

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇİFT TARAFLI KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN İLE MİNE MATRİKS TÜREVİ
KOMBİNASYONUNUN KLİNİK VE RADYOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: 6 AYLIK TAKİP

Hümerya AYDEMİR TURKAL

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serhat DEMİRER

Prof. Dr. Mehmet YALIM

2014 – KIRIKKALE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇİFT TARAFLI KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN TEDAVİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN İLE MİNE MATRİKS TÜREVİ
KOMBİNASYONUNUN KLİNİK VE RADYOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: 6 AYLIK TAKİP

Hümerya AYDEMİR TURKAL

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serhat DEMİRER

Prof. Dr. Mehmet YALIM

2014 – KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Protetik Diş Tedavisi Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/...../ 2014

İmza

Prof. Dr.

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr.

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Danışman

İmza

Prof. Dr.

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Danışman

İmza

Prof. Dr.

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Yrd.Doç. Dr.

Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|--------|
| Kabul ve Onay | II |
| İçindekiler | III |
| Önsöz | V |
| Simgeler ve Kısaltmalar | VII |
| Şekiller | IX |
| Çizelgeler | X |
| ÖZET | 1 |
| SUMMARY | 2 |
| 1 GİRİŞ..... | - 1 - |
| 1.1 Kronik Periodontitis | - 3 - |
| 1.1.1 Klinik Özellikleri | - 4 - |
| 1.1.2 Hastalığın Dağılımı | - 4 - |
| 1.2 Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması..... | - 5 - |
| 1.2.1 Horizontal Kemik Kaybı..... | - 6 - |
| 1.2.2 Vertikal Kemik Kaybı..... | - 7 - |
| 1.2.3 İnterradiküler Defektler..... | - 9 - |
| 1.3 Kemik Defektlerinin Tedavisi | - 10 - |
| 1.3.1 Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rezektif Yöntemler..... | - 11 - |
| 1.3.2 Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rejeneratif Yöntemler | - 12 - |
| 1.4 Amaç..... | - 62 - |
| 2 GEREÇ VE YÖNTEM | - 63 - |
| 2.1 Hasta ve Bölge Seçimi | - 63 - |
| 2.2 Başlangıç Periodontal Tedavi..... | - 64 - |
| 2.3 Hasta Grubu ve Araştırma Planı..... | - 65 - |
| 2.4 Araştırmada Kullanılan İndeks Ve Ölçümler..... | - 67 - |
| 2.4.1 Klinik İndeks ve Ölçümler | - 67 - |
| 2.5 Operasyon Esnasında Alınan Ölçümler | - 70 - |
| 2.6 Radyografik Değerlendirme Parametreleri | - 71 - |
| 2.6.1 Anatomik Sınırlar..... | - 71 - |
| 2.6.2 Total defekt derinliği..... | - 72 - |
| 2.6.3 Kemik İçi Defekt Derinliği | - 72 - |

| | | |
|-------|--|---------|
| 2.6.4 | Defekt Genişliği | - 72 - |
| 2.6.5 | Defekt Açışı | - 73 - |
| 2.6.6 | Çizgisel kemik artışı..... | - 73 - |
| 2.6.7 | Defekt Dolum Yüzdesi..... | - 73 - |
| 2.7 | Test materyalleri..... | - 74 - |
| 2.8 | TZF'nin Hazırlanması | - 75 - |
| 2.9 | Operasyon Yöntemi..... | - 76 - |
| 2.10 | Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü ve Bakım | - 77 - |
| 2.11 | İstatistiksel Değerlendirmeler | - 78 - |
| 3 | BULGULAR | - 80 - |
| 4 | TARTIşMA VE SONUÇ..... | - 91 - |
| 5 | KAYNAKLAR..... | - 108 - |
| 6 | ÖZGEÇMİş..... | - 156 - |

ÖNSÖZ

Tüm doktora eğitimim boyunca yanımda olan, bana kendimi ifade etme şansını veren, bilgi ve deneyimleriyle her an desteğini gördüğüm, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen ve her zaman tecrübeleri ile bana doğru yolu gösteren, tez çalışmamın ortaya çıkmasında ve hazırlanmasında büyük katkıları olan, ameliyatlarına girmekten çok büyük keyif aldığım, ve bilimsel kişiliğinin yanı sıra hayata dair farklı bakış açısını örnek aldığım, ve üzerimde çok büyük emekleri olan değerli Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. H. Gencay KEÇELİ'ye

Doktora eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Sayın Hocam Doç. Dr. Serhat DEMİRER'e

Doktora eğitimim boyunca sevecen ve esprili tavırları ile bizleri hep rahatlatan ve bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet YALIM'a

Bilgisine, disiplinine ve mükemmeliyetçiliğine hayran kaldığım ve varlığı ile her zaman bana güven veren, engin bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile beni eğiten ve üzerimde büyük emekleri olan, Sayın Hocam Prof. Dr. Ebru OLGUN ERDEMİR'e

Tüm bilgi ve tecrübesini tüm içtenliğiyle bizimle paylaşan, doktora eğitimimin başlangıcında ve devamını da büyük yardımlarını gördüğümüz, insanlara karşı nezaketine ve misafirperverliğine hayran kaldığım Sayın Hocam Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a

Tanıştığımız günden itibaren bana olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, tez çalışmamın her aşamasında bana fedakarca ve tüm samimiyetiyle yardım eden, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beraber çalışmaktan zevk ve mutluluk duyduğum sevgili eşim Mustafa TURKAL'a

Doktora eğitimim boyunca hem ev hemde iş otamını beraber paylaştığım desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili dostum Dt. Nuray ERCAN'a

Periodontoloji kliniğinde birlikte çalışmaktan ve aynı eğitim ortamını paylaşmaktan her zaman keyif aldığım arkadaşlarım Dt Serdar Yücel ÖZKAN, Dt M. Serdar EVGİNER, Dt Bahadır Uğur AYLIKÇI ve Dt H. Gonca YILDIRIM'a

Tüm bilgi ve tecrübesini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, doktora eğitimimin başlangıcında ve devamın da büyük yardımlarını gördüğüm, moral ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın Yrd. Doç. Dr. Meltem HENDEK KARŞIYAKA'ya

Doktora eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülen KAMAK'a

Benim bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, en önemlisi bana doğru bir insan olmayı öğreten rahmetli annem Meliha AYDEMİR ve rahmetli babam Halim AYDEMİR'e

Hayatımın en zor anlarında hep yanımda olan ve verdiği tavsiyelerle doğru adım atmama sebep olan biricik kardeşim Osman AYDEMİR'e

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım periodontoloji kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma;

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| AK | Alveol Kreti |
| ÇKA | Çizgisel Kemik Artışı |
| DÇ | Dişeti Çekilmesi |
| DDKKA | Deminerale Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti |
| DDY | Defekt Dolum Yüzdesi |
| DKKA | Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti |
| DT | Defekt Tabanı |
| EDTA | Etilendiamintetraasetik Asit |
| FBF | Fibroblast Büyüme Faktörü |
| Gİ | Gingival İndeks |
| HA | Hidroksiapatit |
| İBF | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü |
| KAK | Klinik Ataşman Kazancı |
| KAS | Klinik Ataşman Seviyesi |
| KMP | Kemik Morfogenetik Protein |
| KİDD | Kemik İçi Defekt Derinliği |
| MMT | Mine Matrix Türevi |
| MSS | Mine Sement Sınırı |
| OKG | Otojen Kemik Grefti |
| PBF | Polipeptid Büyüme Faktörü |
| PGA | Propilen Glikol Aljinat |
| Pİ | Plak İndeksi |
| SCD | Sondalama Cep Derinliği |
| SKKG | Sığır Kaynaklı Kemik Grefti |
| TKBF | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| TEBF-β | Transforme Edici Büyüme Faktörü- β |
| TZF | Trombositten Zengin Fibrin |
| TZP | Trombositten Zengin Plazma |
| VEBF | Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |
| YDR | Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu |

ŞEKİLLER

| | |
|--|--------|
| Şekil 1-1 Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması | - 6 - |
| Şekil 1-2 Sağ Lateral Dişteki 1, 2, 3 ve Kombine Vertikal Kemik Defektleri. | - 8 - |
| Şekil 2-1 Araştırma Akış Şeması | - 66 - |
| Şekil 2-2 Hastaya Özel Hazırlanan Akrilik Oklüzal Stentler..... | - 67 - |
| Şekil 2-3 Kemik İçi Defekt Bölgesinde Klinik Ölçüm Noktaları ve Anatomik Sınırlar | - 72 - |
| Şekil 2-4 Radyografik Değerlendirme Parametreleri..... | - 74 - |
| Şekil 2-5 Trombositten Zengin Fibrin | - 75 - |
| Şekil 2-6 Mine Matriks Türevi..... | - 75 - |
| Şekil 2-7 Prefgel™8 (EDTA)” | - 75 - |
| Şekil 2-8 TZF'nin Hazırlanması | - 76 - |
| Şekil 2-9 Kontrol Grubuna Ait Klinik Görüntüler..... | - 79 - |
| Şekil 2-10 Test Grubuna Ait Klinik Görüntüler | - 79 - |
| Şekil 3-1 Çizgisel Kemik Artışı | - 88 - |
| Şekil 3-2 Defekt Dolum Yüzdesi | - 88 - |
| Şekil 3-3 Test Grubuna Ait Başlangıç ve 6. Ay Görüntüleri | - 89 - |
| Şekil 3-4 Kontrol Grubuna Ait Başlangıç ve 6. Ay Görüntüleri | - 89 - |

ÇİZELGELER

| | |
|---|--------|
| Çizelge 3.1 Kemik içi Defektlerin Morfolojilerine ve Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı. | - 80 - |
| Çizelge 3.2 Cerrahi Defekt Ölçümleri (Ort±ss) | - 81 - |
| Çizelge 3.3 Tedavi Öncesi ve Sonrası Plak İndeksi (Ort±ss) | - 82 - |
| Çizelge 3.4 Tedavi Öncesi ve Sonrası Gingival İndeks (Ort±ss)..... | - 82 - |
| Çizelge 3.5 Tedavi Öncesi ve Sonrası Sondalama Cep Derinliği (Ort±ss)..... | - 83 - |
| Çizelge 3.6 Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Ataşman Seviyesi (Ort±ss) | - 84 - |
| Çizelge 3.7 Tedavi Öncesi ve Sonrası Dişeti Çekilmesi (Ort±ss) | - 84 - |
| Çizelge 3.8 Radyografik Parametreler (Ort±ss)..... | - 86 - |
| Çizelge 3.9 Tedavi Öncesi ve Sonrası Defekt Genişliği ve Defekt Açısı (Ort±ss)- | 87 - |

ÖZET

Çift Taraflı Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Trombositten Zengin Fibrin İle Mine Matriks Türevi Kombinasyonunun Klinik ve Radyografik Olarak Değerlendirilmesi: 6 Aylık Takip

Bu çalışmada kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks türevi ile elde edilen sonuçlara trombositten zengin fibrinin katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamızda split mouth dizayn kullanılarak 28 çift kemik içi defekt randomize olarak mine matriks türevi veya mine matriks türevi ile kombine trombositten zengin fibrin ile tedavi edilmiştir. Tedaviden hemen önce ve tedaviden sonra 6. ayda sondalama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, dişeti çekilmesi, defekt dolum yüzdesi ve çizgisel kemik artışı miktarını içeren klinik ve radyografik ölçümler değerlendirilmiştir. Operasyon öncesinde yapılan klinik ve radyografik ölçümler ve cerrahi esnasında yapılan ölçümler her iki grupta benzer bulunmuştur. Cerrahi sonrası yapılan ölçümlerde her iki grupta cep derinliğinde önemli derecede azalma ve klinik ataşman kazancı sağlanmasına rağmen gruplar arası fark tespit edilmemiştir. Mine matriks türevi ve mine matriks türevi - trombositten zengin fibrin grupları karşılaştırıldığında, defekt dolum yüzdesi ve çizgisel kemik artışı parametreleri de istatistiksel olarak farklı çıkmamıştır. Sonuç olarak; her iki tedavi yöntemi ile önemli bir klinik iyileşme ile sağlanmıştır. trombositten zengin fibrin eklenmesi klinik ve radyografik sonuçları geliştirmemiştir.

Anahtar Sözcükler

Çizgisel kemik artışı, defekt dolum yüzdesi, kemik içi defekt, mine matriks türevi, trombositten zengin fibrin

SUMMARY

Clinical and Radiographic Evaluation Of The Effect Of Platelet Rich Fibrin in Combination With Enamel Matrix Derivative In The Treatment Of Bilateral Infrabony Defects: 6 Months Follow Up

Aimed to evaluate the possible contribution of platelet rich fibrin to the results obtained with enamel matrix derivative in the treatment of infrabony defects in this study. Using a split-mouth design, 28 paired infrabony defects were randomly treated either with enamel matrix derivative or with enamel matrix derivative-platelet rich fibrin combination. Clinical and radiographic measurements including probing depth, clinical attachment level, gingival recession, defect fill percentage and linear bone growth were recorded at baseline and at 6 months following therapy. Preoperative pocket depths, attachment levels and transoperative bone measurements were similar for the enamel matrix derivative and enamel matrix derivative-platelet rich fibrin groups. Although postsurgical measurements revealed a significantly greater reduction in pocket depth and clinical attachment gain in both groups, no intergroup difference was detected. When compared between enamel matrix derivative and enamel matrix derivative-platelet rich fibrin groups, defect fill percentage and linear bone growth parameters were not also statistically different. As a result, both therapies resulted in significant clinical improvement in the treatment of infrabony periodontal defects. Addition of PRF did not develop the clinical and radiographic outcomes.

Key words:

Linear bone growth, defect fill percentage, infrabony defect, enamel matrix derivative, platelet rich fibrin

1 GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, periodontal cep oluşumu, bağ dokusu atışmanı ve kemik kaybı ile karakterize iltihabi hastalıklardır. Periodontal hastalıkların geleneksel rezektif tedavi yöntemleri ile tedavisi sonucu meydana gelen iyileşme uzun bağlantı epiteli oluşumu ile karakterize tamir şeklinde gerçekleşmektedir.

Periodontal rejenerasyon ise, periodontal hastalık nedeniyle kaybedilen periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan dişin destek dokularının yeniden oluşturulması esasına dayanan, çeşitli hücresel aktiviteleri kapsayan multifaktöriyel bir mekanizmadır (Lindhe ve ark. 2009).

Periodontal rejenerasyonu sağlayan biyolojik mekanizmalar incelendiğinde periodontal ligament hücrelerinin göçü ve çoğalması, öncül hücrelerin sementoblast ve osteoblastlara farklılaşması ve ekstrasellüler matriksin sentezi gibi olaylar görülmektedir (Bartold ve ark. 2000, Polimeni ve ark. 2006). Bu olaylar kemik morfogenetik protein (KMP), polipeptid büyüme faktörleri (PBF) ve ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından modüle edilmektedir. Bu mediyatörler monositler, trombositler, osteoblastlar, sementoblastlar, endotel hücreleri ve periodontal ligament hücreleri tarafından üretilmektedir (Polimeni ve ark. 2006).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), transforme edici büyüme faktörü- β (TEBF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (İBF), epidermal büyüme faktörü ve fibroblast benzeri büyüme faktörü (FBF) gibi başlıca büyüme faktörleri, trombositlerin sayılarının artması ile yara bölgesinde görülmeye başlar (Dohan ve ark. 2006b, Nurden 2011). Trombositten zengin fibrin (TZF) hastadan otolog olarak elde edilen ve adı geçen PBF'lerin yara bölgesine yoğunlaştırılmış bir biçimde uygulanmasını sağlayan periodontal rejenerasyona katkıda bulunabilecek bir materyaldir.

Yara iyileşmesi sırasında damarlarda oluşan kanama ile trombositlerden tromboplastin açığa çıkar ve aktif hale gelir. Tromboplastin, kalsiyum iyonları ile birlikte karaciğerde üretilen protrombini trombine çevirir. Trombin kan

sitoplâzmasında bulunan fibrinojeni fibrin ağına çevirir. Böylece ilk basamak tıkaç oluşur (Nurden 2011). Fibrin ağı dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar ve yara bölgesinde vaskülarizasyonu aktive eder. Fibrin matriksin anjiogenezisi doğrudan aktive ettiği saptanmıştır (Choukroun ve ark. 2006a). Bu bilgiler ışığında, trombosit konsantrasyonunun uygulandığı bölgede büyüme faktörlerini ve fibrin ağı sayısını arttırdığı düşünülmektedir. Son yıllarda periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için flep operasyonu ile beraber çeşitli materyaller ve teknikler tek başlarına veya kombine olarak kullanılmışlardır.

Periodontal rejenerasyonu sağlamaya yönelik yaklaşımlardan biri kök ve periodontal dokuların gelişimi sırasında gelişen olayların taklit edilmesidir. Bu düşünceden yola çıkılarak odontogenez sırasında rol oynadığına inanılan spesifik faktörler günümüzde periodontal tedavide kullanılmaktadır. Bu spesifik faktörlerden biri de mine matriks türevleridir (MMT) (Brookes ve ark. 1995).

MMT'lerin sement oluşumunda öncülük ettiği, periodontal ligament ve kemik dokusunu oluşturmak için sinyaller gönderdiği ifade edilmiştir (Hammarstrom 1997, Cochran ve Wozney 1999, Lanza ve ark. 2011). MMT'lerin uygulama felsefesi bu materyallerin cerrahi olarak hücre çoğalması istenen bölgeye enjekte edilmesi ve böylece dokuları meydana getiren, karmaşık yapı ve işleve sahip bir iskelet olan ekstraselüler matriksin oluşturulmasıyla klinik bir ortamda embriyolojik dönemdeki olayların taklit edilmesine dayanır.

MMT'ler, anne karnındaki domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilir ve domuz embriyosuna ait amelogeninleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (Hammarstrom 1997). MMT'lerin %90'ını amelogenin, %10'unu prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükruk proteinleri oluşturur (Brookes ve ark. 1995).

Araştırmalarda MMT'lerin tüm periodontal dokuların rejenerasyonunu uyardığı, sement, alveol kemiği ve periodontal ligament yapımının aynen doğal oluşum sürecindeki gibi taklit edildiği, bu mekanizmanın arkasında ise gelişim esnasında periodontal ligamentte hücre- matriks ilişkileri çerçevesinde ortaya çıkan amelogenin birikiminin olduğu görülmüştür (Hammarstrom ve ark. 1997). MMT'lerin klinik başarısı; osteoblastik potansiyeli olan hücreleri prolifer olmaları için uyarmasına osteoblastik hücreleri düzenlemesine ve hücreleri farklılaşmaları için

stimüle etmelerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Schwartz ve ark. 2000).

Literatür incelendiğinde MMT'lerin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına veya kemik greftleri ve/veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) ile kombine kullanıldığı görülmektedir (Heden ve Wennstrom 2006, Trombelli ve ark. 2006, Cortellini ve Tonetti 2007, Crea ve ark. 2008 ve Fickl ve ark. 2009). Literatür incelediğinde TZF kullanımının iyileşmeyi hızlandırıdığı (Lynch ve ark. 1991, Rutherford ve ark. 1992, Nevins ve ark. 2005, Choukroun ve ark. 2006a, Nurden 2011), MMT'nin 3, 3+2+1, 3+2 duvarlı defektlerde cep derinliğinin azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumu açısından oldukça başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu görmekteyiz (Tonetti ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Yılmaz ve ark. 2003, Sculean ve ark. 2004). Ancak MMT'lerin osteokondüktif özelliğinin olmaması periodontal rejenerasyon için istenilen alanın ve pıhtının stabilizasyonun sağlanamamasına neden olmaktadır (Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002).

Literatürde MMT'lerin TZF ile kombine kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu alışmada TZF'nin MMT'nin rejeneratif potansiyelini artırıp artırmayacağı incelenecektir.

1.1 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis önceleri, dişi destekleyen dokularda inflamasyon, progresif ataşman kaybı ve kemik kaybıyla sonuçlanan infeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Bower 1979). Bu tanımla hastalığın major klinik ve etyolojik özellikleri vurgulanmıştır: mikrobiyal plak oluşumu, periodotal infeksiyon, ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybı.

Periodontal cep oluşumu genellikle hastalık sürecinin bir sekeleridir. Ataşman kaybına dişeti çekilmesi (D) eşlik ediyorsa ataşman ve kemik kaybının devam etmesi durumunda bile cep derinlikleri sığ kalabilir.

1.1.1 Klinik Özellikleri

Kronik periodontitis hastalarındaki klinik bulgular genellikle diştaşı oluşumunun eşlik ettiği, supragingival ve subgingival plak akümüasyonu, gingival inflamasyon, cep oluşumu, periodontal ataşman kaybı ve soluk kırmızıdan mora kadar değişen renklerde olabilir. Gingival pürüklülük kaybı ve yüzey topoğrafisindeki değişiklikler gingival marjinlerin yuvarlaklaşıp kalınlaşmasına ve papillerin düzleşmesine veya krater tarzında çökmesine neden olur.

Birçok hastada, çoğunlukla gingival inflamasyonla ilişkili olan renk, kontur ve kıvamdaki değişiklikler gözle muayenede görülmeyebilir; sadece periodontal ceplerin periodontal sondla muayene edilmesine gingivanın cevap olarak kanamasıyla belirlenebilir. Gingival kanama, ister spontan ister sondlamaya cevap olarak olsun sık görülür. Periodontal cepte; inflamasyona bağlı olarak dişeti oluğu sıvısı eksudası ve süpürasyon görülebilir. Cep derinlikleri değişkendir, hem horizontal hem vertikal kemik kaybı bulunabilir. Diş mobilitesi çoğunlukla belirgin kemik kaybının olduğu ileri vakalarda görülür.

Kronik periodontitis, klinik olarak marjinal dişetindeki kronik inflamatuvar değişikliklerin belirlenmesi, periodontal ceplerin varlığı, klinik ataşman seviyesi (KAS) ile teşhis edilir. Radyografik olarak kemik kaybının saptanmasıyla da tam teşhis konulabilir. Bu bulgular agresif periodontitis hastalarında görülen belirtilerle benzer olabilir. İki hastalık arasındaki ayırıcı tanı; hastanın yaşına, hastalığın zaman içinde ilerleyiş hızına, agresif hastalığın ailesel yatkınlığına ve kronik periodontitisteki plak ve diştaşı varlığıyla kıyaslandığında agresif hastalığıdaki lokal faktörlerin göreceli olarak daha az veya hiç olmamasına dayanır.

1.1.2 Hastalığın Dağılımı

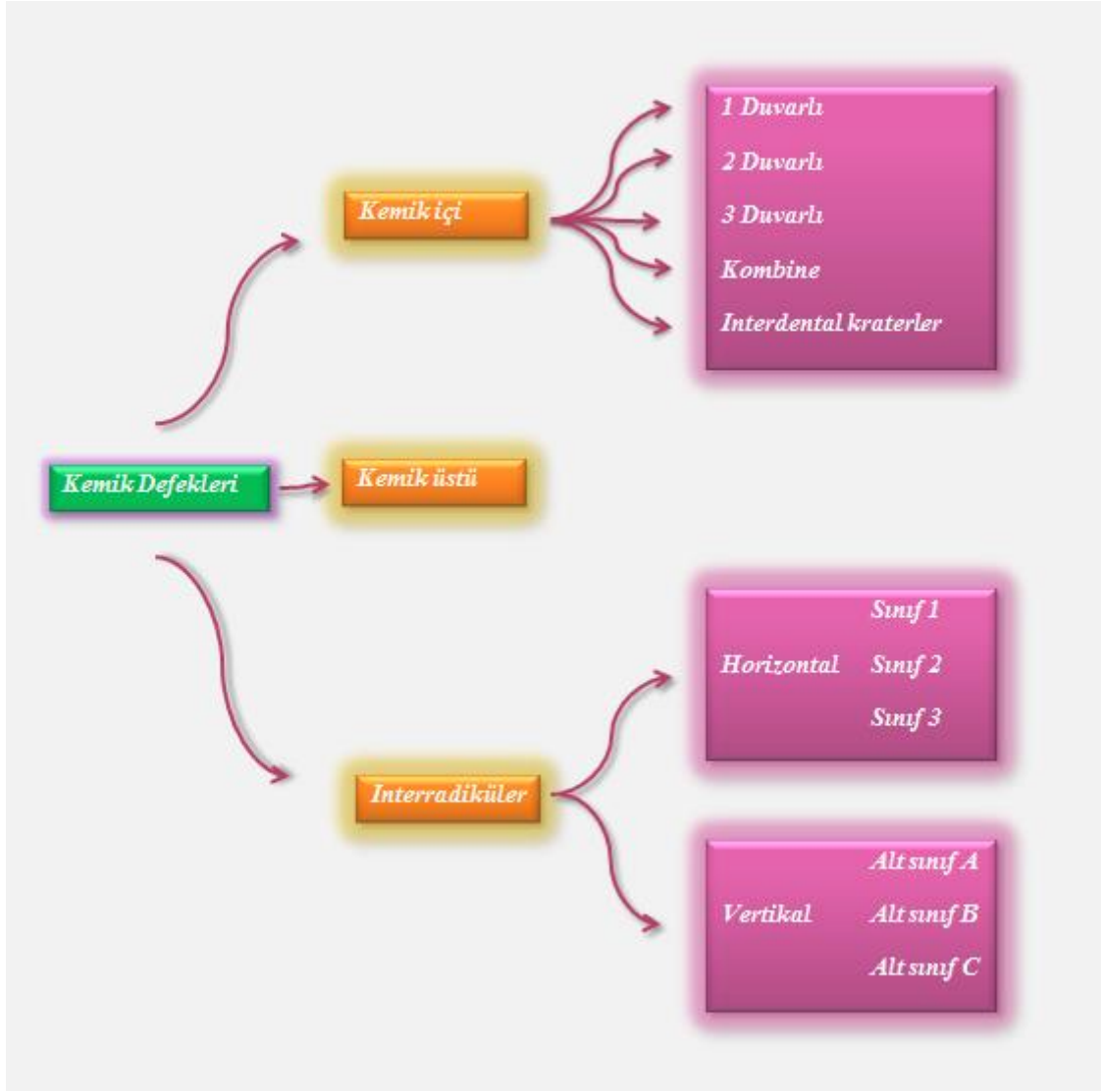
Kronik periodontitis alan spesifik bir hastalık olarak düşünülmektedir. Kronik periodontitisin inflamasyon, cep oluşumu, ataşman kaybı, kemik kaybı gibi klinik işaretlerinin subgingival plak akümüasyonunun direkt alan spesifik etkisine bağlı

olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu lokal etkinin bir sonucu olarak cep oluşumu, ataşman ve kemik kaybı, dişin diğer yüzeylerinde normal ataşman seviyeleri korunuyorken sadece bir bölgede görülebilir. Örneğin bir dişin kronik plak akümüasyonu olan proksimal yüzeyinde ataşman kaybı görülürken plağın olmadığı fasiyal yüzeyde hastalık görülmeyebilir. Alan spesifik olmasının yanısıra sadece birkaç bölgede ataşman ve kemik kaybı görülüyorsa lokalize, ağzın birçok bölgelerinde hastalık görülüyorsa generalize, olarak tarif edilir. Ataşman ve kemik kaybı ağızdaki bölgelerin %30 'undan azında görülüyorsa lokalize periodontitis, %30 'undan fazlasında görülüyorsa generalize periodontitis olarak isimlendirilir (Newman ve ark. 2011b).

