

**T.C.  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİGARA İÇEN PERİODONTİTİS HASTALARININ FAZ 1  
TEDAVİLERİNDE KÖK YÜZEY DÜZELTMESİ TEDAVİSİNE EK  
ENJEKTE EDİLEBİLİR TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dt. Tolga SÖNMEZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ**

**İZMİR**

**Ekim 2022**

**T.C.  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİGARA İÇEN PERİODONTİTİS HASTALARININ FAZ 1  
TEDAVİLERİNDE KÖK YÜZEY DÜZELTMESİ TEDAVİSİNE EK  
ENJEKTE EDİLEBİLİR TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dt. Tolga SÖNMEZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ**

**İZMİR**

**Ekim 2022**

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, anlayış gösteren, yardımını esirgemeyen, beni bilimsel ve mesleki anlamda yetiştiren ve tez çalışmamda büyük emeği bulunan danışman hocam PROF Dr. Şükrü ENHOŞ'a,

Tüm eğitim sürecimde mesleki bilgi, tecrübe ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL'a ve Prof Dr. Mehmet SAĞLAM'a,

Uzmanlık eğitimim süresince vaktimi birlikte geçirmekten son derece keyif aldığım, kendilerini tanımaktan çok memnun olduğum sevgili klinik arkadaşlarım DT. Ariz MUTALLİBLİ, DT. Aysun Doğu DEMİRÇAL, DT. Elif Zehra KARAFİRTİNALAR, DT. Pınar ŞAYAN, DT. Levent SAVRAN, DT. Büşra SİNCANLI, DT. Ece ÖZER, DT. Arif Mert ENGİN, DT. Kübra AYDIN ER, DT. Doruk SAĞSÖZ, DT. Şeyma GÜNDOĞDU, DT. SARE ERÖZ, DT. Ceren KÖKSAL, DT. Berkay TAŞDEMİR, DT. Halil Burak SEZER, DT. Ayşe EFE ve bölümdeki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma ve personelimize,

Beni her konuda destekleyen, karşılıksız sevgilerini ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili anneme, babama, kardeşime,

Tüm süreç boyunca yanımda duran ve desteğini esirgemeyen meslektaşım ve hayat arkadaşım Uzm. Dt. Bilgesu MERCAN'a

Sonsuz teşekkürler

## ÖZET

### SİGARA İÇEN PERİODONTİTİS HASTALARININ FAZ I TEDAVİLERİNDE KÖK YÜZEY DÜZELTMESİ TEDAVİSİNE EK ENJEKTE EDİLEBİLİR TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** Bu klinik çalışmanın amacı sigara içen periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek subgingival enjekte edilebilir trombositlen zengin fibrin (I-PRF) uygulamasının klinik parametreler üzerine etkinliğini araştırmaktır.

**Materyal-Metot:** Split-mouth, randomize, çift kör olarak tasarlanan çalışmaya sistemik olarak sağlıklı, günlük 10'dan fazla sigara içen, periodontitisli 25 hasta dâhil edildi. Test grubuna cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek subgingival I-PRF uygulaması, kontrol grubuna ise cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek plesebo uygulandı. Hastaların plak indeksi (Pİ), gingival indeksi (Gİ), sondlamada kanama indeksi (SKİ), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS) kayıtlarını içeren klinik periodontal kayıtları tedaviden önce ve tedavi sonrası 3. ayda alındı.

**Bulgular:** Tüm klinik parametreler tedaviden sonra başlangıca göre her iki grup için de önemli ölçüde iyileşme gösterdi ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol grupları arası değerlendirmede hastaların Pİ, Gİ, SKİ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p<0,001$ ). Çalışma grupları arası karşılaştırmalarda sıg-orta derin ceplerde (4-5 mm) ( $p<0,001$ ) ve derin periodontal ceplerde ( $\geq 6$  mm) ( $p<0,001$ ) tedavi sonrası SCD ve KAS değerlerinde gerçekleşen değişim miktarlarını karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Tedavi sonrası derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayıları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi

**Sonuç:** Sigara içen ( $>10$  sigara), sistemik olarak sağlıklı, evre III-IV ve derece C periodontitis hastalarında, cerrahi olmayan periodontal tedaviye birlikte subgingival I-PRF uygulamasının iyileşmeye ek katkısı gözlenmemiştir.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF ADDITIONAL INJECTABLE PLATELET RICH FIBRIN APPLICATION TO ROOT PLANING IN PHASE I TREATMENT OF PATIENTS WITH SMOKING PERIODONTITIS

**Introduction and Aim:** The aim of this clinical study is to investigate the efficacy of subgingival injectable platelet-rich fibrin (I-PRF) application on clinical parameters in addition to non-surgical periodontal treatment in smokers with periodontitis..

**Material and Method:** A split-mouth, randomized, double-blind study included 25 systemically healthy patients with periodontitis who smoked more than 10 cigarettes daily. Subgingival I-PRF was applied to the test group in addition to the non-surgical periodontal treatment, and placebo was applied to the non-surgical periodontal treatment in the control group. Clinical periodontal records of the patients, including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probin (BOP), pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL), were obtained before and at 3 months after treatment.

**Results:** All clinical parameters improved significantly from baseline for both groups after treatment ( $p < 0.001$ ). In the evaluation between the test and control groups, no statistically significant difference was found in the PI, GI and BOP parameters of the patients ( $p < 0.001$ ).

In comparisons between study groups, there was no significant difference between the groups when the amount of changes in PD and CAL values in shallow-medium pockets (4-5 mm) ( $p < 0.001$ ) and deep periodontal pockets ( $\geq 6$  mm) ( $p < 0.001$ ) were compared. The number of deep periodontal pocket ( $\geq 6$  mm) after treatment was compared with the baseline, no significant difference was observed between the groups.

**In conclusion,** In smokers ( $>10$  cigarettes), systemically healthy, stage III-IV and grade C periodontitis patients, no additional contribution to healing was observed with subgingival I-PRF application in combination with non-surgical periodontal treatment.

## ***YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI***

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- **Tezimin/Raporumun ..... tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç)**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

- **Tezimin/Raporumun..... tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

**DT. TOLGA SÖNMEZ**

## ***ETİK BEYAN***

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tez danışmanım **Prof. Dr. şükrü ENHOş** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip elebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

**Dt. Tolga SÖNMEZ**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ÖNSÖZ.....                                                                                                            | i  |
| ÖZET.....                                                                                                             | ii |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....                                                                      | iv |
| ETİK BEYAN.....                                                                                                       | v  |
| TABLO DİZİNİ.....                                                                                                     | 3  |
| ŞEKİL DİZİNİ .....                                                                                                    | 4  |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                                              | 5  |
| 1 GİRİŞ .....                                                                                                         | 7  |
| 2 GENEL BİLGİLER.....                                                                                                 | 12 |
| 2.1 Periodontal Hastalıklar.....                                                                                      | 12 |
| 2.1.1 Periodontal hastalıkların sınıflandırılması.....                                                                | 13 |
| 2.1.2 Periodontal ve Gingival Sağlık.....                                                                             | 16 |
| 2.1.3 Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis.....                                                                  | 17 |
| 2.2-PERİODONTİTİS.....                                                                                                | 19 |
| 2.2.1 Periodontitisin Evreleri .....                                                                                  | 19 |
| 2.2.2 Periodontitisin Dereceleri .....                                                                                | 22 |
| 2.2.4 Periodontitis Patogenezi .....                                                                                  | 24 |
| 2.2.5 Periodontitis İçin Risk Faktörleri .....                                                                        | 25 |
| 2.3 SİGARA .....                                                                                                      | 26 |
| 2.3.1 Sigaranın Klinik Parametrelere Etkisi .....                                                                     | 26 |
| 2.3.2 Sigaranın Mikrofloraya Etkisi .....                                                                             | 27 |
| 2.3.3 Sigaranın Konak Savunmasına Etkileri .....                                                                      | 28 |
| 2.3.4 Sigaranın Periodontal Tedaviye Etkileri .....                                                                   | 29 |
| 2.4 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi.....                                                                           | 30 |
| 2.4.1 Tam Ağız Dezenfeksiyonu .....                                                                                   | 31 |
| 2.4.2 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Diş yüzeyi temizliği ve Kök Yüzey<br>Düzleştirilmesine Ek Uygulamalar..... | 33 |
| 2.5 Trombositten Zengin Fibrin (PRF) .....                                                                            | 36 |
| 2.5.1 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (I-PRF) .....                                                     | 38 |
| 3 GEREÇ YÖNTEM .....                                                                                                  | 42 |

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1 Çalışma Grupları .....                                                   | 42        |
| 3.2 Hastaların Değerlendirme Kriterleri.....                                 | 44        |
| 3.2.1 Sondlama Cep Derinliği (SCD) .....                                     | 45        |
| 3.2.2 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) .....                                    | 46        |
| 3.2.3 Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) .....                                  | 46        |
| 3.2.4 Plak İndeksi (Pİ) .....                                                | 47        |
| 3.2.5 Gingival İndeks (Gİ) .....                                             | 47        |
| 3.3 Tedavi Protokolü .....                                                   | 48        |
| 3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi .....                                    | 50        |
| <b>4 BULGULAR .....</b>                                                      | <b>50</b> |
| 4.1 Klinik Bulgular.....                                                     | 50        |
| 4.1.1 Gruplarda klinik periodontal durum .....                               | 50        |
| 4.1.2 Sığ-orta derinlikli ceplerin (4-6 mm) SCD ve KAS parametreleri.....    | 53        |
| 4.1.3 Derin periodontal cepler (6mm ve üzeri) SCD ve KAS parametreleri ..... | 55        |
| <b>5 TARTIŞMA .....</b>                                                      | <b>57</b> |
| 5.1 Araştırma Yöntemi .....                                                  | 57        |
| 5.2 Sigaranın Periodontal Hastalıklara Etkisi.....                           | 58        |
| 5.3 Tam Ağız Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirilmesi .....         | 59        |
| 5.4 Pİ, Gİ, SKİ Değerleri .....                                              | 60        |
| 5.5 SCD, KAS Değerleri .....                                                 | 60        |
| 5.6 Klinik Parametrelerin Ölçüm Zamanı .....                                 | 61        |
| 5.7 Klinisyenin Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Etkisi.....             | 62        |
| 5.8 Lokal ve Anatomik Faktörler .....                                        | 62        |
| 5.9 I-PRF'in Etkinliği.....                                                  | 62        |
| <b>6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>                                          | <b>68</b> |

## ***TABLO DİZİNİ***

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Plak ile ilişkili periodontal hastalıklar ve periodontal sağlık için klinik sonuçlar ..... | 18 |
| Tablo 2 Periodontitisin Evrelendirilmesi .....                                                      | 21 |
| Tablo 3 Periodontitisin Derecelendirilmesi .....                                                    | 23 |
| Tablo 4 Sigaranın Periodontal Dokularda Negatif Etkilediği Raporlanan Durumlar .....                | 29 |
| Tablo 5 Tam Ağız Dezenfeksiyonu .....                                                               | 32 |
| Tablo 6 Farklı Trombosit Konsantrisi Protokolleri .....                                             | 38 |
| Tablo 7 Sondlamada kanama indeksi.....                                                              | 46 |
| Tablo 8 Plak İndeksi Skorları.....                                                                  | 47 |
| Tablo 9 Gingival İndeksi Skorları.....                                                              | 48 |
| Tablo 10 Çalışma protokolü akışı .....                                                              | 49 |
| Tablo 11 Çalışma Gruplarında Bireylerin Gİ, Pİ, SKİ Değerleri .....                                 | 52 |
| Tablo 12 Çalışma Gruplarında SCD ve KAS değerleri .....                                             | 53 |
| Tablo 13 Sığ-Orta Derinlikli Ceplerin (4-6 mm) SCD ve KAS parametreleri .....                       | 54 |
| Tablo 14 Derin periodontal cepler (6mm ve üzeri) SCD ve KAS Parametreleri.....                      | 55 |
| Tablo 15 Derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı.....                                          | 56 |

## ***ŞEKİL DİZİNİ***

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Konak-Mikroorganizma Etkileşimi Sonucu Periodontitis Oluşumu Gösteren Model ..... | 25 |
| Şekil 2 I-PRF hazırlanışı .....                                                            | 39 |
| Şekil 3 Periodontal hasta kayıt formu .....                                                | 45 |



## ***KISALTMALAR DİZİNİ***

AAP: Amerikan Periodontoloji Akademisi

TGF- $\beta$ 1: Transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ -1

LXs: Lipoksinler

PDGF-BB: Trombosit türevli büyüme faktörü-BB,

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

bFGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü

CaCl<sub>2</sub>: Kalsiyum klorür

PRF: Trombositten zengin fibrin

I-PRF: Enjekte edililebilir trombosit zengin fibrin

PRP: Trombositten zengin plazma

Rrpm: Dakikadaki devir sayısı

Dk: Dakika

Ml: Mililitre

Mm: Milimetre

EFP: Avrupa Periodontoloji Federasyonu

SCD: Sondlamada cep derinliği

HbA1c: Hemogloblin A1c

RKS: Radyografik kemik seviyesi

KAK: Klinik ataşman kaybı

KAS: Klinik ataşman seviyesi

PMN: Polimorfonükleer lökosit

fMLP: N-Formylmethionine-leucyl-phenylalanine

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

*A.actinomycetemcomitans: Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

T. denticola: Treponema denticola

T. forsythia: Tanerella forsythia

TAD: Tüm Ağız Dezenfeksiyonu

Ark: Arkadaşları

PGE2: Prostaglandin E2

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör

CHX: Klorheksidin

NSAİİ: Non-steroid antienflamatuvar ilaç

IL: İnterlökin

CBCT: Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi

IFN- $\gamma$ : İnterferon Gama

PI: Plak indeksi

GI: Gingival indeks

SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi

## 1 GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik biyofilm ile ilişkili olarak diş destekleyen yapıların yıkıma uğradığı kronik multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis hastalığının en belirgin özellikleri, klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasıdır. Periodontitis, diş kaybına neden olabilen, çiğneme işlevini ve estetiği olumsuz yönde etkileyebilen, yaşam kalitesini düşürebilen bir hastalık olmasıyla ve aynı zamanda yüksek prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir (1).

Periodontitis, patojenler ve konak arasındaki karmaşık ilişkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çevresel, edinilmiş ve genetik risk faktörleri hastalığı başlangıcında veya ilerleyişinde etkili olabilir (2). Çevresel risk faktörleri arasında olan tütün ve ürünlerinin kullanımının periodontal hastalık prevalansı ve şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3-5). Sigara içmek aynı zamanda periodontal tedavinin başarısını da azaltmaktadır. Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre özellikle sondlamada cep derinliği ve kemik seviyesi açısından cerrahi olmayan periodontal tedaviye, daha az olumlu yanıt verebileceği görülmektedir (6-8)

Başarılı bir periodontal tedavi, diş yüzeyi ile ilişkili dental plakta ve ağız boşluğundaki diğer nişlerde bulunan patojenik organizmaları ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır (9-12). Patojenler, kök yüzeyine bağlı biyofilm içinde organize olurlar, bu da konağın immün yanıtının ve aynı zamanda antimikrobiyal ajanların erişimini engellemektedir. Bu nedenle subgingival biyofilmin mekanik olarak bozulmasını sağlayan tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir. Periodontal sağlık ancak hasta tarafından yeterli plak kontrolü ve kişiselleştirilmiş profesyonel bir subgingival enstrümantasyon ile oluşturulup korunabilir (13, 14).

Quirynen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bir ila iki haftalık aralıklarla quadrantların veya sekstantların aşamalı debritmanlarının uygulanmasına karşı tedavi edilmemiş ceplerden yeniden enfeksiyonu önlemeyi amaçlayan tüm ağız dezenfeksiyonu yaklaşımı karşılaştırılmıştır (15). Tüm ağız dezenfeksiyon protokolü, 24 saat içinde tam

ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek olarak 8 gün boyunca; günde iki kez klorheksidin gargarası, dilin temizlenmesi, tonsillalara klorheksidin spreyi püskürtülmesi ve minimum 10 dakika klorheksidin ile subgingival irrigasyona içermektedir. Tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme protokolü, antiseptikler olmadan tüm dişlere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirme uygulanmasıdır. Bir dizi randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını birleştiren iki sistematik derleme, cerrahi olmayan periodontal tedavi için üç tedavi yaklaşımının da önerilebileceği sonucuna varmıştır (16, 17). Bir başka derlemede, tüm ağız dezenfeksiyon ve tüm ağız diş yüzeyi temizliği prosedürlerinin aşamalı diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi ile sondlamada kanama, sondlamada derinliğinde azalma ve klinik ataman kazancında benzer sonuçlar görülmüştür (18).

Supragingival ve subgingival biyofilmlerin mekanik debridmanı periodontal tedavinin temelini oluşturur. Tüm yapışık plak, sert depozitler ve etkilenmiş dentin uzaklaştırılırken, periodontal patojenlerin sayıları azaltılsa da spesifik olarak eliminasyonu mümkün değildir. Tek başına mekanik tedavi çoğu hasta için uzun süreli başarı ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte nispeten daha az sayıdaki hasta veya periodontal hastalığa sahip bölge tedaviye yeterli yanıt vermeyebilir (10). Bu, derin ve spiral periodontal cepler, furkasyon etkileniminin varlığı, vertikal defektler gibi mekanik debridman için erişimin zorlaşması sonucu olabilir (19). Mekanik tedavinin bazı önemli patojenler üzerinde sınırlı etkileri olabilir (20). Ayrıca mekanik debridman dişeti çekilmesi, dişte madde kaybı ve dentin hipersensitivitesi gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir (21-23) . Bu sınırlamaları aşmak için antimikrobiyallere (antiseptikler ve lokal veya sistemik antibiyotikler dahil), probiyotiklere ve konak modülasyonuna dayalı farmakolojik tedaviler üzerine çalışmalar yapılmıştır.

İyileşmeyi arttırmak ve periodontal sağlığı stabilize etmek için tasarlanmış, lokal olarak verilen çeşitli antimikrobiyal ajanlar mevcuttur. Çeşitli farmasötik ajanların patojenik mikrobiyotayı baskıladığı veya yok ettiği, ataşman kazancına katkıda bulunduğu, sondalama derinliklerini ve sondalamada kanamayı azalttığı gösterilmiştir

(10, 24-30). Hastalık aktivitesi generalize bir durumdaysa, lokal antimikrobiyal ajanlar verimli ve uygun maliyetli tedavi seçeneği olmayabilir (10).

Periodontal hastalıkların etyopatogenezi ile ilgili güncel konseptler, sadece belirli periodontopatojenlerin varlığını değil, aynı zamanda sinerjistik ve disbiyotik bir mikrobiyal topluluğun varlığını da dikkate almaktadır (31). Probiyotikler, uygun miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalardır (32). Patojen olmayan bakteriler, tutunacakları yüzeyler ve besinler için patojenlerle rekabet etmek veya patojenik bakterilere karşı maddeler üretmek için ortama yerleştirilir (33). Yapılan bir sistematik derlemedeki sonuçlar probiyotikleri destekleme eğiliminde olsa da çalışma tasarımlarında heterojenlik ve sonuçlardaki değişkenlik, klinik yararlarının yorumlanmasında temkinli bir yaklaşım önermektedir (19, 34).

Periodontitisin patogenezi, konağın duyarlılığını içerdiğinden, konak modülasyon tedavisi periodontal dokulardaki yıkımı sınırlamayı hedef alır. Bu amaçla sistemik ve lokal olarak kullanılabilen birçok ajan denenmiştir (35). Mine matriks türevleri, periodontal cerrahide büyük ölçüde rejeneratif biyomodülatör olarak kullanılmaktadır. Aimetti ve ark. yaptıkları çalışmada; derin kemikiçi defektlere sahip dişlerin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak enamel matriks türevlerinin kullanılmasının tercih edilebilir bir seçenek olarak değerlendirmişlerdir (36). Mine matriks türevlerinin, sadece periodontal rejenerasyona katkılarının olmadığı, aynı zamanda bir anti-enflamatuvar etki düşündüren sitokin üretimini modüle etme yeteneğine de sahip olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (37, 38). Periodontal tedavi, hemen sonraki dönemde akut faz enflamatuvar reaksiyonu ortaya çıkarma yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir (39-41). Yapılan bir başka çalışmada enamel matriks türevlerinin diş yüzeyi temizliği uygulamasının cep içerisinde D-dimer seviyelerini stabilize ettiği, bu da kan pıhtı stabilitesinin arttığını gösterdiği ve sonuç olarak derin ceplerde daha yüksek derecede iyileşmeyi desteklediği görülmüştür (42).

Trombositler, rejeneratif tedavinin potansiyel hücreleri arasında sayılmaktadır (43). Çok sayıda büyüme faktörü içermeleri ve elde edilmelerinin kolay olması,

trombositlere olan ilgiyi artırmıştır. Trombositten zengin plazma (PRP) ve içerdği büyüme faktörleri pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olup trombositler ve ürünleri rejeneratif tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (44). Örneğin; trombositlerden salınan transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1)'in pro-enflamatuvar özelliklerine ek olarak anti-enflamatuvar mediatör olarak da rol oynadığını gösterilmiştir (45). Yine trombosit-nötrofil etkileşimi lipoksinler (LXs) olarak adlandırılan hücresel araşidonik asitten türeyen endojen lipid moleküllerinin, yeni nötrofil infiltrasyonunu geciktirme ve nötrofil apoptozunu artırarak anti-enflamatuvar etki göstermektedir (46). Trombositler, doku hasarından sonra hemostaz ve yara iyileşmesinde kilit rol oynamaktadır (47). Buna göre trombositler travmadan hemen sonra fibrin pıhtı oluşma mekanizmasında, doğrudan veya dolaylı yollarla faktör aktivasyonu gibi fibrin iplikleri üreten reaksiyon basamaklarında birden fazla seviyeye katılarak, aktive trombosit agregasyonu ve kan hücreleri arasında yer alan fibrin ağından oluşan nihai pıhtı kompozisyonunun bir parçasını oluştururlar (48). Trombositler kemotaktik olup fibroblastlar, endotel hücreleri ve progenitör hücrelerin çoğalmasını indüklemekte ve yara iyileşmesinin sürecini düzenlemektedirler (49). Trombositleri temsil eden en önemli büyüme faktörleri şunlardır: trombosit türevli büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), TGF- $\beta$ 1, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) (50).

Plazma ürünlerini (trombin ve fibrinojen) etkinleştirmek amacıyla trombositler ilk kez Cronkite ve ark. tarafından 1944'de cilt grefti sırasında kullanılmıştır (51, 52). Yıllar sonra, 1972'de Matras ve ark. sinir onarımı için fibrin yapıştırıcı kullanma fikrini ilk kez sunmuştur (53). Tisseel gibi insan plazmasından hazırlanan fibrin yapıştırıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Otolog fibrin yapıştırıcılar kontaminasyon riskinden kaçınmak için iyi bir seçenektir, ancak üretim protokollerinin karmaşıklığı ve maliyeti nedeniyle kullanımı çok sınırlı kalmaktadır (54). Yıllar boyunca deneysel ve klinik çalışmalarda trombosit ürünlerinin çeşitli amaçlarla kullanılması yaygınlaşmıştır.

Trombosit konsantrasyonlarını iki kuşak olarak ele alınır (55).

1-Birinci kuşak trombosit konsantrasyonları (trombositten zengin plazma)

## 2-İkinci kuşak trombosit konsantrasyonları (trombositten zengin fibrin)

Trombositten zengin plazma hazırlanmasında; pıhtılaşma faktörlerine ek olarak sığır trombini veya  $\text{CaCl}_2$  ilavesinin gerekmesi, trombosit konsantrasyonunu lökosit içermeksizin arttırmak için (bazen 1 saat gerektiren) iki ayrı aşamada santrifüj edilmesi gibi faktörler bu konsantrelerin kullanımını sınırlamaktadır (55). Ayrıca kemiğin rejeneratif tedavilerinde kullanıldığında, büyüme faktörlerini çok kısa bir sürede salınmasına bağlı olarak klinik etkinliğinin sınırlandığı bildirilmiştir (56). Bütün bu kısıtlamalar %100 otolog kaynaklardan üretilen trombosit zengin fibrin olarak adlandırılan ikinci nesil trombosit konsantrasyonunun ortaya çıkmasına yol açmıştır (57).

