The periodontium. s. 13-199, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
166. Schwartz Z., Carries Jr. D.L., Pulliam R., Lohmann C.H., Sylvia V.L., Liu Y., Dean D.D., Cochran D.L., Boyan B.D.: Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J. Periodontol.*, 71: 1287-1296, 2000.
167. Sculean A., Barbe G., Chiantella G.C., Arweiler N.B., Berakdar M., Brex M.: Clinical evaluation of an enamel matrix derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.*, 73: 401-408, 2002.
168. Sculean A., Berakdar M., Willershausen B., Arweiler N., Becker J., Schwarz F.: Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J. Periodontol.*, 77: 1167-1172, 2006
169. Sculean A., Chiantella G.C., Windisch P., Donos N.: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20: 375-381, 2000.
170. Sculean A., Chiantella G.C., Windisch P., Gera I., Reich E.: Clinical evaluation of an enamel matrix derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 22: 259-267, 2002
171. Sculean A., Donos N., Blaes A., Lauermann M., Reich E., Brex M.: Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J. Periodontol.*, 70: 255-262, 1999.
172. Sculean A., Donos N., Miliauskaite A., Arweiler N., Brex M.: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split mouth study. *J. Periodontol.*, 72: 1695-1701, 2001.
173. Sculean A., Donos N., Schwarz F., Becker J., Brex M., Arweiller N.B. Five year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 31:541-549, 2004.

174. 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. Periodont. Res.*, 34: 310-322, 1999.
175. 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 bioactive glass. *J. Clin. Periodontol.*, 32:111-117, 2005.
176. Sculean A., Reich E., Brex M., Donos N., Karring T.: Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *J. Clin. Periodontol.*, 27: 466-472, 2000.
177. Sculean A., Reich E., Chiantella G.C., Brex M.: Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain): A report of 32 cases. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19: 157-163, 1999.
178. Sculean A., Schwartz Z., 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: 1879-1886, 2006.
179. Sculean A., Stavropoulos A., Berakdar M., Windisch P., Karring T., Brex M.: Formation of human cementum following different modalities of regenerative therapy. *Clin. Oral Investig.*, 9: 58-64, 2005
180. Sculean A., Windisch P., Chiantella G.C., Keglevich T., Gera I., Donos N.: Clinical and histological evaluation of human intrabony defects treated with a combination of enamel matrix protein derivative and a bovine derived xenograft. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 23: 47-55. 2003
181. Sculean A., Windisch P., Keglevich T., Gera I.: Clinical and histological evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 25: 139-147, 2005
182. 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.

183. Selvig K., Nilveus R.E., Fitzmorris L., Kersten B., Khorsardi S.S.: SEM observation of cell population and bacterial contamination of membranes used for GTR in humans. *J. Periodontol.*, 61: 515-520, 1990.
184. Shapoff C.A., Alexander D.C., Clark A.E.: Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 18: 352-363, 1997.
185. Silness J., Loe H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta. Odontol. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
186. Silvestri M., Sartori S., Rasperini G., Ricci G., Rota C., Cattaneo V.: Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 386-393, 2003.
187. Silvestri M., Ricci G., Rasperini G., Sartori S., Cattaneo V.: Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J. Clin. Periodontol.*, 27: 603-610, 2000.
188. Slavkin H.C., Bessem C., Fincham A.G., Bringas J.R.P., Snead M., Zeichner-David M.: Human and mouse cementum proteins are immunologically related to enamel proteins. *Biochem. Biophys. Acta.*, 991: 12-18, 1989.
189. Slavkin H.C., Bringas P Jr., Bessem C., Santos V., Nakamura M., Hsu M-Y., Snead M.L., Zeichner-David M., Fincham A.G.: Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J. Periodont. Res.*, 23: 28-40, 1988.
190. Slavkin H.C.: Gene regulation in the development of oral tissues. *J. Dent. Res.*, 67: 1142-1149, 1988.
191. Slavkin H.C.: Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: cementogenesis revisited. *J. Periodontol.*, 47: 249-255, 1976.
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. Soydan N.: *Diş Hekimleri için Gelişim ve Büyüme*. s. 90-95, İ.Ü.D.F. Yayınları (3776), İstanbul, 1993.