Kronik periododontitisteki kemik yıkım paterni bir yüzeydeki ataşman ve kemik kaybı komşu yüzeyden çoksa vertikal kayıp veya dişin tüm yüzeylerinde ataşman ve kemik kaybı uniform bir hızla devam ediyorsa horizontal kayıp olabilir. Vertikal kemik kaybı genellikle açıl kemik defektleri ve kemik içi cep oluşumuyla ilişkilidir. Horizontal kemik kaybıysa kemik üstü ceplerde görülür (Newman ve ark. 2011b).

1.2 Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması

Periodontal hastalık kemik yüksekliğindeki azalmaya ek olarak kemiğin morfolojik özelliklerini de değiştirir. Bu değişikliklerin doğasının ve patogenezinin anlaşılması etkili bir teşhis ve tedavi için önemlidir (Papapanou ve ark. 1988) (Şekil 1-1).



Şekil 1-1 Kemik Defektlerinin Sınıflandırılması

1.2.1 Horizontal Kemik Kaybı

Periodontal hastalıkta kemik kaybının en sık görülen paternidir. Kemik yüksekliği azalır fakat kemik marjini diş yüzeyine dik olarak kalır. Dişin her tarafında aynı derecede olmamakla birlikte, fasial ve lingual kemik yüzeyler ile interdental septum etkilenmiştir, aynı dişin etrafında eşit derecede görülmesi gerekmez.

1.2.2 Vertikal Kemik Kaybı

Periodontal hastalık sonucu alveol kemiğinde çeşitli tip ve genişlikte defektler ortaya çıkmaktadır. İltihabi periodontal hastalıkların neden olduğu alveol kemik defektleri Goldman ve Cohen tarafından 3 ana başlık altında sınıflandırılmıştır (Goldman ve Cohen 1958).

1-Kemik üstü defektler

2-Kemik altı defektler

3-İnterradiküler defektler

Kemik üstü defektler cep tabanının alveoler kemik seviyesinin üzerinde olduğu defektlerdir. Cep tabanının kemik seviyesinin altında olduğu defektler ise kemik altı defektlerdir. Kemik altı defektler ise ikiye ayrılırlar. Kemik içi defektler ve kraterler (Grotendorst ve ark. 1985).

Furka defektleri ve kemik içi (açısal) defektler oblik yönde gelişir ve kök yüzeyi boyunca çukur şeklinde alanlar bırakır. Defektin tabanı çevre kemiğin apikalindedir. Birçok cep altında açısal defekt vardır.

Kemik içi defektler morfolojilerine göre şu alt gruplara ayrılmaktadırlar: (Grotendorst ve ark. 1985, Papapanou ve Tonetti 2000)

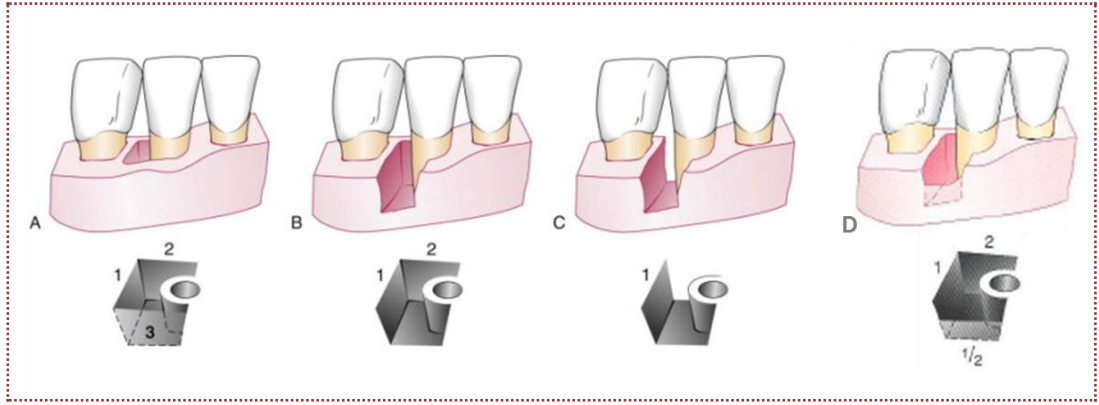
- Kalan kemik duvarı sayısına göre: 1, 2, 3 duvarlı ve kombine defektler,
- Defektin genişliğine göre: Sığ ve dar, sığ ve geniş, derin ve dar, derin ve geniş defektler,
- Diş etrafındaki topografik yayılımlarına göre: Hemiseptum ve interdental kraterler.

Üç duvarlı kemik defektlerinde ise defektin bir duvarını diş oluştururken defektin etrafı tamamen kemik ile çevrilidir (Şekil 1-2.A).

Üç duvarlı defektler “infrabony defekt” olarak da bilinir. Sıklıkla 2. ve 3. maksiller ve mandibular molarların mezyal yüzeyinde görülür. Tek duvarlı defektler ise “hemiseptum” olarak adlandırılır.

İki duvarlı kemik defektleri, iki kemik duvarı ve diş yüzeyi ile çevrelenir, yani fasial ve palatal/lingual tarafta da defekti çevreleyen kemik duvarı mevcuttur (Şekil 1-2.B). Bir duvarlı defektler bir kemik duvarı ve diş yüzeyi ile çevrelenirken, fasial ve palatal/lingual tarafta defekti çevreleyen kemik duvarı bulunmaz. Bir duvarlı defektlerin bazıları hemisepta olarak da adlandırılırlar (Şekil 1-2.C).

Defektin apikal kısmındaki duvar sayısı oklüzal kısmındakinden daha fazla olabilir. Böyle defektlere “kombine kemik defekti” denir (Şekil 1-2.D).



Şekil 1-2 Sağ Lateral Dişteki 1, 2, 3 ve Kombine Vertikal Kemik Defektleri.

A, üç duvarlı defekt: distal (1), lingual (2), fasial (3). **B**, iki duvarlı defekt: distal (1), lingual (2). **C**, bir duvarlı defekt: distal (1). **D**, fasial duvar distal ve lingual duvarın yarısı kadar olduğu için defektin apikal yarısı 3 duvarlı, oklüzal yarısı 2 duvarlı defektir (Newman ve ark. 2011a).

İnterdental bölgede oluşan vertikal defektler bazen kalın kemik plaklarının onları gizlemesine rağmen genelde radyografilerde görülür. Cerrahi olarak açmak, vertikal defektin varlığı ve konfigürasyonunu belirlemede tek emin yoldur.

Vertikal defektler yaşla birlikte artar (Bower 1979, Papapanou ve Tonetti 2000). İnterdental açısal defekti olan kişilerin yaklaşık %60'ı basit defekte sahiptir, radyografik olarak görülen defektlerin çoğu mezyal ve distal yüzdedir. (Bower 1979, Papapanou ve Tonetti 2000) Bununla beraber üç duvarlı defektler sıklıkla alt ve üst molarların mezyal yüzlerinde bulunur (Lind 1996).

İnterdental kraterler, fasiyal ve lingual duvarlarla sınırlı iç bükey kemik yıkımlarıdır. Kraterler bütün defektlerin 1/3'ünü ve bütün mandibular defektlerin 2/3'ünü oluştururlar. Posterior segmentte görülme sıklığı anteriora göre 2 kat fazladır (Grageda 2004, Mathes 2006).

Kraterin fasiyal ve lingual kretlerinin yüksekliği, vakaların %85'inde eşit bulunmuştur (Canalis 1980). Kalan %15'te ya fasiyal ya da lingual kemik yüksektir.

İnterdental kraterlerin fazla görülme nedenleri: (Canalis 1980, Grageda 2004, Mathes 2006)

-İnterdental alanda plak birikir ve temizlenmesi zordur.

-Alt molarlarda interdental septumun normal düz veya konkav fasiolingual şekli krater formasyonunu destekleyebilir.

-Dişetinden kretin merkezine olan vasküler patern inflamasyon için yol oluşturabilir.

1.2.3 İnterradiküler Defektler

İnterradiküler defektler (Furkasyon tutulumları) çok köklü dişlerde periodontal hastalığın bifurkasyon ve trifurkasyon yayılımı olarak tanımlanır. Prevelansın hangi molarlarda fazla olduğu net değildir (Papapanou ve Tonetti 2000, Rosen 2000). Bazı raporlarda en çok alt 1. molarlarda, en az üst premolarlarda görüldüğü söylenirken bazılarında üst molarlarda yüksek prevelansta bulunmuştur (Lynch ve ark. 1991). Furkasyon tutulumlu diş sayısı yaşla birlikte artar (Howell ve ark. 1997, Nakamura ve ark. 1998).

Etkilenen furkasyon klinik olarak açıktır veya cep duvarıyla örtülüdür. Tutulumun genişliği, görüşü kolaylaştırmak için ılık hava püskürtülerek künt bir sondla tespit edilir.

Furkasyon tutulumları doku yıkımının derecesine göre sınıf I, II, III ve IV olarak adlandırılır:

Sınıf I - yeni başlamış kemik kaybı vardır.

Sınıf II -parsiyel kemik kaybı (cul-de-sac) vardır.

Sınıf III -furkasyon boydan boya açılımı ile total kemik kaybını ifade eder.

Sınıf IV –sınıf 3’benzer ancak dişeti çekilmesi furkasyonu klinik olarak görünür hale getirmiştir.

Periodontal kemik lezyonlarının teşhisinde ataşman seviyesinin ölçümü ile elde edilen klinik bilgilere ek olarak intraoral radyografilerden de yararlanılmaktadır (Rashid ve ark. 1999). Teşhiste radyografiden yararlanılırken üç boyutlu bir ortamın iki boyutlu görüntüsünün elde edildiği ayrıca ilerlemiş lezyonların üst üste çakışan yapılar tarafından maskelenebileceği bilinmektedir (Currie ve ark. 2001). Radyografide kemik lezyonlarının görüntülenebilmesi için bilhassa interdental bölgede belirli miktarda doku yıkımı oluşması gerekmektedir (Ribatti ve ark. 2000).

KAS, radyografilerle desteklendiğinde yüksek hassasiyette bir teşhis aracı olarak kemik yapısı hakkında detaylı bilgi verebilirken gerçek morfoloji sadece flep kaldırılması sonucu görülebilir (Leung ve ark. 1989). Bununla beraber flep kaldırılmadan önce defektin şeklinin mümkün olduğu kadar belirlenmesi doğru tedavi planının yapılabilmesi bakımından önemlidir.

1.3 Kemik Defektlerinin Tedavisi

Periodontal tedavinin en önemli bölümünü; kişisel plak kontrolünün yeterli derecede yapılması, supragingival ve subgingival sert ve yumuşak eklemlerin profesyonel olarak uzaklaştırılması oluşturmaktadır. Oral hijyen uygulamaları ve supragingival plak kontrolü sıg ceplere sahip gingivitis tedavisinde oldukça başarılı iken, daha ileri periodontal lezyonlar yalnızca bu uygulamalar yapıldığında tam bir başarı

sağlamazlar. Subgingival eklentileri de olan derinleşmiş cepler genellikle profesyonel girişime ihtiyaç duyarlar (Sanchez ve ark. 2005).

1.3.1 Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rezektif Yöntemler

Periodontal hastalıkların cerrahi tedavisinde öncelikle rezektif cerrahi teknikler geliştirilmiş ve hastalıklı periodontal dokuların tedavileri amaçlanmıştır. Tekniğin amacı sağlıklı dişeti dokuları ile uyumlu bir kemik dokusu oluşturmak ve periodontal cebi elimine etmektir. Bu amaç doğrultusunda, cebin kemik duvarları ortadan kaldırılmakta ve kemikte oluşmuş deformite ve değişiklikler fizyolojik bir şekle dönüştürülerek kemik yeniden şekillendirilmekteydi (Karring ve ark. 1985, Wang ve ark. 2005).

Rezektif cerrahi yöntemlerle yapılan tedaviler sonucu uzun bağlantı epiteli ile iyileşme görülmektedir (Listgarten ve Rosenberg 1979, Nyman ve ark. 1982).

Bu cerrahi teknikler kemik içi defektlerin tedavisinde enfeksiyonun kontrol altına alınmasında ve cep derinliklerinin azaltılmasında etkili olmuş, ancak dokuların rejenerasyonunun sağlanmasında istenilen başarıyı sağlayamamıştır (Ellegaard ve Loe 1971, Bowers ve ark. 1982, Lindhe ve ark. 1984, Lindhe ve Nyman 1984, Bowers ve ark. 1985, Karring ve ark. 1985, Becker ve ark. 1986, Lai ve ark. 1986, Wang ve ark. 2005).

Rezektif cerrahi tekniklerle tedavi edilen defektlerde meydana gelen iyileşmenin histolojik olarak incelenmesi sonucu, uzun bağlantı epitelinin kök yüzeyi ve alveol kemiği arasında yer aldığı, bu durumun yeni bağ dokusu ataşmanı oluşumunu engellediği ve iyileşmenin rejenerasyon değil “tamir” şeklinde olduğu görülmüştür (Listgarten ve Rosenberg 1979, Wikesjo ve Nilveus 1990).

1.3.2 Kemik Defektlerinin Tedavisinde Rejeneratif Yöntemler

Periodontal tedavinin amacı; spesifik patojen mikroorganizmaların sebep olduğu dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, hastalık sonucunda kaybedilmiş periodontal dokuların hastalık öncesindeki konumunda yeniden oluşturulması ve korunması, cep derinliklerinin azaltılmasıyla ağız hijyeninin idamesinin kolaylaştırılması ve hastanın sağlıklı ve fonksiyonel olarak kendi doğal dişlerinin ağızda tutulmasının sağlanmasıdır (Wang ve MacNeil 1998, Wang ve ark. 2005, Newman ve ark. 2011a).

Rejeneratif periodontal tedavi sonucunda elde edilen iyileşme modelinde istenilen, doğru hücre popülasyonu ve organizasyonu, periodontal ataşmanı meydana getiren yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinin oluşturulması ve yumuşak ve sert dokular arasındaki uyumun yeniden sağlanmasıdır (Froum ve ark. 2002, Wang ve ark. 2005).

Gerçek periodontal rejenerasyon için farklılaşmamış mezenkimal hücrelerinin osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşmesi, fonksiyonel epitelyal ataşmanın oluşması, yeni bağ dokusu fibrillerinin kök yüzeyine yapışması, kök yüzeyinde sementin oluşması ve alveol kemiği yüksekliğinin yeniden yapılanması gerekmektedir (Gottlow ve ark. 1984, Garrett 1996, Wikesjo ve Selvig 1999, Bartold ve ark. 2000, Lindhe ve ark. 2009).

Rejektif tedaviye alternatif olan rejeneratif tedavinin ön plana çıkması ile doku mühendisliği alanında araştırmalara başlanılmıştır. Doku mühendisliği hasara uğramış dokuların yerine çeşitli prosedürler kullanılarak yeni dokuların oluşturulabilmesini amaçlayan ve hücre biyolojisine, gelişimsel biyolojiye ve biyometeryal kullanımına dayanan bilim ve araştırma alanıdır (Slavkin ve Bartold 2006).

Doku mühendisliğinde başarının 3 temel kriteri vardır. Bunlar sırasıyla; yeni dokuyu oluşturması planan hücreler, hücreleri birarada tutacak matriks biyomateryali ve oluşacak doku çeşidini hücrelere iletecek olan biyolojik sinyal molekülleridir. Bu

üç kriterin birbirleriyle olan ilişkisi rejenere edilecek olan dokunun kalite ve kantitesini etkilemektedir.

Günümüzde bu amaçla uygulanan rejenerasyon teknikleri, kemik greft materyallerinin (otogreftler, allogreftler, ksenogreftler, alloplastikler) yönlendirilmiş doku rejenerasyonu amacıyla rezorbe olan ve olmayan membranların ve doku mühendisliği çerçevesindeki biyolojik mediyatörlerin (MMT'ler, KMP'ler, büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş trombosit konsantrasyonları) tek başlarına veya kombine olarak kullanımlarını kapsar (Pontoriero ve Lindhe 1995, Hammarstrom 1997, Hammarstrom ve ark. 1997, Heden ve ark. 1999, Pontoriero ve ark. 1999, Boyan ve ark. 2000, Heard ve ark. 2000, Heden 2000, Lekovic ve ark. 2000, Camargo ve ark. 2001, Kalpidis ve Ruben 2002, Velasquez-Plata ve ark. 2002, Cochran ve ark. 2003b, Leung ve Jin 2003, Gurinsky ve ark. 2004, Dori ve ark. 2005, Kuru ve ark. 2006)

1.3.2.1 Kemik Greftleri

Periodontal cerrahide rejenerasyon amacıyla ilk olarak kemik içi defektlere kemik greftleri

uygulanarak, rejenerasyon elde edilmeye çalışılmıştır.

1-Otogreftler: Kisinin kendisinden elde edilen greftlerdir.

2-Allogreftler: Aynı türün farklı bireylerinden elde edilen greftlerdir.

3-Ksenogreftler: Farklı türler arasından elde edilen greftlerdir.

4-Alloplastlar : Kemik olmayan, sentetik olarak elde edilen greftlerdir (Ding ve ark. 1995).

Periodontal cerrahide kullanılan greft materyalleri osteojenik, osteindüktif ve osteokondüktif özelliklerine göre değerlendirilirler.

Osteogenez: Greft içinde bulunan hücreler tarafından yeni kemik oluşumu veya gelişimi anlamına gelir. Bu hücrelerin kemik yapımını gerçekleştirebilmesi

herhangi bir uyarandan veya çevre dokudaki olaylardan bağımsız olarak gerçekleşebilmektedir. Osteojenik hücreler, yumuşak doku içerisinde kemik oluşumunu teşvik ederken, sert doku içerisinde de daha hızlı kemik oluşumunu aktive ederler. En etkili formu yüksek konsantrasyonda kemik hücreleri taşıyan kansellöz kemiktir. Yeni kemik rejenerasyonu, greft içerisinde taşınan endosteal osteoblastlar ve kemik iliği kök hücreleri ile meydana gelir (Rosenberg ve Rose 1998, Misch 2007).

Osteoindüksiyon: Greft yeni kemik oluşumunu uyarır veya başlatır, greft materyalleri doku içerisindeki farklılaşmamış mezenşim hücrelerini osteoblast ve kondroblastlara dönüştürebilmektedir. Bu özellikteki en yaygın kullanılan materyaller kemik allogreftleridir (Güven ve Keskin 1996, Sandallı 2000, Miyamoto ve ark. 2004, Saat ve Durmuş 2009, Ulukaradağ 2007).

Osteokondüksiyon: Fiziksel etki oluşur. Greft materyali greft matriksi dışındaki hücrelerin grefte penetre olması için iskele görevi görür ve yeni kemik oluşur. Kemik defektini çevreleyen yumuşak dokuların defekt içine yürümesini engeller. Yumuşak dokular içerisine yerleştirildiklerinde kemik oluşumunu uyarmazlar. Ayrıca mikroskobik olarak boşluklar ve kanallar içeren yapıları defekt bölgesinden gelecek olan damarlanmayı ve hücre gelişimini kolaylaştırır. Osteokondüktif greft yüzeyde kemik büyümesini teşvik etmek için kemik varlığına ve mezenkimal hücrelere gereksinim duyar (Garg ve Garg 2004, Lindhe ve ark. 2009).

1.3.2.1.1 Otojen Kemik Greftleri

Bireyin kendi herhangi bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine yerleştirilen, canlı osteoblast ve osteoprogenitör hücreleri içeren grefttir. Osteojenik kapasitesi en yüksek greft materyalidir (Palacci ve Ericsson 2001, Ulukaradağ 2007).

Greft materyallerinin altın standardı olarak kabul edilmektedir. Otojen kemik grefti (OKG) periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır ve literatürde '*altın standart*' olarak kabul edilmesinin nedenleri; osteogenezisi sağlayan hücrelere sahip olması, immun reaksiyona sebep olmaması, minimal iltihabi yanıt oluşturması, greft partikülleri etrafında hızlı bir damarlanma meydana getirmesi

ve greft içinde bulunan büyüme ve farklılaşma faktörlerinin salınımı olarak belirtilmiştir (Marx 1994).

OKG'lerde kemik iyileşmesi osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon yoluyla olur, ancak otogreftler avantajlı görünmelerine rağmen ikinci bir cerrahi uygulama gerektirmeleri, anestezi süresinin uzaması, operasyon bölgesinde hematoma, enfeksiyon, ağrı, parestezi görülebilmesi, greft materyali alınan kemikte dayanımın azalması sonucu kemik kırıklarının oluşması, alınan greft materyalinin yetersizliği gibi bir çok dezavantajları bulunmaktadır (Costantino ve Friedman 1991, Green 1994, Yoshikawa ve ark. 1998, Durmuş ve ark. 2001, Durmuş ve Ünsaldı 2004, Kneser ve ark. 2006, Durmuş ve Eröksüz 2008, Durmuş ve ark. 2008, Lynch 2008).

OKG'ler ağız içi ve ağız dışı olmak üzere iki yoldan elde edilir. Ağız dışı kaynaklı kemik greftleri daha çok maksillofasial defektlerin tedavisi ve ileri derecede rezorbe olmuş maksilla ve mandibulada uygulanacak implant tedavisi öncesinde kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilen ağız dışı kemik kaynakları iliak kret, tibia ve kranyumdur. Daha az sıklıkla olmak üzere, kaburgalar ve fibula da hekimler tarafından tercih edilebilmektedir (Misch 2007).

1.3.2.1.2 Allogreftler

Allogreftler aynı tür canlılar arasında bir bireyden diğerine aktarılan kemik greftleridir. İmmünojen yapısının engellenmesi için yapılan işleme göre taze dondurulmuş ve dondurulmuş-kurutulmuş olarak iki çeşiti vardır. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA) ve demineralize edilmiş dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftinin de (DDKKA) aralarında bulunduğu çok çeşitli allogreftler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulama kolaylıklarının olması, ikinci bir operasyon bölgesine ihtiyaç duyulmaması OKG'lere göre avantajlarıdır (Polson 1994, Rosenberg ve Rose 1998, Rosen ve ark. 2000).

Günümüzde en sık kullanılan allogreftler DKKA ve DDKKA'lardır. Bu iki kemik grefti sahip oldukları etki potansiyellerine bağlı olarak periodontal rejenerasyona farklı şekilde etki ederler. DKKA mineralize formdadır. Osteokondüktiftir; kemik gelişimini aktive etmez ancak yeni kemik oluşumu için

iskelet görevi görür ve mezenkimal dokulara yerleştirildiklerinde rezorbe olarak yeni kemik ile yer değiştirir. DDKKA'da yeni kemik oluşumu osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon aşamalarından geçerek meydana gelir. Damarlanması iyi olan bir kemik bölgesine implante edildiğinde mezenkimal hücrelerin defektin olduğu bölgeye göç etmesini, bağlanmasını sağlarlar ve osteogenezi uyarırlar. Kemik oluşturmeyen dokulara uygulandığında greftlerin endokondral kemikleşmeyi uyardığı görülmüştür. Demineralizasyon, mineral fazı ayırır, kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini artırarak kemik uyarıcı proteinlerin açığa çıkmasını sağlar. Kemik oluşumunu uyaran bu proteinlerin genel adı KMP'leridir (Urist 1965, Mellonig 1991, Committee on Research ve Therapy of the American Academy of 2001, Lindhe ve ark. 2009,).

Hastalık taşıma ve reddedilme riskinin bulunması gibi dezavantajları yanında greftin kalitesi alındığı donöre bağlıdır (Costantino ve Friedman 1991, Green 1994, Ulukaradağ 2007, Lynch 2008, Newman ve ark. 2011a).

1.3.2.1.3 Ksenogreftler

Farklı türdeki canlı dokularından elde edilen greftlerdir. Kemiğe benzer yapıda ve biyolojik olarak uyumlu oldukları için sığır kemiği ve doğal mercandan elde edilen iki tip osteokondüktif greft yaygın olarak kullanılmaktadır (Ataoğlu ve Gürsel 1999).