Choukroun ve ark. tarafından 2001 yılında, ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olan ‘trombositten zengin fibrin’ (PRF) tanımlanmıştır (58). PRF’in elde edilmesi kolay olup klinik kullanımı basittir. Herhangi bir ilave katkı maddesi (antikoagülan, sığır trombini veya kalsiyum klorür) kullanımını gerektirmemektedir. Yalnızca venöz kanın santrifüjünden sonra elde edilmektedir. Klasik PRF 3000 rpm de 10 dk dakikada 10ml’lik tüplerde elde edilir (55). Trombositten zengin fibrinin farklı santrifüj hızı ve zamanlarında alt türleri elde edilmiştir. Miron ve ark. ise enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (I-PRF) eldesi için, 10 ml tam venöz kanı antikoagülan içermeyen tüplerde 700 rpm’de 3 dakika (60 x g) oda sıcaklığında bir santrifüj cihazında prepare ederek elde etmişlerdir (59, 60). I-PRF sadece beyaz hücreleri ve trombositleri değil, aynı zamanda kök hücrelerini ve endotel hücrelerini de içerdiğine inanılmaktadır. Bu nedenle, sadece bir trombosit konsantresi değil, “kan konsantresi” olarak kabul edilmektedir (61). Trombositten zengin plazma ile enjekte edilebilir trombosit fibrinin karşılaştırıldığı bir çalışmada enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin, çeşitli büyüme faktörlerinin daha yüksek konsantrasyonlarını salabildiği, daha yüksek fibroblast migrasyonu sağlayabildiği ve PDGF, TGF- $\beta$  ve kollajenin ekspresyonunu daha fazla indükleyebildiği gösterilmiştir (62). PRP, PRF ve I-PRF’nin antimikrobiyal özelliklerini değerlendiren bir çalışmada, kronik periodontitis ile yakın ilişkili olan *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*’ın trombosit konsantreleri tarafından inhibe edildiği görülmüştür. Aynı çalışmada trombosit konsantrelerinin birbirleri arasında

karşılaştırmalarında I-PRF'nin ve PRP'nin, PRF'ye göre daha yüksek antimikrobiyel etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavi uygulamasına ilave I-PRF'nin subgingival uygulanmasının periodontal ceplerde biyofilm üzerine antimikrobiyal etkisinin olacağı, antienflamatuvar etkinliği ve içerdiği iyileşme faktörleri ile iyileşmeye katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Böylece sigaranın yarattığı negatif etkilerin üstesinden gelip; klinik başarı arttırışı, hastalık rekürrenslerinin önlenmesi, periodontal cerrahi gereksiniminin azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin arttırılması sağlanması hedeflenmiştir.

Bu çalışmanın hipotezi; diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi sonrası subgingival I-PRF uygulaması, sigara içen periodontitis hastalarında klinik parametrelerin iyileştirilmesini sağlayacaktır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Periodontal Hastalıklar**

Periodontitis, dişleri destekleyen dokularda disbiyotik biyofilm ile ilişkili olarak ilerleyen yıkımla karakterize, kronik çok faktörlü enflamatuvar bir hastalıktır (64). En temel özellikleri; periodontal destek dokularda kayıp, klinik ataşman kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasının varlığıdır. Periodontitis, prevalansının yüksek olması, diş kayıplarına veya destek dokularında yetersizliğe yol açması, çiğneme fonksiyonunu ve estetiğini olumsuz etkilemesi, sosyal hayatta negatif etkilerinin olması ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Periodontitis, çiğneme fonksiyonunda kayıpların ve total dişsizliğin en önemli sebeplerindendir, genel sağlık üzerine olumsuz etkilere sahiptir (64, 65).

Periodontitis çoğu vakada, konakçı periodontal dokuların uzun süredir dental plak olarak adlandırılan biyofilm şeklinde dişlere yapışan mikrofloraya maruz kalmasından kaynaklandığına düşünülmektedir. Bakteriler (ve muhtemelen virüsler, mantarlar ve

parazitler dahil diğer mikroplar) birbirleriyle ve konakçıyla etkileşime girer (66, 67). Zamanla disbiyotik biyofilm ve biyofilme karşı gelişen düzensiz enflamatuvar yanıt doku yıkımına ve diş kaybına sebep olur. Bu anlayışa dayanarak, periodontal hastalıkların önlenmesi, öncelikle biyofilm oluşumunun ortadan kaldırılmasına ve önlenmesine, ikincil olarak da enflamasyonun düzenlenmesine dayanır.

### ***2.1.1 Periodontal hastalıkların sınıflandırılması***

Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından hazırlanılan 1999 yılında kabul görmüş sınıflandırmaya göre şeması, periodontitis aşağıdaki gibi alt bölümlere ayrılmıştır:

Kronik periodontitis; genellikle yavaş ilerleyen yıkıcı formu tanımlar

Agresif periodontitis; daha önceki sınıflandırmalarda “erken başlangıçlı periodontitis” ve “hızlı ilerleyen periodontitis” isimlendirilen, daha çok genç bireyleri etkileyen, yüksek derecede yıkıcı periodontitis formlarından oluşan çeşitli bir formu tanımlar

Sistemik hastalığın belirtisi olan periodontitis; periodontitis durumunun da görüldüğü heterojen bir sistemik patolojik durumları tanımlar.

Nekrotizan periodontal hastalıklar; karakteristik fenotipi, dişeti veya periodontal dokuların nekrozu olan durumları tanımlar.

Periodontal apseler; Farklı tanısal özelliklere ve tedavi gereksinimlerine sahip klinik durumlardır (68).

Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen çalıştayda bir önceki sınıflandırmadan beri gerçekleşen bilimsel gelişmelere ışığında periodontitis sınıflandırma sisteminde kapsamlı değişiklikler oluşturulmuştur (69). Sınıflandırmanın ana başlıkları aşağıdaki gibidir;

## A) Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

### 1. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık

- Periodonsiyumun etkilenmediği klinik olarak gingival sağlık durumu
- Periodonsiyumun etkilendiği/azaldığı klinik olarak gingival sağlık durumu
  - Stabil Periodontitis Hastası
  - Periodontitis Olmayan Hasta

### 2. Gingivitis: Dental Biyofilme Bağlı Olan

- Yalnızca Dental Biyofilmle İlişkili Gingivitis
- Sistemik veya Lokal Faktörlerle İlişkili Gingivitis
- İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan Dişeti Büyümeleri

### 3. Gingival Hastalıklar: Dental Biyofilme Bağlı Olmayan

- Genetik veya gelişimsel bozukluklar
- Spesifik enfeksiyonlar
- Enflamatuvar ve immün koşullar
- Reaktif süreçler
- Neoplazmlar
- Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları
- Travmatik lezyonlar
- Gingival pigmentasyonlar

## B) Periodontitis

### 1) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- Nekrotizan Gingivitis
- Nekrotizan Periodontitis

➤ Nekrotizan Stomatitis

2) Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis

3) Periodontitis

➤ Evre (Stage): Hastalığın şiddeti ve tedavinin zorluğuna göre

- Evre 1: Başlangıç seviyesi periodontitis
- Evre 2: Orta seviye periodontitis
- Evre 3: Diş kayıpları öngörülen, şiddetli periodontitis
- Evre 4: Dentisyon kaybı öngörülen, periodonsiyumda ciddi hasar oluşmuş şiddetli periodontitis

➤ Kapsam ve tutulum

- Lokalize
- Generalize
- Molar-İnsizör

➤ Derece (grade):

- Derece A: Yavaş ilerleyen
- Derece B: Orta ilerleyen
- Derece C: Hızlı ilerleyen

C) Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar

- 1) Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
- 2) Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
- 3) Mukogingival deformiteler ve durumlar
- 4) Travmatik okluzal kuvvetler
- 5) Diş ve protez kaynaklı faktörler

#### D) Peri-implant Hastalıkları ve Durumları

- 1) Peri-implant Sağlık
- 2) Peri-implant Mukozitis
- 3) Peri-implantitis
- 4) Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri

#### **2.1.2 Periodontal ve Gingival Sağlık**

“Sağlık, fiziksel, zihinsel ve sosyal tam bir rahatlık halidir ve yalnızca hastalık ya da sakatlık yokluğu olarak tanımlanamaz”. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına uygun olarak, periodontal sağlık, bir bireyin normal şekilde fonksiyon görmesine izin veren ve geçmişinde geçirdiği bir hastalık nedeniyle fiziksel veya mental olarak bir eksikliği olmayan, enflamatuvar periodontal hastalığı bulunmayan durum olarak tanımlanabilir (70). Bu genel sağlık tanımı temel alınarak periodontal sağlığın klinik koşullar altında pratik tanımı, gingivitis ve periodontitis gibi enflamatuvar periodontal hastalıkların yokluğu olarak tanımlanmıştır.

Periodontal sağlık periodontal ve peri-implant hastalıkları ve durumları sınıflandırmasında (2017) iki ana başlıkta değerlendirilmiştir (71).

**Mutlak (Pristine) Sağlık:** Klinik enflamasyonun hiçbir bulgusunun olmadığı gibi, histolojik olarak da enflamasyonun bulunmadığı durumdur. Oldukça nadir görülür.

**Klinik Sağlık:** Sondlamada kanamanın hiç görülmediği ya da minimal düzeyde görüldüğü, az sayıda izole alanda klinik enflamasyon bulgularının görüldüğü durumdur. Bozulmamış periodonsiyumda (Intact Periodontium) görülebileceği gibi, azalmış periodonsiyumda (Reduced Periodontium) da görülebilir.

### ***2.1.3 Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis***

Plak kaynaklı gingivitis, dişeti sınırında ve altında yer alan bakteri plağı birikiminden kaynaklanan dişeti dokularının iltihabi bir yanıtıdır (72). Doğrudan diş kaybına neden olmaz; bununla birlikte, diş eti iltihabını yönetmek, periodontitis için birincil önleyici stratejidir (73-75).

Periodontal sağlıktan plak kaynaklı gingivitise kadar olan patolojik değişiklikler klinik olarak tespit edilemeyebilir. Plak kaynaklı gingivitis, gingival enflamasyonun yerleşik lezyon safhasına ilerledikçe, klinik belirtiler ve semptomlar belirgin hale gelir. Plak kaynaklı gingivitis, marjinal gingivada başlar ve kalan dişeti birimine yayılabilir. Hastalar, diş fırçalama ile kanama, tükürükte kan, diş eti şişmesi, kızarıklık ve ağız kokusu gibi semptomları fark edebilirler (76).

*Tablo 1. Plak ile ilişkili periodontal hastalıklar ve periodontal sağlık için klinik sonuçlar*

|                                                           |                                                              |                                                   |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Bozulmamış<br>Periodonsiyum                               | Sağlıklı                                                     | Gingivitis                                        |
| Ataşman kaybı                                             | Yok                                                          | Yok                                               |
| Sondalama derinliği<br>(pseudo cep hariç)                 | $\leq 3$                                                     | $\leq 3$                                          |
| Sondlamada kanama                                         | $<\%10$                                                      | $\geq\%10$                                        |
| Radyolojik kemik kaybı                                    | Yok                                                          | Yok                                               |
| Azalmış periodonsiyum<br>(non-periodontitis)              | Sağlıklı                                                     | Gingivitis                                        |
| Ataşman kaybı                                             | Var                                                          | Var                                               |
| Sondalama derinliği<br>(pseudo cep hariç)                 | $\leq 3$                                                     | $\leq 3$                                          |
| Sondlamada kanama                                         | $<\%10$                                                      | $\geq\%10$                                        |
| Radyolojik kemik kaybı                                    | +/-                                                          | +/-                                               |
| Tedavi Edilmiş<br>Periodontitisli Hasta<br>(Stabil Durum) | Sağlıklı                                                     | Periodontitis hikayesi<br>olan Gingivitis hastası |
| Ataşman kaybı                                             | Var                                                          | Var                                               |
| Sondalama derinliği<br>(pseudo cep hariç)                 | $\leq 4$ mm ( $\geq 4$ mm<br>büyük hiç kanamalı<br>cep yok ) | $\leq 3$ mm                                       |
| Sondlamada kanama                                         | $<\%10$                                                      | $\geq\%10$                                        |
| Radyolojik kemik kaybı                                    | +                                                            | +                                                 |

## **2.2-PERİODONTİTİS**

Bir vaka tanımlama sistemi; hastalarda periodontitisin tanımlanmasını, tedavisini ve önlenmesini kolaylaştırmalıdır. Bu amaçla 2017 Periodontoloji Dünya Çalıştayı periodontitisin tek tanım oluşturulmasını önermiştir;

Komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı belirlenmesi ve/veya bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği  $>3$  mm ile birlikte, KAK  $\geq 3$  mm olması gerekir.

Belirlenen KAK;

- Travma kaynaklı dişeti çekilmesi
- Servikal bölgeye uzanan çürük
- 3. molar çekimi veya malpozisyonuyla ilişkili olarak 2. moların distalinde KAK olması
- Marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon
- Vertikal kök kırığı gibi

Periodontal olmayan nedenlere bağlı olmamalıdır (77). Periodontitisin doğru sınıflandırması yapılabilmesi klinik ataşman kaybı dışındaki parametreler de göz önüne alınmalıdır. Birbirlerinden patofizyolojik olarak bambaşka formlar mevcuttur. Bunlar; nekrotizan periodontal hastalıklar, sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis ve periodontitistir. Uygun olan durum belirlendikten sonra periodontitis üç ana başlık altında değerlendirilir (69, 77, 78).

### **2.2.1 Periodontitisin Evreleri**

Evre I (Başlangıç Periodontitis): Gingivitisten periodontitise dönüşümün gerçekleştiği evredir. Periodontal dokularda yıkımın en çok olduğu bölgelerde 1-2 mm klinik ataşman kaybı görülür. Radyografik olarak kemik kayıpları %15 'i geçmeyecek şekilde koronal üçlüde yer alır. Sondlamada cep derinliği  $\leq 4$  olarak ölçülür. Kemik kayıpları genellikle horizontal karakterlidir. Evre I periodontitis, periodontal dokulardaki uzun süre gingival enflamasyon ve biyofilmdeki disbiyozis sonucunda gerçekleşir. Tedavisi, konvansiyonel olarak veya konvansiyonel yöntemlere ek olarak farmakolojik

ajanlarla birlikte biyofilmin kaldırılması ve oral hijyenin sürdürülmesi ile gerçekleştirilir (77).

Evre II (Orta Şiddetli Periodontitis): Periodontal yıkım evre I' e göre ilerlemiş ve klinik olarak daha kolay tespit edilebilir hale gelmiştir. Periodontal dokulardaki yıkımın en yoğun olduğu bölgede klinik ataşman kaybı 3-4 mm'dir. Radyografik değerlendirmelerinde koronal üçlüde %15-33 kemik kaybı tespit edilebilir. Periodontal hasar sebebiyle diş kayıpları mevcut değildir. Sondlamada cep derinliği  $\leq 5$ mm olarak ölçülür. Kemik kayıpları genellikle horizontal karakterlidir. Hastalık sürecinin bu aşamasında, kişisel ve profesyonel dental bakımlar ile dental plağı kaldırılması ve hastanın izlenmesini içeren standart tedavi ilkeleri sonucunda iyileşme beklenir. Evre II hastanın standart tedavi ilkelerine verdiği yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi esastır. Hastalığın derecesi tedavi yoğunluğunu belirlemede yol gösterici olacaktır (77).

Evre III (Şiddetli Periodontitis): Periodontal dokularda yıkım şiddetlidir ve bu sebeple diş kayıpları görülebilir. Radyografik değerlendirmede koranal üçlünün altına uzanan kemik kayıpları tespit edilir. Periodontal dokulardaki yıkımın en yoğun olduğu bölgede klinik ataşman kaybı  $\geq 5$  mm olarak ölçülür. Periodontal dokulardaki hasar sebebiyle gerçekleşen diş kayıpları  $\leq 4$  dişdir. Sondlama cep derinliği  $\geq 6$  mm olarak ölçülür. Vertikal kemik kayıpları  $\geq 3$  mm'dir. Sınıf II. veya III. furkasyon defekleri ve orta dereceli kemik kayıpları görülebilir (77).

Evre IV (İlerlemiş Periodontitis): Periodontal dokularda ciddi hasarlar, diş kayıpları ve sonucunda çiğneme fonksiyonunda kayıp bulunmaktadır. Periodontal dokulardaki yıkımın en yoğun olduğu bölgede klinik ataşman kaybı  $\geq 5$  mm olarak ölçülür. Radyografik değerlendirmede koranal üçlünün altına ve apikale uzanan kemik kayıpları tespit edilir. Periodontal dokulardaki hasar sebebiyle gerçekleşen diş kayıpları  $\geq 5$  dişdir. Toplam diş sayısı 20' den az olabilir. Diş kaybına bağlı çiğneme fonksiyonu bozuklukları ve sekonder okluzal travmaya bağlı dişlerde hipermobilitate bu evrede sıklıkla görülmektedir. Tedavi yaklaşımı çiğneme fonksiyonunun yeniden kazandırılması şeklindedir. Periodontitis kontrol altına alınmaz ve tedavisi yapılmaz ise dentisyonun tamamen kaybıyla sonuçlanabilir (77).

*Tablo 2 Periodontitisin Evrelendirilmesi*

| PERİODONTİTİSİN EVRELERİ     |                                              | Evre-I<br>Hafif periodontitis                                          | Evre-II<br>Orta şiddetli periodontitis        | Evre-III<br>Şiddetli periodontitis<br>(Ek diş kaybı potansiyeli olan)                                                   | Evre-IV<br>İlerlemiş periodontitis<br>(Dentisyon kaybı potansiyeli olan)                                                                                                                                                       |
|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ŞİDDET                       | En fazla kayıp olan alandaki interdental KAK | 1-2 mm                                                                 | 3-4 mm                                        | ≥ 5 mm                                                                                                                  | ≥ 5 mm                                                                                                                                                                                                                         |
|                              | Radyografik kemik kaybı (RBL)                | Koronal üçlü (<%15)                                                    | Koronal üçlü (%15-33)                         | Kökün orta üçlüsüne ve altına uzanan                                                                                    | Kökün orta üçlüsüne ve altına uzanan                                                                                                                                                                                           |
|                              | Diş kaybı                                    | Periodontal kaynaklı diş kaybı yok                                     |                                               | Periodontitis kaynaklı ≤ 4 diş kaybı                                                                                    | Periodontitis kaynaklı ≥ 5 diş kaybı                                                                                                                                                                                           |
| KARMAŞIKLIĞI<br>(COMPLEXITY) | Lokal                                        | Maksimum Sondlama derinliği (SCD) ≤ 4mm Genelde horizontal kemik kaybı | Max. SCD ≤ 5mm Genelde horizontal kemik kaybı | Evre II'ye ek olarak;<br>SD ≥ 6mm, Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm<br>Furka tutulumu Sınıf II-III, Orta seviye kret defektli | Evre III'e ek olarak;<br>kompleks rehabilitasyon ihtiyacı, çiğneme disfonksiyonu sekonder okluzal travma (mobilité ≥ 2), şiddetli kret defektleri, bite kollaps, drifting, flaring<br><br>20'den az kalan diş (10 karşıt çift) |
| KAPSAM VE TUTULUM            | Tamamlayıcı olarak evreye eklenir            | Lokale, Generalize veya Molar/keser dağılımı                           |                                               |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |

### **2.2.2 Periodontitisin Dereceleri**

Derecelendirme sistemi, ilerleme hızını değerlendirerek hastalığın tanımlanmasına başka bir boyut ekler. Periodontitisin ilerlemesine etkisi kanıtlanmış birincil kriterleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Direkt kanıtlar hastalığın longitudinal verileri incelenerek elde edilirken, indirek kanıtlar yıkımın en yoğun olduğu dişteki kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı ile elde edilmektedir. Periodontal derecelendirme A, B ve C olarak üç derece olarak yer alır. Periodontitis derecesi daha sonra risk faktörlerinin varlığı ile değiştirilebilir. Derecelendirmenin amacı, vakanın popülasyonun çoğunluğu için tipik olandan daha hızlı ilerleme veya standart tedaviye daha az tahmin edilebilir yanıt verme olasılığını belirlemek için mevcut olan tüm bilgi kullanılmaktır. Risk faktörleri ( sigara ve diyabet) derecelendirmeyi modifiye eder (77).

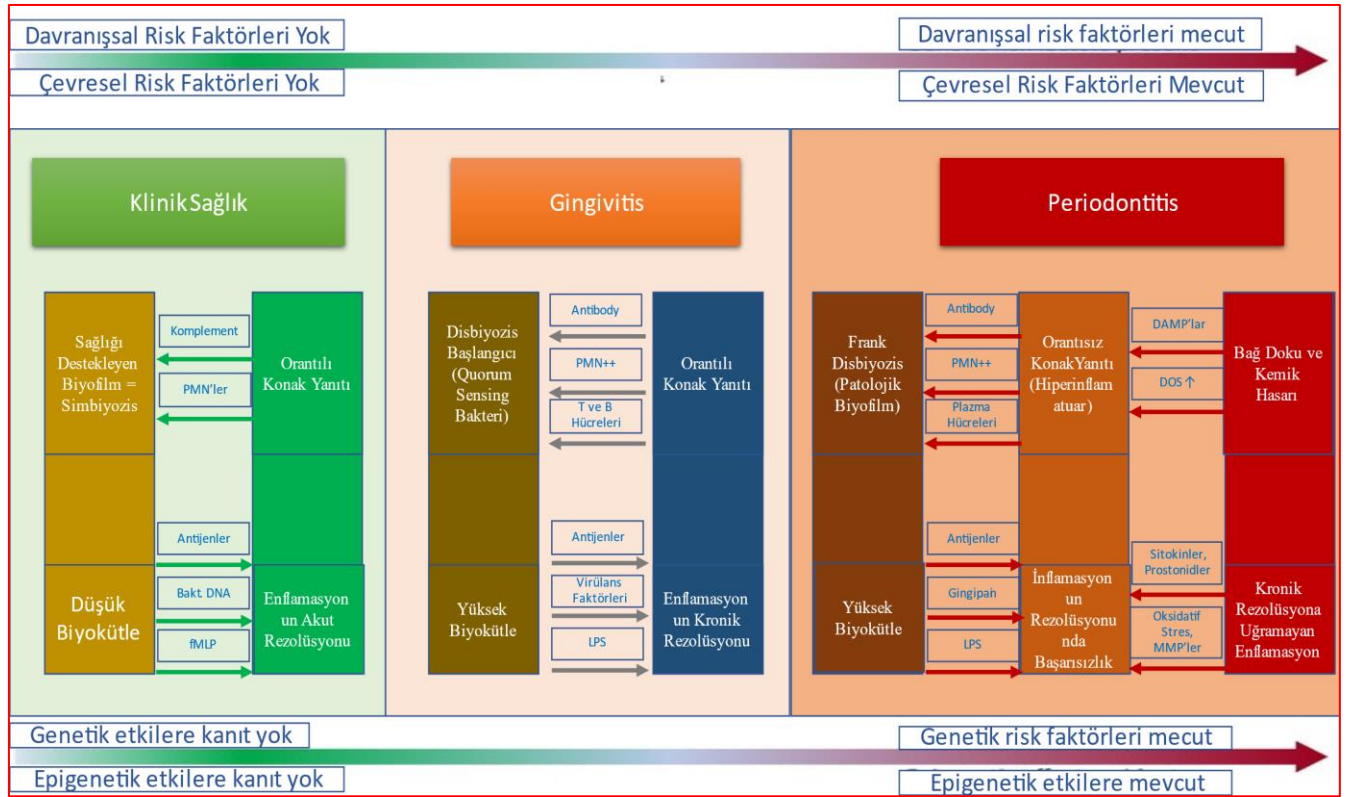
Tablo 3 Periodontitisin Derecelendirilmesi

| PERİODONTİTİSİN DERECEŚİ                               |                                  |                                               | Derece A<br>Yavaş<br>hızda<br>ilerleme                    | Derece B<br>Orta hızda<br>ilerleme | Derece C Hızlı İlerleme                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer<br>kriter                                       | Direkt<br>progresyon<br>kanıtı   | Longitudinal<br>data<br><br>(RKS veya<br>KAK) | 5 yıl<br>boyunca<br>kayıp<br>olmadığına<br>dair kanıt     | 5 yıl<br>boyunca <2<br>mm kayıp    | 5 yıl boyunca<br><br>≥ 2mm kayıp                                                                                                                                                                                                    |
|                                                        | İndirekt<br>progresyon<br>kanıtı | Kemik<br>kaybı/ yaş<br>yüzdesi (%)            | < 0.25                                                    | 0.25-1                             | >1                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                        |                                  | Fenotip                                       | Düşük<br>düzeyde<br>yıkım,<br>fazla<br>miktar<br>Biyofilm | Biyofilme<br>uyumlu<br>yıkım       | Mevcut biyofilme göre<br>daha fazla yıkım; Hızlı<br>progresyon ve/veya erken<br>başlangıçlı hastalık<br>dönemlerini düşündüren<br>klinik modeller (örn,<br>molar kesici paterni,<br>standart tedaviye beklenen<br>yanıtın olmaması) |
| Dereceyi<br>modifiye<br>ediciler                       | Risk<br>faktörleri               | Sigara                                        | -                                                         | <10<br>sigara/günde                | ≥ 10 sigara/günde                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                                  | Diyabet                                       | -                                                         | HbA1c <7                           | HbA1c ≥ 7                                                                                                                                                                                                                           |
| RKS: Radyografik kemik kaybı KAK: Klinik ataşman kaybı |                                  |                                               |                                                           |                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |

#### **2.2.4 Periodontitis Patogenezi**

Periodontitis gelişiminde ilk basamak bakteriyel biyofilme karşı dişetindeki enflamasyondur. Normal gingival sulkustan patolojik periodontal cebe geçişte yer alan değişiklikler, dental plaktaki farklı oranlarda bakteri hücreleri ile ilişkilidir. Sağlıklı diş eti, çoğunlukla kokoid ve düz rod hücreler olmak üzere birkaç mikroorganizma ile ilişkilidir. Hastalıklı diş eti, artan sayıda spiroket ve hareketli rod mikroorganizmalar ile ilişkilidir. Bu değişim tek başına hastalığın oluşması ve ilerlemesini açıklamak için yeterli değildir (79-81). Her periodontitis gingivitis ile başlıyor olsa da her gingivitis periodontitise dönüşmez. Gingivitisin patolojik değişiklikleri, diş ve periodontal dokulara tutunmuş bakteriyel plağa karşı gelişen konak yanıtı ile başlar. Bölgeye yerleşmeyi başarmış bu bakteriler, konağın epitel hücreleri, bağ doku hücreleri gibi periodonsiyum oluşturan yapılara zarar verebilir (82). Plak birikimindeki artışa bağlı olarak histopatolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkabilir.