194. Spahr A., Lyngstaads S.P., Boeckh C., Andersson C., Podbielski A., Haller B.: Effect of the enamel matrix derivative (Emdogain) on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J. Clin. Periodontol.*, 29: 2-72, 2002.
195. Spector M.: Basic principles of tissue engineering. Ed: Lynch S.E., Genco R.J., Marx R.E., Tissue Engineering, s. 3-16, Quintessence Publishing Co, Inc., Chicago, Berlin, London, Tokyo, Paris, Barcelona, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1999.
196. Stavropoulos A., Karring T.: Long-term stability of periodontal conditions achieved following guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: case series results after 6-7 years. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 939-944, 2004.
197. 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.
198. Ten Gate A.R.: The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol.* 2000, 13: 9-19, 1997.
199. Terranova V.P., Wikesjö U.M.E.: Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *J. Periodontol.*, 58: 371-380, 1987.
200. Tonetti M.S., Pini-Prato G., Cortellini P.: Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. *J. Clin. Periodontol.*, 22: 229-234, 1995.
201. Tonetti, M. S., Lang, N. P., Cortellini, P., Suvan, J. E., Adrian, P., Dubravec, D., Fonzar, A., Fourmoussis, I., Mayfield, L., Rossi, R., Silvestri, M., Tiedman, C., Topoll, H., Vangsted, T., Walkamm, B.: Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 9: 317–325, 2002.
202. 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.
203. Trombelli L., Annunziata M., Belardo S., Farina R., Scabbia A., Guida L.: Autogeneous 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

204. Van der Pauw M., Van den Bos T., Everts V., Beertsen W.: Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J. Periodontol.*, 71: 31-43, 2000.
205. Velasquez- Plata D., Scheyer T.E., Mellonig J.T.: Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J. Periodontol.*, 73: 433-440, 2002.
206. Vouros I., Aristodimou E., Konstantinidis A.: Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft. A clinical and radiographic study. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 908-917, 2004.
207. 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.
208. Wikesjo U.M.E., Selvig K.A.: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 21-39, 1999.
209. Wilson J., Clark A.E., Hall M.: Tissue response to Bioglass endosseous ridge maintenance implants. *J. Oral Implantol.*, 19: 295-303, 1993.
210. Wilson T.G. Jr.: Periodontal Regeneration Enhanced: Clinical Applications of Enamel Matrix Proteins. Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago, Berlin, London, Tokyo, Paris, Barcelona, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1999.
211. Windisch P., Sculean A., Klein F., Toth V., Gera I., Reich E.: Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J. Periodontol.*, 73: 409-417, 2002.

212. Yılmaz S., Kuru B., Altuna-Kırac E.: Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 197-206, 2003.
213. Yukna RA., Mellonig JT.: Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J. Periodontol.*, 71: 752-759, 2000.
214. Zetterström, O., Andersson, C., Eriksson, L., Fredriksson, A., Friskopp, J., Heden, G., Jansson, B., Lundgren, T., Nilveus, R., Olsson, A., Renvert, S., Salonen, L., Sjöström, L., Winell, A., Östgren, A. & Gestrelus, S.: Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 697–704, 1997.
215. Zucchelli G., Amore C., Montebugnoli L., De Sanctis M. : Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, 74: 1725-1735, 2003.
216. Zucchelli G., Bernardi F., Montebugnoli L., De Sanctis M.: Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluorethylene membranes in the treatment of infrabony pockets. A comparative controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, 73: 3-12, 2002.

9. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bursa’da doğdum. İlköğrenimimi Özel İnal Ertekin ve Setbaşı İlkokullarında, ortaöğrenimimi Özel İhsan Çizakça Kolejinde, lise öğrenimimi de Bursa Cumhuriyet Lisesinde tamamladım. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinden mezun oldum. 2003 bahar döneminde Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalında doktora eğitimime başladım. Halen bu görevimi sürdürmekteyim.