Sığır kaynaklı ksenogreftler, sığır kemiğinin organik yapısının tümüyle çıkarılarak doğal kemik mineralini açığa çıkaracak şekilde işlenmesi ile elde edilir. Geriye kalan inorganik bölüm, poröz hidroksiapatit (HA) partikülleridir ve insan kansellöz kemiğine kimyasal ve fiziksel olarak benzerlik gösterir. Ayrıca bu inorganik materyal uygulamayı takiben remodelling süresince fiziksel boyutlarını korur (Misch ve Dietsch 1993, Yukna ve ark. 1998, Nasr ve ark. 1999). Protein yapının çıkarıldığı bu greft tipi, osteokondüktif ve kısmen osteoindüktif etkiye sahiptir ve yeni kemik oluşumu için iskelet yapı olarak görev alır (Schwartz ve ark. 2000).

Ksenogreftler tek başlarına kullanıldıklarında defekt kenarlarındaki osteojenik hücrelerin rehberliğinde kemik büyümesi başlar ve greft bölgesine doğru kemik oluşumu meydana gelir. Otojen kemik ile karıştırıldığı durumda kemik oluşumu greft

içerisinde otojen kemik partiküllerinin var olduğu herhangi bir yerden başlayabilir (Tadjoedin ve ark. 2003).

1.3.2.1.4 Alloplastlar

Alloplastik greft materyalleri sentetik olarak elde edilen, inorganik ve biyouyumlu materyallerdir. Osteokondüktiftirler, kemik onarımı ve büyümesi için iskelet yapı sağlayarak kemik defektlerinin yeniden yapılandırılmasında kullanılırlar (Garg ve Garg 2004, Lindhe ve ark. 2009). Kimyasal yapılarına, fiziksel formuna ve yüzey özelliklerine göre farklı rezorpsiyon özellikleri gösteren bu greftler, seramik ve seramik olmayan, absorbe olan ve olmayan olarak sınıflandırılır (Hoexter 2002). Rezorbe olabilen seramikler; β -trikalsiyum fosfat ve HA, rezorbe olmayan seramikler; yoğun HA ve poröz HA'dır. Seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller; paris alçısı, seramik olmayan ve rezorbe olabilen materyaller ise biyoaktif seramikler ve kalsiyum kaplı polimerlerdir. İstenilen miktarda elde edilebilmesi, hastalık taşıma riskinin bulunmaması ve ikinci operasyon bölgesi gerektirmemesi alloplastik greftlerin avantajlarıdır (Nevins ve ark. 2000, Froum ve ark. 2002).

1.3.2.2 Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

YDR bariyer membranın kök yüzeyi ile dişeti bağ dokusu arasına yerleştirilmesiyle, rejenerasyon gelişimini engelleyen dişeti epiteli ve bağ dokusu hücrelerinin defekt bölgesine göç etmesinin önlenmesi ve uygun boşluk oluşturularak rejenerasyon kapasitesine sahip periodontal ligament ve alveol kemiği hücrelerinin göç etmesine izin verilmesidir (Lindhe ve ark. 2009).

Periodontal rejenerasyonda kullanılacak ideal bir bariyer membranın tasarım kriterleri Scantlebury tarafından şu şekilde belirlenmiştir (Whitesides ve ark. 2006).

-Doku entegrasyonu

-Hücre seçiciliği

- Klinik olarak uygulanabilirliği
- Hücre göçü için boşluk oluşturma
- Doku uyumluluğu

Bu kriterlere göre membran, epitel göçünü önleyerek yara iyileşmesinde stabil bir bölge oluşturmali ve doku entegrasyonunu sağlayabilmek için mikropöröz yapıda olmalıdır. İstenen hücre tiplerinin yara bölgesinde repopülasyonunu sağlamalı, istenmeyen hücrelerin repopülasyonunu engellemelidir. Manipülasyonu; kesimi, şekillendirilmesi, defekte uygun bir şekilde adaptasyonu, dikimi ve çıkarılması kolay olmalıdır. Altındaki dokuların gelişimine olanak tanıyacak yeterli boşluğu oluşturmali ve bu boşluğu iyileşme süresi tamamlanincaya kadar korumalıdır. Biyouyumlu olmalı; toksik olmamalı, biyolojik fonksiyonlara zarar vermemeli ve minimal iltihabi cevap oluşturmali veya hiç oluşturmamalıdır (Scantlebury 1993, Quinones ve Caffesse 1995).

Günümüzde kullanılan bariyer membranlar, yukarıdaki kriterlere uyumlu rezorbe olmayan ve rezorbe olan membranlar olarak ikiye ayrılırlar.

YDR tekniğinde rezorbe olmayan membranlar grubundaki expanded polytetrafluoroethylene membran, hem membran tasarım kriterlerini taşıması hem de periodontal defektlerin tedavisinde günümüze kadar en sık incelenen, biyolojik uyumluluğu kanıtlanmış materyal olması sebebiyle, membranların "*altın standard*"ı olarak kabul edilmektedir (Becker ve Becker 1993, Cortellini ve ark. 1993, Flores-de-Jacoby ve ark. 1994, Cortellini ve ark. 1995, Mellado ve ark. 1995, Eickholz ve ark. 1996, Gouldin ve ark. 1996, Trombelli ve ark. 1997, Silvestri ve ark. 2000).

Ancak rezorbe olmayan bariyer membranların operasyondan 4-6 hafta sonra ikinci bir cerrahi işlem ile buldukları yerden çıkarılmaları gerekmektedir. Bu işlem hastanın uygulamayı kabulünü güçleştirdiği gibi hem hasta hem de hekim için zaman kaybına neden olmaktadır. Aynı zamanda bariyerin çıkarılması sırasında oluşan travma, membran altında oluşan yeni dokunun hasar görmesine yol açmaktadır. Membran çıkarıldıktan sonraki birinci yıla kadar yeni oluşan dokunun ancak %31'inin korunabildiği görülmektedir (Flores-de-Jacoby ve ark. 1994).

Yapılan araştırmalarda expanded polytetrafluoroethylene membranlarla başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, tüm bu problemlerin ortadan kaldırılması amacıyla dokularla biyolojik olarak uyumlu rezorbe olan membranlar geliştirilmiştir. Rezorbe olan membranların en önemli özelliği ikinci bir cerrahi işlem gerektirmemeleridir. Bu özellik hem hasta açısından avantajlıdır, hem de yeniden oluşmaya başlayan periodontal dokuların membran çıkartılırken hasara uğramasını engellemektedir (Quinones ve Caffesse 1995).

Günümüzde periodontal tedavide rezorbe olan sentetik esaslı membranlar ve organik esaslı kollagen membranlar kullanılmaktadır. Sentetik esaslı membranlar genellikle, polilaktik asit, poliglikolik asit veya bu materyallerin kombinasyonu olan polilaktik asit/poliglikolik asit kopolimeri adı verilen 2 farklı polimerden yapılmaktadır (Wang ve MacNeil 1998). Ancak bu membranların inert olmaması nedeniyle rezorpsiyonu sırasında doku reaksiyonları görülebilmektedir. Bu sebepten dolayı son yıllarda kollajen membranların kullanılması gündeme gelmiştir.

Kollagen insan vücudunun ve periodonsiyumun yapı taşıdır. Yüksek gerilme kuvveti göstermesinin yanında kontrol edilebilir çapraz bağlanma özelliğine de sahiptir (Pitaru ve ark. 1989, Hyder ve ark. 1992). Ayrıca kollagenin hemostatik özelliğinden dolayı erken pıhtı oluşumunu ve fibrin bağlanmasını hızlandırarak yara iyileşmesine yardımcı olması (Pitaru ve ark. 1989), minimal immün reaksiyon geliştirmesi (Sculean ve ark. 2003), periodontal ligament ve dişeti fibroblastları için kemotaktik olması (Locci ve ark. 1997), manipülasyon kolaylığı ve doku kalınlığını arttırma kabiliyeti gibi avantajları mevcuttur (Hyder ve ark. 1992).

Son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan biyolojik mediyatörlerden biri de TZF'dir. TZF içerisinde bulunan PBF'lerin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, bu materyalin periodontal rejenerasyonda kullanılabileceği düşüncesini öne çıkarmıştır.

1.3.2.3 Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Yara iyileşmesi sırasında damarlarda oluşan kanama ile trombositlerden tromboplastin açığa çıkar ve aktif hale gelir. Tromboplastin, kalsiyum iyonları ile birlikte karaciğerde üretilen protrombini trombine çevirir. Trombin kan sitoplâzmasında bulunan fibrinojeni fibrin ağına çevirir. Böylece ilk basamak tıkaç oluşur (Nurden 2011). Fibrin ağı dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar ve yara bölgesinde vaskülarizasyonu aktive eder. Fibrin matriksin anjiogenezisi doğrudan aktive ettiği saptanmıştır (Choukroun ve ark. 2006a).

Trombositler pıhtıyı şekillendirmenin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan büyüme faktörlerini ve sitokinleri de ihtiva eder (Anitua ve ark. 2004). Trombositlerin a-granüllerinde TEBF- β , TKBF, epitelyal büyüme faktörü, İBF-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), KMP gibi büyüme faktörleri vardır ve iyileşme basamaklarında önemli rol oynamaktadırlar. Trombositten zengin plazma (TZP) ve TZF de tüm bu büyüme faktörleri konsantrasyonları arttırılmış olarak yara bölgesine yerleştirilir (Dohan ve ark. 2006b, Nurden 2011).

1.3.2.3.1 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

TKBF; trombositlerin α granüllerinde yoğun şekilde bulunduğu için yara iyileşmesi sırasında ilk olarak ortaya çıkan polipeptid hormondur (Lynch ve ark. 1999).

Genellikle eşit büyüklükte ve moleküler ağırlıkta bulunan iki heterodimer zincirin disülfid bağı ile birleşmesi sonucu oluşur. Bu zincirler A ve B olarak adlandırılmaktadır. A ve B zincirlerinin oluşturduğu kombinasyonlara göre TKBF-AA, TKBF-BB ve TKBF-AB formlarında bulunabilir. Bu hormon başta trombositler olmak üzere makrofajlar ve endotelyal hücreler tarafından da salgılanmaktadır. TKBF'nin en önemli etkisi hücre çoğalmasını ve protein sentezini arttırmasıdır. Bu hormon hücreleri bölünmeye hazır hale getiren bir faktör olarak bilinir. Bundan dolayı İBF-1 gibi diğer büyüme faktörleri ile birlikte ortamda bulunursa, her iki büyüme faktörü sinerjistik bir etki ile hücre bölünmesini çok daha fazla arttırmaktadır (Giannobile ve ark. 1996).

TKBF, insan dişeti fibroblastlarının çoğalmasında inhibitör görev alan lipopolisakkaritlerin etkilerini önleme özelliğine sahiptir (Rutherford ve ark. 1992) Bu hormon periodontal ligament hücrelerinin ve osteoblastların mitojenik aktivitelerinin artmasını sağlamaktadır (Lynch ve ark. 1999). TKBF'nin aynı zamanda tek başına kullanıldığında bile osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri üzerindeki mitojenik etkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Canalis ve ark. 1988, Graves ve ark. 1989, Centrella ve ark. 1991).

1.3.2.3.2 Transforme Edici Büyüme Faktörü – β

TEBF- β 'nin 30'un üzerinde alt tipi vardır. Fakat bunlardan en çok üretilen izoformu TEBF- β 1'dir. Doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda etkilidir. TKBF gibi trombositler tarafından sentez edilir, trombositlerin içerisinde bulunurlar. Ayrıca makrofajlar ve osteoblastlar içerisinde de depo edilirler (Mathes 2006). Osteoklastlar da TEBF- β sentez eder ve salgırlar. TEBF- β 1 ve TEBF- β 2'nin en önemli fonksiyonları osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezini sağlamalarıdır. Konnektif doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Böylece rezorpsiyonu önleyerek kemik oluşumunu sağlar (Lind 1996).

TEBF- β ailesinin bir üyesi olan KMP'ler bugünlerde kemik iyileşmesinde en popüler araştırma konusudur ve sınırlı klinik kullanımları da tariflenmiştir. KMP iskelet gelişimi için önemli olan vücutta bulunan bir protein grubudur (Wozney 1998, Cochran ve Wozney 1999). Proteinlerin herbiri spesifik fonksiyonlara sahiptir, KMP-2 güçlü bir kemik üretme özelliğine sahiptir. KMP-7 (osteogenic protein-1 veya OP-1) ve KMP-3 (osteogenin) de kemik formasyonunu uyarır. KMP'ler ilk Marshall Urist tarafından sığır kemiğinden izole edilmiştir (Urist ve Strates 1971). Büyüme faktörü olarak KMP'ler mezenkimal hücreleri osteoblastlara farklılaştırır. Hücre sayısını artıran çoğalma faktörlerinin aksine KMP'ler farklılaşma faktörleridir, kemik dokusu oluşturabilmek için hücreleri uyarır. KMP kollajene dakikalar içinde bağlanır ve 2-3 hafta içinde defekt içinde salınım yapar. Büyüme faktörlerinin uzatılmış salınımı farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin yara bölgesine göçüne izin verir.

1.3.2.3.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

İBF, 1 ve 2 olmak üzere iki izoformu bulunan polipeptit yapıda bir moleküldür. İBF-1, çoğunlukla hayvan türlerinde bulunurken, İBF-2 daha çok insanlarda bulunur. Ancak İBF-1'in kemik hücreleri üzerindeki etkisinin, İBF-2'ye göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Grageda 2004). İBF-1 ve İBF-2 birbirleri ile homoloji gösterir ve plasenta, düz kas, kemik ve karaciğerden dokulara sentezlenirler. Kemik hücreleri, inaktif formdaki İBF'ler için bir depo teşkil eder. İBF'nin her iki izoformu da in vitro olarak osteoblast hücrelerinin proliferasyonu üzerinde minör bir etkiye sahiptir (Grageda 2004). Bunun yerine, tip I kollajen sentezini arttırarak osteoblastların farklılaşmasını uyarır ve aynı oranda kemik matriks apozisyonunu aktive ederek yeni kemik oluşumunu arttırırlar (Canalis 1980, Rosen 2000). Lynch ve ark. İBF ile TKBF'yi kombine kullandıkları çalışmalarında, implant yüzeyinde kemik oluşumu meydana geldiğini ifade etmişlerdir (Lynch ve ark. 1991). Ayrıca rekombinant TKBF-BB ve İBF-1 uygulanan kemik içi defektlerde anlamlı kemik dolumu elde edildiği gösterilmiştir (Howell ve ark. 1997).

1.3.2.3.4 Fibroblast Büyüme Faktörü

Fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler ve keratinositler üzerinde mitozu arttırıcı etki gösterir, anjiogenezis ve endotelyal hücre göçünde rol oynar, TEBF- β 'nin dağılımını arttırıcı etki yapar (Nakamura ve ark. 1998).

FBF yara iyileşmesinde özellikle keratinositlerin proliferasyon ve göçüne neden olur. Anjiogenezin başlaması için gerekli olan fibroblastlardan kollajenaz üretimi ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (Ribatti ve ark. 2000, Currie ve ark. 2001). Granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya da yardımcı olur (Grotendorst ve ark. 1985, Rashid ve ark. 1999).

1.3.2.3.5 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Endotelyal hücreler üzerinde anjiogenik etkiye sahiptirler ve anjiogenezi uyarırlar (Leung ve ark. 1989). Yara iyileşmesinde önemli rol oynayan fibroblast, iltihabi ve endotelyal hücrelerin proliferasyon ve göçünün uyarılmasında görevlidir ve vasküler

geçirgenliği arttırır (Colville-Nash ve Willoughby 1997, Distler ve ark. 2002, Becker ve ark. 2005).

Yapılan çalışmalarda PBF'lerin mezenkimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin görülmesiyle, yüksek konsantrasyondaki büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyon amacıyla kullanılabilceği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

Trombosit konsantrasyonları içerikleri ve elde edilış yöntemlerine göre TZP ve TZF olarak iki sınıfa ayrılır (Camargo ve ark. 2002).

1.3.2.4 Trombositten Zengin Plazma

TZP, yüksek konsantrasyonlarda trombositler ve büyüme faktörleri içeren otojen kan plazmasıdır. (Marx 1994).

TZP'nin oluşturulmasında temel prensip, trombosit sayısının bölgede arttırılması, dolayısıyla trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin de yara bölgesindeki lokal konsantrasyonunun arttırılmasıdır (Jakse ve ark. 2003). Böylece yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunun başlangıcını hızlandırmak ve sonuçta elde edilecek yeni kemiğin kalite ve kantitesini artırmak hedeflenir (Marx ve ark. 1998).

TZP'nin içindeki başlıca büyüme faktörleri:

1-Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

2-Transforme edici büyüme faktörü – β

3-İnsülin benzeri büyüme faktörü

4-Endotelyal büyüme faktörü

5-Fibroblast büyüme faktörü

6-Vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (Marx ve ark. 1998, Anitua 1999, Landesberg ve ark. 2000, Martinez-Gonzalez ve ark. 2002, Weibrich ve ark. 2003).

TZP'nin sahip olduğu yoğun fibrin yapısı sayesinde yapışkan bir kıvamı vardır. Bu kıvam sayesinde greft materyalini ve kan pıhtısını stabilize etmesinin yanında aynı zamanda kök yüzeyi üzerinde epitel ve bağ dokusu hücrelerine karşı bir bariyer ve hücre göçü için uygun bir alan oluşturur (Wikesjo ve ark. 1992, Whitman ve ark. 1997). Ayrıca TZP içerdiği büyüme faktörleri ile yumuşak ve sert doku iyileşmesi, osteogenez ve anjiyogeneze yardımcı olurken greft materyaliyle karıştırılarak greftlerin defekt bölgesine tespitine yardımcı olmaktadır (Kim ve ark. 2002, Durmuş ve Ünsaldı 2004, Okuda ve ark. 2005, Çakır 2009).

2011 yılında yayınlanan 29 araştırma makalesinin değerlendirilmeye alındığı Del Fabbro ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta analizi içeren çalışmada TZP'nin periodontal kemik içi defektlerin, furkasyon defektlerinin ve dişeti çekilmelerinin tedavisine olası etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, TZP'nin, kemik içi ve furkasyon defektlerinde greft materyaliyle kombine kullanımında iyileşmeye katkıda bulunabileceğini, fakat YDR işlemlerinde ve dişeti çekilmelerinin tedavisinde iyileşmeye ilave katkılarının olmadığını saptamışlardır. TZP'nin kemik rejenerasyonuna katkısının sınırlı olması nedeniyle ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve trombin eklenmeden hazırlanan TZF geliştirilmiştir (Del Fabbro ve ark. 2011).

1.3.2.5 Trombositten Zengin Fibrin

Fransa'da Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir oral ve maksillofasiyal yumuşak ve sert dokularda hemostaz ve yara iyileşmesinde etkili otojen bir greft materyalidir. (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c, Dohan ve ark. 2006d, Kaya Yıldız 2006, Yılmaz 2009).

Trombosit konsantrasyonlarının ikincisi olan TZF, trombositlerin ve sitokinlerin fibrin ağı içerisinde yoğunlaştırılmasıyla elde edilir (Terms 2005, Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c)

1.3.2.5.1 TZF'nin Elde EdiliŖi

Bu teknik PC-02 santrifüj cihazı (Process, Nice, France) ve bir toplama kiti (Process, Nice, France) gerektirir. TZF protokolü oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir. Bu sistemde içerisinde antikoagülan madde içermeyen 10 ml lik cam tüple 9 ml kan alınır, alınan kan 2700 rpm de 12 dk santrifüj edilir.

Santrifüj sonrası, fibrin pıhtısı tüpün orta kısmında oluşur. Tüpte en üstte hücresiz plazma, en altta ise kırmızı kan hücreleri yer alır. Bu tekniğin başarısı, kanın alınması ve ardından santrifüje yerleştirilmesine ayrılan zamana bağlıdır. Çünkü kandaki trombositler tüpün duvarı ile temas ettiğinde, antikoagülan olmadığından, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hızla başlar. Kanın alınması için geçen süre ve santrifüje aktarma süresi uzar ise, fibrin dağınık bir şekilde polimerize olur ve kıvamı olmayan az miktarda kan pıhtısı oluştuğu gözlenir (Dohan ve ark. 2006b).

Elde edilen TZF'nin serumu gaz tampona emdirilerek direnci yüksek membran formu elde edilir. Membran, kullanılacağı alana göre makasla kesilerek istenildiği gibi şekillendirilebilir. Gerek duyulursa, birden fazla membran üst üste konarak uygulanabilir ya da küçük parçalar halinde kesilerek greft formunda kullanılır.

1.3.2.5.2 TZF ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

TZP'de olduğu gibi TZF'de de temel amaç büyüme faktörleri içeren trombositlerden yoğunluğunun artırılmasıdır. Trombosit yoğunluğunun artırılmasıyla yaradaki iyileşme daha hızlı ve daha kaliteli olmaktadır.

TZF'deki başlıca büyüme faktörleri :

- 1-Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
- 2-İnsülin benzeri büyüme faktörü
- 3-Fibroblast büyüme faktörü
- 4-Transforme edici büyüme faktörü β 'dir (Dohan ve ark. 2006b).

He ve ark. in vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve TZP'nin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımına sebep olduğunu göstermiştir (He ve ark. 2009).

TZF içerisinde lökositler tarafından salgılanıp polimorfonükleer lökosit, makrofaj gibi hücreleri aktive eden ve inflamasyon kontrolünde görev alan sitokinler de tespit edilmiştir. TZF'deki sitokinler hızlı bir hücre sel cevapla savunma mekanizması oluştururlar. Çalışmalar sitokinlerin remodeling aşamasında yavaş salınarak uzun dönemde etkili olduklarını göstermiştir (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006c, Yılmaz 2009). Interlökin-1 β , Interlökin-6, Tümör Nekroze Edici Faktör α , Interlökin 4, VEBF, lökositler tarafından salgılanan sitokinlerdir.

Trombosit sitokinleri aktivitesi TZF elde etmede anahtar rol oynadığı için oluşum basamaklarını iyi tanımlamak gerekir.

Kan, plazma ve hücrelerden oluşmaktadır. Plazma; protein, şeker, yağ, vitamin, hormon ihtiva eder. Kan hücreleri ise eritrosit, lökosit ve trombositlerdir. Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşur. Bir trombositin kan dolaşımındaki ömrü 8-10 gündür. Renksiz, çekirdeksiz disk şeklindedirler ve sitoplazmalarında fibrinojen, büyüme faktörleri gibi birçok granül ihtiva ederler. Sağlıklı bir bireyde kanda 150.000-450.000/mm³ bulunurlar (Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c).

TZF iyileşme ve yumuşak doku maturasyonunun 3 önemli basamağında etkin rol oynar; anjiyogenezis, immun kontrol ve epitelyal kapanma (Choukroun ve ark. 2006b).

Tüm bu bilgiler ışığında, trombosit konsantrasyonunun uygulandığı bölgede büyüme faktörlerini ve fibrin ağı sayısını arttırmayı hedeflediğini söyleyebiliriz.

1.3.2.5.3 Trombositten Zengin Fibrinin Avantajları

- Otojen kaynaklı olduğu için immun reaksiyona sebep olmaz,
- İçerdiği büyüme faktörleri ile vaskülarizasyonu artırır,
- Biyouyumludur, kolay ve hızlı hazırlanabilir ve uygulanabilir,

- Başka canlıdan alınmadığı için enfeksiyon riski yoktur,
- Adeziv etkisi sayesinde greft materyalini stabil halde tutabilir,
- Toksik değildir,
- İçerdiği lökosit sitokinleri ile enflamasyon ve enfeksiyonu baskılar,
- Operasyon bölgesinde vasküler hemostaz ile kanamayı azaltır,
- Yumusak ve sert doku iyileşmesini hızlandırır (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c, Dohan ve ark. 2006d, He ve ark. 2009, Yılmaz 2009, Kobayashi ve ark. 2012).

1.3.2.6 TZF ve TZP Farkı

Yapılan çalışmalarda TZP'nin içerdiği büyüme faktörlerini çok hızlı salgıladığı için trombinin çevre dokularda toksik etki gösterebileceği bildirilmektedir.

TZP ve TZF'nin içerdiği büyüme faktörü miktarı benzer olmasına karşın TZF içerdiği büyüme faktörlerini çevreye daha yavaş salgılamaktadır. TZP 7 gün süre ile büyüme faktörü salgılamasına karşılık TZF 14 gün süre ile aktif bir şekilde büyüme faktörü salgılayabilmektedir. TZF'nin etki süresinin daha uzun olması TZF'nin kemik rejenerasyonunda daha etkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca TZF'nin TZP'ye oranla daha uzun süre büyüme faktörü salgıladığı bu sebeple doku iyileşmesinde TZP'den daha etkili bir materyal olduğu bildirilmektedir.

TZF hazırlanırken tek aşamalı santrifüj sonunda elde edilebilmesi, santrifüjde sonra antikoagülan ve trombin kullanılmaması tekniğin TZP'ye oranla daha basit ve hızlı uygulanabilmesini sağlamaktadır.

Greft materyalinin üzerine TZF'nin membran olarak kullanılması da son yıllarda sıklıkla tercih edilmekte ve basit bir prosedür ile hazırlanan TZF sayesinde operasyonun maliyeti ciddi oranda azalmaktadır (He ve ark. 2009).

TZF'de santrifüj işlemi sırasında yavaş ve doğal bir polimerizasyon oluşur ve sıkı trombini eklenmediği için toplanan otolog fibrinojen üzerindeki etkili trombin

konsantrasyonları ile istenilen fizyolojik membran yapının elde edilmesi sağlanmış olur. Böylece fizyolojik iyileşme fazına destek olur.