Gingival enflamasyon, histopatolojik olarak dört evrede değerlendirilmiştir (83). Periodontal dokularda plak birikimi ile beraber sırasıyla başlangıç lezyonu, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon evreleri izlenir. Bu evreler yalnızca dişeti ile sınırlıdır. Gingivitisten, periodontitise geçiş ilerlemiş lezyon evresi olarak tanımlanmıştır. Bu evrede ataşman ve alveolar kemik kaybı görülür. Bu geçişte birçok faktör (Biyofilm bileşimi ve miktarı, konak immünoenflamatuvar yanıtı, çevresel ve genetik risk faktörler) etkili olduğu düşünülmektedir (83, 84). Gingivitis ve plak birikimi arasındaki güçlü ilişki kurulmuş olsa da klinik gözlemler, bireylerde gingival enflamasyon yanıtlarında farklılıklar olduğunu altını çizmektedir. Ayrıca, bireylerin birçoğunda yaygın gingival enflamasyon oluşmasına rağmen periodontitis gelişmeyebilir (85). Enflamatuvar yanıt; savunma hücrelerinin infiltrasyonu, bakterilerin invazyonları ve kan damarları ile derin dokulara yayılabilir bunun sonucunda bağ dokusunda kolajen yıkımı meydana gelir. Birleşim epiteli sağlam epitel bariyerini koruyabilmek için apikale migrasyona uğrar, sonuçta sulkusun derinleşmesi ve periodontal cep oluşmasına yol açar (81).



Şekil 1. Konak-Mikroorganizma Etkileşimi Sonucu Periodontitis Oluşumu Gösteren Model

### 2.2.5 Periodontitis İçin Risk Faktörleri

Periodontal hastalıkların patogenezini yalnızca patolojik mikroorganizmaları ile gelişen bir süreç olmaktan daha karmaşıktır. Benzer patojenik mikroflorayı barındıran bireyler arasında dahi periodontitis gelişme ihtimali değişkenlik gösterdiği kabul görmektedir. Bunun sebepleri hakkında yapılan çalışmalarda kanıtların önemli bir kısmı periodontitise duyarlılığın ana belirleyicisi olarak bakteri tehdidine karşı gelişen konak yanıtına işaret etmektedir (86, 87).

Risk faktörü; mevcudiyetinde doğrudan bir hastalığın ortaya çıkma olasılığını artırır. Eğer yoksa, bu olasılığı azaltır. Risk faktörleri hastalığın nedensellik zincirinin bir parçasıdır veya konağın bu zincire maruz kalmasına sebep olur. Hastalık bir kez meydana geldiğinde, risk faktörünün ortadan kaldırılması tedavi ile sonuçlanmayabilir. Bazı risk faktörleri modifiye edilebilir özellikteyken, diğerleri (kolayca) değiştirilemez. Periodontitis hastalığı için risk faktörleri, genellikle longitudinal çalışmalar sonucunda elde edilen çevresel, davranışsal veya biyolojik faktörlerdir (88). Bu risk faktörleri arasında sigara, stres, diyabet, metabolik sendrom,

diyet, osteoporozis, yaşlanma, genetik faktörler, cinsiyet gibi birçok faktör tartışılmıştır (86, 87, 89, 90).

## **2.3 SİĞARA**

Sigara içmek vücuttaki hemen hemen her organ için zararlıdır ve yaşam kalitesini azaltan birçok hastalıkla ilişkilidir. Kırk yıllık takibi yapılan prospektif longitudinal bir çalışmada; sigara içenlerin %50'sinin, sigara kullanımı ile ilişkili hastalıklardan öldüğü gösterilmektedir (91). Sigara içenler, tütün tüketiminin bir sonucu olarak erken ölme riski altındadır (sigara içmeyenlere göre ortalama 10 yıl daha erken) (92). Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Hizmetleri Genel Cerrahi Ofisi yayınladığı raporda; her yaş grubunda sigara bırakmanın sağlık durumuna faydalı olduğu ve genel yaşam kalitesini arttırdığı majör bir sonuç olarak yer almaktadır(93). Bu nedenle, önemli yasal değişiklikler ve halk sağlığı programları ile alışkanlığın kazanılmasını önlemeye ve sanayileşmiş ülkelerin çoğunda sigarayı bırakma çabalarını desteklemeye çalışılmaktadır. Tüm sigara bırakma kampanyalarından tekrarlanan mesajlara rağmen nüfuzun önemli bir kısmı sigara içmeye devam etmektedir (94, 95).

Sigara içmek genel sağlık üzerindeki tüm olumsuzlukları ile birlikte, periodontitis hastalığı için en ciddi çevresel risk faktörlerinden kabul edilmektedir (77, 96-100). Johannsen ve ark tarafından yapılan bir derlemede, sigara içmek periodontitis hastalığı için bir nedensellik ve önlenabilir risk faktörü olduğunu önerilmektedir (101). Farklı popülasyonlarda yapılan, periodontal hastalığın şiddetinin değerlendirildiği bir çok çalışmada, sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre ataşman ve kemik kaybında 2 ila 8 kat arasında artmış risk ile bulunduğu gösterilmiştir(102-105).Sigara içen ve içmeyenlerin karşılaştırıldığı bir başka epidemiyolojik çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlere göre periodontitis açısından 4 kat daha riskli oldukları ve günlük içilen sigara sayısı ile periodontitis arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (106).

### **2.3.1 Sigaranın Klinik Parametrelere Etkisi**

Yapılan çok sayıda çalışma sigara içenlerde içmeyenlere göre ortalama cep derinliklerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (107-109). Özellik klinik ataşman kaybı ve sondlamada cep derinliğindeki bu farkın mandibula anterior bölgede daha belirgin olduğu görüşmüştür (4, 110).

Dietrich ve ark. 12.385 kişinin katıldığı ve dişlerin mezio-bukkal bölgelerinin değerlendirildiği (141.967 bölge) sigara içenlerin gingival enflamatuvar tepkisinde değişiklikler tespit edilmiştir. Dokularda daha fazla fibrotik bir görünüm olduğu ve sondlamada kanamanın skorlarının azaldığı görülmüştür (111). Bergström sigara içen, sigarayı bırakmış ve sigara içmeyenleri değerlendirdiği bir çalışmada; supragingival diş taşı miktarının sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgu plak miktarından bağımsızdır. Bu nedenle sigaranın diş taşının mineralizasyon oranını etkileyebileceği düşünülmektedir (112).

### **2.3.2 Sigaranın Mikrofloraya Etkisi**

Sigaranın subgingival mikrobiyotaya etkilerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmüştür (113). Bazı çalışmalarda, sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında periodontitis ile ilişkili olduğu düşünülen bakterilerin subgingivaldeki sayılarında bir fark olmadığını bildirilmiştir. Bu durumun verilerin korunması, örneklem edilimesi ve ölçülmesindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (4, 114).

Bir başka çalışmada ise, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerdeki *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ve *T.forsythensis* bakteri yüzdelerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (115). Socransky ve ark., DNA-DNA hibridizasyonunu tekniği kullanarak periodontopatojen olduğu düşünülen belirli bakterilerin (*P. gingivalis*, *T. forsythensis* ve *T. denticola*) kolonize olduğu bölgelerin yüzdesinin sigara içenlerde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Özellikle floradaki bu farklılık 4 mm'den daha küçük ceplerde belirgin olduğu görülmüştür (116).

Güncel çalışmalar, periodontal olarak sağlıklı sigara içenlerin, periodontal olarak sağlıklı ve sigara içmeyen hastalarda gözlenenden daha fazla ileri periodontitisli hastalarda gözlenen biyofilme sahip olduğu gözlenmektedir. Sigara, biyofilme değişimine sebep olarak periodontitis gelişimine ortam hazırlamaktadır (117).

### 2.3.3 Sigaranın Konak Savunmasına Etkileri

Periodontal dokuların sağlıklı olduğu durumda, biyofilmin ile immün-enflamatuvar yanıtlar arasında bir denge bulunmaktadır. Buna karşılık periodontitis; biyofilmdeki disbiyozis, konak yanıtlarındaki farklılıklar, diğer çevresel değişiklikler veya bunların bir kombinasyonları tarafından başlatılabilen konakçı-bakteri dengesinin bozulması ile ilişkilidir (81). Sigara da doğal ve adaptif konak yanıtlarının çeşitli yönlerini farklılaştırdığı düşünülmektedir. Sigara, nötrofil fonksiyonundaki değişiklikler, antikor üretimi, fibroblast aktiviteleri, vasküler faktörleri ve enflamatuvar mediatör üretimini etkiler (98, 118, 119). Sigara içmenin zararlı etkilerinin, bakteri tehdidine karşı immün-enflamatuvar yanıtındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Nötrofil, bakteri tehdidine karşı konak yanıtının önemli bir bileşenidir ve nötrofil sayısı veya işlevindeki değişiklikler, lokalize ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Nötrofillerin kritik işlevleri arasında kemotaksis (kan dolaşımından enfeksiyon bölgesine yönlendirilmiş hareket), fagositoz (bakteri gibi yabancı parçacıkların içselleştirilmesi), oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalar yoluyla öldürme yer alır. Sigara içenlerin periferik kanından, ağız boşluğundan veya tükürüğünden elde edilen örneklerde in vitro olarak tam tütün dumanına veya nikotine maruz kalan nötrofiller, kemotaksis, fagositoz ve oksidatif burst fonksiyonlarında değişiklikler göstermiştir (120, 121).

Sigaranın ana etken maddesi olan nikotinin, superoksid ve interlökin 1 $\beta$ 'nin ürünlerini engelleyerek monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediği gösterilmiştir. Nötrofil fonksiyonlarında ciddi azalmalar tespit edilmiştir. Sigara içenlerde nötrofil ve monositlerin oksidatif antimikrobiyal becerilerindeki düşüş, subgingival biyofilmin değişmesi ile sonuçlanan önemli bir mekanizma olabilir (122-127). İmmunglobulin G2, periodontal dokuların konak yanıtında anahtar rol oynadığı bilinen immunglobulin izotipidir. Sigara kullanan ve şiddetli periodontitis tespit edilen hastalarda serum IgG2 düzeyinde önemli derecede bir azalma olduğu rapor edilmiştir (123, 124, 128, 129).

Dumansız tütün kullanılarak Johnson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; düşük seviye tütün konsantrasyonlarının hücre sayısı ya da hücrelerin hayatı üzerine etkisinin olmadığını, ancak periodontal dokularda yıkım ile ilişkili olduğu bilinen prostaglandin E2 ve interlökin-1 seviyelerinde anlamlı artışa neden olduğunu saptamışlardır. Tütün ürünleri bu mediatörlerin sentezini indükleyerek oral hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (130).

Tablo 4 Sigaranın Periodontal Dokularda Negatif Etkilediği Raporlanan Durumlar

- Azalan immünoglobulin G2 üretimi (123, 131)
- Kan akışında ve damarlanmada kronik azalma (132, 133)
- Potansiyel periodontal patojenlerin artan prevalansı (124, 134, 135)
- Nötrofil işlevinde yıkıcı faaliyetlere doğru kayma (136-140)
- Sitokin ve büyüme faktörü üretimi üzerine olumsuz etkiler (141-147)
- Fibroblast büyümesinin, bağlanması ve kolajen üretiminin inhibisyonu (148-153)
- Dos'ta TNF- $\alpha$  ve PgE2 artışı (141)

#### 2.3.4 Sigaranın Periodontal Tedaviye Etkileri

Birçok klinik araştırma, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra sondalama derinliği azalmalarının sigara içmeyenlerde, sigara içenlere göre genellikle daha fazla olduğu gözlemini desteklemektedir (154-156). Şiddetli periodontitis hastalarında yapılan bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra değerlendirildiğinde, sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre sondalama derinliğinde ve sondalamada kanamada önemli ölçüde daha büyük ortalama azalmalar sağlamıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ortalama 7 mm veya daha fazla olan ceplerde, sigara içmeyenlerde 2,5 mm ve sigara içenlerde 1,9 mm'lik ortalama sondalama derinliği azalmaları gözlenmiştir (157). Başka bir çalışmada, 5 mm veya daha büyük ceplerin cerrahi olmayan tedavisi uygulanmış ve 3 ay sonra değerlendirildiğinde; sigara içenlerin, sigara içmeyenlere göre daha az sondalama derinliği azalması (1.29 mm'ye karşı 1.76 mm) görülmüştür. Ayrıca klinik ataşman seviyelerinde sigara içenlerde daha az kazanım olduğunu göstermiştir (123).

Jin ve ark.nın yaptığı detaylı bir araştırmada, hastalar 4-5 saatlik diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi, oral hijyen talimatları sonrasında 3 ayda bir diş yüzeyi temizliği seansını uygulamışlardır. Altı ay sonra yapılan değerlendirmede sigara içenlere kıyasla sigara içmeyenlerin ortalama 0,9 mm sondlamada cep derinliğinde azalma ve 0,6 mm klinik ataşman kazancı olduğu gözlenmiştir (158). Aynı seans 2 haftalık aralıklar ile tüm quadrantlara diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi sonrası 6 aylık takip sonuçlarını inceleyen bir başka çalışmada, başlangıçta 5 mm ve daha derin olan ceplerin sigara içmeyenlerin içenlere kıyasla 0.7 mm sondlamada cep derinliğinde azalma ve 0.8 mm klinik ataşman kazancı olduğu görülmüştür (159).

## **2.4 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi**

Uygun bir tedavi öncelikle periodontal değerlendirme ve teşhisin birleşimi ile başlamalıdır. Periodontal tedavi tanı odaklıdır. Bu sebeple tedavi protokolleri, periodontal hastalıkların oluşumu ve ilerlemesi üzerinde etkili olan tüm faktörleri ele almalıdır (13).

Periodontitis, periodontal dokuları etkileyen plak kaynaklı enflamatuvar bir hastalıktır, uygun tedavi gerçekleştirilmezse diş çevreleyen destek dokuların harabiyetiyle devam eder ve sonunda diş kaybına yol açabilir. Periodontitis multifaktöriyel bir doğaya sahiptir. Bu faktörlerin bazılarında değişiklik yapılabilse de hastalığın tedavisinde birincil amaç periodontopatojenlerin sayılarının azaltılması veya eliminasyonudur. Patojenler, kök yüzeyine yapışık biyofilm içerisinde bir ortamda kök yüzeyine bağlı biyofilm içinde organize edilir, bu da konakçı bağışıklık tepkisinin ve aynı zamanda antimikrobiyal ajanların erişimini engeller. Sadece subgingival biyofilmin mekanik bozulmasını sağlayan tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir (13, 160-165).

Supragingival-subgingival diş taşı, plağı ve kontamine kök sementini kaldırabilmek amacıyla, 1970'lerde ve 1980'lerde ağırlıklı olarak el aletleri kullanılarak cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Tarihsel olarak, kontamine kök yüzeyine bağlı bakteriyel ürünleri (lipopolisakkarit / endotoksin) uzaklaştırmak için agresif diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey temizliğinin gerekli olduğu düşünülmüştür (166). Bakteriyel endotoksinlerin kök yüzeylerine zayıf bir şekilde yapıştığını gösteren in vitro çalışmalar sonucunda, sementin agresif bir şekilde aşındırılmaması gerektiği anlaşılmıştır (167-170). Elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada, klorheksidin glukonat ile mikrobiyal komponentlerin ortadan kaldırılan diş taşı üzerindeki epitel ataşmanın, çeşitli diş yüzeylerinde normal epitel ataşmanı ile aynı ultrastrüktüre sahip olduğu gözlenmiştir (171). Diş taşları varlığında bile subgingival bakteri plağının uzaklaştırılması şartıyla periodontal dokularda iyileşme meydana gelmektedir. Sonuç olarak, bakteriyel biyofilm ve endotoksinlerinin çıkartılması esas amaçtır. Diş taşları ve etkilenmiş sement biyofilmin korunabileceği alanlar sunması bakımın önemlidir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi periodontitis tedavisi için altın standarttır. Ancak bazı limitasyonlara sahiptir. Yapısında biyofilm için korunaklı bir dokusu bulunan diş taşları kök sementine sıkı bir şekilde yapışması nedeniyle, alttaki sementi çıkarmadan subgingival diş taşı etkili bir şekilde çıkarmak mümkün değildir. Hasta idame tedavisine girdiğinde, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzeltmesi esnasında, kök sementinin çıkarılmasının artık gerekli olmadığı

periodontal debridman tedavisi ile değiştirilebilir (13). Cerrahi olmayan periodontal tedavi ayrıca patolojik olarak yer değiştiren dişlerin spontan olarak yeniden konumlanmasına ve kapanma diastemalarına yol açabilir (172). Mekanik enstrümantasyonu takiben sondlama derinliğindeki azalma, hem yumuşak doku duvarındaki ödemin azalmasına bağlı olarak dişeti çekilmesi ile hem de klinik ataşman kazanımından kaynaklanmaktadır (173).

#### **2.4.1 Tam Ağız Dezenfeksiyonu**

Periodontitis hastalığının mekanik tedavisi, genellikle bir-iki hafta arasında aralıklarla her bir seansta bir yada iki quadrantı içeren diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi prosedürünü içerir (174). Tam ağız dezenfeksiyonu işlemi ise bu geleneksel periodontal tedaviden farklı olarak, 24 saat içerisinde tüm periodontal ceplerin diş yüzeyi temizliği, kök yüzey düzleştirmesi ve tüm oral bölgedeki nişlerin tedavisine dayanmaktadır (175). Tam ağız dezenfeksiyonu yaklaşımının amaçlarından birincisi; periodontal patojenlerin potansiyel hızlı translokasyonunu önlemektir. İkinci amacı ise daha önce biyofilmi kaldırılan bölgelerin tedavi edilmemiş cepler veya diğer ağız içi nişler tarafından yeniden enfeksiyonunu önlemektir (176, 177). Orijinal tam ağız dezenfeksiyonu protokolü, ilk basamağı hastanın oral hijyeni teknikleri konusunda motive motivasyonu ve eğitimi ile başlar. Protokollerin sonrasında takip ettiği sıralama şu şekildedir: a) art arda iki güne yayılan 24 saatlik bir süre boyunca lokal anestezi altında tüm dişlerin diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyinin düzeltilmesi; b) 1 dakikalık bir süre boyunca dilin arkasının %1 Klorheksidin (CHX) jeli ile fırçalanması; c) 10 saniye boyunca %0.2'lik 10 mL klorheksidin gargara d) 2 seansın her birinden hemen sonra ve 8 gün sonra 6 ve 8 mm'lik bir şırınga kullanarak her biri 10 dakika boyunca 3 kez %1 CHX jel ile tüm ceplerin subgingival irrigasyonunu gerçekleştirmek. Hastanın evde diş hekiminin tavsiyelerine uyması (2 hafta boyunca hasta ağızını günde iki kez 10 mL %0,2 CHX ile yıkamalı ve fırçalama yardımcılarını kullanmalıdır) (175, 178).

Tablo 5 Tam Ağız Dezenfeksiyonu

|                                                               |                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Tüm Ağız Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirilmesi | Tüm dişler lokal anestezi altında 24 saat içerisinde 2 kere gerçekleştirilir                                                                                          |
| 2. Dilin Arkasının Fırçalanması                               | 1 dakika ve %1'lik Klorheksidin jel ile                                                                                                                               |
| 3. Gargara                                                    | 2 kez, 1 dakika boyunca %0,2'lik 10 mL Klorheksidin ile gargara ve 10 saniye tonsilla bölgesinde gargara(gargling)                                                    |
| 4. Tüm Periodontal Ceplerin Subgingival İrrigasyonu           | Toplam 3 kez. 10 dakika ve %1'lik klorheksidin jel ile gerçekleştirilir. İlk 2 seans sonrası 8. Günde 6 mm'lik veya 8 mm'lik bir şırınga yardımıyla gerçekleştirilir. |
| 5. Gargara (Evde)                                             | 1 dakika boyunca %0,2'lik 10 mL Klorheksidin gargara ile 2 hafta boyunca günde 2 kere                                                                                 |
| 6. Oral Hijyen Talimatları                                    | Diş fırçalama, İnterdental temizlik, Dilin fırçalanması                                                                                                               |

Prosedür ilk yayınlandığı günden bu yana bazı değişiklik önerilmiştir. Quirynen ve ark. orijinal protokolden klorheksidin kullanımının kaldırılmasını önererek tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi yaklaşımını ortaya koymuşlardır. Eberhard ve ark. tarafından yayınlanan sistematik derlemede tam ağız dezenfeksiyonu ve tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey temizleme prosedürlerinin geleneksel diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemlerinden daha fazla sondlamada kanama, klinik ataşman kazancı ve sondlama cep derinliğinde düşüş olduğuna dair düşük seviyede kanıt mevcut olduğu tespit edilmiştir (179). Tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi (test grubu 1) ile tam ağız dezenfeksiyonu (test grubu 2) karşılaştıran, Quirynen ve ark.. yürüttüğü longitudinal çalışmada cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı açısından iki test grubunda da klinik kazanımlar gözlemlenmesine rağmen test gruplarının birbirleri arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (180). Yine aynı çalışmada motil mikroorganizmalar ve Spiroketler yalnızca tam ağız dezenfeksiyonda önemli ölçüde azaldığı görülse de ve bu fark tedavi sonrası 2. aya kadar sürdüğü raporlanmıştır (180). Swierkot ve ark. tarafından yapılan benzer bir başka çalışmada tam ağız

dezenfeksiyonu protokolüne göre tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi protokolü ile 2 aylık takipte periodontal cep derinliklerinde ve sondlamada kanama skorlarında daha fazla azalma gözlemlendi (181). Santos ve ark.. tip II diyabete sahip periodontitis hastalarında tam ağız dezenfeksiyonu ile tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek plasebo uygulanan hastaların 12 aylık takipte klinik açıdan anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (182).