TZP'nin aksine TZF'de oluşan yavaş ve doğal polimerizasyon sonucu 3 boyutlu homojen organize bir fibrin yapısı oluşur. Bu yapı doğal fibrin pıhtıdan daha organize dir. Bu polimerizasyon modu ile dolaşımdaki intrinsik sitokinlerin fibrin ağı tutunması artmaktadır. (Giannobile ve ark. 1996, Dohan ve ark. 2006b).

1.3.2.7 TZF'nin Kullanıldığı İn vitro Çalışmalar

Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada TZF'nin osteoblastların proliferatif, osteojenik, osteolitik belirleyiciler üzerine etkileri araştırılmıştır. Bulgularda TZF'nin osteoblastların çoğalmasını zamana bağımlı olarak arttırdığı, Osteoprotegerin salımının TZF tarafından uyarılarak osteoklastogenezisi baskıladığı saptanmıştır (Chang ve ark. 2010).

Başka bir in vitro çalışmada TZF bariyer membran olarak kullanılmıştır. TZF membranın kollagen membrana oranla periosteal hücrelerin üretilmesinde daha etkili olduğu ve daha fazla biyoyumlu olduğu saptanmıştır (Kuru ve ark. 2004).

İnsan gingival fibroblastları, dermal prekeratinositleri, predipositleri, maksillofasiyal osteoblastları, kemik mezenşimal kök hücreleri üzerine TZF'nin etkisinin değerlendirildiği diğer in vitro çalışmalarda TZF'nin tüm bu hücre tiplerinin çoğalmasını belirgin ve devamlı bir şekilde uyardığı, bu etkinin osteoblastlar ve kemik mezenşimal kök hücreleri için doza bağımlı olduğu saptanmıştır (Papapanou ve Tonetti 2000, Parashis ve ark. 2004).

TZF'nin kültüre edilen kemik iliği mezenşimal kök hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması üzerine araştırma yapan Dohan ve ark. TZF'nin doza bağımlı olarak bu hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını uyardığı bulunmuştur (Dohan Ehrenfest ve ark. 2010), TZF ile ilgili bir diğer çalışmada ise TZF'nin osteoblast proliferasyonunda etkili olduğu belirtilmiştir (Chang ve ark. 2010). Tsai ve ark. yaptığı bir çalışmada TZF'nin osteoblastların, dişeti fibroblastlarının ve periodontal

ligament hücrelerinin çoğalmasını arttırdığını saptarken seçici olarak epitel hücrelerinin çoğalmasını baskıladığını belirtmişlerdir (Tsai ve ark. 2009).

1.3.2.8 TZF'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları

2007 yılında Lee ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında sinüs lifting uygulamalarında OKG ile TZF kombinasyonu uygulanmıştır. Histolojik kesit alındığında OKG-TZF kombinasyonunun yerleştirildiği sinüs tarafında daha fazla kemik oluştuğu tespit edilmiştir. Kemik oluşumundaki daha fazla olmasının sebebi ise TZF'nin OKG'de bulunan protein yapıyı aktive etmesi ve uygulanan bölgeye osteoblastları çağırması olarak belirtilmiştir (Lee ve ark. 2007).

Tavşanlar üzerinde yapılan başka bir hayvan çalışmasında, Tunalı ve ark. titanyum tüplere alınan kandan elde edilen TZF'yi mukoperiostal flep altına yerleştirmişler ve 3., 5., 10., 15., 30. Günlerde bölgeden aldıkları doku örneklerini hemotoksilen eozin boyası ile incelemişlerdir. Bulgularda 5. Günde dokuda rezorbe olmaya başladığı, ancak yeni kemik yapımının başlangıcı için gerekli süre olan 10. güne kadar tamamen rezorbe olmadığı belirtilmiştir (Tunalı ve ark. 2013).

Başka bir hayvan çalışmasında, tavşanların maksiller sinüslerde oluşturulan yuvarlak defektlerin tedavisinde; bir grubu trikalsiyum fosfat ile doldurulurken, diğer gruplar trikalsiyum fosfat +TZF ya da trikalsiyum fosfat +rekombinant insan KMP-2 (rhBMP-2) ile doldurulmuştur. Kemik dolumu 4., 6. ve 8. aylarda incelendiğinde, KMP-2 ya da TZF eklenen gruplarda yeni kemik oluşumunun trikalsiyum fosfat grubuna göre daha fazla olduğu, TZF eklenen grupta kemik iyileşmesinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Kim ve ark. 2012).

Tavşanların tibiasında defekt oluşturduktan sonra implant yerleştirilmesini içeren bir çalışmada; test grubundaki periimplant defektler TZF ile doldurulmuş, kontrol grubunu kendi halinde iyileşmeye bırakmışlardır. Yapılan histolojik incelemede, TZF ile tedavi edilen peri-implant defektlerin 8. haftada tamamen

iyileştiği görülmüş ve TZF'nin kemik rejenerasyonunda uygulanabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark. 2012).

Yakın bir zamanda tavşanlarda yapılmış bir diğer çalışmada ise kalvaryada oluşturulan defekler, tek başına TZF, tek başına sığır HA, sığır HA+TZF ve kontrol grubu olarak dört gruba ayrılmıştır. 1., 5. ve 12. haftalarda yapılan histolojik ve histomorfometrik incelemeler sonucu, kemik miktarı ve kalitesi açısından bütün grupların biribiri ile benzer olduğu, TZF'nin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuna bir katkısı olmadığı belirtilmiştir (Knapen ve ark. 2013).

1.3.2.9 TZF'nin Kullanıldığı İnsan Çalışmaları

TZF, tek başına veya greftlerle kombine şekilde sinüs lifting operasyonlarında da kullanılmaktadır.

TZF'nin sert doku üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sinüs lift cerrahisi sırasında kemik greftine ek olarak TZF kullanımı incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre TZF ile birlikte kemik grefti uygulanan bölgelerden 4. ayda elde edilen histopatolojik kesitler kontrol grubunun 8. ay kesitleriyle denk bulunmuştur. Sonuç olarak TZF'nin yumuşak ve sert doku iyileşmesini iki kat hızlandırdığı gösterilmiştir (Choukroun ve ark. 2006a).

Choukroun ve ark.'nın 2001-2003 yılları arasında gerçekleştirdikleri TZF'li veya TZF'siz uygulanan 9 sinüs tabanı yükseltmesi vaka serilerinde 3 vakada sinüse sadece DKKA, 6 vakada ise DKKA +TZF uygulanmıştır. Bir vakada yırtılan sinüs membranı TZF membran ile kapatılmıştır. 8. ay sonunda elde edilen kemik miktarının istatistiksel olarak TZF grubunda elde edilen kemikten farksız olduğu ancak TZF grubunda 4. ayda ulaşılan sonuçlara DKKA grubunda 8. ayda ulaşıldığı bildirilmiştir. TZF kullanılan grupta yarı yarıya daha hızlı iyileşme elde edilmiştir (Choukroun ve ark. 2006b). Ayrıca TZF ilavesinin daha az DKKA kullanıldığında da yeterli kemik oluşturduğu görülmüştür. TZF'nin membran olarak kullanıldığı vakalarda işlem alanını dış etkenlerden koruyucu bir bariyer ve yara iyileşmesini

hızlandırıcı bir matriks olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. Greft materyali ile kombine edildiğinde fibrin pıhtı greftin farklı elemanları arasında biyolojik bir bağlayıcı görevi görür ve neo-anjiogenez, kök hücrelerin tutulması ve greft merkezine osteoprogenitör hücrelerin göçünü sağlayan bir matriks görevi görür. Bu da TZF ile oluşan kemiğin daha çok revaskülarizasyonunu sağladığı ve kemik hacmini arttırdığı şeklinde açıklanmıştır.

Kemik grefti-TZF kombinasyonun yapıldığı in vivo bir çalışmada, simultane implantlar yerleştirilirken sinüs kavitesi içine DDKKA+TZF kombinasyonunu uygulamışlar, yerleştirilen tüm implantlarda başarılı bir osteointegrasyon elde edilmiştir (Inchingolo ve ark. 2010).

TZF'nin in vivo olarak araştırıldığı bir çalışmada, Mazor ve ark. olgu serilerinde, lateral yaklaşımla gerçekleştirilen 25 sinüs yükseltme operasyonu sırasında implantları simultane olarak yerleştirirken greft materyali olarak sadece TZF kullanmışlardır. Altı ay sonra yapılan radyografik incelemede tüm implantların klinik olarak stabil olduğu ve çevrelerinin kemikle çevrildiği, bölgeden alınan biyopsi örneğinde de iyi organize olmuş vital kemik varlığı gözlenmiştir. Sinüs tabanı yükseltmesi ve eş zamanlı implant yerleşiminde greft materyali olarak sadece TZF kullanılmasının Schneiderian membranının korunması açısından güvenli olduğu ve kemik yenilenmesi açısından başarılı bir yöntem olmaya aday olduğu öne sürülmüştür (Mazor ve ark. 2009).

TZF'nin tek başında uygulandığı bir çalışmada sinüs yükseltme operasyonu sırasında implantlar yerleştirilmiş ve sinüs boşluğu TZF ile doldurulmuştur. Altı ay sonunda bilgisayar programı ile kemik yoğunluğu incelenmiş ve araştırmacılar kemik yoğunluğunun arttığını, TZF'nin tek başına kemik rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (Tajima ve ark. 2013).

Yine in vivo bir çalışmada Toffler ve ark.'ı TZF' nin ostetom ile yapılan sinus duvarı yükseltmelerinde tek başına başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Toffler ve ark. 2010).

'Çekim soketinin korunması' ya da 'alveoler kretin korunması' olarak

adlandırılabilen işlemler diş çekimini takiben alveoler kretin anatomisinin korunması ve bunun sonucunda doku ogmentasyonu işlemine olan ihtiyacın azalması amacıyla uygulanan işlemlerdir (Darby ve ark. 2009). Bu amaçla çekim sonrası soketin TZF ile doldurulduğu bir vakada 6 hafta sonunda implant uygulamasının yapılması amacıyla bölge cerrahi olarak açılmış ve kretin morfolojisini koruduğu ve rezorpsiyonun görülmediği bildirilmiştir (Peck ve ark. 2011).

Olgu sunumlarını içeren 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada, implant yapımı öncesi çekim boşluğunu korumak amacıyla, diş çekimi sonrası çekim bölgesine TZF uygulanmış, 6 hafta sonrasında bölgede iyileşmenin tamamlanmasının ardından implant uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonucunda TZF'nin içeriğindeki büyüme faktörleri sayesinde yara iyileşmesini ve yeni kemik oluşumunu olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir (Peck ve ark. 2011).

2013 yılında Hauser F ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise, çekim boşluğuna bir grupta TZF uygulanmış diğer grupta ise boş bırakılmıştır. Sekiz hafta sonra implant yerleştirilmeden önce alınan kemik biyopsisi tomografide incelendiğinde, TZF uygulamasının alveol kemiğinin korunmasına ve yeni oluşan kemiğin kalitesine istatistiksel olarak anlamlı oranda katkı sağladığı belirlenmiştir (Hauser ve ark. 2013).

Çeşitli klinik gözlemlerde TZF'nin çekim soketinin daha hızlı iyileşmesini sağladığı, TZF kullanılan olgularda iyileşme esnasında ağrı, alveolit, iltihabi komplikasyonların gözlenmediği bildirilmiştir. Bunun sebebinin 'diş çekiminden sonra soket içerisinin TZF ile doldurulmasının nörovaskülarizasyonu ve epitelizasyonu hızlandırması' olduğu belirtilmiştir (Choukroun ve ark. 2006a, Choukroun ve ark. 2006b).

Çekim boşluğunun bir grupta TZF ile doldurulduğu, diğer grupta ise boş bırakıldığı bir çalışmada Ruga ve ark. gömük 20 yaş dişi çekimi sonrası çekim boşluklarına TZF uygulamışlar, sonuç olarak çekim boşluğu boş bırakılan gruba göre TZF uygulanan grupta kemik dolununun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Ruga ve ark. 2011).

Bir diğerk benzer çalışmada; 20 yaş dişi çekimi sonrası bir grupta çekim boşluğu boş bırakmış, diğerk grubta TZF uygulanmış. TZF uygulanan grupta, kemikte enfeksiyon gelişme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az olduğu ve TZF'nin içeriğinde bulundurduğu lokositler ile enfeksiyon önleyici özellik gösterdiği belirtilmiştir (Hoaglin ve Lines 2013).

TZF'nin allogreftle kombine kullanıldığı ve sonuçların bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiği bir çalışmada implant uygulamaları öncesinde rezorbe olmuş maksillanın rehabilitasyonunun gerektiği vakalarda TZF+DKKA kombinasyonu uygulanmış, greft materyalinin üzerine de TZF membran yara yüzeyinin korunması amacıyla yerleştirilmiştir ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarına bakıldığında 10 hafta sonra greft kombinasyonu ve çevresindeki kemiğin homojenitesinin aynı olduğu bildirilmiştir (Geurs ve ark. 2001, Raghoobar ve ark. 2001, Wallace ve Froum 2003).

TZF membranının greft kombinasyonunun üzerine yerleştirilmesiyle de daha hızlı bir yumuşak doku iyileşmesi ve implant çevresindeki yumuşak dokular için final estetik sonuçların daha iyi olması sağlanmıştır (Simonpieri ve ark. 2009). 3. ayın sonunda implant yerleştirilmesi için bölgeye ikinci bir cerrahi uygulama yapıldığında greft materyalinin oldukça sert ve homojen olduğu bildirilmiştir (Simonpieri ve ark. 2009).

Kist enkleasyonundan sonra kistin bulunduğu boşluk kan pıhtısı ile dolmakta ve iyileşme başlamaktadır. Kist boşluğu içerisine dolan kan pıhtısında belirli miktarlarda büyüme faktörleri bulunmaktadır. Büyüme faktörünün çok daha yoğun olduğu TZF uygulamalarında iyileşme safhasının kısaldığı, oluşan kemik ve yumuşak dokunun kalite ve kantite bakımından daha yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir. Kan pıhtısının bulunduğu kist boşluğunun iyileşme süresi ortalama 6-12 ay arasında gerçekleşirken TZF'nin uygulandığı kist enükleasyon bölgesinde bu süre 2 ay civarında olduğu araştırmalarda belirtilmektedir (Choukroun ve ark. 2006a, Choukroun ve ark. 2006b).

Yine TZF ile OKG'nin kombine kullanıldığı vaka çalışmasında 51 yaşındaki

bir erkek hastada endodontik-periodontal kombine kemik içi defektin tedavisinde TZF membran ve OKG kullanılarak cerrahi periodontal tedavi uygulanmıştır. Plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama, mobilite, sondalanan cep derinliği ve KAS, tedavi başlangıcı ve ameliyat sonrası 3. ayda kaydedilmiştir. 3. ayda yapılan klinik ve radyografik incelemede kemik dolumu ve 6 mm klinik ataşman kazancı (KAK) bildirilmiştir (Tunali ve ark. 2009).

TZF'nin tek başına kullanıldığı olgu raporunda Rudagi ve ark. apeksi kapanmamış bir dişin kanal dolgusu yapılmadan önce dişin apikali, membran haline getirilmiş TZF ile kapatılmış, sonrasında kanal tedavisi uygulanmıştır. Bir yıl sonra dişin apikalinde kalsifik bir bariyer oluştuğu ve lezyonun gerilediği gözlenmiştir (Rudagi ve Rudagi 2012).

Aroca ve ark. çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde kuronale kaydırılan flep ve membran halindeki TZF kombinasyonu ile tek başına kuronale kaydırılan flep uygulamasının klinik sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Kuronale kaydırılan flebe ek olarak TZF uygulamasının, kök yüzeyi örtülmesini daha olumlu yönde etkilemediği, ancak dişeti kalınlığında artış sağladığı bildirilmiştir (Aroca ve ark. 2010).

Jankovic ve ark. kuronale kaydırılan flep ve TZF'nin kombine uygulaması ile kuronale kaydırılan flep ve mine matris proteininin kombine uygulamasının klinik etkinliğini karşılaştırmışlardır (Jankovic ve ark. 2010). Araştırmacılar diğer çalışmalarında ise, kuronale kaydırılan flep ve TZF'nin kombine uygulaması ile kuronale kaydırılan flep ve subepitelyal bağ dokusu greftinin kombine uygulamasını karşılaştırmışlardır (Jankovic ve ark. 2012). Her iki araştırmada da kök yüzeyi örtülme oranları bakımından karşılaştırılan yöntemler arasında fark olmadığı bildirilmiştir.

Sınıf 2 furkasyon defektlerinin tedavisinde TZF'nin yumuşak ve sert dokuların iyileşme potansiyelleri üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş ve bu etkinin araştırılması amaçlanarak bir çalışma dizayn edilmiştir (Sharma ve Pradeep 2011b). Sınıf 2 furkasyon problemi olan hastalarda kontrol grubunda sadece açık flep operasyonu, test grubunda ise açık flep operasyonu ile birlikte TZF uygulanmış. 9 aylık klinik ve radyografik ölçümlerde başlangıca göre test grubunda tüm klinik ve

radyografik parametrelerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı kazanç kaydedilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak TZF uygulamasının furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kemik içi defektlerde TZF uygulayarak tedavi edilmesi planlanan iki araştırmada, test grubunda TZF uygulanırken kontrol grubunda TZF+kemik grefti uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, TZF+kemik grefti uygulanan grupta, tek başına TZF uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla atışman kazancı elde edildiği belirtilmiştir (Lekovic ve ark. 2012, Bansal ve Bharti 2013).

1.3.2.10 Mine Matriks Türevi

Hertwig epitel kınından kaynağını alan mineyle ilişkili proteinler kök gelişimi sırasında hücresiz sement oluşumunda rol almaktadırlar. Bu proteinler aynı zamanda embriyogenez süresince periodontal ligament ve alveol kemiği yapımında da görev yapmaktadırlar (Oringer 2002). Diş oluşumu sırasında meydana gelen hücresel olaylarla ilgili mevcut bilgiler periodontal rejenerasyon için yeni bir yaklaşımın doğmasını sağlamış ve odontogenez sırasında rol oynadığına inanılan spesifik faktörlerin periodontal tedavide kullanımı gündeme gelmiştir (Pitaru ve ark. 1994, MacNeil ve Somerman 1999).

Periodontal dokuların embriyolojik dönemdeki gelişimi ile periodontal dokuların rejenerasyonu için gerekli olan olaylar zinciri arasında benzerlikler bulunmaktadır (Pitaru ve ark. 1994, Narem ve Sambanis 1995, MacNeil ve Somerman 1999). Her iki durumda da ortak olan, pek çok hücre grubunun, büyüme faktörlerinin, sistemik hormonların ve ekstraselüler matriks proteinlerinin fonksiyon görmesi, böylece doğru hücrelerin doğru bölgeye yönelip yerleşim göstermeleri ve hücresel çoğalma/farklılaşma için uygun ortamı sağlayacak doğru matriksi salgılamalarıdır (MacNeil ve Somerman 1999).

MMT, anne karnında bulunan domuzların gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilir ve domuz embriyosuna ait amelogeninleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir (Gestrelus ve ark. 1997b). MMT'nin %90'ını amelogenin, %10'unu prolinden zengin non-amelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükruk proteinleri oluşturur (Brookes ve ark. 1995).

1.3.2.10.1 MMT ile Hedeflenen Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Temelleri

MMT'lerin, periodontal yara iyileşmesi sırasında periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve göçü üzerine etki ettikleri görülmüştür (Hammarstrom 1997). MMT'lerin defektin rejenerasyonu için uygun ortamı sağlayan protein birikimlerini oluşturabilen hücre-matriks özellikleri taşıdığı gösterilmiştir (Gestrelus ve ark. 1997a). Periodontal ligament fibroblastlarıyla gingival fibroblastların mine matriks proteinlerine karşı reaksiyonlarının farklı olduğu, iyileşmenin erken dönemlerinde periodontal ligament fibroblastların ataşmanın kök yüzeyinde çok daha hızlı arttığı ve bu seçici özelliğin periodontal rejenerasyon açısından önemli olduğu belirtilmiştir (Gestrelus ve ark. 1997a, Van der Pauw ve ark. 2000).

MMT'nin epitel hücreleri üzerinde olduğu düşünölen baskılayıcı etkileri, bu hücrelerin defekt bölgesine göç etmelerini engelleyerek rejenerasyona olumlu katkıda bulunmasını sağlar (Gestrelus ve ark. 1997b, Hammarstrom ve ark. 1997, Kawase ve ark. 2000). MMT'nin, proteoglikan ve hyaluronan sentezini etkileyerek matriks sentezini uyarabileceği ve rejenerasyonun erken dönemlerinde pozitif etkiler yaratabileceği düşünölmektedir (Haase ve Bartold 2001). Araştırmalarda MMT'lerin tüm periodontal dokuların rejenerasyonunu uyardığı, sement, alveol kemiği ve periodontal ligament yapımının aynen doğal oluşum sürecindeki gibi taklit edildiği, bu mekanizmanın arkasında ise gelişim esnasında periodontal ligamentte matriks hücre ilişkileri çerçevesinde ortaya çıkan amelogenin birikiminin olduğu savunulmuştur (Hammarstrom ve ark. 1997).

MMT'nin klinik başarısının, osteoblastik potansiyeli olan hücreleri proliferere olmaları için uyarması, osteoblastik hücreleri düzenlemesi ve farklılaşmaları için stimüle etmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Wada ve ark. 2008). MMT'nin epitel hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisi ağız epiteline ait hücrelerin yara

bölgesine ulaşmasını engeller (Heijl ve ark. 1997, Zeichner-David 2001). Böylece MMT rejeneratif periodontal tedavide kullanımı ile doğal büyüme ve gelişim sürecindeki olaylar taklit edilerek yeni sement, periodontal ligament ve kemik oluşumu ile rejenerasyon sağlanmış olur (Hammarstrom ve ark. 1997, Hammarstrom 1997, Heijl 1997, Heijl ve ark. 1997, Zeichner-David 2001, Donos ve ark. 2003, Sculean ve ark. 2004, Bosshardt 2008).

Yapılan birçok hayvan ve insan histolojik çalışmasında da peridontal ligament, kemik ve sement yapımında MMT'nin oldukça önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (Bosshardt 2008, Fong ve ark. 1996, Froum ve ark. 2001a, Haase ve Bartold 2001, Hammarstrom 1997, Heijl 1997, Sculean ve ark. 2002b, Trombelli ve ark. 2002, Wada ve ark. 2008).

Bu bilgiler ışığında, haricen üretilen MMT'lerin de aynı görevi yapabileceği düşünülmektedir.

MMT piyasaya Emdogain® adı altında sunulmuştur. Taşınması için gerekli ajan olarak propilen glikol aljinat (PGA) kullanılmıştır (Gestrelus ve ark. 1997a). Asidik ortamda MMT'lerin PGA içinde çözünerek, oldukça kıvamlı bir hal aldığı, nötral bir ortamda ve vücut sıcaklığında ise bu kıvamın azaldığı ve PGA'nın ortamdaki uzaklaşarak, MMT'lerin açığa çıktığı belirtilmiştir (Register 1973, Proye ve Polson 1982, Polson 1986, Schallhorn ve McClain 1988).

PGA, aljinik asidin propilen glikol esteri olup, kimya ve gıda endüstrisinde kıvam artırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. PGA, düşük pH değerlerinde ve düşük ısıda visköz kıvamdadır ancak ısı yükseldiğinde ya da asiditesi çeşitli doku sıvıları gibi etkenlerin varlığından etkilendiğinde hemen nötralize olmakta ve MMT'nin uygulanacağı alana yapışmasına olanak tanımaktadır (Gestrelus ve ark. 2000, Froum ve ark. 2001a). Bu özelliği sayesinde MMT, kök yüzeyi tarafından emilebilmekte ve cerrahi alanda çökelerek işlev görebilmektedir (Gestrelus ve ark. 1997b, Gestrelus ve ark. 2000, Froum ve ark. 2001a, Kawase ve ark. 2001).

MMT uygulanmadan önce, kullanılacağı kök yüzeyi asitle demineralize edilmekte ve sonrasında serum ile yıkanmaktadır (Heijl 1997, Gestrelus ve ark.

2000, Minsk 2000, Maycock ve ark. 2002, Wang ve ark. 2005). Asit uygulaması, smear tabakasının uzaklaştırılmasını, kök yüzeyi detoksifikasyonunu ve yüzey demineralizasyonu ile kollagen liflerin açığa çıkarılmasını amaçlamaktadır (Garrett 1996, Heijl 1997).

Bu amaç doğrultusunda sitrik asit, fosforik asit, tetrasiklin ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) kullanılmıştır. Materyal ile birlikte ise %24'lük EDTA kullanıma sunulmuştur.

EDTA ile asitleme yapıldıktan sonra dentin veya sement yüzeyinde kollagenlerin uzaklaştırıldığı ve böylece biyouyumluluğu daha iyi olan bir yüzey oluşturduğu belirtilmektedir (Blomlof ve Lindskog 1995, Blomlof 1996, Blomlof ve ark. 1996). Asit uygulaması sonrasında dentin tubüllerinin genişlediği ve buna bağlı olarak sementogenezin hızlandığı ve dolayısıyla sement oluşumunun ve bağ dokusunun daha iyi organize olduğu bildirilmektedir (Yuan ve ark. 2006).

Sculean ve ark.1 MMT ile EDTA'nın birlikte kullanıldığında meydana gelen etkiyi inceledikleri çalışmalarında EDTA kullanılan ve kullanılmayan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (Sculean ve ark. 2006a). Blomlöf ve ark.1 ise çalışmalarında EDTA uygulaması sonrasında periodontal ligament fibroblastlarının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kök yüzeyine daha fazla tutunduğunu savunmaktadırlar (Blomlof ve ark. 1996). Tüm çalışmaların sonucunda bu konuda daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiğine dair ortak kaniya varılmıştır (Blomlof ve ark. 1996, Sculean ve ark. 2006a).

MMT ayrıca dental plak oluşumunu inhibe ederek periodontal rejenerasyonu uyarmaktadır. Oluşturulan ex vivo dental plak modellerinde MMT'nin plak gelişiminde inhibitor etki gösterdiği bulunmuştur (Sculean ve ark. 2001a). MMT'nin periodontal patojenlerin çoğalması üzerinde etkisi olup olmadığı in vitro çalışmalarda araştırılmıştır (Spahr ve ark. 2002). Yeni hazırlanmış MMT ve taşıyıcı maddesi tek başına şüpheli periodontal patojenlerin bulunduğu kültürlerle eklenmiş ve MMT'nin Gr (-) periodontal patojenlerin çoğalmasını engellediği, Gr (+) bakterileri ise etkilemediği izlenmiştir. Elde edilen bu sonuca göre MMT'nin cerrahi

işlem sonrası yara iyileşmesini geçiktirecek ve rejenerasyonu engeleyebilecek periodontopatojenlerin çoğalmasını engellediği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda MMT'lerin in vivo ve in vitro olarak anjiogenik etkiye sahip olduğu bildirilirken hızlı iyileşmenin etkisinin sadece anjiogenezin indüklenmesiyle olmadığı ve MMT'lerin iki önemli mekanizmaya sahip oldukları bildirilmiştir. Bunlardan birincisi; MMT'lerle muamele edildiğinde periodontal ligament hücreleri ortama TEBF, TKBF, IL-6 gibi büyüme faktörleri salmakta ve yara iyileşme hızı artmaktadır (Lyngstadaas ve ark. 2001). İkincisi; periodontal yara iyileşmesi sırasında MMT'lerin periopatojen mikroorganizmaların (A.actinomycesetemcomitans, P.gingivalis, P.intermedia) gelişimini inhibe etmekte ve normal flora üzerine ise olumsuz bir etkileri bulunmamaktadır (Sculean ve ark. 2001a).

Nokhbehsaim ve ark. inflamasyonla modüle edilen MMT varlığında periodontal ligament hücrelerinin rejeneratif kapasitesini araştırmışlar. Çalışma sonucunda enflamatuvar bir ortamda periodontal ligament hücrelerine MMT'nin etkisinin önemli derecede azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak MMT uygulamadan önce etkili bir antienflamatuvar periodontal tedavi yapılması önerilmiştir (Nokhbehsaim ve ark. 2011).

1.3.2.10.2 MMT'nin Kullanıldığı Hayvan Çalışmaları

Yapılan in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar, araştırmacıları MMT'nin periodontal dokulara ve periodontal rejenerasyona olan etkilerini incelemek amacıyla hayvan çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir.

Hammarström ve ark. MMT'nin kemik ve medullar rejenerasyon üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları morfolojik çalışmada, rat femurlarında dirillerle yara bölgeleri oluşturulmuş ve lokal olarak MMT uygulanmıştır (Hammarstrom ve ark. 1997). Yapılan başka bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre MMT'nin uzun kemiklerin yara iyileşmesi sırasında, kemik ve medullar rejenerasyonda osteojenik etkisinin olduğu söylenmiştir (Kawana ve ark. 2001).

Cochran ve ark. çalışmalarında, MMT ile tedavi edilen kemik içi defektlerde oluşan periodontal rejenerasyonu incelemiştir. MMT'nin değişik genişliklerdeki defektlerde yeni sement, Sharpey fibrilleri, periodontal ligament ve kemik dokusu oluşturarak periodontal rejenerasyonu sağlayabileceğini belirtmişlerdir (Cochran ve ark. 2003a).

Hammarström bir çalışmada, kök gelişimi sırasında sement yapımını yönlendiren amelogenin varlığını immünohistokimyasal teknikle göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca, maymunların kesici dişleri çekilerek kök yüzeylerinde deneysel kavite oluşturulmuştur. Bu kavitelere daha sonra domuz mine matriksi uygulanmıştır. Yapılan histolojik incelemelerde, dentine sıkıca yapışmış hücresiz sement olduğu görülmüştür. Böylece eksojen kaynaklı mine matriksinin, endojen kaynaklı olan mine matriksi ile aynı doku cevabını oluşturabildiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, MMT'nin hücresiz sement rejenerasyonunu sağlayabilme potansiyelinin olduğu belirtilmiştir. MMT'nin hücresiz ekstrinistik sement rejenerasyonu oluşturabilme yeteneğine sahip olduğu ilk olarak maymunlarda gösterilmiştir (Hammarstrom 1997).

Nemcovsky ve ark. 10 adet Wistar sıçanında, MMT ile tedavi edilen kemik üstü ve kemik içi ceplerdeki iyileşmeyi histomorfometrik olarak incelemiştir. Yeni sementin sadece MMT kullanılan test grubunda ve genellikle de defektlerin apikal kısımlarında olduğu görülmüştür. Test grubunda oluşan suprakrestal bağ dokusunun daha organize olduğu belirtilmiştir. Yeni oluşan kemik miktarları karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Defektlerdeki bağlantı epiteli incelendiği zaman test grubundaki epitelin kontrol grubundakine göre hemen hemen 2 kat daha kısa olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre araştırmacılar, MMT'nin yeni sement oluşumuna katkıda bulunarak ve kök yüzeyinde oluşan bağlantı epitelini azaltarak periodontal rejenerasyonu arttırdığını bildirmişlerdir (Nemcovsky ve ark. 2006).

Köpeklerde sınıf 3 furkasyon defektlerinin tedavisinde MMT ile YDR karşılaştırıldığında, MMT'nin üstünlüğü histolojik olarak hiçbir çalışmada gösterilememiştir. Ancak kombine tedavilerde furkasyon defektlerinin tabanlarından elde edilen hücresiz sement, koronalde bulunan sementten farklı bir yapıya

sahiptir. Ayrıca tek başına yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile elde edilen sement sellüler yapıdadır ve yine farklıdır. Bu oluşan hücresiz sement yapısı MMT'nin etkisi olarak düşünülmektedir (Araujo ve Lindhe 1998).

Yamamoto ve ark. yaptıkları histolojik çalışmada, MMT+sığır kaynaklı kemik grefti (SKKG) kombinasyonunun kemik içi defektlerdeki etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak MMT+SKKG kombinasyonunun yeni kemik ve sement oluşumunu arttırdığını ve kemik içi defektlerin tedavisinde etkili bir metod olduğunu belirtmişlerdir (Yamamoto ve ark. 2007).

Pimentel ve ark. yaptıkları histomorfometrik çalışmada, nikotin etkisi altındaki köpeklerde oluşturulan dehisens defektlerinde MMT ve sentetik rezorbe olabilen membranın etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacıların yaptıkları değerlendirmeye göre nikotin varlığında bile MMT'nin sadece flep operasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sement oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca rezorbe olabilen sentetik membran ve flep operasyonu ile tedavi edilen gruplar arasında oluşan yeni sement miktarında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (Pimentel ve ark. 2006).

Sculean ve ark. çalışmalarında, maymunlarda bulunan kemik içi defektlerin tedavisinde MMT, sentetik rezorbe olabilen membran ve MMT+sentetik rezorbe olabilen membranın etkisini histolojik olarak incelemişlerdir. MMT ile tedavi edilen defektlerin apikal kısımlarında hücresiz tipte sement oluştuğu, kuronale doğru gidildikçe hücreli ve hücresiz tipteki sementin karışık olarak var olduğu görülmüştür. Sentetik rezorbe olabilen membran ile tedavi edilen defektlerde membran ekspozu olmadığı takdirde peridontal rejenerasyonun elde edildiği gözlemlenmiştir. MMT+sentetik rezorbe olabilen membran kombinasyonunun ise, tedavinin sonuçlarında herhangi bir artış meydana getirmediği görülmüştür. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde her 3 tedavi tekniğinin de periodontal rejenerasyonu sağlayabildiği tespit edilmiştir (Sculean ve ark. 2001c).

Son zamanlarda histolojik ve radyografik inceleme yapan bir çalışmada rat femurunda oluşturulan defektlerde doğal kemik minerali ve mine matris proteini kombinasyonunun kemik rejenerasyonuna etkisini incelemişlerdir. Mikro CT ve

histolojik aişma sonuçlarına göre doğal kemik minerali ve mine matriks proteini kombinasyonunun kemik formasyonunun hızını artırdığı görülmüştür (Miron ve ark. 2014).

Sahng G. Kim ve Steven I. Ryu.'nun yaptığı meta analizde hayvan modellerinde replante dişlerin periodontal iyileşmesinde MMT' nin etkisini değerlendirmişler. Çalışma sonucunda periodontal ligament varlığında MMT kullanımının daha iyi periodontal iyileşme, daha yüzeysel kök rezorbsiyonu sağladığı, periodontal ligament olmadığı zaman, MMT nin periodontal iyileşmeye ve kök rezorbsiyonuna etkisi kesinleşmemiştir (Kim ve Ryu 2013).

Hayvan çalışmalarına ait literatür incelendiğinde, MMT'nin periodontal rejenerasyon üzerine başarılı etkileri olduğu görülmüştür. MMT'nin rejenerasyona olumlu katkısını destekleyen hayvan çalışmalarının olması araştırmacıları MMT'nin klinik kullanımını ile ilgili çalışmalara yönlendirmiştir.

1.3.2.10.3 MMT'nin Kullanıldığı İnsan alışmaları

Arweiler ve ark. MMT'nin supragingival plak üzerindeki etkisini incelemek amacıyla in vivo koşullar altında yaptıkları çalışmalarında periodontal olarak sağlıklı ağızlara sahip 14 öğrenciyi araştırmaya dahil etmişlerdir. Kontrol solüsyonları olarak sodyum klorür solüsyonu ve % 0,2 lik klorheksidin; test solüsyonları olarak ise PGA içeren MMT, PGA ve % 24 lk EDTA kullanılmıştır. Tüm ağız bakımları yapılan hastalara 2 gün boyunca ağız hijyenine dikkat etmemeleri söylenmiştir. 48 saat sonunda oluşan plak üzerine test solüsyonları farklı azı dişlerinin bukkal yüzeylerine 2 dakika boyunca uygulanmıştır. Hastalardan 2 saat boyunca herhangi bir Őey yiyip içmemeleri istenmiştir. Sonrasında plak toplanarak boyanmış ve incelenmiştir. Sonuç olarak MMT grubunda biofilm canlılığının diğerlerine oranla daha az olduğu saptanmıştır (Arweiler ve ark. 2002).

Sculean ve ark. MMT'nin ex vivo dental plak üzerindeki etkilerini % 0,2 lik klorheksidinle karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Sonuç olarak MMT' nin opere edilen sahalarda erken iyileşmesi için iyi bir materyal olduğu bildirilmiştir (Sculean ve ark. 2001a).

Spahr ve ark.'ı periodontal rejenerasyon için kullanılan MMT'nin *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi periodontal patojenler üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre MMT'nin gram negatif bakterileri inhibe ettiği bildirilmiştir. *A. actinomycetemcomitans* belirgin bir düşüş gösterirken, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* aynı oranda düşüş göstermişlerdir. 24 saatin sonunda kültürlerde bakteri varlığının olmadığı buna karşılık gram pozitif bakterilerde bu şekilde bir inhibasyonun olmadığı belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre periodontal yara iyileşmesinde MMT'nin bakteri kolonilerini engellediği ve böyle bir ortamın sağlanmış olmasının iyileşme sürecine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Spahr ve ark. 2002).

Myhre ve ark.'ı MMT'nin antienflamatuar etkisi olup olmadığını hastalardan alınan kan örneklerinde incelemişlerdir. Sonuç olarak MMT'nin enflamasyona neden olan sitokinlerin salgılanmasını sınırladığı ve buna bağlı olarak antienflamatuar özellik gösterdiği vurgulanmaktadır (Myhre ve ark. 2006).

Sculean ve ark.'ı MMT uygulaması sonrasında antibiyotik kullanımının gerekliliğini araştırdıkları çalışmalarında bir gruba MMT+penisilin grubu bir antibiyotik diğer gruba ise sadece MMT uygulanmıştır. Yapılan klinik değerlendirmede 1 yıl sonunda her iki grup arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı ve bu sonuçlar ışığında MMT'nin antibakteriyel özelliğinin operasyon sahasının bakteriler tarafından istilasına izin vermeyecek düzeyde olduğu ve MMT uygulaması sonrasında antibiyotik kullanımına gerek olmadığı belirtilmiştir (Sculean ve ark. 2001b).

Boyan ve ark. 2000 yılında, periodontal dokuların rejenerasyonunda kullanılan MMT'lerin osteoindüktif etki mi, yoksa osteokondüktif etki mi göstereceklerini araştırdıkları çalışmada, MMT'lerin osteoindüktif olmadığını, osteokondüktif etkiler gösterdiğini söylemişlerdir (Boyan ve ark. 2000).

Berlucci ve ark.'ı kök yüzeyi kapatma ile ilgili çalışmalarında bir grupta MMT, diğer grupta MMT ve bağ dokusu greftini birlikte kullanmışlardır. 6 ay sonunda kök yüzeyi kapanması açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı

saptanmıştır. Bununla birlikte MMT kullanılan tüm gruplarda kök yüzeyinin ideal şekilde kapandığı ve bu durumun oluşmasında greftten daha çok MMT'nin etkili olabileceği belirtilmiştir (Berlucchi ve ark. 2002).

Wennström ve ark. kök yüzeyi düzleştirme işlemi sırasında oluşturulan yumuşak doku hasarının MMT ile iyileştirilmesini amaçlayan çalışmalarında deney grubuna dahil edilen dişlerde kök yüzeyi düzleştirme işlemleri tamamlandıktan sonra flap kapatılmadan önce dişetin kök yüzeyine bakan kısmındaki epitel sıyrılarak serumla yıkanmış ve 2 dakika süre ile %24 lük EDTA uygulandıktan sonra serum ile uzaklaştırılmıştır. MMT test bölgesine uygulanırken, kontrol bölgesine sadece PGA uygulanmıştır. İlk hafta yapılan değerlendirmede MMT uygulanan gruptaki hastaların operasyon sonrası şikayetlerinin kontrol grubuna nazaran %20 daha az olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak MMT'nin yüzeysel olarak deney alanlarına uygulandığında periodontal yumuşak doku yaralarında erken dönemde iyileşmeyi artırıcı rol oynadığı belirtilmektedir (Wennstrom ve Lindhe 2002).

Modica ve ark.'1, kök yüzeyinin kapanma miktarını ölçtükleri çalışmalarında, kök yüzeyi düzleştirildikten sonra bölge % 24 lük EDTA ile 2 dakika yıkanarak MMT uygulanmıştır. Sonuç olarak test grubunda daha fazla yeni doku oluşumu gözlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir (Modica ve ark. 2000).

Kronik periodontitis hastalarında modifiye Widman flep operasyonu+MMT (test grubu) ve sadece modifiye Widman flep operasyonu (kontrol grubu) uygulanan çalışmalarda kemik içi defektlerin tedavisinde MMT kullanımının daha fazla sondalamada cep derinliği (SCD) azalması, ataşman kazancı ve kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca peridontal cerrahi sırasında MMT kullanımının herhangi bir yan etkisinin olmadığı da belirtilmiştir (Heijl ve ark. 1997, Zetterstrom ve ark. 1997).

Araştırmacılar klasik flep operasyonuna ek olarak kullanılan MMT'nin klinik olarak anlamlı sonuçlar verdiğini ve tek başına klasik flep operasyonu ile yapılan tedavilere göre daha etkili bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (Froum ve ark. 2001b, Rosing ve ark. 2005).

MMT'nin papil koruyuculu ensizyon tekniği ile beraber kullanıldığında daha başarılı klinik sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır (Tonetti ve ark. 2002, Wachtel ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Di Tullio ve ark. 2013,).

Araştırmacılar minimal invaziv teknikle beraber MMT kullanımının, kemik içi defektlerin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir (Parodi ve ark. 2004, Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008, Fickl ve ark. 2009). MMT kullanımının oldukça derin defektlere sahip vakalarda da başarılı sonuçlar verdiğini ve bu sonuçların 3 yıl boyunca korunabildiğini göstermişlerdir (Parodi ve ark. 2004).

MMT ve YDR'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hem MMT'nin hem de rezorbe olmayan membranların kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı yöntemler olduğunu, membran kullanımıyla SCD'de daha fazla azalma elde edilebileceğini ancak MMT'nin kolay kullanımı ve estetik bölgelerdeki etkinliğiyle önemli bir alternatif olacağını belirtmişlerdir (Silvestri ve ark. 2000, Zucchelli ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Crea ve ark. 2008).

Rezorbe olabilen membranın etkinliğinin MMT ile karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki uygulamanın da SCD azalması ve ataşman kazancı yönünden başarılı sonuçlar verdiğini ancak birbirlerine bir üstünlüklerinin bulunmadığını bildirmişlerdir (Pontoriero ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999b, Sanz ve ark. 2004).

Heden ve Wennström 5 yıl takip ettikleri vaka serilerinde, MMT ile tedavi ettikleri kemik içi defektlerin uzun dönem stabilitesini incelemişlerdir. Klinik ve radyografik olarak MMT ile yapılan tedavi sonucu elde edilen kazançların 5 yıl sonunda da korunabildiğini bildirmişlerdir (Heden ve Wennstrom 2006).

Sculean ve ark.'ı yaptıkları bir çalışmada, MMT ve rezorbe olabilen sentetik membranın klinik ve histolojik sonuçlarını araştırmışlar. İki grupta da yeni hücreli sement oluştuğu bildirilmiş ve uygulanan her iki tedavi yönteminin de yeni bağ dokusu ataşmanı oluştırmada başarılı olduğu bildirilmiştir (Sculean ve ark. 1999c).

Mellonig, yaptığı klinik ve histolojik çalışmada, 2 vakayı MMT ile tedavi etmiştir. Birinci vakada, 8 mm SCD bulunan üst çene 1. premolar dişin mezialine MMT uygulanmıştır. 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde 5 mm SCD azalması ve 4 mm ataşman kazancı bildirilmiştir. İkinci vakada 8 mm SCD bulunan alt çene kanin dişin mezialine MMT uygulanmış ve dişin çekilmesini takiben histolojik inceleme yapılmıştır. Bu incelemede eski sement tabakası üzerinde ince bir hücresiz sement tabakası, lameller yapıda kemik ve kök yüzeyine paralel periodontal lifler görülmüştür. Araştırmacı histolojik incelemenin sonunda oluşan yeni dokuların periodontal rejenerasyonu gösterdiğini bildirmiştir (Mellonig 1999).

Yukna ve Mellonig yaptıkları histolojik çalışmada 8 hastada bulunan 10 adet kemik içi defekt değerlendirmişlerdir. Çekimi planlanan dişlere operasyon sırasında MMT uygulanmıştır. Altıncı ayda yapılan histolojik incelemede 3 defektte yeni sement, yeni kemik ve yeni periodontal ligament oluşumu ile rejenerasyon görülürken, 3 defektte yeni bağ dokusu ataşmanı ve 4 defektte de uzun bağlantı epiteli oluşumu görülmüştür. Örneklerin hiçbirinde kök rezorpsiyonu, ankiloz veya iltihap belirtileri görülmemiştir. Araştırmacılar bu incelemelerin sonucunda, MMT'nin periodontal problemlili dişlerde rejenerasyon sağlayabileceğini belirtmişlerdir (Yukna ve Mellonig 2000).

Windisch ve ark. MMT ve rezorbe olabilen membran kullanarak kemik içi defektleri klinik, radyografik ve histometrik olarak karşılaştırmışlardır. İncelenen parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Histometrik bulgular incelendiğinde, iki grupta da anlamlı yeni bağ dokusu ataşmanı görülmüştür. İki tedavi yaklaşımında da klinik, radyografik ve histometrik olarak anlamlı kazançlar belirlenmiş ancak iki uygulamanın birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (Windisch ve ark. 2002).

Jentsch H ve ark. kemik üstü defektlerde açık flep tedavisine ek olarak MMT uygulamasının sonuçları geliştirip geliştirmeyeceğini değerlendirmişler. Sonuç olarak MMT uygulamasının özellikle de derin periodontal cep varlığında istatistiksel anlamlı bir gelişme sağladığı görülmüştür (Jentsch ve Purschwitz 2008).

Sculean ve ark. 10 yıllık uzun dönem çalışmalarında, MMT ve YDR ile tedavi edilen kemik içi defektleri klinik ve radyografik olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ve iki grupta kullanılan yöntemlerin de uzun dönemde stabilizasyonlarını koruyabildiklerini belirtmişlerdir (Sculean ve ark. 2008).

Fickl S ve ark. periodontal kemik içi defektlerde mikrocerrahi yaklaşım ile MMT kullanarak ve kullanmayarak yaptıkları çalışmayı klinik ve radyografik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak mikrocerrahi ile birlikte MMT uygulanan grupta cep derinliğinde azalma, KAK ve kemik dolumu yalnızca mikrocerrahi uygulanan gruptan çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Fickl ve ark. 2009).

Wyganowska ve ark. kronik periodontitis hastalarının cerrahi olmayan periodontitis tedavisinde Porphyromonas gingivalis ve Prevotella intermedia varlığında MMT'nin klinik etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda MMT'nin kök yüzeyi düzleştirilmesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak klinik sonuçların değişmediği görülmüştür. Aynı zamanda MMT'nin Porphyromonas gingivalis ve Prevotella intermedia gibi periodontopatojenlerin gelişimini engellediği görülmüştür (Wyganowska-Swiatkowska ve ark. 2013).

Peter Eickholz ve ark. MMT kullanılan kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde cerrahi sonrası sistemik doksisisiklin kullanımının sonuçlarını karşılaştırmışlar. Araştırmacılar çalışma sonucunda rejeneratif tedavi sonrası 7 gün boyunca gün de 1 adet 200 mg doksisisiklin kullanımının tedavi sonuçlarını geliştirmedini belirtmişlerdir (Eickholz ve ark. 2014).

Görüldüğü gibi literatürde MMT'nin periodontal kemik içi defektlerdeki etkinliği birçok klinik, radyografik ve histolojik çalışmada gösterilmiştir (Heijl ve ark. 1997, Zetterstrom ve ark. 1997, Heden ve ark. 1999, Mellonig 1999, Pontoriero ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999a, Sculean ve ark. 1999b, Sculean ve ark. 1999c, Silvestri ve ark. 2000, Yukna ve Mellonig 2000, Froum ve ark. 2001b, Tonetti ve ark. 2002, Windisch ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Wachtel ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Parodi ve ark. 2004, Sanz ve ark. 2004, Sculean ve ark. 2004, Rosing ve ark. 2005, Heden ve Wennstrom 2006, Sculean ve

ark. 2006b, Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008, Crea ve ark. 2008, Palmer ve ark. 2008, Fickl ve ark. 2009, Harrel ve ark. 2010, Di Tullio ve ark. 2013).

En son oluşturulan konsensusa göre, MMT'nin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde rejenerasyon sağladığı ortaya konmuştur.

Yapılmış olan çok sayıdaki klinik çalışma kemik içi defektlerine uygulanan MMT ile periodontal parametrelerde olumlu değişimler olduğunu ortaya koymuştur (Heijl 1997, Heijl ve ark. 1997, Zetterstrom ve ark. 1997, Heden ve ark. 1999, Mellonig 1999, Pontoriero ve ark. 1999, Rasperini ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999a, Sculean ve ark. 1999b, Sculean ve ark. 1999c, Wilson 1999, Heard ve ark. 2000, Heden 2000, Parashis ve Tsiklakis 2000, Sculean ve ark. 2000, Silvestri ve ark. 2000, Yukna ve Mellonig 2000, Froum ve ark. 2001b, Cardaropoli ve Leonhardt 2002, Tonetti ve ark. 2002, Windisch ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Wachtel ve ark. 2003, Yilmaz ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Parodi ve ark. 2004, Sculean ve ark. 2004). Diğer rezorbe olan veya olmayan membranlarla yapılan YDR teknikleriyle ise benzer sonuçlar veren bir rejeneratif teknik olarak ifade edilmiştir (Sculean ve ark. 1999b, Pontoriero ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999c, Silvestri ve ark. 2000, Windisch ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Sculean ve ark. 2004). Ancak araştırmacılar bu rejeneratif tekniğin geniş kemik içi defektlerde uygulanması sırasında yumuşak dokunun desteklenmesinde problem çıkabileceğini ifade etmişlerdir (Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002, Velasquez-Plata ve ark. 2002). Böylelikle rejenerasyon için gerekli olan boşluk korunamamakta, MMT'nin bölgedeki bütünlüğü bozularak istenilen sürelerde tutunması zorlaşmaktadır. Rejenerasyonu beklenen defekt bölgesindeki boşluk desteklenmediği takdirde, post operatif flep çöküntüsü meydana gelecek, DÇ miktarı artacak ve pıhtının korunması da güçleşeceğinden istenilen sonuca ulaşılamayacaktır (Mellonig 1999, Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002, Velasquez-Plata ve ark. 2002, Cochran ve ark. 2003b). Yara iyileşmesi sırasındaki hücresel ve moleküler olaylar periodontal tedavinin başarısında belirleyici rol oynar (MacNeil ve Somerman 1999, Hageaars ve ark. 2004).