#### ***2.4.2 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Diş yüzeyi temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirmesine Ek Uygulamalar***

Supragingival ve subgingival biyofilmlerin mekanik debridmanı periodontal tedavinin temelini oluşturur. Tüm yapışık plak, sert depozitler ve etkilenmiş dentin uzaklaştırılırken, periodontal patojenlerin sayıları azaltılsa da spesifik olarak periodontal patojenlerin eliminasyonu mümkün değildir. Tek başına mekanik tedavi çoğu hasta için uzun süreli başarı ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte nispeten daha az sayıdaki hasta veya periodontal hastalığa sahip bölge tedaviye yeterli yanıt vermeyebilir (10). Bu, derin ve spiral periodontal cepler, furkasyon etkileniminin varlığı , vertikal defektler gibi mekanik debridman için erişimin zorlaşması sonucu olabilir (19). Ayrıca, mekanik tedavinin bazı önemli patojenler üzerinde sınırlı etkileri olabilir (20). Ayrıca mekanik debridman dişeti çekilmesi, dişte madde kaybı ve dentin hipersensitivitesi gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir (21-23). Bu sınırlamaları aşmak için antimikrobiyallere (antiseptikler ve lokal veya sistemik antibiyotikler dahil), probiyotikler, lazer uygulamaları, biyomühendislik ve konak modülasyonuna dayalı farmakolojik tedaviler üzerine çalışmalar yapılmıştır

İyileşmeyi ve stabilize periodontal sağlığı idame için tasarlanmış, lokal olarak verilen çeşitli antimikrobiyal ajanlar ortaya çıkmıştır. Çeşitli farmasötik ajanların patojenik mikrobiyotayı baskıladığı veya yok ettiği, ataşman seviyelerini iyileştirdiği, sondalama derinliklerini ve sondlamada kanamayı azalttığı gösterilmiştir (24, 25, 183-185). Bununla birlikte, antibiyotiklerin tıpta ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle dirençli patojenlerinin ortaya çıkması, lokal antimikrobiyallerin uygulandığı bölgelerde dirençli patojenlerin oluşabilmesi ve uygulama hassasiyetleri sebebiyle çoklu periodontal ceplere sahip ağızlarda uygulamalarda zorluklar lokal antimikrobiyal ajanların limitasyonları olarak gösterilmiştir (10, 186).

Periodontal hastalıkların etiyopatogenezi ile ilgili mevcut kavramlar, sadece belirli periodontopatojenlerin varlığını değil, aynı zamanda sinerjistik ve disbiyotik bir mikrobiyal topluluğun varlığını da dikkate alır. Mikrobiyal disbiyoz, konağın immünoenflamatuvar yanıtındaki değişikliklerden dolayı çözülmeyen enflamasyonlara yol açar. Bu nedenle, mikrobiyomun ekolojik dengesini yeniden kazanmaya çalışan ve sağlıklı florayı destekleyen tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır (187-189). Teughels ve ark., periodontitis için bir tedavi stratejisi olarak ağız sağlığına uyumlu bakterileri kullanarak periodontal ceplerin yönlendirilmiş yeniden kolonizasyonu kavramı gösterdikleri bir hayvan çalışmasında, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzeltmesi işleminden sonra Streptococcus bakterilerini steril bir enjektör yardımıyla periodontal dokuları yaralamadan cep içerisine yerleştirilmiştir. Çalışma sonucunda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek uygulanan bu tedavi ile dokulardaki enflamasyonu azalttığı, periodontal ceplerde mikrobiyal bileşimini değiştirerek, periodontopatojenler tarafından yeniden kolonizasyonların azaldığı ve geciktiği gözlenmiştir (190). Probiyotikler, uygun miktarlarda uygulandığında konağa pozitif katkıları olan canlı mikroorganizmalardır. Bu yararı periodontopatojenlerin tutunabilecekleri yüzeylere yerleşip yer tutarak, besinler için patojenlerle rekabet ederek veya patojenik bakterilere karşı maddeler üreterek gerçekleştirirler (32, 33). Yapılan sistematik derlemede sonuçlar probiyotikleri destekleme eğiliminde olsa da çalışma tasarımlarında heterojenlik ve sonuçlardaki değişkenlik, klinik yararlarının yorumlanmasında temkinli bir yaklaşım önermektedir (19, 34). Prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin periodontal hastalıklar üzerindeki etkilerini değerlendirecek çalışmaların daha fazla yapılması gerekmektedir.

Periodontitisin patogenezinde konağın bakterilere olan duyarlılığı önemli rol oynadığından, konak modülasyon tedavisi enflamasyonun yarattığı yıkımı sınırlandırmayı sağlamaktadır (35, 191, 192). Bifosfonatlar, Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve sub-mikrobiyal doz doksisisiklin (SDD) sistemik kullanımları konak modülasyonu amacıyla hakkında çalışmalar yapılmıştır (193-199). Sistemik NSAİ ajanlar, uzun süreli kullanımda önemli yan etkilere neden olabilir ve tavsiye edilmez (200). Antiosteoporotik ajanlar' da periodontal kemik kaybı üzerinde minimal etkiye sahiptir ancak lokalize kemik nekrozu gibi riskler taşır (201). SDD, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından kabul edilen, kronik periodontitis tedavisi için özel olarak üretilen ve sistemik olarak uygulanan tek konak modülasyonu ajanıdır. Smiley ve ark.nın yayınladığı

derlemede tek başına diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile sağlanan ortalama klinik ataşman kazancına ek SDD kullanılan hastalarda 0,35 mm'lik ek bir fayda sağladığı gösterilmiştir (202).

Sistemik ilaçların sadece istenilen bölgede değil tüm vücutta etki oluşturmaları sebebiyle lokal kullanıma uygun ilaçlara her zaman arayış mevcuttur. Konak modülasyonu tedavisinde enamel matriks proteinleri, büyüme faktörleri gibi sistemik kullanıma uygun olmayan ve NSAİİ gibi sistemik kullanımda ortaya çıkan yan etkileri elemine etmeyi amaçlanan birçok ajanın lokal uygulamalarında sağladıkları başarılar incelenmiştir (203-207). Topikal ketorolak ağız gargarası alan kronik periodontitisli 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Dişeti oluğu sıvısı prostoglandin E2 (PGE2) düzeylerinin 6 ay boyunca düştüğü ve kemik kaybının hızının yavaşladığı bildirilmiştir (208).

Johannsen ve ark. ultrasonik mekanik enstrümantasyonun ardından subgingival hyalüronik asit uygulamasını değerlendirdikleri bir çalışmada hyalüronik asit uygulanan bölgelerde klinik parametreleri iyileştirmek için faydalı olduğunu göstermişlerdir (209). Graziani ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında mine matriks türevi uygulamasın klinik parametreler ve serum yanıtı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Mine matriks türevlerinin uygulamasının pıhtı stabilizasyonunu arttırabileceği ve bu sayede erken dönemde iyileşmeye katkıda bulunduğunu gösteren sonuçlar elde etmişlerdir (210). Narendran ve ark., otolog trombosit zengin fibrinin diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine ek uygulamanın orta ila derin periodontal ceplerde klinik fayda sağlayabileceğini yaptıkları güncel bir pilot çalışma ile göstermişlerdir (211).

Agarwall ve ark. 87 sigara içmeyen orta veya şiddetli kronik periodontitise sahip hastalarda tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi temizliği yaptıktan sonra subgingival olarak test grubuna trombosit zengin plazma kontrol grubuna ise plesebo uygulamasında bulunmuşlardır. Altı ay sonra yapılan gruplar arası karşılaştırmada trombosit zengin plazma uygulanan sahalarda istatistiksel olarak daha fazla klinik ataşman kazancı gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde rutin diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemlerinden sonra trombosit zengin plazma uygulaması kronik periodontitis tedavisine ek fayda sağladığı düşünülmektedir (212). Ameer ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışmada diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine ek subgingival trombosit zengin plazma uygulanan hastalarda bir aylık takip

sonucunda başlangıca göre tüm klinik skorlarda iyileşme ve subgingival bölgede lökosit sayılarında azalma tespit edilmiştir (213).

## **2.5 Trombositten Zengin Fibrin (PRF)**

Fibrin, fibrinojen adı verilen plazmatik bir molekülün aktive edilmiş halidir. Fibril yapısında bulunan bu molekül plazmada ve trombosit a-granüllerinde yoğun olarak bulunur. Hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda belirleyici bir rol oynar. Başlangıçta oluşan trombosit kümesini sağlamlaştıran bir tür biyolojik yapıştırıcıdır. Bu sayede pıhtılaşma sırasında yaralanan yüzey boyunca koruyucu bir duvar oluşturur. Fibrinojen, pıhtılaşma reaksiyonlarının son substratıdır. Çözünabilir yapıda protein olan fibrinojen, trombin tarafından çözünmeyen bir fibrine dönüştürülür. Biyolojik bir yapıştırıcıya dönüşen bu matriks, koagülasyon esnasında, oluşan trombosit kümeleri ile vasküler yapıya tıkalı bir duvar oluşturur (47, 214-216).

Kan kaynaklı ürünlerin yara kapatılmasında ve yara iyileşmesinin stimülasyonunda kullanılmasına, fibrin yapıştırıcıların kullanılmasıyla başlanmıştır (217, 218). Özellikle kardiyovasküler, torasik ve ortopedik cerrahilerde kanama kontrolü ve iyileşmeye katkılarını gösteren raporlar mevcuttur (219-222). Pini Prato ve ark. oral bölgede flap cerrahilerinde kullanımları üzerine yaptıkları çalışmada sütür kullanımına göre avantajlar tespit etmişlerdir (223). Fibrin yapıştırıcıların üretiminde, konsantre bir insan fibrinojen kaynağına bağlı olduğundan, yüksek hepatit bulaşma riski tespit edilmiştir (224). Girişimler öncesi otojen fibrin yapıştırıcılar hazırlanarak bu problemin aşılma çalışılmıştır (225, 226). Ancak üretim maliyetleri, özellikle laboratuvarların gereksinimleri ve çapraz enfeksiyon risklerini minimize eden otolog trombosit zengin plazma ve trombosit zengin fibrin keşfiyle, temel biyolojik aktiviteleri dokuları yapıştırmak olan fibrin yapıştırıcıların oral bölgede gerçekleştirilen minör cerrahilerde kullanımlarını sınırlandırmıştır (227-229).

Birinci kuşak trombosit konsantrasyonu olan trombosit zengin plazma oluşturulmasına, cerrahi prosedürden hemen önce hastadan alınan kan hemen trombosit konsantresine dönüştürülmesi ile başlanılır. Trombosit konsantresi daha sonra trombositlerin yoğun aktivasyonunu ve jelleşmesini indüklemek için trombin-kalsiyum klorür ile karıştırılır. Bu aşamada trombosit sitokinleri olarak salınır. TZP konseptine birçok farklı protokol uygulanabilir.

Protokoller temel 2 ailede incelendiğinde:

- 1- Hematoloji hücre ayırıcılarını kullanan daha karmaşık teknikler
- 2- Hazır ticari olarak temin edilebilen kitlerle basitleştirilmiş trombositleri konsantre etmek için 2 aşamalı santrifüjleme kullanılan teknikler (229)

Otolog büyüme faktörlerinin eklenmesiyle hücre tedavileri ile iyileşmeyi güçlendirmeye yönelik yeni bir yaklaşım ortaya çıkartmaktadır (230, 231). Ancak PRP konsantrelerinin klinik etkilenin fibrin yapıştırıcılarda gözlenenlere çok yakın olduğunu göstermektedir (232-235). Trombositlerin sitokinleri, kitlesel olarak trombosit aktivasyonu ve moleküller polimerizasyon sırasında fibrin matrisinin içine sıkı sıkıya yerleştirilemeyecek kadar hızlı salınırlar. Bu nedenle etkinlikleri sınırlıdır (236, 237). Üretim esnasında kullanılan materyaller sebebiyle çıkan ürün tamamen otojen değildir. Bazı çalışmalarda iyileşmesinin ilk döneminde yabancı madde reaksiyonu oluşturarak doğal enflamasyonu önleyebileceği düşünülmektedir (238, 239). Yüksek maliyeti ve hazırlama sürecindeki aşamaların birden çok olması nedeniyle zaman kaybına neden olur (240).

Trombositten zengin plazmanın var olan dezavantajları aşabilmek amacıyla ikinci kuşak trombosit konsantreleri ortaya çıkmıştır. Choukroun ve ark. tarafından ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olan “trombositten zengin fibrin” tanımlanmıştır (241). İlk üretilen PRF protokolü hastadan 10 mL’lik kan içerisinde herhangi bir antikoagülasyon faktörü olmayan bir içi cam kaplı veya tamamen cam tüpe alınarak 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilir. Trombositler cam tübün duvarlarına temas ettiğinde (silika sebebiyle) aktive olur ve doğal pıhtılaşma süreci başlar. Pıhtılaşma tamamlanmadan merkez kuvvetleri sebebiyle kan içindeki eritrositler tüpün alt kısmına, trombositlerden fakir plazma tüpün üst kısmına, trombositlerden zengin fibrin pıhtı ise tüpün orta kısmına yerleşir. Pıhtılaşma kan alınır alınmaz başladığından santrifüj işlemi bekletilmeden yapılmalıdır, aksi durumda istenilen sonuç elde edilemez (239, 241, 242). Santrifüj protokolleri ve tüpün yapıldığı materyal değiştirilerek birçok farklı yeni PRF yeni üretim metodları geliştirilmiştir.

Tablo 6 Farklı Trombosit Konsantresi Protokolleri

|                                                            | Santrifüj Hızı | Santrifüj Süresi | Tübün Materyali | Elde Edilen TZF'nin Yapısı |
|------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------------|
| Trombositten Zengin Fibrin(PRF) (241)                      | 3000 rpm       | 10 dk            | Cam             | Solid                      |
| Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-PRF)(240)         | 2700 rpm       | 12 dk            | Cam             | Solid                      |
| Titanyum Trombositten Zengin Fibrin(Ti-PRF) (243)          | 2700 rpm       | 12 dk            | Titanyum        | Solid                      |
| Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin (A-PRF)(244)      | 1300 rpm       | 14 dk            | Cam             | Solid                      |
| Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin + (A- PRF +)(245) | 1300 rpm       | 8 dk             | Cam             | Solid                      |
| Konsantre Büyüme Faktörleri (CGF)(246)                     | 2400-2700 rpm  | 12 dk            | Cam             | Solid                      |
| Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin(I-PRF) (60)  | 700 rpm        | 3 dk             | Plastik         | Likit                      |

### 2.5.1 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (I-PRF)

Lökositlerin, yara iyileşme sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirme ve toplama yeteneğine sahip son derece önemli bağışıklık hücreleri olduğu gösterilmiştir (247-249). Yüksek santrifüjleme kuvvetlerinin hücre popülasyonlarını, tüplerinin dibine kaydıracağı bilindiğinden yakın zamanda

santrifüjleme hızını (G-kuvveti) azaltarak, PRF matrisi içinde lökosit sayılarında bir artışın sağlanabileceği varsayılmıştır (244). Kobayashi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; daha düşük santrifüj hızına sahip A-PRF'nin L-PRF'ye göre daha çok platelet derive büyüme faktörü , dönüştürücü büyüme faktörü , vasküler endotelial büyüme faktörü , epidermal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü daha çok içerdiği tespit edilmiştir (56). Miron ve ark., santrifüj hızının düşürülmesiyle materyalde edinilen kazanımları göz önüne alarak, klinisyenlere tek başına veya çeşitli biyomateriyallerle kolayca kombine edilebilen sıvı formülasyonda kullanımı kolay bir trombosit konsantrisi sunmak amacıyla enjekte edilebilir bir PRF formunu ortaya atmışlardır. Bu yeni üretilen trombosit konsantrisi, enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin olarak adlandırılmıştır (62).



Şekil 2 I-PRF hazırlanışı

Jasmine ve ark. tarafından yapılan, L-PRF ve I-PRF'nin sitokin ekspresyonlarını karşılaştıran çalışmada, I-PRF'nin IL-4, IL-10 ve IL-6 salınımlarının daha yüksek olduğu ve bu sebeple L-PRF'nin diabetes mellitus ve bağışıklığı baskılanmış hastalar gibi kronik yaraların akut fazında etkili olabileceğini, I-PRF'nin ise akut yaralarda daha iyi bir sonuca sahip olabileceği

sonucuna varmışlardır (250). I-PRF'in, antienflamatuvar etkileri üzerine yapılan in vivo ve in vitro bir çalışmada enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu değiştirerek dentritik hücrelerin olgunlaşmasını ve M1 tip makrofaj polarizasyonunu baskıladığı, bu nedenle, rejeneratif, travma cerrahisi veya enflamatuvar hastalık koşullarında I-PRF eklenmesi bağışıklık tepkisini hafifletebileceği düşünülmektedir. Zhang ve ark. girişimsel işlemler sonrasında hastaların ağrısını hafifletmek ve iyileşmeyi desteklemek için I-PRF uygulamasının faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (251). I-PRF'in histomorfometrik, protein karakterizasyonu ve hücre içeriği değerlendirildiği bir çalışmada trombosit, lökosit, tip I kollajen, osteokalsin ve büyüme faktörlerini içine alan üç boyutlu bir fibrin ağının oluşumu sağladığı tespit edilmiştir (252).

Jasmine ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, dental ve oral apseli hastadan izole edilen oral patojenik biyofilm üreten stafilocok bakterilerine karşı I-PRF'nin antimikrobiyal ve antibiyofilm etkilerini değerlendirmişlerdir. I-PRF, hem biyofilm oluşturmayan hem de biyofilm üreten bakterilere karşı bakterisidal aktivite sergilediği ve biyofilm üreten stafilocokların neden olduğu postoperatif enfeksiyonlarla savaşmak için kullanılan potansiyel antimikrobiyal olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (253). Karde ve ark.nın yaptığı çalışmada ise gingivitis hastalarından edinilen plakların ekimi yapılan preparatların üzerine yine aynı katılımcılardan hazırlanan kontrol grubu olarak santrifüj edilmemiş kan, test grupları ise PRP, PRF ve PRF eklenmiştir. Çalışma sonucunda I-PRF'in maksimum antimikrobiyal etkinliği sergilediği istatistiksel olarak gösterilmiştir(254). Üç trombosit konsantrisinin (PRP, PRF ve I-PRF) Porphyromonas gingivalis ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans karşı in vivo antibakteriyel etkinliği değerlendirildiği bir başka çalışmada hepsinin antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, özellikle PRP ve I-PRF'nin, PRF'ye kıyasla daha aktif olduğu tespit edilmiştir. I-PRF'nin otolog olması, hazırlanmasının kolay olması, yara iyileşmesi ve rejenerasyonuna yardımcı olan bakteri sayısını düşürmesi sebepleriyle periodontal tedavilere faydalı olabileceği belirtilmiştir (63).

I-PRF'nin diş hekimliğinde klinik kullanımları inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Nageh ve ark. klinik bir çalışmalarında, periapikal lezyonunlu, internal enflamatuvar kök rezorbsiyonu görülen dişlerde rejeneratif endodontik prosedürler ile tedavisinde I-PRF'in semptonları azaltmada ve radyografik takiplerde periapikal lezyonun küçülmesini sağlamada katkısının olabileceği gösterilmiştir (255).

Karakaşlı ve ark. sınıf II divizyon 1 maloklüzyone sahip, kontrol (20 kişi) ve test grubuna (20 kişi) benzer ortodontik tedaviler planlan hastalarda yaptıkları çalışmada perodontal aralığa 2 kez I-PRF uygulanan test grubunda keser dişlerin retraksiyon hızını istatistiksel olarak daha yüksek tespit etmişlerdir (256). I-PRF uygulamasının ortodontik hareketi hızlandırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (257-260). Yine bir kan konsantresi olan PRP ile yapılan hayvan çalışmalarında, ortodontik kuvvetler sebebiyle oluşan kemikteki remodelingin hızlanmış olduğu ve I-PRF'nin de benzer etkiler yarattığı düşünülmektedir (261).

I-PRF içerisinde barındırdığı büyüme faktörleri aracılığıyla iyileşmeye ve rejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özsağır ve ark. gingival doku kalınlığını arttırıp , gingival fenotipi değiştirmek için I-PRF'in kullanılabileceğini göstermişlerdir (262). İzol ve ark. serbest dişeti grefti ile kök kapama prosedürü esnasında I-PRF ile kök yüzeylerinde yapılan biyomodifikasyonların hem fibrin matriks oluşumu ile yerleştirilen greftin stabilizasyonuna katkıda bulunarak hem de içerisinde bulundurduğu yüksek büyüme faktörleri sayesinde prosedürün başarı şansını yükselteceğini göstermişlerdir (263).

Gülşen ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir klinik çalışmada, kollajen plug ve I-PRF ile sinüs tabanı elevasyonunu beraberinde implant uygulaması yapılmıştır. Altı ay sonra kemik oluşumu değerlendirmek için alınan CBCT de implant'ın çevresinde kemik oluşumu gösterilmiştir (264) . Bir başka retrospektif klinik çalışmada Valladao ve ark. dental implantlara ihtiyaç duyan yatay veya dikey kemik defektleri olan hastalarda kemik augmentasyonu için için I-PRF/L-PRF, kemik greftleri ve membranların kombinasyonunu araştırmıştır. 7.5 ± 1.0 ay sonra CBCT ile radyografik değerlendirme, kemik grefti ile PRF kombinasyonunun tedaviyi takiben kemik kalınlığını ve boyunu önemli ölçüde arttırdığını gösterilmiştir(265). Işık ve ark.nın implant yerleştirme ile eş zamanlı yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu üzerine yaptıkları başka bir çalışmada, I-PRF ile karıştırılmış sığır türevi ksenograft'ın yalnızca ksenograft kullanılan gruba kıyasla daha fazla kemik kalınlığı artışı ve daha az marjinal kemik kaybı tespit edildi (266).

Aydinyurt ve arkadaşarı tarafından yürütülen bir hayvan çalışmasında deneyel periodontitis tedavisinde I-PRF'in katkıları üzerine çalışılmıştır. Çalışmada birinci gruba yalnızca diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi, ikinci gruba diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek I-PRF uygulaması ve üçüncü gruba ise sadece I-PRF uygulanmıştır. Tedavi sonrası dokular histopatolojik, immünohistokimyasal ve mikro-CT ile değerlendirildiğinde kemik

rezorpsiyonu, enflamasyon, kemik hacmi, kemik seviyeleri (mesial/distal) ve IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , VEGF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kemik mineral yoğunluğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu (Grup3> Grup2> Grup1) tespit edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde I-PRF'nin subgingival enjeksiyonu periodontitis tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine katkısı kanıtlanmamıştır. Çalışma sonuçları deneysel periodontitiste I-PRF uygulamasının kemik kaybını azaltmada, enflamatuvar süreci modüle etmede ve sitokinleri etkilemede diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey temizliği prosedürü kadar etkili olduğunu göstermektedir. I-PRF'in, dokularda iyileşmeyi desteklemek için biyoaktif moleküllerin bir rezervuarı görevi görebileceği fikrini ortaya atmıştır. Bu alışma gelecekte yapılacak uygulamalar için, I-PRF hazırlığında standardize prosedürlerin uygulanmasını ve ara dönemlerde skarifikasyon yaparak periodontitis tedavisi üzerindeki etkilerini belirlemenin daha faydalı olabileceğini önermektedir (267).

Periodontal tedavide amaç; periodontal hastalığın öncelikle stabilizasyonunu sağlamak, sonrasında hastalığın idamesini gerçekleştirmektir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini kısıtlayan anatomik nedenler, konak cevabını değiştiren faktörler, yumuşak dokuya invaze olan mikroorganizmalar gibi sebeplerle tedavi başarısı kısıtlanmaktadır. Sigara periodontal tedavinin başarısını negatif etkileyen ve rekürrenslerin oluşmasını arttıran önemli bir faktördür. Özellikle sigara içen bireylerdeki bu durum mekanik tedaviye ek olarak farklı tedavi prosedürleri ihtiyacı oluşturmuştur. Bu hastalarda, cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini artırabilmek için antimikrobiyal, rejeneratif ve antienflamatuvar özellikleri bulunduğu düşünölen I-PRF'nin subgingival ek uygulamasının fayda sağlayabileceği düşünölmüştür. Literatüre bakıldığında, sigara içen hastalarda tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek subgingival I-PRF uygulaması sonuçlarını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonuçları sigara içen hastalarda mekanik periodontal tedaviye ek olarak subgingival I-PRF uygulamasının tedavi prognozuna nasıl etki ettiği hakkında bilgi birikimi sağlayacak ve klinik periodontal tedavi uygulamaları için yönlendirici olacaktır.

### **3 GEREÇ YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Grupları**

Çalışmamıza İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi Periodontoloji kliniğine Eylül 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında başvurmuş, sistemik olarak sağlıklı,

periodontitis teşhisi bulunan toplam 25 birey dâhil edildi. Çalışma için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No:2020-64).

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Sistemik olarak sağlıklı (Sağlıklı gönüllülerin belirlenmesi, alınan anamnezde hastaların beyanlarına göre olacaktır. İlave tetkikler yapılmayacaktır.),
- Ağızda toplam en az yirmi dayimi dişi bulunan,
- Komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) belirlenen ve/veya bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği  $>3$  mm ile birlikte,  $KAK \geq 3$  mm olan,
- Arkların her iki tarafında da en az 1 tane 4 mm'den derin periodontal cepleri olan,
- Günlük 10 sigaradan fazla sigara kullanan,
- Sürekli kullandığı bir medikasyonu olmayan,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antienflamatuvar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmeyen,
- Hamilelik, laktasyon, menstrasyon ya da menapoz döneminde olmayan hastalar,

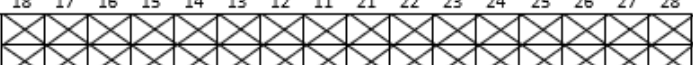
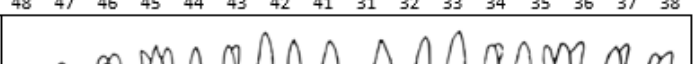
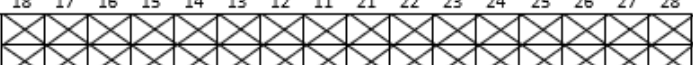
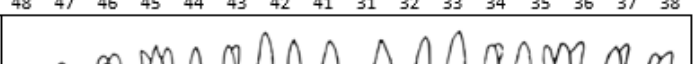
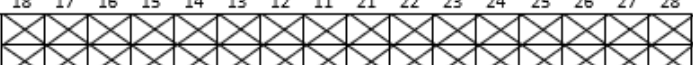
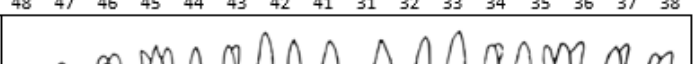
Çalışmaya alınmama kriterleri olarak, periodontal hastalığın tedavi sonuçlarını değiştirebileceğinden aşağıdaki durumlar olarak belirlendi.

- Herhangi bir oral veya sistemik hastalığa sahip olmak,
- Düzenli olarak sistemik bir medikasyon kullanmakta olmak,
- Hamilelik, laktasyon, menstrasyon veya menapoz döneminde olmak,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antienflamatuvar veya sistemik kortikosteroid ilaç tedavisi görmek,
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmak

Araştırmada uygulanacak işlemler ve amaçlar gönüllülere anlatıldı ve sözlü olarak onamları alındıktan sonra detaylı bir sistemik anamnez alındı. Klinik ve radyografik değerlendirmeler ve anamnezden edilen bilgiler sonunda çalışma kriterlerine uygun olan yaşları 18 ile 70 arasında değişen, 34 periodontitisli gönüllü birey çalışmaya dhil edildi. Çalışma şartlarına uymayan ve kontrollere katılmayan 9 kişi çalışma dışına çıkartıldı. Çalışma randomize, kontrollü, çift-kör, split-mouth olarak tasarlandı.

### ***3.2 Hastaların Değerlendirme Kriterleri***

Çalışma gruplarındaki hastaların bütün doğal dişlerinden sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) ve sondlamada kanama skorları (BOP) başlangıç seansında ve 3. Aydaki kontrol seansında Dt. ARİZ MUTALLİBLİ tarafından kayıt altına alındı.

| HASTA FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Çalışmanın Adı:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                  |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hasta T.C. Kimlik No:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarih:                                                                                                           |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hasta Adı/Soyadı:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Sistemik Hastalık:                                                                                               |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cinsiyet:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Sürekli Medikasyon:                                                                                              |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Yaş:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Sigara: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> <10                   |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Telefon/Adres:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Grup: <input type="checkbox"/> Konvansiyonel <input type="checkbox"/> Self Lig. <input type="checkbox"/> Seramik |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="2" style="width: 15%;">DOS<br/>SKOR/HACİM(μl)</td> <td style="width: 10%;">Diş No</td> <td style="width: 10%;">Diş No</td> </tr> <tr> <td>Değer</td> <td>Değer</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                  | DOS<br>SKOR/HACİM(μl) | Diş No                                                                              | Diş No | Değer | Değer |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DOS<br>SKOR/HACİM(μl)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Diş No                                                                                                           |                       | Diş No                                                                              |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Değer                                                                                                            | Değer                 |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="2" style="width: 15%;">GİNGİVAL İNDEKS</td> <td style="width: 10%;">18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="width: 15%;">SONDLAMADA KANAMA</td> <td style="width: 10%;">48</td><td>47</td><td>46</td><td>45</td><td>44</td><td>43</td><td>42</td><td>41</td><td>31</td><td>32</td><td>33</td><td>34</td><td>35</td><td>36</td><td>37</td><td>38</td> </tr> <tr> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="width: 15%;">PLAK İNDEKSİ</td> <td style="width: 10%;">18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="width: 15%;">ALINAN ÖRNEKLER</td> <td style="width: 10%;">48</td><td>47</td><td>46</td><td>45</td><td>44</td><td>43</td><td>42</td><td>41</td><td>31</td><td>32</td><td>33</td><td>34</td><td>35</td><td>36</td><td>37</td><td>38</td> </tr> <tr> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">DOS</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>TÜKRÜK</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>SERUM</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>PLAZMA</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> |                                                                                                                  | GİNGİVAL İNDEKS       | 18                                                                                  | 17     | 16    | 15    | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |  |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SONDLAMADA KANAMA | 48    | 47                                                                                   | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | PLAK İNDEKSİ | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ALINAN ÖRNEKLER | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">DOS</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>TÜKRÜK</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>SERUM</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>PLAZMA</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> </table> |  | DOS |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | TÜKRÜK |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SERUM |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | PLAZMA |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| GİNGİVAL İNDEKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18                                                                                                               |                       | 17                                                                                  | 16     | 15    | 14    | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| SONDLAMADA KANAMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 48                                                                                                               | 47                    | 46                                                                                  | 45     | 44    | 43    | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| PLAK İNDEKSİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 18                                                                                                               | 17                    | 16                                                                                  | 15     | 14    | 13    | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ALINAN ÖRNEKLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 48                                                                                                               | 47                    | 46                                                                                  | 45     | 44    | 43    | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">DOS</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>TÜKRÜK</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>SERUM</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>PLAZMA</td> <td colspan="16" style="text-align: center;">  </td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                  | DOS                   |  |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | TÜKRÜK                                                                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   | SERUM |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    | PLAZMA |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TÜKRÜK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| SERUM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| PLAZMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                       |                                                                                     |        |       |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |       |                                                                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |     |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Şekil 3 Periodontal hasta kayıt formu

### 3.2.1 Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından, 0,5 mm çapında UNC-15 tipi periodontal sond ile (Hu-Friedy, Chicago, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç

hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından serbest diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçülmüş ve hasta kartlarına kaydedilmiştir.

Her hasta için sondlanabilen cep derinliği ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki sondlanabilen cep derinliği değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (6) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

### 3.2.2 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından, UNC-15 tipi periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından mine-sement sınırına olan mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

### 3.2.3 Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mezial, bukkal, distal ve palatinal/lingual 4 yüzeyinde sond ile sulkus içersinde gezdirilmiştir. Sond cepten /sulkustan çıkarıldıktan 30 saniye SKİ sondlamada kanama görülen bölgeler için pozitif, kanama görülmeyen bölgeler için negatif olarak skorlanmıştır. Tüm ağız için sondlamada kanama değeri yüzde olarak aşağıdaki formüle göre belirlendi.

$$\frac{\text{Sondalamada kanama görülen diş yüzeyi sayısı}}{\text{Toplam diş yüzeyi sayısı bölümünün (mevcut diş sayısı x 4)}} \times 100$$

Toplam diş yüzeyi sayısı bölümünün (mevcut diş sayısı x 4)

Tablo 7 Sondlamada kanama indeksi

|   |                       |
|---|-----------------------|
| + | Sondlamada kanama var |
| - | Sondlamada kanama yok |

### 3.2.4 Plak İndeksi (PI)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile oral kavitede bulunan dişlerin 4 yüzeyinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual) UNC-15 tipi periodontal sond (**Hu-Friedy**, Chicago, USA) kullanılarak plak indeksi skorları kaydedilmiştir.

Her hasta için plak indeksi ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

Tablo 8 Plak İndeksi Skorları

|   |                                                                                                                                                  |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok                                                                                            |
| 1 | Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı                                      |
| 2 | Gözle görülür tarzda, diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı                                                              |
| 3 | Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bunun kalınlığı diş eti oluşunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak birikinti ile doludur |

### 3.2.5 Gingival İndeks (GI)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin diş eti sağlığı durumlarını belirlemek için UNC-15 tipi periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, USA) kullanılarak, sondun diş eti kenarında gezdirilmesi ile her dişin 4 bölgesinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual) gingival indeks değerleri ölçülüp hasta kartlarına işlenmiştir

Tablo 9 Gingival İndeksi Skorları

|   |                                                                                                |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Sağlıklı dişeti                                                                                |
| 1 | Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var ama sondlama işleminden sonra kanama yok |
| 2 | Orta dereceli enflamasyon, ödem, kızamıklık ve parlaklık, sondlamada kanama var                |
| 3 | Şiddetli enflamasyon ve kızamıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var.           |

Her hasta için gingival indeks ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki gingival indeks değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

### 3.3 Tedavi Protokolü

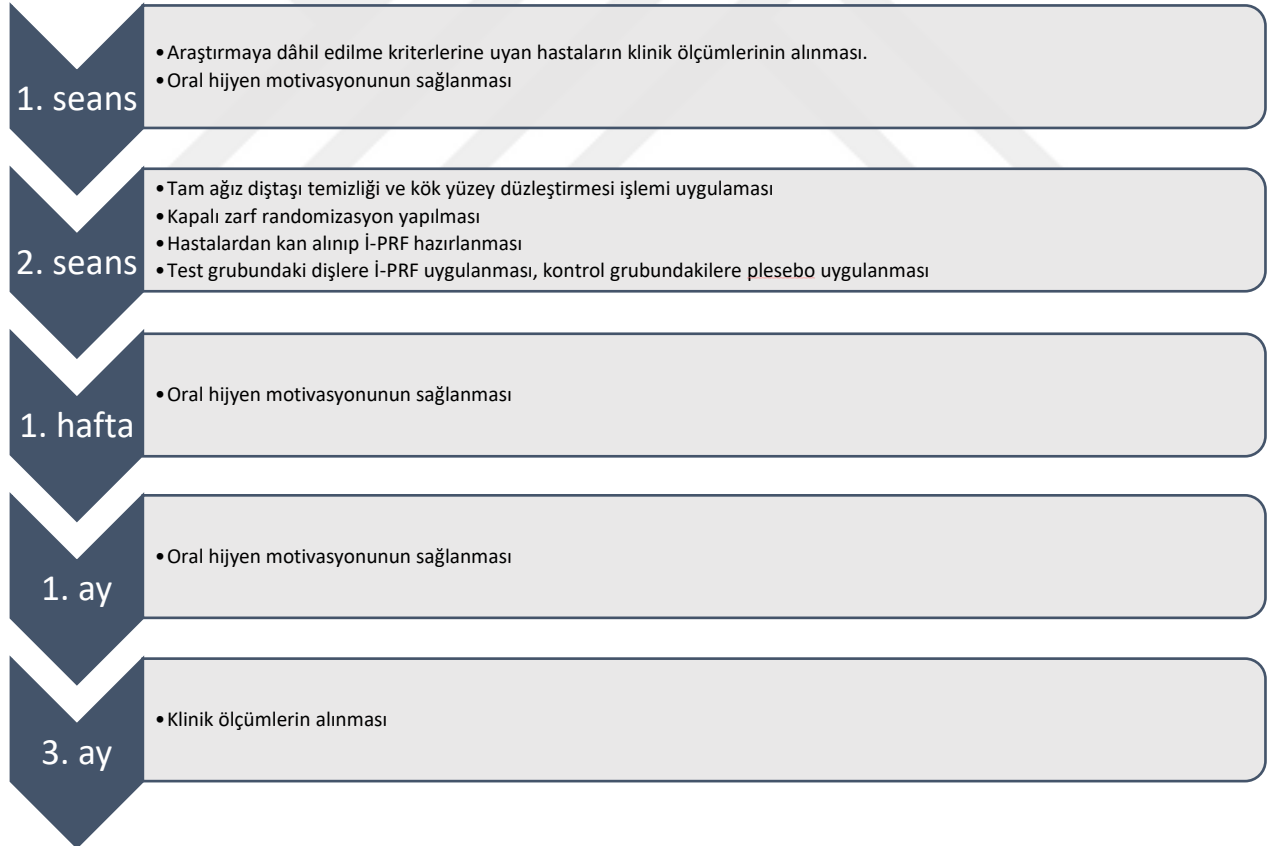
Başlangıç seansında hastalardan anamnezi ve periodontal muayene sonuçları değerlendirilerek dâhil edilme kriterlerine uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra tüm ağız başlangıç periodontal klinik ölçümler (SCD, KAS, Gİ, SKİ, Pİ) alındı. Oral hijyen eğitimleri yapıldıktan sonra tüm hastalara tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi için 1 hafta sonrasına randevu verildi.

İkinci seansta gerekli olduğu durumda yeterli lokal anestezi (Maxicaine forte, VEM ILAC, Türkiye) sağlandıktan sonra tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi ve serum fizyolojik irrigasyonu yapıldı. KYD işlemi 1- 2/3-4/5-6/7-8/11-12/13-14 numaralı gracey küretler (Hu-Friedy-Chicago IL, ABD) yardımıyla, her diş için pürüzsüz bir yüzey hissedilene kadar yapıldı. Seansın sonunda I-PRF hazırlanabilmesi için bir tüp (10 ml) kan alındı. İ-PRF hazırlanırken (700 rpm 3 dk) splint mouth tedavi protokolü gereği hastaların ağızları sağ ve sol

olarak ayrılıp kapalı zarf yöntemiyle hangi tarafa I-PRF uygulanacağı hangi tarafa plesebo (serum fizyolojik ) uygulanacağı belirlendi. I-PRF ve plesebo ucu künt bir enjektör yardımıyla, cep tabanından koronale doğru yavaş hareketle olacak şekilde uygulandı. I-PRF'nin solid bir kitleye dönüşmesi için beklenen 5 dakika boyunca ağız açık ve uygulanan bölgeleri tükürük, dil yanak hareketleri ile uzaklaştırılmaması için korundu.

Hastaların 2. Seanta uygulanan tedavileri takiben 1. hafta, 1. ve 3. aylarda kontrollere çağrıldı. Hastalara bu seanslarda oral hijyen hatırlatmaları tekrarlandı. 3. aydaki son kontrol seansında klinik ölçümler tekrarlandı. Çalışmayı körlemek amacıyla tedaviyi yapan ve ölçümleri yapan klinisyenler farklı iki bireyden oluşturuldu.

Tablo 10 Çalışma protokolü akışı



### **3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi**

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{x} \pm ss$ ), medyan (M) ve interquartile range (IQR) değerleri olarak verildi. Çalışmada test ve kontrol bölgelerinin bağımlı olması nedeni ile normal dağılım gösteren değişkenlerin başlangıç ve bitim değerlerinin bölgelere göre karşılaştırılmasında Karma Etkili Doğrusal modellerden yararlanıldı. Karma Etkili Doğrusal modellerde tüm ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen cep sayısının ölçüm zamanlarında bölgelere göre karşılaştırılmasında Friedman analizi kullanıldı. Friedman analizinde ikili karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile yapıldı. Cep sayılarının başlangıç ve bitim değerleri farkının bölgelere göre karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

## **4 BULGULAR**

### **4.1 Klinik Bulgular**

Sistemik olarak sağlıklı sigara kullanan Evre III-IV Derece C periodontitise sahip ortalama  $44,68 \pm 7,22$  yaşa sahip 25 hasta 3 ay süre boyunca takip edilecek çalışmamız tamamlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavite ek subgingival bölgeye enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin uygulaması yapılmış, herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır.

#### **4.1.1 Gruplarda klinik periodontal durum**

Çalışmaya dâhil edilen hastalar gruplarda tedavi edilen diş sayısı ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla tüm ağızda  $25,08 \pm 2,91$ , test grubunda  $12,48 \pm 1,71$  ve kontrol grubunda  $12,64 \pm 1,75$  olarak bulundu. Hastaların test ve kontrol grubuna ait başlangıç ve 3. ay tüm ağız

linik periodontal parametrelerinden Gİ, Pİ ve SKİ ortalamaları ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11’e göre Gingival İndeks başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,852$ ). Gingival İndeks bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,839$ ). Test bölgesinde Gİ bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde Gİ bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre GI değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,739$ ).

Sondalamada kanama başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,972$ ). Sondalamada kanama bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,519$ ). Test bölgesinde sondalamada kanama bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde sondalamada kanama bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre sondalamada kanama değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,555$ ).

Plak İndeksi başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,890$ ). Pİ bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,899$ ). Test bölgesinde Pİ bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde Pİ bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre Pİ değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,810$ ).

Tablo 11 Çalışma Gruplarında Bireylerin Gİ, Pİ, SKİ Değerleri

| Ölçüm                                                                                                   | Bölge             |                   | Test İstatistikleri † |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------|
|                                                                                                         | Test              | Kontrol           |                       |       |
|                                                                                                         | n=25              | n=25              |                       |       |
|                                                                                                         | $\bar{x} \pm sh$  | $\bar{x} \pm sh$  | F                     | p     |
| <b>GİNGİVİVAL İNDEKS</b>                                                                                |                   |                   |                       |       |
| Başlangıç                                                                                               | 1,81±0,09         | 1,81±0,10         | 0,035                 | 0,852 |
| Bitim                                                                                                   | 1,28±0,07         | 1,29±0,08         | 0,042                 | 0,839 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                  | 0,54±0,10         | 0,53±0,10         | 0,114                 | 0,739 |
| Test İstatistikleri ‡                                                                                   | F=26,989; p<0,001 | F=25,803; p<0,001 |                       |       |
| Bölge Etkisi: F=0,002; p=0,962; Ölçüm Etkisi: F=28,258; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,114; p=0,739 |                   |                   |                       |       |
| <b>SONDLAMADA KANAMA</b>                                                                                |                   |                   |                       |       |
| Başlangıç                                                                                               | 71,32±4,17        | 71,40±4,68        | 0,001                 | 0,972 |
| Bitim                                                                                                   | 44,4±3,23         | 42,32±4,68        | 0,429                 | 0,519 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                  | 26,92±4,11        | 29,08±5,53        | 0,359                 | 0,555 |
| Test İstatistikleri ‡                                                                                   | F=42,738; p<0,001 | F=27,651; p<0,001 |                       |       |
| Bölge Etkisi: F=0,235; p=0,632; Ölçüm Etkisi: F=38,200; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,359; p=0,555 |                   |                   |                       |       |
| <b>PLAK İNDEKSİ</b>                                                                                     |                   |                   |                       |       |
| Başlangıç                                                                                               | 2,14±0,11         | 2,15±0,11         | 0,020                 | 0,890 |
| Bitim                                                                                                   | 1,44±0,12         | 1,43±0,13         | 0,016                 | 0,899 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                  | 0,70±0,10         | 0,72±0,10         | 0,059                 | 0,810 |
| Test İstatistikleri ‡                                                                                   | F=47,258; p<0,001 | F=57,589; p<0,001 |                       |       |
| Bölge Etkisi: F=0,001; p=0,997; Ölçüm Etkisi: F=59,671; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,059; p=0,810 |                   |                   |                       |       |

\*Karma etkili doğrusal modeller, †: Her bir ölçüm zamanında bölgeler arası karşılaştırmalar, ‡: Her bir bölgede ölçümler arası karşılaştırmalar

Sondlamada cep derinliği (ortalama) başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,802). Sondlamada cep derinliği (ortalama) bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,166). Test bölgesinde sondlamada cep derinliği (ortalama) bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür (p<0,001). Kontrol bölgesinde sondlamada cep derinliği (ortalama) bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür (p<0,001). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre sondlamada cep derinliği (ortalama) değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir (p=0,465). (bkz. Tablo 12)

Klinik ataşman seviyesi başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,603$ ). Test bölgesindeki klinik ataşman seviyesi bitim değerleri kontrol bölgesi değerlerinden istatistiksel olarak düşüktür ( $p=0,047$ ). Test bölgesinde klinik ataşman seviyesi bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerine düşüktür ( $p=0,002$ ). Kontrol bölgesinde başlangıca göre klinik ataşman seviyesi bitim değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel önemli değildir ( $p=0,058$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre klinik ataşman seviyesi değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,202$ ). (bkz. Tablo 12)

Tablo 12 Çalışma Gruplarında SCD ve KAS değerleri

| Ölçüm                                                                                                           | Bölge               |                     | Test İstatistikleri <sup>†</sup> |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|-------|
|                                                                                                                 | Test                | Kontrol             |                                  |       |
|                                                                                                                 | $n=25$              | $n=25$              |                                  |       |
|                                                                                                                 | $\bar{x} \pm sh$    | $\bar{x} \pm sh$    | $F$                              | $p$   |
| <b>SONDLAMADA CEP DERİNLİĞİ</b>                                                                                 |                     |                     |                                  |       |
| Başlangıç                                                                                                       | 4,40±0,19           | 4,44±0,17           | 0,062                            | 0,802 |
| Bitim                                                                                                           | 3,67±0,14           | 3,78±0,14           | 2,045                            | 0,166 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                          | 0,74±0,11           | 0,65±0,09           | 0,552                            | 0,465 |
| Test İstatistikleri <sup>¥</sup>                                                                                | $F=46,120; p<0,001$ | $F=53,835; p<0,001$ |                                  |       |
| Bölge Etkisi: $F=0,596; p=0,448$ ; Ölçüm Etkisi: $F=71,893; p<0,001$ ; Bölge x Ölçüm Etkisi: $F=0,552; p=0,465$ |                     |                     |                                  |       |
| <b>KLİNİK ATAŞMAN SEVİYESİ</b>                                                                                  |                     |                     |                                  |       |
| Başlangıç                                                                                                       | 5,19±0,29           | 5,28±0,31           | 0,277                            | 0,603 |
| Bitim                                                                                                           | 4,55±0,25           | 4,88±0,28           | 4,373                            | 0,047 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                          | 0,64±0,19           | 0,39±0,19           | 1,720                            | 0,202 |
| Test İstatistikleri <sup>¥</sup>                                                                                | $F=11,581; p=0,002$ | $F=3,950; p=0,058$  |                                  |       |
| Bölge Etkisi: $F=2,707; p=0,113$ ; Ölçüm Etkisi: $F=9,503; p=0,005$ ; Bölge x Ölçüm Etkisi: $F=1,720; p=0,202$  |                     |                     |                                  |       |

\*Karma etkili doğrusal modeller, <sup>†</sup>: Her bir ölçüm zamanında bölgeler arası karşılaştırmalar, <sup>¥</sup>: Her bir bölgede ölçümler arası karşılaştırmalar

#### 4.1.2 Sığ-orta derinlikli ceplerin (4-6 mm) SCD ve KAS parametreleri

Tedavi edilen 4 mm ve üzeri tüm cepler hastalık şiddetine göre sığ-orta derinlikli (4-6 mm) ve derin (6 mm ve üzeri) cepler olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların tedavi edilen sığ-orta derinlikli cep sayıları kontrol ve test gruplarında sırasıyla; 605 ve 580'dir. Hastaların test ve kontrol gruplarına ait orta derinlikli ceplerin başlangıç ve 3. ay, SCD ve KAS değerlerinin grup içi ve

gruplar arası karşılaştırmaları, tedavi sonrası gerçekleşen değişim miktarlarının gruplar arası karşılaştırılması tablo 13’de, gösterilmiştir.