Periodontal rejenerasyon ancak periodonsiyumu oluşturan periodontal ligament, alveol kemiği ve sementin yeniden oluşturulmasıyla mümkün olabilir. Bu özelleşmiş dokuların yeniden oluşturulabilmesi için bu dokuları sentezleme yeteneğine sahip hücrelerin periodontal defekt içinde yer alması gerekmektedir (Garrett 1996, Becker ve Becker 1999). Rejenerasyonu beklenen bölgede yeterli boşluğun sağlanıp korunması periodontal rejenerasyonun oluşabilmesi için gerekli dokuların bölgeye göçünü sağlayacaktır (Garrett 1996, Tonetti ve ark. 1996). Bu nedenle geniş periodontal kemik içi defektlerde yeterli boşluğun korunması ve defekt içerisine flebin çökmesinin engellenmesi önemlidir. Yukarıda ifade edilen görüşler doğrultusunda, MMT'nin kemik greftleriyle kombinasyonu gündeme gelmiş ve bu amaçla SKKG, DKKG, DDKKG, biyoaktif cam esaslı greft materyalleri, β trikalsiyum fosfat esaslı greft materyalleri ve OKG'ler kullanılmıştır (Boyan ve ark. 2000, Lekovic ve ark. 2000, Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002, Sculean ve ark. 2002b, Velasquez-Plata ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Cochran ve ark. 2003b, Sculean ve ark. 2005). Kombine teknik uygulaması ile araştırmacılar materyaller arasındaki sinerjik etkileşimle kemik defekti içerisinde iki farklı iyileşmenin oluşabileceğini ifade etmişlerdir. Greft materyali, osteoindüktif ve/veya osteokondüktif etkiyi, yeterli boşluğu ve stabilizasyonu sağlayarak flep çöküntüsünü önleyecek, MMT ise kök seviyesinde etki göstererek yeni sement ve ataşman oluşumunu indükleyecektir (Sculean ve ark. 2002a, Sculean ve ark. 2002b, Trombelli ve ark. 2006). Araştırmacılar bu hedeflere ulaşmak üzere bir çok greft materyalini MMT ile kombine etmişlerdir.

1.3.2.10.4 MMT'nin Kullanıldığı Kombine Uygulamalar

Araştırmacılar MMT ile kemik greftlerinin kombine kullanımından doğacak sinerjistik etkileşimden yararlanabilmek için çeşitli greft materyalleri kullanmışlardır.

Brunsvold ve ark. yaptıkları çalışmalarda demineralizasyon, dondurma ve kurutma işlemlerinin kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini arttırdığını belirtmiş, demineralizasyon için kullanılan hidroklorik asitin kemik matriksinde yer alan kemik indüksiyonu potansiyeline sahip proteinleri açığa çıkmasına neden olduğunu ifade

etmişlerdir (Brunsvold ve Mellonig 1993). Bu proteinler KMP'lerdir. Bu proteinler mezenkimal hücrelerin migrasyonunda, bağlantısında ve yeni kemik oluşumunda önemli rol oynarlar (Goldberg ve Stevenson 1987, Boyan ve ark. 2000, Rosen ve Reynolds 2002, Gurinsky ve ark. 2004). İfade edilen bu sebeplerden dolayı DDKKG'nin DKKG'ye göre osteoindüktif etkisi daha fazladır.

MMT'nin DDKKG ile kombine edildiği ilk çalışma Boyan ve ark. tarafından 4 erkek fare üzerinde yaptıkları araştırmadır. Bu çalışmada farelerin bacak kasına bilateral şekilde MMT ve DDKKG yerleştirmişlerdir. Materyallerin sırasıyla implantasyon şekilleri şu şekilde belirtilmiştir: 2 mg MMT, 4 mg MMT, inaktif insan DDKKG, inaktif insan DDKKG + 2 mg MMT, inaktif insan DDKKG + 4 mg MMT, aktif insan DDKKG, aktif insan DDKKG + 2 mg MMT ve aktif insan DDKKG + 4 mg MMT. Kemik iliği çevresinde bir veya daha fazla kemik benzeri doku gösteren preparatlar aktif olarak sınıflanırken, kemik benzeri doku yerine bağ dokusu oluşumu gösterenler inaktif olarak belirtilmiştir. İmplantlar 56. gün sonunda çıkarılmış ve yeni kemik, kortikal kemik, kemik iliği ve kalan DDKKG açısından histolojik olarak incelenmiştir. 2 mg MMT, 4 mg MMT, inaktif insan DDKKG, inaktif insan DDKKG + 2 mg MMT, inaktif insan DDKKG + 4 mg MMT yeni kemik oluşumunu indüklemeyenken, aktif insan DDKKG ve aktif insan DDKKG + 2mg MMT benzer oranlarda yeni kemik oluşumunu indüklemişlerdir. Aktif DDKKG ve 4 mg MMT uygulanan grupta ise kemik indüksiyonu, yeni kemik alanları ve kortikal kemik oluşumu görülmüştür. Kalan DDKKG miktarı da bu grupta daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, MMT'nin osteokondüktif değil osteogenezi uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve belli eşik konsantrasyonlarında osteoindüktif etki gösterdiği belirtilmiştir. MMT'nin osteogenezi uyarıcı etkisi nedeniyle, DDKKG'lere eklendiğinde greft materyalinin osteoindüktif etkisini arttırdığı bildirilmiştir (Boyan ve ark. 2000).

Boyan ve ark. çalışmasını dikkate alarak, Rosen ve ark., 1, 2 ve 1-2 duvarlı kemik içi defekte sahip başlangıç ortalama SCD değerleri 8.65 mm olan 22 kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırmış ve gruplardan birine MMT ve DDKKG uygularken diğer gruptaki defektlere MMT ve DKKG uygulamışlardır. DDKKG + MMT uygulanan grupta, tedavi öncesi SCD ortalama 8.4 mm, KAS 9.2 mm olarak

bildirilmiştir. DKKG + MMT grubunda ise bu değerler ortalama 8.9 mm ve 9.1 mm'dir. Tedavi sonrası değerlere bakıldığında 6. ay sonunda yapılan ölçümlerde ilk grupta SCD 5.4 mm azalırken, diğer grupta bu azalma 5.8 mm olarak bulunmuştur. KAS ölçümlerinde ise sırasıyla 4.5 mm ve 5.3 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir (Rosen ve Reynolds 2002).

Araştırmacılar MMT'nin DDKKG ve DKKG ile kombine edilmesinin klinik fayda sağladığını belirtmişler ve MMT+DKKG grubundaki KAK'a dikkat çekmişlerdir.

Gurinsky ve ark. MMT'nin tek başına ve DDKKG kombinasyonu ile kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini incelemişlerdir. Yaşları 19 ila 76 arasında değişen 40 hastada, SCD ≥ 5 mm, defekt derinliği ≥ 3 mm olan 67 kemik içi defekte tek başına MMT ve MMT+DDKKG uygulanmıştır. Tedavi öncesi SCD, ataşman seviyesi ve kemik içi defekt derinliği MMT ve MMT+DDKKG grubu için sırasıyla 7.5 mm ve 7.6 mm, 8.1 mm ve 8.2 mm, 4.9 mm ve 5.2 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar MMT ve MMT+DDKKG uygulanan gruplarda SCD azalmasını, ataşman kazancını ve kemik dolumunu sırasıyla 4.0mm ve 3.2mm, 3.2mm ve 3.0mm, 2.6mm (%55.3) ve 3.7mm (%74.9) bulmuşlardır. İki tedavi grubu arasında incelenen klinik parametreler açısından, kemik dolumu hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MMT+DDKKG kombinasyonunun tek başına MMT grubuna göre daha fazla kemik dolumu ile sonuçlandığı ifade edilmiştir. İki grup arasında yumuşak doku parametreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Gurinsky ve ark. 2004).

Cochran ve ark. MMT'nin otojen kemik greftiyle birlikte kullanımının etkisini klinik ve histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, 5 adet dişi baboon'un alt çenesinde 1, 2, 4 ve 6 mm genişliğinde 1 duvarlı defektler oluşturmuşlardır. Defektler ligatür teli kullanılarak meydana getirilmiştir. 2 ay sonunda ligatürler çıkarılmış, diş ve kök yüzeyi temizliği uygulanmış ve defekt tabanlarının kuronalinde çentik oluşturulmuştur. Çenenin bir tarafına EDTA ve MMT uygulamasını takiben aynı taraftan elde edilen OKG defektlerin içerisine yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece EDTA uygulanmış ve diş ve kök yüzeyi temizliği işlemleri

yapılmıştır. 5 ay sonunda sakrifiye edilen hayvanlara, bu süre boyunca oral hijyen işlemleri uygulanmamıştır. Alt çeneden elde edilen interproksimal kesitler incelendiğinde, yeni sement, sharpey fibrilleri içeren periodontal ligament ve yeni kemik oluştuğu görülmüştür. 5 aylık iyileşme dönemi sonunda OKG parçalarının defekt bölgelerinde seçilebilir olduğu belirtilmiştir. MMT ile OKG uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha fazla doku oluşumu gözlenmiştir. Yatay kemik dolumu en fazla 4-6 mm arası genişliğe sahip olan defektlerde belirlenmiştir. 1-2 mm genişliğe sahip defektler değerlendirildiğinde, yeni sement yüksekliği test grubunda 3.8 mm iken , kontrol grubunda 2.0 mm olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4-6 mm genişlikte defektlerde ise bu değişim 2.7 mm'ye kıyasla 2.5 mm'dir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çentik seviyesinde küçük defektlerde oluşan sement kalınlığı, geniş defektlere göre iki kat daha fazladır. Yeni oluşan kemik yüksekliği 1-2 mm genişliğe sahip defektlerde test grubunda 4.0 mm, kontrol grubunda ise 2.2 mm olup istatistiksel olarak anlamlıdır. 4-6 mm genişlikteki defektlerde ise bu fark 3.2 mm'ye 2.7 mm'dir ve anlamlı değildir. Çalışmanın sonuçları yorumlandığında, MMT ile OKG'nin kombine uygulamasıyla 1-2 mm genişliğe sahip ince defektlerde herhangi bir ekzojen büyüme faktörü veya bariyer membran olmaksızın klinik ve histolojik olarak çok başarılı rejeneratif sonuçlar elde edilebildiği, 4-6 mm genişliğe sahip geniş defektlerde bu kombinasyonun tedaviye olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Cochran ve ark. 2003b).

Froum ve ark. sistemik olarak sağlıklı 46 yaşında, sigara kullanmayan bir hastanın kemik içi defektlerinin tedavisinde MMT ve otojen kemik grefti kombinasyonunu kullanmışlardır. Başlangıç SCD sırasıyla kanin ve lateral diş için 10 mm ve 8 mm olarak kaydedilmiştir. Operasyon sırasında ölçülen kemik içi defekt derinliği ise 6 mm ve 5 mm olarak ölçülmüştür. Hastaya 1 yıl sonra re-entry işlemi yapılmıştır. Kanin ve lateral diş için sırasıyla 5 mm ve 4 mm kemik kazancı bulunmuş ve bu klinik bulgu radyografik bulgularla da desteklenmiştir. Araştırmacılar kombine kullanımın defekt dolumunu olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (Froum ve ark. 2001a).

Trombelli ve ark.'ı bir dizi hastada kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde MMT ve OKG kombinasyonu uyguladıkları suprakrestal yumuşak doku

koruma tekniğinin klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Yaşları 30 ile 65 arasında değişen, başlangıç SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan, toplam 13 hastada 15 adet 1 ve 2 duvarlı defekti çalışmalarına dahil etmişlerdir. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve 6 ay sonra yapılmıştır. Başlangıç SCD 9.4 mm iken operasyon sonrası bu derinlik 4.7 mm olarak ölçülmüştür. Elde edilen KAK ise 4.3 mm'dir. Çalışma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı klinik ve radyografik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar elde edilen sonuçların MMT ile birlikte otojen kemik grefti kullanımını desteklediğini ifade etmişlerdir. Ancak otojen kemik greftlerinin rezorbe olma oranlarının yüksek olması nedeniyle uzun dönem başarısını inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (Trombelli ve ark. 2006).

Yukarıda da belirtildiği üzere OKG'ler altın standart olarak kabul edilseler bile, ikinci bir operasyon bölgesi gereksinimine neden olmaları, verici bölgelerin kısıtlı olması nedeniyle, fazla miktarda greft materyaline ihtiyaç duyulan durumlarda problem oluşturması, vakalarda ankiloz ve kök rezorbsiyonu gözlenmesi yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (Schallhorn ve Hiatt 1972, Glossary of periodontal terms 2001).

Sculean ve ark. kronik periodontitisli 28 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, bireylerdeki 1-2, 2 ve 3 duvarlı derin kemik içi defektleri rastgele olarak biyoaktif cam veya MMT ve biyoaktif cam kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Başlangıç SCD ≥ 6 mm, kemik içi defekt derinliği (KİDD) ≥ 3 mm olarak belirlenmiştir. Yumuşak doku ölçümlerinin başlangıç ve operasyon sonrası 1. yılda yapıldığı çalışmada her iki grubunda tedaviye olumlu klinik cevaplar verdiği görülmüştür. MMT ve biyoaktif cam kombinasyonu ile tedavi edilen grupta SCD ölçümleri başlangıçta ortalama 8.0 mm iken, tedavi sonunda 4.1 mm azalmıştır. Tedavi öncesi KAS ortalama 9.6 mm iken, tedavi sonunda 3.2 mm ataşman kazancı belirlenmiştir. Diğer grubun sonuçlarına bakıldığında tedavi öncesi SCD ortalama 8.0 mm iken tedavi sonunda 4.2 mm azalmıştır. Tedavi öncesi KAS ortalama 9.7 mm iken, tedavi sonrasında 3.0 mm ataşman kazancı belirlenmiştir. Çalışmanın sınırları dahilinde bir değerlendirme yapıldığında her iki materyalin de, değerlendirilen klinik parametreler üzerinde anlamlı değişimler yaptığı görülmektedir (Sculean ve ark. 2002b).

Sculean ve ark. diğerk bir çalışmada 1-2, 2 ve 3 duvarlı derin kemik içi defektlerin tedavisinde MMT ve biyoaktif cam kombinasyonu ile MMT'nin tek başına kullanımını karşılaştırmışlardır. Kronik periodontitisli 30 hasta (16 kadın – 14 erkek) ok merkezli bu çalışmaya dahil edilmiştir. $SCD \geq 6$ mm, kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların her birinde kemik içi defektlerden bir tanesi rastgele olarak kombine (test) veya yalnızca MMT (kontrol) ile tedavi edilmiştir. Klinik ölçümlerin başlangıçta ve 1 yıllık takipte kaydedildiği çalışmada araştırılan parametrelerin hiçbirinde 2 grup arasında fark görülmemiştir. Tüm hastalarda iyileşme problemsiz gerçekleşmiştir. Tedaviden 1 sene sonra, ortalama SCD'deki azalma miktarını, MMT grubunda 4.5 mm, kombine grupta ise 4.2 mm olarak kaydetmişlerdir. Ataşman seviyeleri değerlendirildiğinde, MMT grubunda 3.9 mm, kombine grupta ise 3.2 mm lik kazanç elde edildiğini bildirmişlerdir. SCD'de azalma ve ataşman kazancı açısından test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark ortaya çıkmamıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sınırları dahilinde, cerrahi sonrası 1. senede, her iki tedavinin de SCD değişiminde ve KAK'da benzer değişimler sağladığını belirtmişlerdir (Sculean ve ark. 2005).

Araştırmacılar materyalin kullanımı sonrasında oluşan rejenerasyonun gerçek bir periodontal rejenerasyon olup olmadığının sorgulanması için histolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir.

Bu noktadan yola çıkararak Sculean ve ark. (Sculean ve ark. 2002b), tek başına biyoaktif cam ve MMT+biyoaktif cam kombinasyonunu rastgele olarak çekimi planlanan 1-2 ve 3 duvarlı $SCD \geq 6$ mm, kemik içi komponenti ≥ 4 mm derinliğindeki defektlere uygulayarak klinik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. 6. ayda yapılan klinik değerlendirmelerde MMT+biyoaktif cam grubunda 3.6 mm, biyoaktif cam grubunda ise 3.0 mm KAK sağlandığı saptanmıştır. Histolojik iyileşmede ise farklılıklar bulunmuştur. MMT+biyoaktif cam grubundaki iyileşme çoğunlukla periodontal rejenerasyonda istenilen yeni sement, kollajen lifler ve periodontal ligament oluşumu ile sonuçlanırken, tek başına biyoaktif cam grubundaki iyileşme greft materyalinin çevresine epitel ve bağ dokusu göçü ile sonuçlanmıştır. Tek başına biyoaktif cam kullanımının defekt içine epitel göçünü

engellemediği, kök yüzeyinde yeni sement oluşumuna etki etmediği ve bu nedenlerle periodontal rejenerasyonda yetersiz kaldığı, buna karşılık MMT ile birlikte kullanıldığında periodontal rejenerasyon elde edildiği ifade edilmiştir.

Bu konu ile ilgili en güncel çalışma Kuru ve ark.'ı tarafından MMT ve MMT+biyoaktif cam kullanımının klinik ve radyografik etkinliğini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya $SCD \geq 6$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlere sahip 23 kronik periodontitis hastası dahil edilmiştir. 8. ayda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmelerde, MMT ve MMT+biyoaktif cam gruplarında sırasıyla, 5.03 mm ve 5.73 mm SCD azalması, 4.06 mm ve 5.17 mm ataşman kazancı, 0.97 mm ve 0.56 mm DÇ ve 2.15 mm ve 2.76 mm radyografik kemik kazancı saptanmıştır. Araştırmacılar her iki tedavi grubunun da klinik ve radyografik olarak başarılı iyileşme ile sonuçlandığını ancak MMT+biyoaktif cam kombinasyonunun iyileşmenin etkisini arttırdığını belirtmişlerdir (Kuru ve ark. 2006).

SKKG'ler güvenilirliği kanıtlanmış ve MMT ile kombine olarak kullanılan bir diğer greft materyalidir. Bu kemik greftleri sığır kemiğinin doğal yapısı korunarak proteininin çıkarılması ile elde edilmektedir. Ticari olarak Bio-Oss ve Ossident adı altında bulunan greftin doğal yapısı, fiziksel ve kimyasal olarak insan kemiğinin mineralize matriks kısmına benzemektedir. Kristallerin boyutları yaklaşık 400×100 A°'dur ve kortikal granül ve bloklardan oluşur. SKKG materyali organik kısmından ayrıştırılabilmesi için, düşük ısı (300°C) kimyasal ayrıştırma işlemlerine tabi tutulur. SKKG materyali çok iyi osteokondüktif özelliklere sahip olduğu gibi kemik ile bağlantısı da güçlüdür (Berglundh ve Lindhe 1997, Camelo ve ark. 1998, Mellonig 2000). Osteoklastik aktive ile rezorbe edilir.

Rejeneratif periodontal tedavide gerek tek başına gerekse membranlarla kombine edildiğinde başarılı klinik, radyografik ve histolojik sonuçlar elde edilmiştir. (Camelo ve ark. 1998, Hutchens 1999, Sculean ve ark. 2002a, Velasquez-Plata ve ark. 2002)

Camargo ve ark.'ı kemik içi $SCD \geq 6$ mm olan 48 açısal kemik içi defekti split-mouth bir araştırma dizaynı ile tedavi etmiştir. Test grubunu MMT ve SKKG

kombinasyonu oluştururken kontrol grubunu klasik flep operasyonu oluşturmuştur. Çalışmada, 2 duvarlı 17, 3 duvarlı 7 açısız kemik içi defekt MMT ve SKKG kombinasyonu ile, 2 duvarlı 18, 3 duvarlı 6 açısız kemik içi defekt ise klasik flep operasyonu ile tedavi edilmişlerdir. 6 ay sonra yapılan klinik ve radyolojik incelemelerde, MMT+SKKG grubunda ve klasik flep grubunda SCD azalması, KAK ve kemik dolumu sırasıyla 3.82–3.99 mm ve 1.54–1.64 mm, 3.41–3.48 mm ve 1.42–1.44 mm, 3.71–3.93 mm ve 1.04–1.08 mm arasında olduğunu bildirmişlerdir (Camargo ve ark. 2001). Araştırma sonuçlarının kemik içi defektlerin tedavisinde MMT ile SKKG kombinasyonunun kullanımını desteklediğini bildirmişlerdir.

Lekovic ve ark.'ı SCD ≥ 6 mm olan 2 ve 3 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına MMT ile MMT ve SKKG kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sistemik olarak sağlıklı 21 kronik periodontitisli hasta üzerinde split-mouth olarak düzenlenen çalışmada, 2 duvarlı 15 ve 3 duvarlı 6 defekte tek başına MMT uygulanırken, 2 duvarlı 14 ve 3 duvarlı 7 defekte MMT ile kombine SKKG uygulanmıştır. Altı ay sonra alınan klinik ölçümlerde kombine tedavi grubunda SCD azalması ve ataşman kazancı sırasıyla 3.43 mm ve 3.13 mm bulunurken, bu değer tek başına MMT uygulanan grupta 1.91 mm ve 1.72 mm olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar, SKKG'nin MMT ile beraber kullanımının daha fazla SCD azalması, ataşman ve kemik kazancı sağladığını bildirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar bize MMT'nin bir greft materyali ile kombine edilmesinin rejeneratif kabiliyetini arttırdığını göstermektedir (Lekovic ve ark. 2000).

Velasquez-Plata ve ark.'ı SCD ≥ 5 mm den büyük 2-3 veya 3 duvarlı en az iki kemik içi defekte sahip 16 yetişkin hastada yaptıkları split-mouth çalışmada defektlerin bir kısmına yalnızca MMT, diğer kısmına ise MMT ile SKKG uygulamışlardır. Operasyon bölgelerine 6-8 ay sonrasında re-entry işlemi yapılmıştır. MMT grubunda ortalama 3.1 mm kemik dolumu görülürken, MMT ile SKKG grubunda bu miktar 4.0 mm olarak bulunmuştur. DÇ ilk grupta ortalama 0.8 mm iken diğer grupta 0.3 mm dir. İncelen parametreler açısından her iki grupta da klinik olarak anlamlı bir iyileşme olduğu belirtilmiş, her iki grup kıyaslandığında DÇ miktarı ve re-entry esnasında ölçülen kemik dolumu açısından MMT ile SKKG uygulanan grubun daha iyi sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. MMT uygulanan grupta

görülen DÇ miktarındaki artışın MMT'in akıcı yapısından dolayı gerekli boşluğu sağlayamaması nedeniyle olabileceği, kemik dolumu ölçümlerinde ise, re-entry sırasında hala ortamda gözlenebilen katı greft partiküllerinin sondanın penetrasyonuna engel olabileceği belirtilmiştir (Velasquez-Plata ve ark. 2002).

Diğer bir çalışmada Zucchelli ve ark.'ı ataşman kaybı >6 mm ve radyografide >3 mm kemik içi komponenti bulunan 60 açılal kemik içi defekti çalışmalarına dahil etmişlerdir. Test grubunu oluşturan 30 defekt bölgesinde, papil koruyuculu ensizyonu takiben, defektler içerisine MMT ile SKKG uygulanırken, kontrol grubunda aynı ensizyonu takiben yalnızca MMT uygulanmıştır. Hastalara düzenli olarak enfeksiyon kontrol programı uygulanarak, klinik ve radyografik yeniden değerlendirme 1. yıl sonunda yapılmıştır. Değerlendirmelere bakıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir klinik iyileşme görülmüştür. Test grubunda KAK ortalama 5.8 mm, kemik kazancı 5.3 mm olup dişeti çekilme miktarı ortalama 0.4 mm olarak belirlenmiştir. Bu değerler sadece MMT uygulanan grupta sırasıyla 4.9 mm, 4.3 mm ve 0.9 mm dir. Bulgulardan da anlaşılacağı üzere, MMT ile SKKG uygulanan gruptaki iyileşmenin daha anlamlı olduğu ve periodontal kemik içi defektlerde MMT'nin başka bir greft materyaliyle kombinasyonunun klinik iyileşmeyi arttırdığı belirtilmiştir (Zucchelli ve ark. 2002).

Scheyer ve ark.'ı 17 hastada yaptıkları kontrollü, kör, split-mouth çalışmada, 2-3 ve 3 duvarlı, SCD \geq 5 mm ve kemik içi derinliği \geq 3mm olan defektlerin bir kısmına MMT ile SKKG uygularken diğer kısmına sadece SKKG uygulamışlardır. 6. ay sonunda defektin en derin noktasından yapılan ölçümlerde SCD'deki azalma miktarı MMT ile SKKG kombinasyonu ve sadece SKKG için sırasıyla ortalama 4.2 mm ve 3.9 mm olarak bildirilmiştir. KAK ise ortalama 3.8 mm ve 3.7 mm olup defektlere re-entry uygulandığında kemik dolumunun ilk grupta 3.2 mm diğer grupta 3.0 mm ve kazancın %63.3 ve %67 olduğu belirlenmiştir. Çalışmayı detaylı incelediğimizde sadece SKKG kullanılan grubun kombine gruba göre daha az kemik dolumu sağlamasına rağmen % dolumunda kombine gruptan daha fazla dolum sağladığı görülmektedir. Bu sadece SKKG kullanılan grubun başlangıç ortalama defekt derinliğinin 4.4 mm, kombine grubun ortalama başlangıç defekt derinliğinin ise 5.0 mm olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısı ile sadece SKKG kullanan grup

daha az kemik dolumu sağlamasına rağmen kombine gruptan daha sığ defektlere sahip olduğu için % dolumunda avantajlı olmaktadır. Araştırmacılar her iki tedavi seçeneğinin de kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde klinik olarak etkili olduğu ve seçeneklerin istatistiksel olarak birbirine üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir (Scheyer ve ark. 2002).