Tablo 13 Sığ-Orta Derinlikli Ceplerin (4-6 mm) SCD ve KAS parametreleri

| Ölçüm                                                                                                   | Bölge             |                   | Test İstatistikleri <sup>†</sup> |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------|
|                                                                                                         | Test              | Kontrol           |                                  |       |
|                                                                                                         | n=25              | n=25              |                                  |       |
|                                                                                                         | $\bar{x} \pm sh$  | $\bar{x} \pm sh$  | F                                | p     |
| <b>Sığ-Orta Derinlikli Ceplerin (4-6 mm) SCD</b>                                                        |                   |                   |                                  |       |
| Başlangıç                                                                                               | 4,67±0,06         | 4,72±0,05         | 1,268                            | 0,271 |
| Bitim                                                                                                   | 3,87±0,12         | 3,99±0,12         | 1,217                            | 0,281 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                  | 0,79±0,10         | 0,73±0,10         | 0,387                            | 0,540 |
| Test İstatistikleri <sup>‡</sup>                                                                        | F=62,905 p<0,001  | F=52,193 p<0,001  |                                  |       |
| Bölge Etkisi: F=1,835; p=0,188; Ölçüm Etkisi: F=81,867; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,387; p=0,540 |                   |                   |                                  |       |
| <b>Sığ-Orta Derinlikli Ceplerin (4-6 mm) KAS</b>                                                        |                   |                   |                                  |       |
| Başlangıç                                                                                               | 5,52±0,21         | 5,59±0,22         | 0,991                            | 0,329 |
| Bitim                                                                                                   | 4,74±0,23         | 4,80±0,24         | 0,175                            | 0,679 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                  | 0,78±0,13         | 0,79±0,12         | 0,019                            | 0,892 |
| Test İstatistikleri <sup>‡</sup>                                                                        | F=34,035; p<0,001 | F=44,692; p<0,001 |                                  |       |
| Bölge Etkisi: F=0,576; p=0,455; Ölçüm Etkisi: F=54,121; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,019; p=0,892 |                   |                   |                                  |       |

\*Karma etkili doğrusal modeller, <sup>†</sup>: Her bir ölçüm zamanında bölgeler arası karşılaştırmalar, <sup>‡</sup>: Her bir bölgede ölçümler arası karşılaştırmalar

Sığ-Orta derinlikli ceplerin (4-6 mm) sondlamada cep derinliği başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,271). Sondlamada cep derinliği bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,281). Test bölgesinde sondlamada cep derinliği bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür (p<0,001). Kontrol bölgesinde sondlamada cep derinliği bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür (p<0,001). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre sondlamada cep derinliği değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir (p=0,540).

Sığ-Orta derinlikli ceplerin (4-6 mm) KAS başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,329). KAS bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir (p=0,679). Test bölgesinde KAS bitim değerleri istatistiksel olarak

başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde KAS bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre KAS değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,892$ ).

#### 4.1.3 Derin periodontal cepler (6mm ve üzeri) SCD ve KAS parametreleri

Hastaların tedavi edilen derin cep sayıları kontrol ve test gruplarında sırasıyla; 394 ve 411'dir. Hastaların test ve kontrol gruplarına ait 6 mm ve üzeri derin ceplerin başlangıç ve 3. ay, SCD ve KAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları, tedavi sonrası gerçekleşen değişim miktarlarının gruplar arası karşılaştırması tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14 Derin periodontal cepler (6mm ve üzeri) SCD ve KAS Parametreleri

| Ölçüm                                                                                                    | Bölge              |                   | Test İstatistikleri † |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-------|
|                                                                                                          | Test               | Kontrol           |                       |       |
|                                                                                                          | n=25               | n=25              |                       |       |
|                                                                                                          | $\bar{x}\pm sh$    | $\bar{x}\pm sh$   | F                     | p     |
| Derin periodontal ceplerde (6 mm ve üzeri) SCD                                                           |                    |                   |                       |       |
| Başlangıç                                                                                                | 7,20±0,14          | 7,14±0,15         | 0,100                 | 0,754 |
| Bitim                                                                                                    | 5,21±0,16          | 5,37±0,18         | 1,024                 | 0,322 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                   | 1,99±0,19          | 1,77±0,21         | 0,997                 | 0,328 |
| Test İstatistikleri ‡                                                                                    | F=115,643; p<0,001 | F=71,868; p<0,001 |                       |       |
| Bölge Etkisi: F=0,129; p=0,723; Ölçüm Etkisi: F=134,253; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,997; p=0,328 |                    |                   |                       |       |
| Derin periodontal ceplerde (6 mm ve üzeri) KAS                                                           |                    |                   |                       |       |
| Başlangıç                                                                                                | 8,01±0,22          | 8,04±0,24         | 0,022                 | 0,883 |
| Bitim                                                                                                    | 6,37±0,25          | 6,28±0,32         | 0,097                 | 0,758 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                                                                                   | 1,64±0,22          | 1,76±0,27         | 0,237                 | 0,631 |
| Test İstatistikleri ‡                                                                                    | F=56,484; p<0,001  | F=44,131; p<0,001 |                       |       |
| Bölge Etkisi: F=0,009; p=0,923; Ölçüm Etkisi: F=68,296; p<0,001; Bölge x Ölçüm Etkisi: F=0,237; p=0,631  |                    |                   |                       |       |

\*Karma etkili doğrusal modeller, †: Her bir ölçüm zamanında bölgeler arası karşılaştırmalar, ‡: Her bir bölgede ölçümler arası karşılaştırmalar

Derin periodontal ceplerde (6 mm ve üzeri) sondlamada cep derinliği başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,754$ ). Sondlamada cep derinliği bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,322$ ). Test bölgesinde sondlamada cep derinliği bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde cep derinliği bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre cep derinliği değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,328$ ).

Derin periodontal ceplerde (6 mm ve üzeri) KAS başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,883$ ). KAS bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,758$ ). Test bölgesinde KAS bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde KAS bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bölgelerinde başlangıca göre cep derinliği değerlerindeki düşüş miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,631$ ).

Tablo 15 Derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı

|                                                     | Bölge              |                    | Test İstatistikleri † |        |
|-----------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------|
|                                                     | Test<br>$n=25$     | Kontrol<br>$n=25$  |                       |        |
| Ölçüm                                               | $M(IQR)$           | $M(IQR)$           | $z$                   | $p$    |
| <b>Derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı</b> |                    |                    |                       |        |
| Başlangıç                                           | 13,0 (21,5)        | 15,0 (18,5)        | 0,986                 | >0,999 |
| Bitim                                               | 4,0 (10,5)         | 7,0 (13,5)         | 0,438                 | >0,999 |
| Fark (Başlangıç-Bitim)                              | 7,0 (10,5)         | 5,0 (7,5)          | 1,051‡                | 0,293  |
| Test İstatistikleri ¥                               | $z=4,765; p<0,001$ | $z=4,217; p<0,001$ |                       |        |

\*Friedman analizi, z: Dunn-Bonferroni test istatistiği, ‡: Wilcoxon testi, †: Her bir ölçüm zamanında bölgeler arası karşılaştırmalar, ¥: Her bir bölgede ölçümler arası karşılaştırmalar

Tablo 15'te derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı başlangıç değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p>0,999$ ). Derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı bitim değerleri test ve kontrol bölgelerinde istatistiksel olarak benzerdir ( $p>0,999$ ). Test bölgesinde derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı bitim değerleri istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol bölgesinde derin periodontal cep (6 mm ve üzeri) sayısı

bitim deęerleri istatistiksel olarak bařlangıç deęerlerinden dūřuktur ( $p<0,001$ ). Test ve kontrol bōlgelerinde bařlangıca gōre derin periodontal cep (6 mm ve ūzeri) sayısı deęerlerindeki dūřuř miktarı istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,293$ ).

## **5 TARTIşMA**

Çift kōr randomize klinik çalışma dizaynına sahip bu tezde sigara içen periodontitis hastalarında tam ağız dezenfeksiyonu ile bir arada subgingival I-PRF kullanımının periodontal hastalığın tedavisine etkileri klinik parametreler (Gİ, Pİ, SK, KAS, SCD) ile değerlendirilmiştir. I-PRF'in istatistiksel olarak cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek bir katkısı gōrūlmemiřtir.

### **5.1 Araştırma Yōntemi**

Sonuçları etkilen ūnemli faktōrlerden birisi hasta seçimidir. Periodontitis tedavisinde birinci aşama etiyolojik ajanların eliminasyonu ve enflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile dental plağın eliminasyonu hedeflenir (173, 268, 269). Ancak bazı sistemik hastalıkların varlığı periodontitis oluşumu ūzerine etkileri olduğu gibi konağın tedaviye verdiği yanıt bozulmakta dolayısıyla tedavi sonuçları olumsuz etkileyebilmektedir (163, 270). Bu nedenle çalışmaya sadece sistemik olarak sağlıklı bireyler dāhil edilmiştir. Ayrıca çalışmada subgingival alandaki biyofilme olası etkisi nedeniyle son 6 ayda herhangi bir antibiyotik kullanmamış (271), konak enflamatuvar yanıtını değiştirebileceği için de son 3 ay içerisinde herhangi bir antienflamatuvar ilaç kullanmamış hastalar çalışmaya dāhil edilmiştir (272).

Periodontal hastalıkların tedavi sonuçlarını deęerlendirmede genellikle paralel ve split mouth çalıřma dizaynları kullanılmaktadır (273). Split mouth çalıřma dizaynı paralel çalıřma dizaynına ūstūn olmamasına raęmen, periodontitis oluřumunda rol oynayan genetik, yař, cinsiyet gibi konaęa baęlı risk faktōrlerinin standardizasyonuna katkı sunarak çalıřmanın daha kūūk bir ūrneklem būyūklūęū ile sonulandırabilmeye olanak saęlar (273, 274). Yaptıęımız çalıřmada, hastalardaki konak yanıtını, test ve kontrol bōlgesinin sigaraya maruziyetlerini, cerrahi olmayan tedaviye yanıtı standardize etmek için ve daha dūřūk sayıda bir ūrneklem būyūklūęū ile çalıřmayı sonlandırabilmek için split mouth çalıřma dizaynı tercih edilmiřtir.

Yanlılık (bias), belirli bir maruziyet ile belirli bir hastalık veya başka herhangi bir sonuç arasındaki gerçek ilişkiyi sistematik olarak eksik veya fazla tahmin eden sonuçlara yol açan verilerin toplanması, analizi, yorumlanması ve yayınlanmasındaki herhangi bir sapmadır (275). Klinik araştırmalarda yanlılığı engellemek, çalışmanın gücünü ve güvenilirliğini artırır. Çalışmada yanlılık durumunu engellemek için randomizasyon ve körleme gibi teknikler uygulanabilir (276). Çalışmamızda yanlılık durumunun önüne geçilmesi adına hem randomizasyon hem de körleme teknikleri uygulanmıştır. Hastaların hangi bölgelerinin test, hangi bölgelerinin kontrol grubu olacağına tüm ağzın dış yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işleminin tamamlanmasının ardından karar verilmiş, böylece split mouth tasarlanan çalışmada klinisyenin cerrahi olmayan periodontal tedavi esnasında yanlı davranmasına engel olunmaya çalışılmıştır. Ayrıca çalışmanın körlenmesi, tüm klinik ölçümlerin tedavi grupları konusunda bilgisi olmayan bir klinisyen tarafından alınmasıyla sağlanmıştır.

## **5.2 Sigaranın Periodontal Hastalıklara Etkisi**

Yapılan birçok çalışma, periodontitis için sigaranın önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (277-280). Güncel periodontal hastalıklar ve periimplant hastalıkları ve durumları sınıflandırmasında günlük içilen sigara sayısı periodontitisin derecelendirilmesinde modifiye edici faktör olarak yer almaktadır. Günde ondan fazla sigara kullanımının, sigara içmeyenlere göre periodontitisin ilerleme riskini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (77). Ayrıca sigara kullanımı cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu SCD azalmayı ve KAS kazancını olumsuz etkilediği yapılan meta analiz sonuçlarında gösterilmiştir (154, 281).

Lindhe ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, derin periodontal ceplerin ( $\geq 6$  mm SCD) tedavisinde cerrahi periodontal tedavilerin daha yüksek KAS kazancı sağlayabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, periodontal lezyonların cerrahi olmayan tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği ve ek cerrahi müdahalelerin sadece kritik bir derinlik olan 6 mm'nin üzerinde düşünülmesi gerektiği söylenmiştir (282, 283). Çalışmamızda cerrahi olmayan tedaviye ek olarak uyguladığımız I-PRF ile tüm periodontal ceplerde iyileşmeye katkı sunması ve  $\geq 6$  mm'den büyük SCD değerine sahip rezidüel ceplerin sayılarını da inceleyerek sigara içen bireylerin cerrahi periodontal tedaviye ihtiyaçları değerlendirilmiştir. Sigara kullanma durumu kişiye sorma yöntemi (self reported) ile belirlenmiştir. Bununla birlikte kişinin içtiği gerçek sigara miktarının daha

objektif saptanması amaçlayan değerlendirme yöntemleri mevcuttur (284). Ancak kişiye sorma yöntemi ile biyokimyasal analiz yönteminin uyumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (285, 286). Çalışmamızda kişilerin beyanı doğrultusunda günde en az 10 sigara içen periodontitis hastalarını çalışmamıza dahil ettik.

### **5.3 Tam Ağız Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirilmesi**

Periodontitis, bakterilerin ve bakterilere karşı konağın immun cevabının etkin rol oynadığı periodontal dokuların enfeksiyonudur. Periodontitis hastalarında tedavinin amacı iltihabı kontrol etmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hastanın uzun vadede sağlıklı, fonksiyonel ve rahat diş yapısını korumasına yardımcı olacak koşulları yaratmaktır (287). Periodontitis tedavisinin ilk basamağı, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya azaltılması, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi, günlük evde bakım ve takiplerden oluşur. Klinik sonuç, büyük ölçüde hekimin becerisine, hastanın evde bakım uygulama konusundaki beceri ve motivasyonun yeterliliğine, aktif tedavi tamamlandıktan sonra hastanın önerilen periodontal bakım randevu aralığına uyumuna bağlıdır. Uzun süreli randomize kontrollü çalışmalar, bu temel koşullar karşılandığında, klinik ölçümlerin ortalama değerleri karşılaştırıldığında, cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi arasında hiçbir fark gözlemlenmeden, cerrahi olmayan tedavinin etkili bir strateji olabileceğini göstermiştir (288, 289).

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi quadrantlar halinde uygulanabileceği gibi tek seansta tüm ağızda uygulanabilmektedir. Tek seans tüm ağızın dezenfeksiyonu yaklaşımının amacı, ağız içindeki işlem uygulanmayan bölgelerin rezervuar görevi görmesini engelleyerek çapraz kontaminasyonu önlemek olduğundan bu yaklaşımın plak ve diş taşı birikiminin yoğun olduğu şiddetli periodontitise sahip hastalarda yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür

Quirtnen ve ark. 1 ila 2 haftalık aralıklı quadrantların aşamalı diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine ile tam ağız dezenfeksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmada tek seansta uygulanan yaklaşım bölgelerinde klinik ve mikrobiyolojik açıdan fayda görülmüştür (15).

Tüm ağız dezenfeksiyonu, tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ve aşamalı prosedürü karşılaştıran iki sistematik derleme, cerrahi olmayan periodontal tedavi için üç tedavi yaklaşımının da önerilebileceği sonucuna varmıştır (16, 17). Tüm ağız dezenfeksiyon ve tüm ağız diş yüzeyi temizliği prosedürlerinin aşamalı diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile sondlamada kanama, sondlamada derinliğinde azalma ve klinik ataşman

kazancında benzer sonuçlar görülmüştür (18, 290, 291). Çalışma dizaynımızın split mouth olması, eşzamanlı I-PRF ve plesebo uygulamasına ihtiyaç olması ve aşamalı prosedürler ile benzer sonuçlar olması sebebiyle çalışmamızda tam ağız diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi prosedürünü tercih ettik. Ayrıca tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi prosedürünün, hastalar ile daha az seans gerektirmesi aşamalı prosedüre göre avantajı olarak görülmektedir (292-295).

#### **5.4 Pİ, Gİ, SKİ Değerleri**

Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi inceleyen araştırmalarda Pİ, Gİ, SKİ parametrelerinde anlamlı düzeyde azalma gösterilmiştir (296-298). Çalışmamızda Pİ, Gİ ve SKİ skorlarında her iki grupta da başlangıca göre önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir ve literatür ile uyumludur. Gruplar arası Pİ, Gİ ve SKİ skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ve optimal kişisel ağız hijyeni prosedürleri, tedavi yönteminden bağımsız olarak periodontal enflamasyonun iyileşmesinde temel uygulama olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sigara dumanı bileşenlerinin sistemik dolaşımda alımının yanı sıra lokal olarak mikrovasküler vazokonstriksiyon ve fibrozise neden olduğu rapor edilmiştir. Bu, altta yatan önemli bir patolojik enflamatuvar hücre sızıntısına rağmen, sondlama sırasında kanama gibi diş eti iltihabının klinik belirtilerini maskeleyici etkisi fark oluşmasını engellemiş olabilir (299, 300).

#### **5.5 SCD, KAS Değerleri**

Periodontitis'in teşhis ve tedavi takibinde SCD ve KAS rutin olarak kullanılmaktadır. Periodontal tedavi ardından görülen SCD'de azalma, iki yolla meydana gelmektedir. Enflamasyonun çözülmesi sonucu diş eti kenarının apikale hareketi ve cebin tabanında uzun bağlantı epiteli oluşumu sonucu gerçekleşmektedir. Cep derinliğindeki bu iki yönlü azalma nedeniyle SCD ve KAS değerlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği savunulmaktadır (301, 302). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası birçok randomize kontrollü klinik çalışmada ve yapılan sistematik derlemelerde SCD azalma ve KAS kazanç elde edildiği gösterilmiştir (289, 296,

303-307). Çalışmamızda test ve kontrol gruplarında SCD ve KAS başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Lindhe ve ark. Tarafından yürütülen bir çalışmada, derin periodontal ceplerin ( $\geq 6$  mm SCD) tedavisinde cerrahi periodontal tedavilerin daha yüksek KAS kazancı sağlayabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, periodontal lezyonların cerrahi olmayan tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği ve ek cerrahi müdahalelerin sadece kritik bir derinlik olan 6 mm'nin üzerinde düşünülmesi gerektiği söylenmiştir.(282, 283). Çalışmamızda tüm yüzeylerdeki SCD ve KAS skorlarını değerlendirmenin yanında sıg-orta derinliğe sahip ceplerdeki (4-6 mm) ve kritik cep derinliğinin üstünde SCD sahip periodontal ceplerdeki KAS, SCD değişim ayrıca değerlendirildi. Kritik cep derinliğinin üzerinde SCD sahip dişlerin sayıları karşılaştırılarak sigara içen bireylerde periodontal cerrahi tedavilere ihtiyacın azaldılması hedeflendi.

Sıg-orta derinliğe sahip ceplerde ve kritik derinliğinin üzerindeki ceplerdeki KAS ve SCD değerlerindeki değişim,  $\geq 6$  mm SCD diş sayılarındaki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu sonuçlara etki eden faktörler alttaki başlıklarda incelenmiştir.

### **5.6 Klinik Parametrelerin Ölçüm Zamanı**

Klinik parametrelerin ölçümleri tedavi öncesinde, esnasında ve sonrasında gerçekleştirilebilmektedir. Katılımcıların ilk ölçümleri yapılırken var olan diş taşlarının yanlış ölçümlere sebebiyet verebilir. Periodontitis tedavisinde günümüzde direkt olarak gingival küretaj prosedürü uygulanmamakla beraber diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemi uygulanırken kısmen küretaj işlemi de uygulanmaktadır. Buna “sehven küretaj” denir. Klinik ölçümler diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemi esnasında yapıldığında birleşim epiteli ve bağ dokusunun bütünlüğü bozulabileceğinden daha derin periodontal cepler görülmesine, kanama skorlarında bozulmaya ve plak skorlarının doğru alınmamasına sebep olacaktır. (308, 309).

Günümüzde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi sonrası yeniden değerlendirme randevusu, tedavinin bir bitiş noktası değil, karar matrisinin bir parçasıdır. Periodontal literatürün gözden geçirilmesine ve klinik deneyimlere dayanarak, diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesinin ilk kez uygulanması sırasında tüm subgingival taşların ve biyofilmin çıkarılmaması olasılığı yüksektir. Bu sebeple, tedavinin tamamlanmasından 6 ila 8 hafta sonra ayrı bir randevu planlaması yeniden değerlendirmelerin yapılması tavsiye edilmiştir (310). Literatürde faz I periodontal tedaviler sonrası yeniden değerlendirmeler tipik olarak 1 ile 3 ay arasında

gerçekleştirilmektedir (81, 311) Çalışmamızda klinik parametrelerin ölçümleri periodontal tedaviler öncesindeki seansta ve tedaviler uygulandıktan 3 ay sonra olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

### ***5.7 Klinisyenin Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Etkisi***

Diş hekimliği eğitiminin son yılındaki öğrencilerin ve periodontoloji uzmanlık eğitiminin ikinci yılındaki hekimlerin uyguladıkları faz I periodontal tedavilerin sonuçları değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada, klinik parametrelerdeki iyileşme ve komplikasyonlardaki azalma uygulayan hekimin tecrübesiyle paralel artış göstermiştir. Çalışmamızda bütün periodontal tedaviler periodontoloji eğitiminin üçüncü yılında olan tek kişi tarafından yürütülmüştür.

### ***5.8 Lokal ve Anatomik Faktörler***

Periodontitisin prognozu biyofilm, diştışı, subgingival restorasyonlar, servikal mine çıkıntıları, gelişimsel oluklar, furkasyon tutulumu gibi bir çok lokal ve anatomik faktörden etkilenmektedir (81). Tek köklü ve bozulmamış furkasyona sahip dişlerin tedavi sonuçları furkasyonu etkilenmiş çok köklü dişlere göre daha başarılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). Okluzal travma periodontitis için başlatıcı bir etken olmadığı düşünülse de hem hastalığın ilerleme hızını hem de tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebilmektedir. Mobilitenin azaltıldığı dişlerde periodontal tedavinin başarısı arttığı görülmüştür. Periodontal hastalığın prognozunu etkileyen bu faktörler, çalışmamızda test ve kontrol grupları arası karşılaştırmalarda KAS ve SCD değerlerinde anlamlı fark oluşmamasının sebeplerinden olabilir.

### ***5.9 I-PRF'in Etkinliği***

Yara iyileşmesi vücudun herhangi bir yerinde travma, cerrahi veya başka bir nedenden dolayı doku devamlılığının bozulması yara olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesinin sırasıyla hemostasis-koagülasyon evresi, enflamatuvar evresi, proliferasyon-tamir evresi ve yeniden şekillenme(olgunlaşma) evresi olarak dört temel basamakta gerçekleştiği düşünülmektedir. normal koşullar altında iyileşmesinin ilk evresinde, kan pıhtısı oluşumu için moleküler yolaklar aktive olur ve yaralanma bölgesini koruyacak, hücre göçü için fibrin matriks oluşur. Kan pıhtısı oluşumu,

polimorfonükleer nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna kadar (enflamatuvar safha) kadar devam eder. Bu hücreler nekrotik doku ve bakteri yaralarını temizler ve yara debridmanı için çeşitli enzimler salgılar. Bu inflamatuvar yanıt, makrofajların yara bölgesine hareket ettiği ve yara iyileşme sürecinde yer alan hücreler için sitokinler veya büyüme faktörleri salgıladığı geç faza geçer. Enflamatuvar evreyi takiben kollajen birikimi ile granülasyon dokusu oluşumu başlar. Makrofajların sitokinler ve büyüme faktörleri, fibroblastların ve endotel hücrelerinin yara bölgesine göçünü ve çoğalmasını indükler. Bu hücre açısından zengin granülasyon dokusu, matris oluşumu ve olgunlaşma aşamasını aktive eder (312)

Fibrin, fibrinojen adı verilen plazmatik bir molekülün aktive edilmiş şeklidir. Bu çözünür fibriler molekül hem plazmada hem de trombosit a-granüllerinde yoğun olarak bulunur ve hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda belirleyici bir rol oynar. İlk trombosit kümesini sağlamlaştırabilen bir tür biyolojik yapıştırıcıya dönüştürülür, böylece pıhtılaşma sırasında vasküler boşluklar boyunca koruyucu bir duvar oluşturur. Aslında fibrinojen, tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının son substratıdır. Çözünür bir protein olan fibrinojen, trombin tarafından çözünmeyen bir fibrine dönüştürülürken, polimerize fibrin jel, yaralı bölgenin ilk p matrisini oluşturur. PRF oluşturduğu bu fibrin matriks ve içeriğindeki büyüme faktörleri ile yara iyileşmesine katkıda bulur. Santirüf hızı, santrifüj süresi ve tüp özelliklerini değiştirerek farklı özelliklere sahip PRF türleri üretilmiştir(55, 313-315). Miron ve ark., santrifüj hızının düşürülmesiyle (700 rpm, 3 dakika, plastik tüp) materyalde edinilen kazanımları göz önüne alarak yeni bir trombosit konsantresi olan I-PRF'yi ortaya koymuşlardır. Sıvı formda elde edilmesi ve fibrin matriks oluşumunun sonrasında devam ettirerek jelleşmesi klinik olarak birçok uygulama alanı yaratmıştır (62).

I-PRF'nin iyileşmeye sağladığı önemli katkılarından bir diğeri antienflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir. I-PRF'in, antienflamatuvar etkileri üzerine yapılan *in vivo* ve *in vitro* bir çalışmada enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu değiştirerek dentritik hücrelerin olgunlaşmasını ve M1 tip makrofaj polarizasyonunu baskıladığı, bu nedenle, rejeneratif, travma cerrahisi veya enflamatuvar hastalık koşullarında I-PRF eklenmesi bağışıklık tepkisini hafifletebileceği düşünülmektedir. Osteoklastik aktivite üzerine etkilerini değerlendiren bir başka *in vivo* çalışmada ortaya çıkan bulgular, sıvı PRF'nin, osteoklastogenez inhibisyonu ile birlikte makrofajlarda güçlü bir anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (316). Benzer *in*

*vitro* çalışmada tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) , Katepsin K, dendritik hücreye özgü transmembran proteinin (DCSTAMP), aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFATc1) ve osteoklast ile ilişkili ekspresyon seviyelerini azaltarak osteoklastogenezisi inhibisyonu sağlabildiği gösterilmiştir(317). I-PRF'in diğer trombosit konsantreleri ile yapılan karşılaştırmalarda farklı enflamatuvar yolaklar üzerinden antienflamatuvar etkinliklerin olabileceği, özellikle IL-4, IL-10 ve IL-6 salınımlarının L-PRF ye göre yüksek olduğu bulgularına ulaşmışlardır. Sonuç olarak I-PRF'nin akut yaralarda daha iyi çok katkısının olabileceği düşünülmüştür (250). Bir başka çalışmadan elde edilen veriler, PRF, ST2 hücrelerinde p65'in fosforilasyonunu ve nükleer translokasyonunu büyük ölçüde azalttığı, Pam3CSK4'ün neden olduğu inflamatuvar yanıtın azaldığı, murin kalvaryal hücrelerinde iNOS (Nitrik Oksit Sentaz) ve CCL5'in (Kemokin ligandı 5) artmış ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Sonuçta hem sıvı PRF'nin hem de katı PRF'nin murin mezenkimal hücrelerinde güçlü anti-inflamatuvar aktivite uyguladığını göstermektedir(318). Zhang ve ark. girişimsel işlemler sonrasında hastaların ağrısını hafifletmek ve iyileşmeyi desteklemek için I-PRF uygulamasının faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (251). I-PRF'in histomorfometrik, protein karakterizasyonu ve hücre içeriği değerlendirildiği bir çalışmada trombosit, lökosit, tip I kollajen, osteokalsin ve büyüme faktörlerini içine alan üç boyutlu bir fibrin ağının oluşumu sağladığı tespit edilmiştir (252).

PRF'nin antimikrobiyal etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'a karşı L-PRP için gentamisin ve oksasilin ile karşılaştırılabilir güçlü aktivitesinin olduğu ve L-PRP metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'nin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (319, 320). Kan konsantrelerinin antimikrobiyal özelliklerini değerlendiren bir derlemede kardiyak, ortopedik, oral ve maksillofasiyal cerrahide trombosit konsantrelerinin kullanımından sonra enfeksiyonların azalması ve iyileşme süreçlerinin indüklenmesi hakkında klinik gözlemler olduğu söylenmiştir (321). I-PRF'nin oral bakteriler üzerine antimikrobiyal etkilerinin olduğu yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda mevcuttur. Jasmine ve ark. tarafından yapılan, dental ve oral apseli hastadan izole edilen oral patojenik biyofilm üreten stafilocok bakterilerine karşı I-PRF'nin antimikrobiyal ve antibiyofilm etkilerini değerlendiren bir çalışmada, I-PRF hem biyofilm oluşturmayan hem de biyofilm üreten bakterilere karşı bakterisidal aktivite sergilediği ve biyofilm üreten stafilocokların neden olduğu postoperatif enfeksiyonlarla savaşmak için kullanılan potansiyel antimikrobiyal ajan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (253). Karde ve ark. konsantrelerinin antimikrobiyal etkililiklerini karşılaştırmak

yaptıkları çalışmada, generalize gingivitis hastalarından edinilen plakların ekimi yapılan preparatların üzerine yine aynı katılımcılardan hazırlanan kontrol grubu olarak santrifüj edilmemiş kan, test grupları ise PRP, PRF ve PRF eklenmiştir. Çalışma sonucunda I-PRF 'in maksimum antimikrobiyal etkinliği sergilediği istatistiksel olarak gösterilmiştir(254). Castro ve ark. Tarafından yapılan periodontal patojenler üzerine L-PRF'nin ve PRP'nin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada L-PRF'nin en belirginini *P.gingivalis* olmak üzere *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (322). Üç trombosit konsantrasyonunun (PRP, PRF ve I-PRF) *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* karşı *in vivo* antibakteriyel etkinliği değerlendirildiği bir başka çalışmada hepsinin antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, özellikle PRP ve I-PRF'nin, PRF'ye kıyasla daha aktif olduğu tespit edilmiştir. (63).

I-PRF içerisinde barındırdığı büyüme faktörleri aracılığıyla iyileşmeye ve rejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Wang ve ark., *in vitro* ortamda titanyum implant yüzeylerinde kültürlenmiş insan dişeti fibroblastları üzerindeki I-PRF ve PRP'nin etkisini karşılaştırdığı çalışmada hem I-PRF hem de PRP, fibroblastların canlılığının korunmasına ve çevreye migrasyonlarında artış gösterildi. I-PRF'in, PRP ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek TGF- $\beta$ , PDGF, mesajcı ribonükleik asit (mRNA), fibronektin ve kollajen tip 1 içerdiği gösterilmiştir (323). Yakın zamanda, Zheng ve ark. ve Thanasisuebwong ve ark. I-PRF'nin insan periodontal ligament hücreleri üzerindeki etkisini *in vitro* inceleyen çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılmışlardır. Her iki çalışma da I-PRF ile muamelenin ardından hücre çoğalması, göçü, biyolojik farklılaşması ve mineralizasyonun arttığını bildirmişlerdir(324, 325).

I-PRF'nin yukarıda bahsettiğimiz antimikrobiyal, antienflamatuvar, içerdiği büyüme faktörleri ile iyileşmeyi hızlandırıcı özellikleri sebebiyle rejeneratif periodontal tedavi prosedürlerinde kullanılmıştır (326-328). I-PRF'nin fiziksel olarak başlangıçta likit yapıda olması ve kısa sürede jelleşmesi cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası subgingival uygulama için avantajlı hale getirmiştir. Çalışmamızda I-PRF'nin yukarıda bahsettiğimiz tüm özelliklerini göz önüne cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek subgingival uygulamasını gerçekleştirdik.

I-PRF'nin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek uygulaması hakkında literatürde sınırlı çalışma bulunmaktadır. Aydınur ve ark. tarafından yürütülen bir hayvan çalışmasında deneyel periodontitis tedavisinde I-PRF'in etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada birinci gruba

yalnızca diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi, ikinci gruba diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine ek I-PRF uygulaması ve üçüncü gruba ise sadece I-PRF uygulanmıştır. Tedavi sonrası dokular histopatolojik, immünohistokimyasal ve mikro-CT ile değerlendirildiğinde kemik rezorpsiyonu, enflamasyon, kemik hacmi, kemik seviyeleri (mezial/distal) ve IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , VEGF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kemik mineral yoğunluğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu (Grup3> Grup2> Grup1) tespit edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde I-PRF'nin subgingival enjeksiyonu periodontitis tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesine katkısı kanıtlanmamıştır. Çalışma sonuçları deneysel periodontitiste I-PRF uygulamasının kemik kaybını azaltmada, enflamatuvar süreci modüle etmede ve sitokinleri etkilemede diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey temizliği prosedürü kadar etkili olduğunu göstermektedir. I-PRF'in, dokularda iyileşmeyi desteklemek için biyoaktif moleküllerin bir rezervuarı görevi görebileceği fikrini ortaya atmıştır. Bu çalışma gelecekte yapılacak uygulamalar için, I-PRF hazırlığında standardize prosedürlerin uygulanmasını ve ara dönemlerde skarifikasyon yaparak periodontitis tedavisi üzerindeki etkilerini belirlemenin daha faydalı olabileceğini önermektedir (267). Literatür de PRF rezorpsiyon periyodu insanlarda *in vivo* olarak 7-11 gün olduğu gösterilmiştir(315). I-PRF'in ve PRP'nin karşılaştırıldığı bir *in vitro* çalışmada, 10 gün sonra bile, I-PRF'den ek bir büyüme faktörü salınımı beklenebilirken, PRP'nin temel olarak 10 gün sonra tamamen çözüldüğü düşünülmüştür. Subkutanöz olarak yerleştirilen L-PRF ve H-PRF (horizontal trombosit zengin fibrin) ve likit PRF'leri karşılaştıran hayvan çalışmasında, L-PRF ve H-PRF membranların 21 günde önemli veya tam rezorpsiyon gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmelerinin uygulandığı seansın sonunda tek sefer I-PRF uygulanmıştır. I-PRF'nin degranülasyon süresi test ve kontrol grupları arasında anlamlı farkın oluşmamasında etkili olabilir. Fırçalama, tükürük, gargaralar gibi oral bölgedeki birçok etmen özellikle sık çeyreklerdeki I-PRF'in kalıcılığını sorgulanabilir hale getirmiştir.

Agarwal ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 87 sigara içmeyen sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastasına, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası test bölgesine subgingival PRP uygulaması kontrol sahalarına ise plasebo uygulaması yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde KAS kazancı test bölgelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla gerçekleştiği gösterilmiştir. Çalışma cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası uygulamasının ucuz olması, iyileşmeye katkı sağlaması ve kolay uygulanabilmesi sebebiyle PRP uygulamasını

önermektedir(212). Çalışmamızda tercih ettiğimiz I-PRF'nin daha ucuz ve fiziksel özellikleri sebebiyle teknik açıdan daha kolay uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz. Abdul Ameer ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 20 hasta, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ve 1 ay sonraki seansta subgingival PRP uygulaması yapılmıştır. Periodontal ceplerdeki SCD, KAS, Gİ, Pİ ve lenfosit sayılarında değişimi başlangıca göre değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda bütün klinik parametrelerde iyileşme ve lenfosit sayılarında azalma gözlenmiştir (329). Çalışmamızda test ve kontrol gruplarında başlangıca göre tüm parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Bu bakımdan çalışmamız literatür ile uyumludur.

.Narendran ve ark., split mouth tasarladıkları pilot çalışmada L-PRF'nin cerrahi olmayan periodontal tedaviye katkısını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya evre III periodontitis (SCD  $\geq 5$  mm ile  $\leq 7$  mm arası) olan, 35 ile 45 yaş arası sistemik olarak sağlıklı 16 hasta seçilmiştir. Tüm ağzın diştışı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi yapıldıktan sonra hazırlanan L- PRF aynı çene üzerinde, karşıt arklarda seçilen (sağ ve sol) dişlere uygulanmıştır. Prosedürler uygulanmadan hazırlanan stent yardımıyla gerçekleştirilen ölçümlerde test bölgelerindeki SCD azalmasında ve KAS kazancında istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir (330). İzole periodontal ceplerin klinik ölçümlerinde stentlerin kullanımı tekrarlayan ölçümlerde daha az yanlışlık ve hatalı ölçümü sağlayacaktır. Ayrıca furkasyon problemleri, servikal mine çıkıntıları, gelişimsel oluklar gibi periodontal tedavinin başarısını olumsuz etkileyen lokal faktörlerden arındırılmış izole periodontal cepler cerrahi olmayan periodontal tedaviye daha öngörülebilir sonuçlar verebilir. Çalışmamızda birincil sonuç olarak total SCD ve KAS değerlerindeki değişimi inceledik. Periodontal tedavinin sonuçlarını etkileyen tüm faktörleri içeriyor olması sebebiyle klinik rutini yansıttığını düşünmekteyiz. Ancak periodontal iyileşmenin daha ön görülebilir, lokal faktörlerden arındırılmış izole cepleri içeren bir grubun eksikliği, I-PRF'nin etkinliğinin daha standardize şekilde değerlendirmesine olanak sağlayabilirdi. Bu durum çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

Vuckovic ve ark. tarafından kronik periodontitis tedavisinde I-PRF uygulamasının klinik parametrelere katkısını değerlendirmek için yapılan çalışmada, 24 hastanın ağzı sağ ve sol olarak ikiye ayrılmış, randomize bir şekilde test ve kontrol grupları olarak atanmıştır. Tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi uygulandıktan sonra, önceden hazırlanmış bir okluzal splint üzerindeki deliklerden subgingival bölgeye test gurubunda I-PRF, kontrol bölgesinde ise steril

salin enjekte edilmiştir. 15 dakika beklenildikten sonra okluzal splint çıkartılmıştır. Klinik parametreler değerlendirildiğinde test bölgelerinde dişeti marjın seviyesi değişim, KAS kazanç ve SCD azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçta I-PRF'nin diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi sonrası lokal olarak uygulanması periodontitis tedavisine anlamlı katkı sağlayacağı gösterilmiştir (331). Çalışmamızda I-PRF uygulaması işlemi esnasında ağız ekartörleri, sakşın ve pamuk peletler kullanılarak I-PRF jelleşinceye kadar uzaklaştırılması engellendi. İşlem sonrası hastalara anestezi etkileri geçinceye kadar (yaklaşık 2 saat) yeme-içme ve suyla gargara yapmamaları söylendi. Derin periodontal cepleri incelediğimizde gruplar arasında fark yoktu. Derin periodontal cepler ağızın fizyolojik temizleyici etkilerinden korunduğu için özellikle I-PRF'nin etkilerini daha net gösterdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız sigara içen bireylerde ek subgingival I-PRF uygulamasını değerlendiren ilk çalışmadır. Her ne kadar tek seans subgingival I-PRF uygulamasının ek bir etkisi gözlenmese de tekrarlayan uygulamalar ve daha rijit bölge seçimlerinin klinik parametreler üzerine olumlu katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## **6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

1) Çalışmanın sınırlamaları içerisinde tüm hastalarda her iki grupta 3. ay değerleri ile başlangıç değerleri arasında Pİ, Gİ, SKİ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Test ve kontrol grupları arası değerlendirmede hastaların Pİ, Gİ, SKİ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Konvansiyonel periodontal tedavinin periodontal hastalığın enflamasyon belirtilerini azaltmada tek başına yeterli olduğu gösterilmiştir.

2) Sığ-orta derinlikli (4-5 mm) ceplerin tüm gruplarında başlangıca göre 3. ayda SCD azalma ve KAS kazanç görülmüştür. Tedavi başlangıçtan 3. aya SCD azalma ve KAS kazanç değerlerinde gerçekleşen değişim miktarlarını karşılaştırdığımızda gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tek başına konvansiyonel periodontal tedavinin orta derin ceplerde ulaşılabilirliğinin yeterli olup, cep derinliğinin azaltılmasına etkili olduğu görülmüştür.

3) Derin ceplerin (6 mm ve üzeri) grup içi karşılaştırılmasında hem test hem de kontrol gruplarında başlangıca göre 3. ayda SCD azalma ve KAS kazanç değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi başlangıçtan 3. aya SCD azalma ve KAS kazanç değerlerinde gerçekleşen değişim miktarlarını karşılaştırdığımızda gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tek başına

konvansiyonel periodontal tedavinin derin ceplerde ulaşılabilirliğinin yeterli olup, cep derinliğinin azaltılmasına etkili olduğu görülmüştür.

4) Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedaviye ek cep içi I-PRF uygulaması hastalar tarafından iyi tolere edildiği, herhangi bir yan etkiye ve komplikasyona sebebiyet vermediği görüldü. Bununla birlikte çalışmamızın limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda, kombine tedavinin uzun dönem etkilerini inceleyen, daha geniş hasta popülasyonunda yapılmış, çok merkezli, randomize, kontrollü klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.



1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-s82.
2. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997;14:216-48.
3. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*. 1993;64(1):16-23.
4. Preber H, Bergström J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res*. 1986;94(2):102-8.
5. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):88-101.
6. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1994;21(2):91-7.
7. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol*. 1997;68(5):467-72.
8. Chang J, Meng HW, Lalla E, Lee CT. The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2021;48(1):60-75.
9. Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*. 1999;20:82-121.
10. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001;25:77-88.
11. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979;6(5):351-82.
12. Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*. 1998;25(1):56-66.
13. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment. *Int J Esthet Dent*. 2014;9(2):251-67.
14. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*. 2004;38(3):204-11.
15. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*. 1995;74(8):1459-67.
16. Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):8-21.
17. Eberhard J, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):591-604.
18. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):Cd004622.
19. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):152-88.

20. Renvert S, Wikström M, Dahlén G, Slots J, Egelberg J. Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1990;17(6):345-50.
21. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24(5):324-34.
22. Åslund M, Suvan J, Moles DR, D'Aiuto F, Tonetti MS. Effects of Two Different Methods of Non-Surgical Periodontal Therapy on Patient Perception of Pain and Quality of Life: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology.* 2008;79(6):1031-40.
23. Von Troil B, Needleman I, Sanz M. A systematic review of the prevalence of root sensitivity following periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology.* 2002;29(s3):173-7.
24. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol.* 1995;66(8):692-9.
25. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70(5):490-503.
26. Garrett S. Local delivery of doxycycline for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent.* 1999;20(5):437-40, 42, 44 passim; quiz 48.
27. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol.* 1998;69(9):989-97.
28. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(9):3423-35.
29. Kerry G. Tetracycline-loaded fibers as adjunctive treatment in periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1994;125(9):1199-203.
30. Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ, et al. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. II. Clinical results. *J Periodontol.* 1997;68(2):119-26.
31. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012;27(6):409-19.
32. Probiotics in food : health and nutritional properties and guidelines for evaluation : Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001 [and] Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada, 30 April -1 May 2002. Food, Agriculture Organization of the United N, World Health O, Joint FAOWHOECoeH, Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid B, Joint FAOWHOWGoDGftEoPiF, editors. Rome [Italy]: Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization; 2006.
33. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:159-77.
34. Mishra S, Misra SR, Panda S, Mohanty N, Manfredi B, Parrini M, et al. Role of probiotics in adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2 Suppl. 1):67-78.

35. Wang B, Shao J, Fu J, Jansen JA, Walboomers XF, Hooijmans CR, et al. Topical Host-Modulating Therapy for Periodontal Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(6):526-43.
36. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Romano F. A novel flapless approach versus minimally invasive surgery in periodontal regeneration with enamel matrix derivative proteins: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2017;21(1):327-37.
37. Brett PM, Parkar M, Olsen I, Tonetti M. Expression Profiling of Periodontal Ligament Cells Stimulated with Enamel Matrix Proteins in vitro: A Model for Tissue Regeneration. *Journal of Dental Research.* 2002;81(11):776-83.
38. Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res.* 2015;50(5):555-69.
39. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.
40. Graziani F, Cej S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2010;37(9):848-54.
41. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83(2):156-60.
42. Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Periodontol.* 2019;46(2):231-40.
43. Deodhar AK, Rana RE. Surgical physiology of wound healing: a review. *J Postgrad Med.* 1997;43(2):52-6.
44. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol.* 2007;78(4):661-9.
45. Koch RM, Roche NS, Parks WT, Ashcroft GS, Letterio JJ, Roberts AB. Incisional wound healing in transforming growth factor-beta1 null mice. *Wound Repair Regen.* 2000;8(3):179-91.
46. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol.* 2005;174(7):4345-55.
47. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UM. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000.* 2006;41:30-47.
48. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6):1502-8.
49. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(6):147e-59e.
50. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem.* 1991;45(4):319-26.
51. American Academy of Periodontology Statement on Local Delivery of Sustained or Controlled Release Antimicrobials as Adjunctive Therapy in the Treatment of Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2006;77(8):1458-.
52. Abel ME, Chiu YS, Russell TR, Volpe PA. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(5):447-9.
53. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. [Suture-free interfascicular nerve transplantation in animal experiments]. *Wien Med Wochenschr.* 1972;122(37):517-23.

54. Gible JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*. 1990;30(8):741-7.
55. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-44.
56. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. 2016;20(9):2353-60.
57. Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg*. 2011;1(1):53-7.
58. CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFLER C, VERVELLE A. Une Opportunité en Paro-implantologie Le PRF:(Platelet Rich Fibrin).
59. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*. 2014;40(6):679-89.
60. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*. 2017;88(1):112-21.
61. Choukroun J. Advanced PRF & i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates? *J Periodont Med Clin Pract*. 2014;1.
62. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619-27.
63. Kour P, Pudakalkatti PS, Vas AM, Das S, Padmanabhan S. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standard Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(Suppl 2):S325-s30.
64. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S173-S82.
65. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004;34(1):9-21.
66. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):14-34.
67. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease-An overview. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):9-13.
68. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
69. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S1-S8.
70. Organization WH. Constitution of WHO: Principles <http://www.who.int/about/mission/en>. Accessed March. 2018;26.
71. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S9-S16.

72. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol* (1930). 1965;36:177-87.
73. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S1-4.
74. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S71-6.
75. Sheiham A. Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology* 2000. 1997;15:15-24.
76. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S17-S27.
77. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S159-S72.
78. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019;46(4):398-405.
79. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some Microbiological and Histopathological Features of Periodontal Disease in Man. *Journal of Periodontology*. 1980;51(5):264-9.
80. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):418-30.
81. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's clinical periodontology*: Elsevier Health Sciences; 2018.
82. Saglie R, Newman MG, Carranza FA, Jr., Pattison GL. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol*. 1982;53(4):217-22.
83. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235-49.
84. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol* 2000. 2017;75(1):116-51.
85. Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):239-52.
86. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):7-19.
87. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7(1):3-7.
88. Timmerman MF, van der Weijden GA. Risk factors for periodontitis. *Int J Dent Hyg*. 2006;4(1):2-7.
89. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-s72.
90. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):125-31.
91. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 1994;309(6959):901-11.
92. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004;328(7455):1519.