Sculean ve ark.'ı 24 kronik periodontitisli hastada yaptıkları kontrollü, paralel çalışmada, SCD ≥ 6 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan 1, 2 ve 3 duvarlı defektlerin tedavisinde tek başına SKKG ile MMT ve SKKG kombinasyonunun klinik ve radyografik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bir yıl sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede; MMT ve SKKG kombinasyonunda SCD azalması ve KAK sırasıyla 5.7 mm ve 4.7 mm ölçülürken, sadece SKKG kullanılan diğer grupta sırasıyla 6.5 mm ve 4.9 mm olarak elde edilmiştir. Araştırmanın sonucunda her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptanmış olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Bu sonuçların histolojik çalışmalarla da desteklenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu amaçla Sculean ve ark. aynı materyalleri kemik içi defektlerin tedavisinde kullanarak histolojik potansiyellerini araştırmışlardır. 3 hastada 3 ayrı defekt üzerinde yapılan çalışmada defektlerden ikisine MMT ile SKKG kombinasyonu diğerine ise sadece SKKG uygulamışlardır. Defektlerin tamamı 1 ve 2 duvarlıdır. MMT ile SKKG kombinasyonu grubundaki 2 defektin SCD değerleri 14 ve 10 mm, ataşman seviyeleri de 14 ve 11 mm ölçülmüştür. Sadece SKKG uygulanan defektin SCD ve ataşman seviyesi ise 13 mm olarak verilmiştir. 6 ay sonra yapılan klinik ölçümlerde kombine gruptaki defektlerde sırasıyla 7 ve 6 mm SCD azalması, her iki defektte de 4 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Sadece SKKG uygulanan defektte ise 10 mm SCD azalması ve 4 mm ataşman kazancı olduğunu bildirmişlerdir.

Histolojik inceleme sonucunda her iki grupta da yeni sement, yeni bağ dokusu ataşmanı ve yeni kemik elde edildiği görülmüştür. Ancak araştırmacılar daha geniş histolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (Sculean ve ark. 2002b).

SKKG'nin yavaş rezorbe olması ve materyalin defekt içinde ne kadar süre kaldığının bilinmemesi nedeniyle kısa sürede rezorbe olabilen β trikalsiyum fosfat

ile MMT nin kombine edilmesi fikri ortaya çıkmıştır. Döri ve ark.'ı 24 şiddetli periodontitise sahip hastada $SCD \geq 6$ mm ve radyografik kemik içi defekt derinliği ≥ 4 mm olan kemik içi defektlerin tedavisinde MMT ve SKKG kombinasyonu ile MMT ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Bir yıl sonunda yapılan klinik değerlendirmelerde, MMT ve SKKG grubu ile MMT ve β trikalsiyum fosfat gruplarında sırasıyla 4.8 mm ve 4.6 mm SCD azalması, 4.3 mm ve 4.1 mm ataşman kazancı tespit edilmiştir. Farklar başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar, histolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (Döri ve ark. 2005).

Benzer bir çalışmada Bokan ve ark.'ı 56 derin kemik içi defekte sahip hastada $SCD \geq 7$ mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan bölgelerde MMT ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonu, tek başına MMT ve Modifiye Widman flep tekniklerini uygulamışlardır. Kombine grubun başlangıç SCD değeri 8.6 mm, KAS 9.8 mm ve dişeti seviyesi 1.3 mm olarak verilmiştir. Aynı verilerde 1 yıl sonra sırasıyla 4.1 mm SCD'de azalma, 4.0 mm ataşman kazancı ve 0.7 mm DÇ bildirmişlerdir. MMT grubunda başlangıç değerleri sırasıyla 8.6 mm SCD, 10.3 mm ataşman seviyesi ve 2.4 mm DÇ ölçülmüştür. Bu veriler 1 yıl sonra incelendiğinde 3.9 mm SCD'de azalma, 3.7 mm ataşman kazancı ve 0.7 mm DÇ olduğu görülmüştür. Modifiye Widman flep grubunda ise başlangıç SCD değeri 9.8 mm, KAS 10.2 mm, dişeti seviyesi 1.1 mm iken bu verilerde 1 yıl sonunda SCD'de 3.8 mm azalma, KAS'de 2.1 mm kazanç, DÇ'de ise 1.5 mm'lik bir artış tespit edilmiştir. Grupların her biri başlangıca göre anlamlı gelişme gösterirken kombine grubun ve MMT grubunun Modifiye Widman flep uygulanan gruba göre daha başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Diğer yandan ölçülen parametreler açısından kombine gruba MMT grubu arasında farklılık gözlenmemiş olup benzer sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen bulgular MMT ve β trikalsiyum fosfat kombinasyonu uygulaması ile ilgili net bir sonuca varılamayacağını ve konunun araştırmaya açık olduğunu göstermektedir (Bokan ve ark. 2006).

Döri ve ark.'ı MMT+doğal kemik minerali ve MMT+ TZP+ doğal kemik minerali kombinasyonları ile tedavi ettikleri kemik içi defekt tedavilerini klinik

olarak karşılaştırmışlar. TZP'nin klinik sonuçlara ek bir fayda sağlayıp sağlamadığı incelenmiştir. 1 yıllık rejeneatif tedavi sonuçlarında her iki grupta da önemli derecede cep derinliğinde azalma ve KAK görülmüş fakat MMT+ doğal kemik minerali kombinasyonuna TZP eklenmesinin klinik olarak ek bir fayda sağlanmadığı görülmüştür (Dori ve ark. 2008).

Jepsen S ve ark.'ın yaptıkları çalışmada minimal invaziv cerrahi uygulayarak MMT ve MMT+sentetik kemik grefti ile tedavi ettikleri hastaların klinik sonuçlarını incelenmiştir. Her iki tedavi modelinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Jepsen ve ark. 2008).

Yılmaz S ve ark.'ı MMT ve MMT+OKG ile tedavi ettikleri kemik içi defektlerin klinik sonuçlarını karşılaştırmışlar. 1 yıllık rejeneratif sonuçlar incelendiğinde MMT+OKG kombinasyonunun sert ve yumuşak doku gelişiminde daha iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (Yılmaz ve ark. 2010).

Tu Y-K ve ark.'ı randomize kontrollü çalışmaların meta analizini yaptıkları çalışmada 3 mm den derin geniş kemik içi defektlerde diğer rejeneratif malzemelerle birlikte MMT kullanımının tedavi sonuçları geliştirip geliştirmediğini incelemişler. MMT'ye ek olarak kullanılan greft materyalleri ve membranların tedavi sonuçlarına çok az ek fayda sağladığını belirtmişlerdir (Tu ve ark. 2010).

Dario De Leonardis ve Michele Paolantonio, 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde yalnızca MMT veya MMT+HA/B-trikalsiyum fosfat kullanmışlar ve tedavi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar tedavisi daha zor olan 1 ve 2 duvarlı kemik içi defektlerde MMT'ye ek olarak kullanılan HA/B- trikalsiyum fosfat kullanımının klinik ve radyografik sonuçları geliştirdiğini belirtmişlerdir (De Leonardis ve Paolantonio 2013).

Ferenc Döri ve ark.'ı 10 yıllık uzun dönem sonuçlarında MMT+doğal kemik minerali ve MMT + trikalsiyum fosfat kombinasyonu ile tedavi edilen kemik içi defektleri klinik olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ve her iki grupta kullanılan

yöntemlerin de uzun dönem stabilizasyonlarını koruyabildiklerini belirtmişlerdir (Dori ve ark. 2013).

1.4 Amaç

Literatür incelediğinde TZF ve MMT kullanımının kemik içi defektlerde cep derinliğinin azalması, ataşman kazancı ve kemik dolumu açısından oldukça başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu görmekteyiz (Jepsen ve ark. 2008, Tu ve ark. 2010, Yılmaz ve ark. 2010, Sharma ve Pradeep 2011b, Thorat ve ark. 2011, Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012a, Pradeep ve ark. 2012b, Rosamma Joseph ve ark. 2012, De Leonardis ve Paolantonio 2013, Dori ve ark. 2013, Goyal 2014).

Ancak MMT'lerin osteokondüktif özelliğinin olmaması periodontal rejenerasyon için istenilen alanın ve pıhtının stabilizasyonun sağlanamamasına neden olmaktadır (Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002).

Yapılan çalışmalarda TZF ile elde edilen fibrinin normal kan pıhtısından ya da TZP'dekinden çok daha kalın ve yoğun görünümde paralel şeritler halinde organize olduğu görülmektedir. Bu yoğun fibrin ağının TZF'nin rezorpsiyon süresi ve iyileşme özelliklerine olumlu yönde etkide bulunabileceği ve MMT'ler ile sinerjistik etki oluşturacağı düşünülmektedir.

Literatürde MMT ile TZF kombinasyonunun kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada TZF'nin MMT'nin rejeneratif potansiyelini artırıp artırmayacağı incelenecektir.

2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hasta ve Bölge Seçimi

Araştırmada yer alan hastalar, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucunda kronik periodontitis teşhisi konan, ve çalışma protokolünü kabul eden hastalar arasından seçilmiştir.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir:

1. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Daha önce herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve son 6 ayda periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Uygulanan birinci faz periodontal tedavi sonrası istenen ağız hijyeni şartlarını sağlayabiliyor olmaları
4. Çalışma sonuçlarını, yara iyileşmesini ve pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmamaları
5. Sigara veya alkol kullanmıyor olmaları

Çalışmaya dâhil edilen dişlerin sahip olmaları istenen kriterler ise şöyledir:

1. Araştırma bölgesindeki dişlerde herhangi bir protetik restorasyon, endodontik tedavi ve mobilite bulunmaması.
2. Araştırma bölgesinde radyografik olarak tespit edilen vertikal kemik kayıplarının bulunması,

3. Araştırma bölgesinde başlangıç periodontal tedaviyi takiben ≥ 5 mm SCD bulunması,

Çalışmanın standart hatasını azaltmak amacı ile bilateral benzer defektli olguların çalışmaya dâhil edilmesi amaçlandı.

Bu kriterler doğrultusunda yaşları 24 ila 59 arasında değişen (38.53 ± 9.240) 14'ü bayan 14'ü erkek toplam 28 hastadaki 56 kemik içi defekt araştırmaya dahil edildi. Tüm bireylere çalışma öncesinde hastalıklarının durumu, çalışmanın önemi ve tedavi yöntemi ile yapılacak uygulama hakkında bilgi verilerek hastaların onayı alındı.

Ayrıca çalışma protokolü oluşturulduktan sonra 28.01.2014 tarihli, 03/05 karar no'lu Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile araştırmaya başlandı.

2.2 Başlangıç Periodontal Tedavi

Tüm hastalara Faz 1 periodontal tedavi dahilinde haftada bir olmak üzere en az 4 seans ultrasonik ve el aletleriyle supra ve subgingival plak ve diştaşı temizliği ile lokal anestezi altında kök yüzeyi düzleştirmesi yapıldı. Ayrıca mikromotor kullanılarak dişlere pomza yardımıyla polisaj uygulandı. Her seans hastaların ağız bakımları kontrol edilerek ağız bakımı etkinlikleri değerlendirilip gerekli uyarılarda bulunuldu.

Başlangıç tedavisi kapsamında oklüzal travmaya sebebiyet verebilecek erken temas noktaları ortadan kaldırıldı ve konservatif tedavi gereksinimleri saptanıp ilgili bölümlerde tedavileri gerçekeştirildi. Başlangıç tedavisinin bitiminden yaklaşık 4 hafta sonra klinik ölçümlerle yeniden değerlendirmeler yapılarak bireylerin çalışmaya uygunluğu saptandı.

2.3 Hasta Grubu ve Araştırma Planı

Araştırma planına göre başlangıç tedavilerinden sonra klinik kriterlere uygunlukları değerlendirilen hastalarla cerrahi tedaviye geçildi. Hastaların operasyondan önce radyografileri, ağız içi fotoğrafları alındı ve klinik ölçümleri yapıldı. Alınan radyografilerde bilateral kemik içi defekti bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmamız 2 grupta planlandı. Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın bir enesi MMT ile diğer çenesi ise MMT+TZF ile aynı seansta tedavi edildi. Araştırmanın uygulama planı Şekil 2-1'de görülmektedir. Bu plana göre başlangıç periodontal tedaviyi takip eden 4. haftada yeniden değerlendirme yapılıp ve araştırmanın kriterlerine uygunluk gösteren hastalara akrilik oklüzal stentler hazırlandı (Şekil 2-2).

| | |
|------------------|---|
| -4. hafta | Başlangıç tedavisi Klinik kriterlere uygunluğun değerlendirilmesi Stentlerin hazırlanması Standart radyograflerin alınması |
| 0. hafta | Klinik indeks ve ölçüm kayıtlarının alınması Cerrahi işlem Operasyon bölgesinden fotoğraf çekimi Açık kemik içi ölçümlerin yapılması |
| 2. hafta | Dikişlerin alınması Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 1. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 2. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 3. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 4. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 5. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması |
| 6. ay | Profesyonel temizlik ve polisaj uygulaması Standart radyograflerin alınması Klinik indeks ve ölçüm kayıtlarının alınması |

Şekil 2-1 Araştırma Akış Şeması



Şekil 2-2 Hastaya Özel Hazırlanan Akrilik Oklüzal Stentler

2.4 Araştırmada Kullanılan İndeks Ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilememesi için, ölçümler belirli bir sıra ile yapıldı ve bu sıraya göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon sırasında ve 6 ay sonra kaydedildi.

Operasyon öncesi standart periapikal radyografiler, klinik indeks ve ölçüm kayıtları alındı. Operasyon sırasında kemik içi defekt ölçümleri ile beraber ağız içi fotoğraflar alındı. Operasyon sonrası 2. haftada, hastalar dikişlerin alınması ve profesyonel temizlik-cila (polisaj) işlemleri uygulaması için çağrıldı.

6 aylık takip süresince belirli aralıklarla profesyonel temizlik ve cila işlemleri yapıldı, 6. ayda standart radyografiler, ağız içi fotoğraflar ve klinik ölçümler tekrarlandı.

2.4.1 Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için, ölçümler belirli bir düzen içinde yapıldı ve bu düzene göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına, operasyondan hemen önce, operasyon

sırasında ve operasyondan 6 ay sonra kaydedildi. Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda kullanıldı.

Periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirgenmesi amacıyla sabit rehber noktası oluşturmak amacıyla hastalardan alınan ölçülerden elde edilen modeller üzerinde akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Oklüzal stentlerin tedavi edilecek dişi ve bu dişe komşu olan mezial ve distaldeki en az bir dişi kapsamasına dikkat edildi. Oklüzal stentlerin yüzeyinde periodontal sondanın oturacağı oluklar açılıp ve ölçümlerin her seferinde aynı noktalardan ve aynı eğimle yapılması sağlandı. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler şu şekilde özetlenebilir:

2.4.1.1 Plak İndeksi

Plak indeksi (Pİ), ilgili dişteki plak miktarını değerlendiren indekstir. 0–3 skorlarıyla değerlendirilir (Silness ve Loe 1964).

0-Diş yüzeyinin dişeti kenarı bölgesinde hiç plak yok.

1-Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sond yardımıyla gözlenebilen plak varlığı

2-Dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde ve dişeti cebi içerisinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı, interdental bölge tam olarak dolmamıştır.

3-Dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde ve dişeti cebi içerisinde yoğun yumuşak eklenti varlığı, interdental bölge tümüyle dolmuştur.

Dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile değerlendirildi. Dişin mezial, distal, bukkal orta nokta ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzünde 0-3 arasında indeks değerleri verildi.

2.4.1.2 Gingival İndeks

Gingival indeks (Gİ), ilgili dişteki dişeti iltihabının durumu değerlendiren indekstir. 0-3 skorlarıyla değerlendirilir (Loe ve Silness 1963).

0-Sağlıklı dişeti

1-Hafif iltihap, renk değişikliği ve ödem varlığı, ancak sondlamada kanama yok.

2-Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığı.

3-Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığı.

Dişetlerinin klinik durumu, her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal papil bölgesi olmak üzere toplam 4 noktadan tespit edildi. Sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre 0-3 arasında indeks değerleri verildi.

2.4.1.3 Sondalama Cep Derinliği

Periodontal cebin tabanından dişeti kenarına kadar olan mesafedir. Periodontal sond ile ölçülerek kaydedilir. Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi. Cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülmüştür. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

2.4.1.4 Klinik Ataşman Seviyesi

Periodontal cebin tabanından mine sement sınırına kadar olan mesafedir. Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda cep

içerisine yerleştirildi. Cep tabanı ile mine sement birleşimi mesafe ölçüldü. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

2.4.1.5 Dişeti Çekilmesi

Mine sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafedir. Akrilik oklüzal stentler ve üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde, periodontal sonda ile mine sement birleşimi-serbest dişeti kenarı arası mesafe ölçüldü. Her dişin hem bukkal hem de oral tarafından mezial ve distal köşe açıları ve orta nokta olmak üzere toplam 6 noktadan ölçüm yapıldı.

2.5 Operasyon Esnasında Alınan Ölçümler

Operasyon sırasında, mukoperiostal fleplerin kaldırılmasını ve granülasyon dokularının temizlenmesini takiben defekt derinliği, kemik içi defekt genişliği aşağıda ifade edildiği şekilde hesaplandı.

1. MSS- defekt tabanı arası mesafe (X)
2. MSS- bukkal kemik kreti arası mesafe (Y)
3. $X-Y=Z$ (cerrahi defekt derinliği)

Kemik içi defekt derinliğinin hesaplanmasını takiben kemik içi defekt duvar sayısı ve defekt derinliği kayıt formuna aktarıldı.

Defekt derinliği: Mine sement sınırı defekt tabanı arası mesafeden mine sement sınırı bukkal kemik kreti arası mesafe farkı hesaplandı.

Defekt genişliği: Mine sement sınırı hizasından defektin horizontal genişliği hesaplandı.

Duvar sayısı: Kalan kemik duvar sayısı bir, iki, üç duvarlı veya kombine kemik defektleri olarak sınıflandırılır. Defekti çevreleyen duvar sayısına göre sınıflandırıldı.

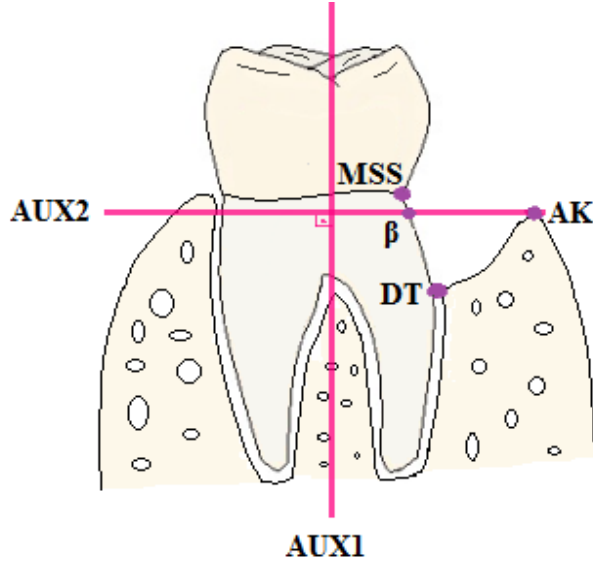
2.6 Radyografik Değerlendirme Parametreleri

Tüm radyografik ölçümler *Cliniview Software radyografi programı kullanılarak yapıldı. Çalışma kapsamına alınan hastalardan cerrahi işlem öncesi ve cerrahi işlemden 6 ay sonra aynı açıyla ağız içi standart radyografileri çekildi.

2.6.1 Anatomik Sınırlar

Mine sement sınırı (MSS), Defekt tabanı (DT), periodontal ligament aralığının devamlılık gösterdiği bölgenin en koronal noktası olarak tespit edildi. Periodontal ligament aralığının seçilemediği durumlarda, DT; alveol kretinin kök yüzeyi ile temas sağladığı nokta sınır olarak belirlendi. Defekte her iki yapı da seçilebiliyorsa, periodontal ligamentin belirttiği nokta DT, alveol kreti gölgesinin kök yüzeyi ile kesiştiği nokta da alveol kreti (AK) olarak belirlendi. Birden fazla kemik konturu seçilebiliyorsa kök ile kesişen en apikal sınır DT, en koronali ise AK olarak alındı. Kemik içi defekt bölgesinde klinik ölçüm noktaları ve anatomik sınırlar Şekil 2-3'de şematik olarak görülmektedir (Eickholz ve ark. 2004).

Defekt derinliği hesaplanırken dişin uzun eksenine paralel yardımcı bir çizgi (AUX1) çizilerek ölçüldü. Alveol kreti noktasından başlayarak birinci yardımcı çizgiye dik olacak şekilde ikinci bir yardımcı çizgi (AUX2) çizildi.



Şekil 2-3 Kemik İçi Defekt Bölgesinde Klinik Ölçüm Noktaları ve Anatomik Sınırlar

(MSS: mine sement sınırı, AK: alveol kreti, DT: Defekt tabanı, β: AUX2-kök birleşimi)

2.6.2 Total defekt derinliği

Mine sement sınırı defekt tabanı arası mesafe ölçülerek hesaplandı (**MSS-DT**). (Şekil 2-4a)

2.6.3 Kemik İçi Defekt Derinliği

Mine sement sınırı defekt tabanı arası mesafe ile mine sement sınırı alveol kreti arası mesafe farkı alınarak hesaplandı (**INFRA**). (Şekil 2-4b)

2.6.4 Defekt Genişliği

Alveol kreti noktası ile AUX2 nin kök ile kesiştiği noktalar arası mesafe ölçülerek hesaplandı. (Şekil 2-4c)

2.6.5 Defekt Açısı

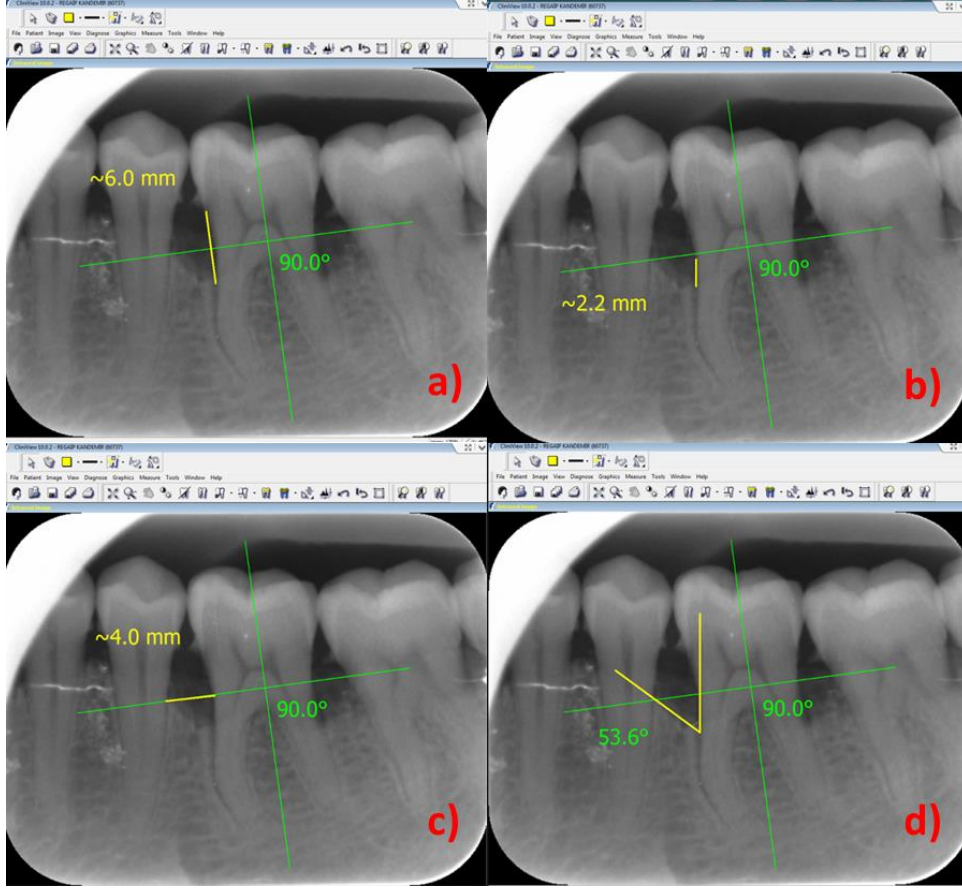
Mine sement sınırı ile defekt tabanını birleştiren doğru ile defekt tabanı ve defektin lateral marjini birleştiren çizgi arasındaki açı ölçülerek hesaplandı. (Şekil 2-4d)

2.6.6 Çizgisel kemik artışı

Çizgisel kemik artışı (ÇKA) 6.aydaki MSS-DT arası mesafe ile başlangıçtaki MSS-DT arası mesafe farkı ölçülerek hesaplandı (Jayakumar ve ark. 2011).

2.6.7 Defekt Dolum Yüzdesi

Defekt dolum yüzdesi (DDY), ÇKA, defekt derinliğine bölünerek hesaplandı (Jayakumar ve ark. 2011).

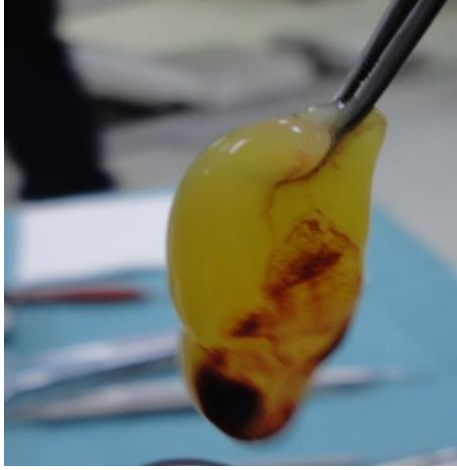


Şekil 2-4 Radyografik Değerlendirme Parametreleri

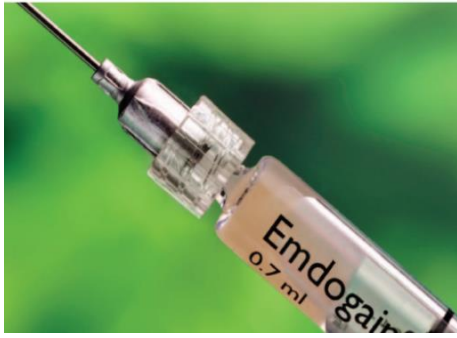
a: MSS-DT, b: INFRA, c: Defekt Genişliği, d: Defekt Açısı

2.7 Test materyalleri

Çalışmada kullanılan biyomateryallerden biri hastanın kendi kanından elde edilen TZF (Şekil 3.2), diğeri ise embriyonik domuz minesinden elde edilen MMT jeldir (Emdogain®Gel Straumann, Basel, İsviçre.) (Şekil 3.3) Çalışma kapsamına alınan bölgelerde, uygulama yapılacak kök yüzeyine smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla üreticinin önerdiği %24 lük EDTA içeren jel (Prefgel™8) (Şekil 3.4) uygulanmaktadır. Biyomateryalin 4-8°C de saklanması gereklidir. Normal oda sıcaklığında kalma süresi en fazla 72 saattir. TZF'nin ise operasyondan hemen önce hastadan alınıp operasyon esnasında kullanılması gereklidir.