93. United States Public Health Service Office of the Surgeon G, National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Publications and Reports of the Surgeon General. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020.
94. Kiernan MP. Adolescent tobacco use: prevention and cessation. *Ochsner J.* 2002;4(2):78-82.
95. İçmeli Ö S, Türker H, Gündoğuş B, Çiftci M, Aka Aktürk Ü. Behaviours and opinions of adolescent students on smoking. *Tuberk Toraks.* 2016;64(3):217-22.
96. Bergström J. Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Based Dent Pract.* 2006;6(1):33-41.
97. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology.* 2005;32(s6):180-95.
98. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2007;43:267-77.
99. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:138-53.
100. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontology 2000.* 2014;64(1):7-19.
101. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):111-26.
102. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000.* 2007;44:178-94.
103. Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):771-6.
104. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, et al. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol.* 2005;76(4):558-65.
105. Susin C, Vecchia CFD, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal Attachment Loss in an Urban Population of Brazilian Adults: Effect of Demographic, Behavioral, and Environmental Risk Indicators. *Journal of Periodontology.* 2004;75(7):1033-41.
106. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000;71(5):743-51.
107. Razali M, Palmer RM, Coward P, Wilson RF. A retrospective study of periodontal disease severity in smokers and non-smokers. *Br Dent J.* 2005;198(8):495-8; discussion 85.
108. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, et al. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *J Periodontol.* 2005;76(4):566-72.
109. van der Weijden GA, de Slegte C, Timmerman MF, van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol.* 2001;28(10):955-60.
110. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol.* 2001;28(4):283-95.
111. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol.* 2004;75(1):16-22.
112. Bergström J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *J Clin Periodontol.* 1999;26(8):541-7.

113. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.
114. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol*. 1993;64(12):1225-30.
115. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1050-4.
116. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*. 2001;28(5):377-88.
117. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *Isme j*. 2015;9(1):268-72.
118. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:180-95.
119. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(4):437-60.
120. Eichel B, Shahrík HA. Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leukocyte function and fluid-cell metabolism. *Science*. 1969;166(3911):1424-8.
121. Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res*. 1977;12(4):227-34.
122. İŞİMER Y, ÖZDEMİR A, KANSU A, AKÇA E. Sigaranın periodontal dokular üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1997;24(1-2-3):41-8.
123. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of periodontology*. 1996;67:1094-102.
124. Zambon J, Grossi S, Machtei E, Ho A, Dunford R, Genco R. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Journal of periodontology*. 1996;67:1050-4.
125. Johnson GK, Poore TK, Payne JB, Organ CC. Effect of smokeless tobacco extract on human gingival keratinocyte levels of prostaglandin E2 and interleukin-1. *Journal of periodontology*. 1996;67(2):116-24.
126. Özbek M. Sigara ve çaya bağlı, tükürükteki kalsiyum, fosfat konsantrasyonları ile optik dansite ve pH değerleri arasındaki farklılıkların, biyokimyasal olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi. 1996.
127. Mızrak T, Kaya FA. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine olan etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32(2):102-7.
128. Kinane D, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *Journal of periodontology*. 1997;68(5):467-72.
129. Tangada SD, Califano JV, Nakashima K, Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, et al. The effect of smoking on serum IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early-onset periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 1997;68(9):842-50.
130. Johnson GK, Poore TK, Payne JB, Organ CC. Effect of Smokeless Tobacco Extract on Human Gingival Keratinocyte Levels of Prostaglandin E2 and Interleukin-1. *Journal of Periodontology*. 1996;67(2):116-24.
131. Graswinckel J, Van Der Velden U, Van Winkelhoff A, Hoek F, Loos B. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(7):562-8.

132. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(4):267-72.
133. Nair P, Sutherland G, Palmer R, Wilson R, Scott D. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(5):435-7.
134. Haffajee A, Socransky S. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(5):377-88.
135. Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison J, Slots J. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *Journal of periodontology*. 1998;69(10):1111-8.
136. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *Journal of periodontology*. 1992;63(11):908-13.
137. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, et al. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*. 1995;66(12):1047-55.
138. Persson L, Bergström J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2001;72(1):90-5.
139. Ryder MI, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):76-87.
140. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, et al. Alterations of neutrophil L-selection and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *Journal of periodontal research*. 1998;33(6):359-68.
141. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- $\alpha$  in smoking-associated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(10):767-73.
142. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999;26(6):352-7.
143. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(2):145-53.
144. Johnson G, Organ C. Prostaglandin E2 and interleukin-1 concentrations in nicotine-exposed oral keratinocyte cultures. *Journal of periodontal research*. 1997;32(5):447-54.
145. Ryder M, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and transforming growth factor- $\beta$  from peripheral blood mononuclear cells. *Oral microbiology and immunology*. 2002;17(6):331-6.
146. Theiss SM, Boden SD, Hair G, Titus L, Morone MA, Ugbo J. The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. *Spine*. 2000;25(20):2588-94.
147. Wendell KJ, Stein SH. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *Journal of periodontology*. 2001;72(8):1038-44.
148. Chang YC, Huang FM, Tai KW, Yang LC, Chou MY. Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro. *Journal of periodontal research*. 2002;37(4):279-85.
149. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(8):763-70.
150. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999;26(1):49-55.

151. James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontology*. 1999;70(5):518-25.
152. Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *Journal of periodontology*. 2000;71(5):717-22.
153. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*. 1995;66(12):1056-64.
154. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2005;37(1):124-37.
155. Grossi SG, ZAMBON J, MACHTEI EE, SCHIFFERLE R, ANDREANA S, GENCO RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *The Journal of the American Dental Association*. 1997;128(5):599-607.
156. Stefanini M. Full Mouth Ultrasonic Debridement: a Therapeutic Protocol for Periodontal Disease Treatment in Patients with Down Syndrome. 2016.
157. Renvert S, Dahlén G, Wikström M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(2):153-7.
158. Jin L, Wong K, Leung W, Corbet E. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *The Journal of Clinical Dentistry*. 2000;11(2):35-41.
159. Apatzidou D, Riggio M, Kinane D. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(9):973-83.
160. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2004;36(1):14-26.
161. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):9-11.
162. Sanz M, Quirynen M, A EWiPg. Advances in the aetiology of periodontitis: group A consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32:54-6.
163. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000*. 2003;32(1):11-23.
164. Marsh P. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries research*. 2004;38(3):204-11.
165. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*. 2001;358(9276):135-8.
166. Daly C, Kieser J, Corbet E, Seymour G. Cementum involved in periodontal disease: a review of its features and clinical management. *Journal of Dentistry*. 1979;7(3):185-93.
167. Cheetham W, Wilson M, Kieser J. Root surface debridement—an in vitro assessment. *Journal of Clinical Periodontology*. 1988;15(5):288-92.
168. Hughes F, Smales F. Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 1986;21(6):660-7.
169. Moore J, Wilson M, Kieser J. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(8):748-51.

170. Nakib N, Bissada N, Simmelink J, Goldstine S. Endotoxin penetration into root cementum of periodontally healthy and diseased human teeth. *Journal of Periodontology*. 1982;53(6):368-78.
171. Listgarten M, Ellegaard B. Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus. *Journal of periodontal research*. 1973;8(3):143-50.
172. Brunsvold MA, Zammit KW, Dongari AI. Spontaneous correction of pathologic migration following periodontal therapy. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1997;17(2).
173. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Annals of periodontology*. 1996;1(1):443-90.
174. Westfelt E, Rylander H, Dahlén G, Lindhe J. The effect of supragingival plaque control on the progression of advanced periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(7):536-41.
175. Quirynen M, Bollen C, Vandekerckhove B, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of dental research*. 1995;74(8):1459-67.
176. Walmsley A, Laird W, Williams A. Dental plaque removal by cavitation activity during ultrasonic scaling. *Journal of clinical periodontology*. 1988;15(9):539-43.
177. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):218-31.
178. Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches Clinical and microbiological observations. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(1):56-66.
179. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Strom PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
180. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, et al. The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*. 2000;27(8):578-89.
181. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(3):240-9.
182. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes. A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(2):155-62.
183. Szulc M, Zakrzewska A, Zborowski J. Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dent Med Probl*. 2018;55(3):333-42.
184. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;71(1):82-112.
185. Da Rocha HA, Silva CF, Santiago FL, Martins LG, Dias PC, De Magalhães D. Local Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review. *J Int Acad Periodontol*. 2015;17(3):82-90.
186. Rocha H, Silva C, Santiago F, Martins L, Coelho Dias P, Magalhães D. Local Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2015;17:82-90.

187. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
188. Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr*. 2015;114(12):1993-2015.
189. Slomka V, Hernandez-Sanabria E, Herrero ER, Zaidel L, Bernaerts K, Boon N, et al. Nutritional stimulation of commensal oral bacteria suppresses pathogens: the prebiotic concept. *J Clin Periodontol*. 2017;44(4):344-52.
190. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res*. 2007;86(11):1078-82.
191. Sälzer S, Slot DE, Van der Weijden FA, Dörfer CE. Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis--a meta-review. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S92-105.
192. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S5-11.
193. Reddy MS, Weatherford TW, 3rd, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 1995;66(3):211-7.
194. Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol*. 2001;72(2):204-9.
195. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol*. 2003;5(1):5-10.
196. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Hall CM, Johnson HG, Wechter WJ, et al. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Comparison of effect on bone loss. *Journal of Periodontal Research*. 1987;22(5):403-7.
197. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol*. 1989;60(9):485-90.
198. Preshaw PM, Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile WV, et al. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79(3):440-52.
199. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(7):508-24.e5.
200. Williams R, Jeffcoat M, Howell T, Paquette D, Rolla A, Reddy M, et al. Three year trial of flurbiprofen treatment in humans: post-treatment period. *J Dent Res*. 1991;70:468.
201. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust*. 2005;182(8):413-5.
202. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling

- and root planing with or without adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*. 2015;146(7):508-24. e5.
203. Jeffcoat M, Reddy M, Haigh S, Buchanan W, Doyle M, Meredith M, et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *Journal of periodontology*. 1995;66(5):329-38.
  204. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Romano F. A novel flapless approach versus minimally invasive surgery in periodontal regeneration with enamel matrix derivative proteins: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2017;21(1):327-37.
  205. Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, Liani G, Borelli V, Castronovo G, et al. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Annali di stomatologia*. 2012;3(2):76-81.
  206. Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Strom P-M. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2004;75(8):1114-8.
  207. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*. 2015;146(7):525-35.
  208. Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP, et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1995;66(5):329-38.
  209. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1493-7.
  210. Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(2):231-40.
  211. Narendran N, Anegundi RV, Shenoy SB, Chandran T. Autologous platelet-rich fibrin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy—A follow up clinical pilot study. *Wound Repair and Regeneration*. 2022;30(1):140-5.
  212. Agarwal A, Gupta ND. Platelet-rich Plasma with Scaling and Root Planing: A Double-blind Split-mouth Randomized Study. *Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry*. 2014;6(2):35-9.
  213. Abdul Ameer LA, Raheem ZJ, Abdulrazaq SS, Ali BG, Nasser MM, Khairi AWA. The anti-inflammatory effect of the platelet-rich plasma in the periodontal pocket. *Eur J Dent*. 2018;12(4):528-31.
  214. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:355-67.
  215. Collen A, Koolwijk P, Kroon M, van Hinsbergh VW. Influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules by human microvascular endothelial cells. *Angiogenesis*. 1998;2(2):153-66.
  216. van HINSBERGH VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936(1):426-37.
  217. Vinazzer H. Fibrin sealing: physiologic and biochemical background. *Facial Plastic Surgery*. 1985;2(04):291-5.

218. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;55(11):1294-9.
219. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W, Messmer B. Fibrin adhesive: an important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1982;84(4):548-53.
220. Scheele J, Gentsch H, Matteson E. Splenic repair by fibrin tissue adhesive and collagen fleece. *Surgery*. 1984;95(1):6-13.
221. Kram HB, Shoemaker WC, Hino ST, Harley DP. Splenic salvage using biologic glue. *Archives of Surgery*. 1984;119(11):1309-11.
222. Blocker SH, Ternberg JL. Traumatic liver laceration in the newborn: repair with fibrin glue. *Journal of pediatric surgery*. 1986;21(4):369-71.
223. Pini Prato GP, Coltellini P, Agudio G, Clauser C. Human fibrin glue versus sutures in periodontal surgery. *Journal of Periodontology*. 1987;58(6):426-31.
224. Gibble J, Ness P. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*. 1990;30(8):741-7.
225. Reiss RF, Oz MC. Autologous fibrin glue: production and clinical use. *Transfusion Medicine Reviews*. 1996;10(2):85-92.
226. Thorn J, Sørensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(1):95-100.
227. Helene M. Fibrin seal: The state of the art. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1985;43(8):605-11.
228. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;95(5):521-8.
229. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e37-e44.
230. Giannobile W. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*. 1996;19(1):S23-S37.
231. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638-46.
232. Sonleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2000;15(6).
233. Demiralp B, Keçeli HG, Muhtarogulları M, Serper A, Demiralp B, Eratalay K. Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and tricalcium phosphate: a case report. *Journal of endodontics*. 2004;30(11):796-800.
234. Efeoglu C, Akçay YD, Ertürk S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(11):1403-7.
235. Fennis J, Stoelinga P, Jansen J. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;31(3):281-6.

236. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(1).
237. Mulhern MG, Cullinane A, Cleary PE. Visual and anatomical success with short-term macular tamponade and autologous platelet concentrate. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2000;238(7):577-83.
238. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013;63(1):149-64.
239. Kasnak G, Tunali M, Firatli E. Geçmişten Günümüze Kan Kaynaklı Ürünler ve Trombositten Zengin Fibrinler. *Türkiye Klinikleri Perioodontoloji Özel Sayısı*. 2017;3:109-12.
240. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
241. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit?? en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.
242. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part I: Technological concept and evolution. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101:e37-44.
243. Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. *BioMed Research International*. 2014;2014:209548.
244. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-89.
245. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(1):87-95.
246. Bernardi S, Mummolo S, Tecco S, Continenza M, Marzo G. Histological Characterization of Sacco's Concentrated Growth Factors Membrane. *International Journal of Morphology*. 2017;35:114-9.
247. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1153-62.
248. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75-81.
249. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen*. 1999;7(6):410-22.
250. Jasmine S, Thangavelu A, Krishnamoorthy R, Alshuniaber MA, Alshatwi AA. Cytokine Expression Pattern and Protein-Protein interaction network analysis of Leucocyte Rich Platelet Rich Fibrin and Injectable Form of Platelet Rich Fibrin. *Oral Maxillofac Surg*. 2021;25(2):223-9.
251. Zhang J, Yin C, Zhao Q, Zhao Z, Wang J, Miron RJ, et al. Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(1):61-8.
252. Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Jr., Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig*. 2019;23(3):1309-18.

253. Jasmine S, A T, Janarthanan K, Krishnamoorthy R, Alshatwi AA. Antimicrobial and antibiofilm potential of injectable platelet rich fibrin-a second-generation platelet concentrate-against biofilm producing oral staphylococcus isolates. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(1):41-6.
254. Karde P, Sethi K, Mahale S, Khedkar S, Patil A, Joshi C. Comparative evaluation of platelet count and antimicrobial efficacy of injectable platelet-rich fibrin with other platelet concentrates: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Periodontology.* 2017;21.
255. Nageh M, Ibrahim LA, AbuNaeem FM, Salam E. Management of internal inflammatory root resorption using injectable platelet-rich fibrin revascularization technique: a clinical study with cone-beam computed tomography evaluation. *Clin Oral Investig.* 2022;26(2):1505-16.
256. Karakasli K, Erdur EA. The effect of platelet-rich fibrin (PRF) on maxillary incisor retraction rate. *Angle Orthod.* 2021;91(2):213-9.
257. Erdur EA, Karakasli K, Oncu E, Ozturk B, Hakkı S. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) on the rate of tooth movement. *Angle Orthod.* 2021;91(3):285-92.
258. Krishna VB, Barhate UH, Nayyer N, Jena AK, Sharan J. Possible ambiguities regarding blinding, mean change/month, canine rotation and (i-)PRF use. *J Orofac Orthop.* 2021;82(4):278-9.
259. Zeitounlouian TS, Zeno KG, Brad BA, Haddad RA. Authors' response to ambiguities regarding the effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) on canine retraction. *J Orofac Orthop.* 2021;82(4):280-1.
260. Zeitounlouian TS, Zeno KG, Brad BA, Haddad RA. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in accelerating orthodontic tooth movement : A randomized split-mouth-controlled trial. *J Orofac Orthop.* 2021;82(4):268-77.
261. Güleç A, Bakkalbaş B, Cumbul A, Uslu Ü, Alev B, Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151(1):92-104.
262. Ozsagır ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):489-99.
263. İzol BS, Üner DD. A New Approach for Root Surface Biomodification Using Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit.* 2019;25:4744-50.
264. Gülsen U, Dereci Ö. Evaluation of New Bone Formation in Sinus Floor Augmentation With Injectable Platelet-Rich Fibrin–Soaked Collagen Plug: A Pilot Study. *Implant Dentistry.* 2019;28(3):220-5.
265. Amaral Valladão CA, Jr., Freitas Monteiro M, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. *Int J Implant Dent.* 2020;6(1):72.
266. Işık G, Özden Yüce M, Koçak-Topbaş N, Günbay T. Guided bone regeneration simultaneous with implant placement using bovine-derived xenograft with and without liquid platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations.* 2021;25(9):5563-75.
267. Aydinyurt HS, Sancak T, Taskin C, Basbugan Y, Akinci L. Effects of injectable platelet-rich fibrin in experimental periodontitis in rats. *Odontology.* 2021;109(2):422-32.
268. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Brazilian Oral Research.* 2021;35.
269. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29:22-32.

270. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology*. 2008;79:1527-34.
271. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):45-66.
272. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):12-37.
273. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):64.
274. Araújo JFd, Valois ÉM, Cruz MCFNd. Split-mouth and parallel epidemiological studies designs: a literature review. *Revista Brasileira de Odontologia*. 2016;73(1):60-3.
275. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c94-9.
276. Koch GG, Paquette DW. Design principles and statistical considerations in periodontal clinical trials. *Ann Periodontol*. 1997;2(1):42-63.
277. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*. 1993;64(1):16-23.
278. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*. 2007;44(1):178-94.
279. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease: a review of the literature. *Journal of periodontology*. 1986;57(10):617-24.
280. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Annals of periodontology*. 1998;3(1):88-101.
281. Leite FR, Nascimento GG, Scheutz F, Lopez R. Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression. *American journal of preventive medicine*. 2018;54(6):831-41.
282. Lindhe J, Socransky SS, Nyman S, Haffajee A, Westfelt E. "Critical probing depths" in periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1982;9(4):323-36.
283. Lang NP, Salvi GE, Sculean A. Nonsurgical therapy for teeth and implants—When and why? *Periodontology 2000*. 2019;79(1):15-21.
284. Prabhakar M, Bottu K, Sivapathasundharam B. Estimation and comparison of serum cotinine level among individuals with smoking and tobacco chewing habit. *Indian J Dent Res*. 2020;31(4):531-6.
285. Pérez-Stable EJ, Marín G, Marín BV, Benowitz NL. Misclassification of smoking status by self-reported cigarette consumption. *American Review of Respiratory Disease*. 1992;145(1):53-7.
286. Scott D, Palmer R, Stapleton J. Validation of smoking status in clinical research into inflammatory periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(8):715-22.
287. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
288. Apatzidou DA, Kinane DF. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dent Clin North Am*. 2010;54(1):1-12.
289. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 60-2.

290. Farman M, Joshi RI. Full-mouth treatment versus quadrant root surface debridement in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *Br Dent J.* 2008;205(9):E18; discussion 496-7.
291. Jervøe-Storm PM, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):209-15.
292. Apatzidou DA. One stage full-mouth disinfection--treatment of choice? *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):942-3.
293. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):141-8.
294. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *Journal of Clinical Periodontology.* 2004;31(2):132-40.
295. Morozumi T, Yashima A, Gomi K, Ujiie Y, Izumi Y, Akizuki T, et al. Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. *J Periodontal Res.* 2018;53(4):536-44.
296. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Braz Oral Res.* 2021;35(Suppl 2):e095.
297. Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* 2019;17(4):309-17.
298. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 2:6-16.
299. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology.* 2018;89(S1):S74-S84.
300. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010;60(1):7-30.
301. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):443-90.
302. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology.* 2002;29(s2):22-32.
303. Monje A, Kramp AR, Criado E, Suárez-López Del Amo F, Garaicoa-Pazmiño C, Gargallo-Albiol J, et al. Effect of periodontal dressing on non-surgical periodontal treatment outcomes: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2016;14(3):161-7.
304. Nibali L, Koidou V, Salomone S, Hamborg T, Allaker R, Ezra R, et al. Minimally invasive non-surgical vs. surgical approach for periodontal intrabony defects: a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):461.
305. Lu RF, Xu L, Feng XH, Wang XE, Meng HX. Multilevel Analysis of Non-surgical Periodontal Treatment of Patients with Generalised Aggressive Periodontitis. *Chin J Dent Res.* 2021;24(3):191-8.
306. Castro Dos Santos NC, Furukawa MV, Oliveira-Cardoso I, Cortelli JR, Feres M, Van Dyke T, et al. Does the use of omega-3 fatty acids as an adjunct to non-surgical periodontal therapy provide additional benefits in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2022;57(3):435-47.
307. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71(6):462-76.
308. Goodson JM. Clinical measurements of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 1986;13(5):446-55.

309. Niemiec BA. Gingival Surgery. *Veterinary Periodontology* 2012. p. 191-205.
310. Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planing. *J Periodontol.* 2021;92(10):1370-8.
311. Greenstein G. Contemporary interpretation of probing depth assessments: diagnostic and therapeutic implications. A literature review. *J Periodontol.* 1997;68(12):1194-205.
312. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5).
313. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e45-50.
314. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-5.
315. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e56-60.
316. Kargarpour Z, Nasirzade J, Panahipour L, Miron RJ, Gruber R. Liquid PRF Reduces the Inflammatory Response and Osteoclastogenesis in Murine Macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:636427.
317. Kargarpour Z, Nasirzade J, Strauss FJ, Di Summa F, Hasannia S, Müller HD, et al. Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis. *J Periodontol.* 2020;91(3):413-21.
318. Kargarpour Z, Nasirzade J, Panahipour L, Miron RJ, Gruber R. Platelet-Rich Fibrin Decreases the Inflammatory Response of Mesenchymal Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
319. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(3):417-20.
320. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Platelets.* 2019;523-46.
321. Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma/Fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* 2012;26(2 Suppl 1):43S-52S.
322. Castro AB, Herrero ER, Slomka V, Pinto N, Teughels W, Quirynen M. Antimicrobial capacity of Leucocyte-and Platelet Rich Fibrin against periodontal pathogens. *Sci Rep.* 2019;9(1):8188.
323. Wang X, Liu W, Deng Z. Robust weighted fusion Kalman estimators for systems with multiplicative noises, missing measurements and uncertain-variance linearly correlated white noises. *Aerospace Science and Technology.* 2017;68:331-44.
324. Zheng S, Zhang X, Zhao Q, Chai J, Zhang Y. Liquid platelet-rich fibrin promotes the regenerative potential of human periodontal ligament cells. *Oral Diseases.* 2020;26(8):1755-63.
325. Thanasisuebwong P, Kiattavorncharoen S, Surarit R, Phruksaniyom C, Ruangsawasdi N. Red and yellow injectable platelet-rich fibrin demonstrated differential effects on periodontal ligament stem cell proliferation, migration, and osteogenic differentiation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(14):5153.
326. Amaral Valladão CA, Freitas Monteiro M, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. *International Journal of Implant Dentistry.* 2020;6(1):1-10.
327. İrdem H, Dolanmaz D, Esen A, Ünlükal N, Şimsek S. Evaluation of the Effectiveness of Liquid Platelet-Rich Fibrin and Deproteinized Bovine Bone Mineral Mixture on Newly Formed

Bone in Maxillary Sinus Augmentation: A Split-Mouth, Histomorphometric Study. Histomorphometric Study Niger J Clin Pract. 2021;24:1366-72.

328. Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB. Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. Folia Med (Plovdiv). 2017;59(3):362-6.

329. Ameer LAA, Raheem ZJ, Abdulrazaq SS, Ali BG, Nasser MM, Khairi AWA. Management of the Periodontal Pocket by the Platelets Rich Plasma. INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH & HEALTH SCIENCES. 2018;7(8):93-6.

330. Narendran N, Anegundi RV, Shenoy SB, Chandran T. Autologous platelet-rich fibrin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy—A follow up clinical pilot study. Wound Repair and Regeneration. 2022;30(1):140-5.

331. Vuckovic M, Nikolic N, Milasin J, Đorđević V, Milinkovic I, Asotic J, et al. The effect of injectable platelet rich fibrin use in the initial treatment of chronic periodontitis. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2020;148:22-.