Şekil 2-5 Trombositten Zengin Fibrin



Şekil 2-6 Mine Matriks Türevi

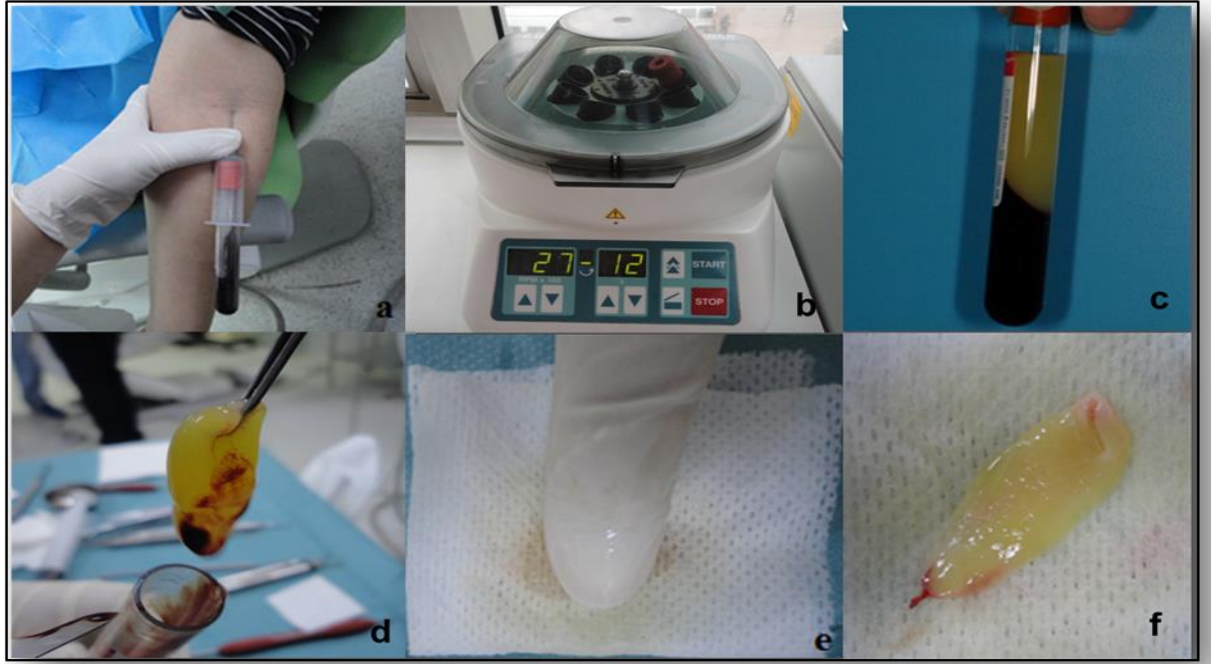


Şekil 2-7 Prefgel™8 (EDTA)™

2.8 TZF'nin Hazırlanması

Hastalardan 9 ml kan içerisinde antikoagulan madde bulunmayan 10 ml lik cam tüpe alındı. Alınan kan 2700 rpm de 12 dk santrifüj edildi.

Santrifüj sonrası, tüpün orta kısmında fibrin pıhtı elde edildi. Presel yardımıyla fibrin pıhtı tüpten çıkarılıp, steril gaz tampona transfer edilip ve fibrinin alt kısmına tutunan kırmızı kan hücreleri bistüri veya makas yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen TZF'nin serumu gaz tampona emdirilerek direnci yüksek membran formu haline getirildi. Membran, kullanılacağı alana göre makasla kesilerek istenildiği gibi şekillendirilerek uygulandı (Şekil 2-8).



Şekil 2-8 TZF'nin Hazırlanması

2.9 Operasyon Yöntemi

Çalışma kapsamındaki her araştırma bölgesine vestibül ve palatinalde lokal infiltratif anestezi uygulandı. Vestibül ve palatinalde vertikal kemik içi defekte sahip bölgenin distalinden başlayarak defektin diğer tarafında sonlanan, mümkün olduğunca en az dişeti kaybı prensibiyle serbest dişeti kenarını takip eden sulküler ensizyonlar yapıldı. Ensizyonlar, distalde ve mezialde birer diş uzatılarak çalışma ve görüş kolaylığı sağlandı. Dikey ve rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzündeki cep epiteli artıkları ve

kemiğe yapışık granülasyon dokuları temizlenmiş, kök yüzeyi el aletleri kullanılarak düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla yıkandı. Dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra, uygulama yapılacak kök yüzeyine smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla 2 dakika süre ile %24 lük EDTA (pH 6.7) içeren Prefgel uygulandı ve operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Kemik içi defekt iyice kurutularak kontrol grubuna yalnızca MMT Jel kök yüzeyine daha sonra da tüm defekt içerisine herhangi bir kontaminasyon olmadan uygulandı. Bu işlemlerin sonunda flep 4-0 ipek dikiş ile primer olarak kapatıldı (Şekil 2-9).

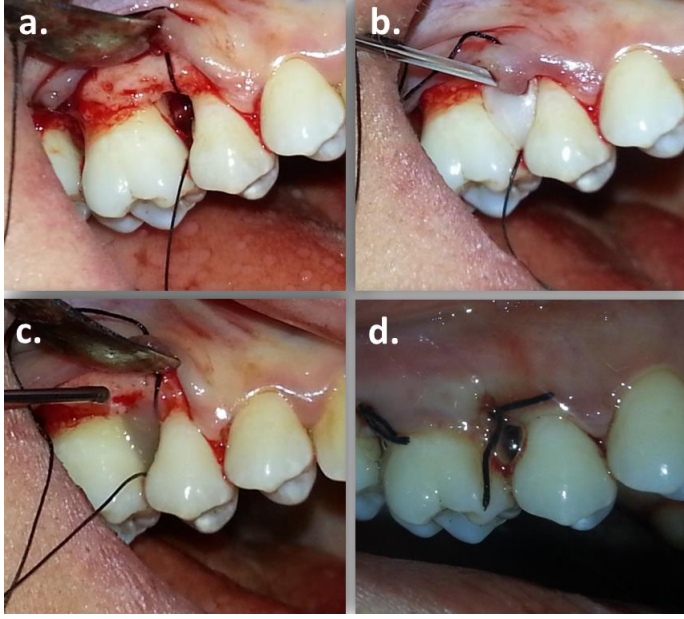
TZF ve MMT'nin kombine kullanıldığı test grubunda ise kontrol grubundaki gibi MMT uygulandıktan sonra üzerine operasyon öncesinde hazırlanan membran şeklindeki TZF uygulanıp, son olarak flep 4-0 ipek dikiş ile primer olarak kapatıldı (Şekil 2-10).

2.10 Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü ve Bakım

Amoksisilin+Klavulanat⁸ günde iki kere 625 mg olmak üzere bir hafta süreyle, %0.2'lik klorheksidin diglukonat içeren ağız gargarası günde 2 kez olmak üzere 3 hafta süre ile enfeksiyon kontrolünü sağlamak için hastalara verildi. Operasyon uygulanmayan bölgelerde ağız hijyen işlemlerine devam etmeleri fakat operasyon bölgelerinde bir ay süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları sadece dişlerin yüzeylerini hafifçe fırçalamaları söylendi. Operasyondan iki hafta sonra hastalar kontrole çağırıldı. Hastaların dikişleri alındı ve serbest dişeti kenarından uzak durularak ultrasonik aletlerle profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Operasyondan sonra 3. aya kadar 2 haftada bir, 6. aya kadar ise ayda bir olmak üzere profesyonel diş yüzeyi temizliği ve cila işlemleri uygulandı. 6 aylık takip süresi boyunca hastalara sondalama işlemi ve/veya subgingival temizlik yapılmadı.

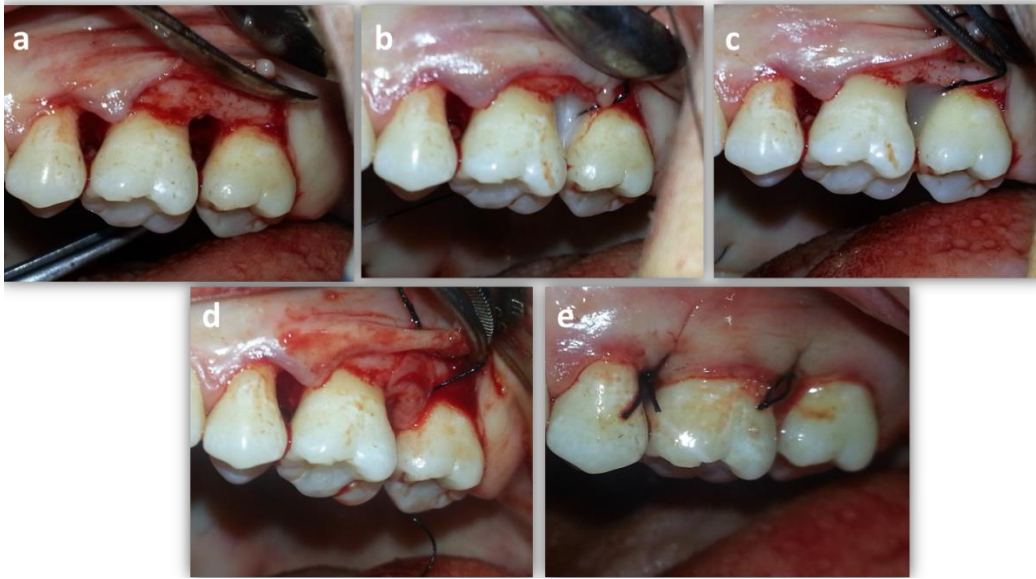
2.11 İstatistiksel Değerlendirmeler

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden ortalama \pm standart sapma ve ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilip ve ölçülen değerlerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenden grupların kendi içerisindeki (zaman içerisindeki) karşılaştırılmasında, bağımlı grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında ve delta (değişim değerlerinin) gruplar arasında karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş örneklem testi uygulandı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edilip ve istatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanıldı.



Şekil 2-9 Kontrol Grubuna Ait Klinik Görüntüler

a: Flep kaldırılması, b:EDTA uygulaması, c: MMT uygulaması, d: Flep kapatılması



Şekil 2-10 Test Grubuna Ait Klinik Görüntüler

a : Flep kaldırılması, b : EDTA uygulaması, c: MMT uygulaması, d: TZF membran uygulaması, e: Flep kapatılması

3 BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması 38.53 ± 9.24 olan 14 kadın ve 14 erkek toplam 28 hastadaki 56 kemik içi defekt bölgesi dahil edildi. Araştırmamızda, 3+2 duvarlı 6, 3 duvarlı 13, 2+1 duvarlı 3, 2 duvarlı 32 ve 1 duvarlı 2 defekt değerlendirildi (Çizelge 3-1). Bu defektlerin diş tipine göre dağılımına bakıldığında, 9 kesici/kanin, 10 küçük azı ve 37 büyük azı dişin etkilendiği gözlemlendi (Çizelge 3-1).

Çizelge 3.1 Kemik içi Defektlerin Morfolojilerine ve Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı.

| Defekt kategorisi | MMT+TZF | MMT | Toplam |
|--------------------|---------|-----|-----------|
| 1 duvarlı | 1 | 1 | 2 |
| 2 duvarlı | 17 | 15 | 32 |
| 3 duvarlı | 6 | 7 | 13 |
| Kombine 1-/2-duvar | 1 | 2 | 3 |
| Kombine 2-/3-duvar | 3 | 3 | 6 |
| | | | 56 defekt |
| Kesici | 5 | 4 | 9 |
| Küçükazı | 6 | 4 | 10 |
| Büyükazı | 17 | 20 | 37 |
| | | | 56 diş |

Bu hastalarda, EMD uygulanan kontrol grubunda, ortalama cerrahi defekt derinliği 3.39 ± 1.95 mm, cerrahi defekt genişliği 3.32 ± 1.09 olan 28 kemik içi defekt değerlendirilirken; TZF ile birlikte EMD uygulanan kontrol grubunda, ortalama cerrahi defekt derinliği 3.32 ± 1.56 mm, cerrahi defekt genişliği 3.39 ± 1.03 mm olan 28 kemik içi defekt değerlendirildi (Çizelge 3-2)

Çizelge 3.2 Cerrahi Defekt Ölçümleri (Ort±ss)

| | MMT+TZF | MMT | p değeri |
|---------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Cerrahi defekt derinliği | 3.32±1.56 | 3.39±1.95 | 0.921 |
| Cerrahi defekt genişliği | 3.39±1.03 | 3.32±1.09 | 0.738 |

Klinik Bulgular

Operasyon sonrası iyileşme süresi boyunca hiçbir hastada pü veya abse oluşumu şeklinde herhangi bir enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Materyale karşı olumsuz bir reaksiyon gözlenmedi. Hastalarda sistemik antibiyotik kullanımına bağlı yan etki gelişimi saptanmadı. Lokal antibakteriyel ağız gargarası klorheksidine bağlı olarak dişlerde ve dilde renklenmelerin geliştiği gözlemlendi.

Plak İndeksi

Pİ değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağızdan elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.01$). Pİ' ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplararası karşılaştırmaları Çizelge 3-3'de görülmektedir.

Çizelge 3.3 Tedavi Öncesi ve Sonrası Plak İndeksi (Ort±ss)

| Plak indeksi | | | | |
|---------------------|------------------|-------------|--------------------|-----------------|
| | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
| MMT+TZF | 1.40±0.75 | 0,41±0.48* | 1.02±0.80 | 0.000* |
| MMT | 1.58±0,79 | 0,47±0,48* | 1.14±0.72 | 0.000* |
| p değeri | 0.20 | 0.19 | 0.46 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Gingival indeks

Gİ değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağızdan elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.01$). Gİ' ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplararası karşılaştırmaları Çizelge 3-4'de görülmektedir.

Çizelge 3.4 Tedavi Öncesi ve Sonrası Gingival İndeks (Ort±ss)

| Gingival indeks | | | | |
|------------------------|------------------|-------------|--------------------|-----------------|
| | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
| MMT+TZF | 1.85±0.46 | 0.26±0.53* | 1.63±0.62 | 0.000* |
| MMT | 1.86±0.34 | 0.33±0.46* | 1.55±0.48 | 0.000* |
| p değeri | 0.89 | 0.57 | 0.53 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Sondalama Cep Derinliği

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı SCD azalması bulundu ($p<0.05$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). SCD'ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları izelge 3-5'de görülmektedir.

Çizelge 3.5 Tedavi ncesi ve Sonrası Sondalama Cep Derinliği (Ort±ss)

| Cep derinliği | | | | |
|---------------|-----------|------------|----------------------|----------|
| Cep derinliği | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
| MMT+TZF | 6.60±1.39 | 2.50±0.50* | 4.00±1.44 | 0.000* |
| MMT | 6.64±1.52 | 2.69±0.73* | 3.85±1.28 | 0.000* |
| p değeri | 0.97 | 0.25 | 0.56 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Klinik Ataşman Seviyesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı KAS azalması bulundu ($p<0.05$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). KAS'a ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları izelge 3-6'da görülmektedir.

Çizelge 3.6 Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Ataşman Seviyesi (Ort±ss)

| Ataşman seviyesi | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
|-------------------------|------------------|-------------|--------------------|-----------------|
| MMT+TZF | 8.03±1.52 | 4.61±1.09* | 3.35±1.26 | 0.000* |
| MMT | 8.21± 1.81 | 4.88±1.45* | 3.23±1.27 | 0.000* |
| p değeri | 0.58 | 0.32 | 0.69 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Dişeti Çekilmesi

Tedavi sonrası değerlendirilen tüm yüzeylerde her iki tedavi grubunda da DÇ gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). DÇ' ye ait tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler, standart sapmalar ve farkların grup içi ve gruplararası karşılaştırmaları Çizelge 3-7'de görülmektedir.

Çizelge 3.7 Tedavi Öncesi ve Sonrası Dişeti Çekilmesi (Ort±ss)

| Dişeti çekilmesi | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
|-------------------------|------------------|-------------|--------------------|-----------------|
| MMT+TZF | 1.42±1.16 | 2.11±1.14* | 0.77±0.95 | 0.007* |
| MMT | 1.53±1.34 | 2.23±1.36* | 0.69±1.01 | 0.001* |
| p değeri | 0.48 | 0.45 | 0.58 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Radyografik Bulgular

Cerrahi Öncesi ve Cerrahi Sonrası Radyografik Parametreler

MMT+TZF ve MMT gruplarının cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası radyografik parametrelerinin ortalama değerleri Çizelge 3-8’de izlenmektedir. Grupların cerrahi öncesi defekt derinliği, defekt açısı ve defekt genişliği benzer bulundu ($p>0,05$). Cerrahi öncesi kemik içi defekt bölgelerindeki alveoler kret seviyesi değerlendirildiğinde, iki grup ta benzer bulundu. ($p>0,05$). MMT+TZF ve MMT gruplarının birbirleri ile benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Defekt bölgelerinin cerrahi sonrası total defekt derinliği değişimleri (MSS-DT değişimleri)

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre MSS-DT’deki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında 6. Ayda MSS-DT’deki değişimler istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Çizelge 3-8).

Defekt bölgelerinin cerrahi sonrası alveoler kret seviyesindeki değişimleri (MSS-AK)

Grup içi ve gruplar arasında, başlangıç ve 6. ayda alveoler kret seviyesindeki değişimleri bakımından fark bulunamadı ($p>0,05$) (Çizelge 3-8).

Defekt bölgelerinin cerrahi sonrası kemik içi defekt derinliğindeki değişimler (MSS-BD)-(MSS-AK’) (INFRA)

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre INFRA’daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında, 6. ayda kemik içi defekt derinliğindeki değişimler bakımından fark bulunamadı ($p>0,05$), (Çizelge 3-8).

Çizelge 3.8 Radyografik Parametreler (Ort±ss)

| | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
|---------------|-----------|-----------|-------------|----------|
| MSS-DT | | | | |
| MMT+TZF | 6.38±2.11 | 5.22±2.04 | 1.17±0.86* | 0.000* |
| MMT | 6.36±2.29 | 5.15±1.95 | 1.19±1.25* | 0.000* |
| p değeri | 0.88 | 0.80 | 1.00 | |
| MSS-AK | | | | |
| MMT+TZF | 3.19±1.83 | 3.26±2.19 | 0.05±0.96 | 0.685 |
| MMT | 3.67±2.33 | 3.32±1.87 | -0.31±1.34 | 0,277 |
| p değeri | 0.10 | 0.79 | 0.27 | |
| INFRA | | | | |
| MMT+TZF | 3,08±1.39 | 1,97±0,85 | 1.09±1.30 | 0.001* |
| MMT | 2,70±1,05 | 1.79±1.04 | 0.92±1.00 | 0.000* |
| p değeri | 0,12 | 0,33 | 0,71 | |

* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Kemik içi defektlerin cerrahi sonrası defekt genişliği değişimleri

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre defekt genişliğindeki azalma görülmüştür fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 3-9).

Kemik içi defektlerin cerrahi sonrası açığı değişimleri

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre defekt açısında artış saptanmış ve bu değişim sadece MMT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gruplarda, 6. ayda defekt açısındaki değişimler istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Çizelge 3-9).

Çizelge 3.9 Tedavi Öncesi ve Sonrası Defekt Genişliği ve Defekt Açısı (Ort±ss)

| | Başlangıç | 6.Ay | Değişim (Δ) | p değeri |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Def. gen | | | | |
| MMT+TZF | 2.63±0,56 | 2.38±0.90 | 0.20±0.85 | 0.224 |
| MMT | 2.59± 0.91 | 2.40±0.86 | 0.14±1.05 | 0.733 |
| p değeri | 0.87 | 0.93 | 0.76 | |
| Def. açısı | | | | |
| MMT+TZF | 38,92±15.31 | 45.27±16.22 | -5.70±18.54 | 0,194 |
| MMT | 40.23±13.14 | 50.56±15.11 | -9.32±16.37 | 0,011* |
| p değeri | 0,83 | 0,31 | 0.45 | |

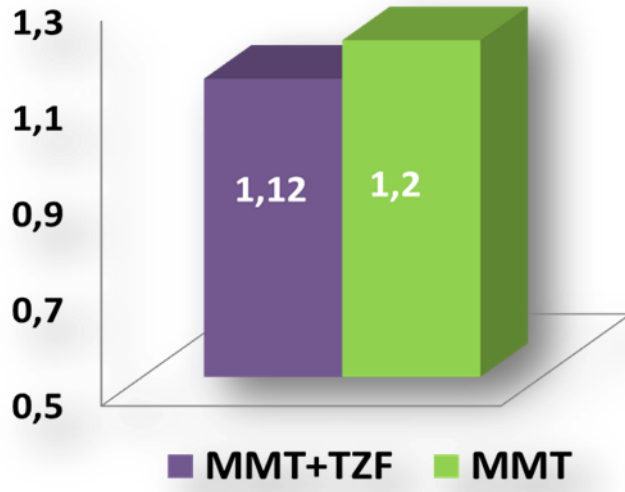
* : Başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Defekt Bölgelerindeki Çizgisel Kemik Artışı ve Defekt dolunYüzdesi (Şekil 3-1 ve Şekil 3-2)

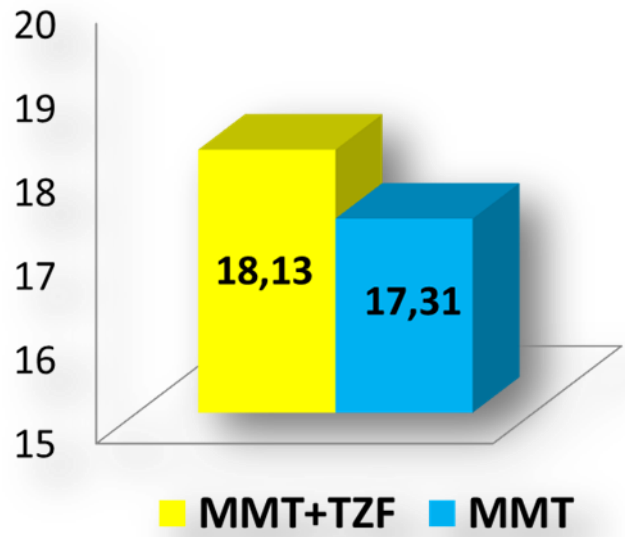
MMT uygulanan kontrol grubunda, ortalama çizgisel kemik artışı (ÇKA) 1.20±1.24 mm, TZF ile birlikte EMD uygulanan test grubunda ise 1.12±0.82 mm artış görülmedi. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

MMT uygulanan kontrol grubunda, ortalama DDY 17.31±16.25 mm, TZF ile birlikte EMD uygulanan test grubunda ise 18.13±12.25 mm kemik dolumu görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Bir hastaya ait başlangıç ve radyografik görüntüler Şekil 3-3 ve Şekil 3-4 gösterilmektedir.



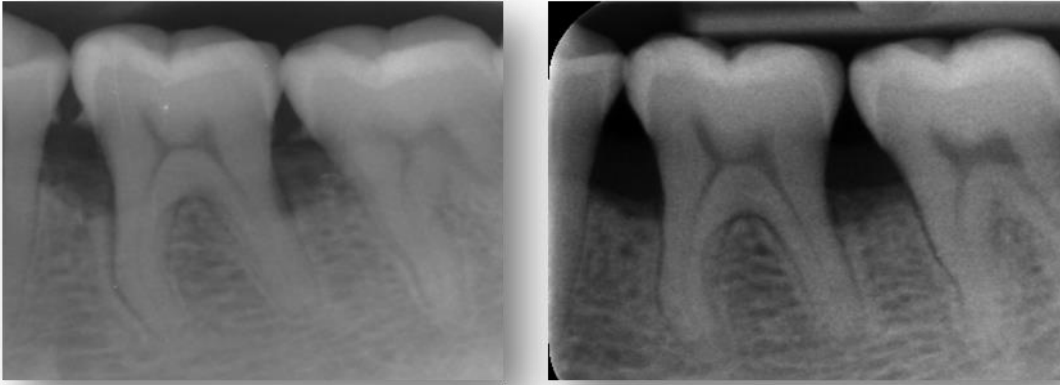
Şekil 3-1 Çizgisel Kemik Artışı



Şekil 3-2 Defekt Dolum Yüzdesi



Şekil 3-3 Test Grubuna Ait Başlangıç ve 6. Ay Görüntüleri



Şekil 3-4 Kontrol Grubuna Ait Başlangıç ve 6. Ay Görüntüleri

Sonuçlar

1-PI ve GI değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında tüm ağızdan elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası fark bulunamadı ($p>0.05$).

2-SCD ve KAS değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası fark bulunamadı ($p>0.05$).

3-DÇ değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulunmadı ($p<0.05$). Gruplar arası fark bulunamadı ($p>0.05$).

4-MSS-DT arası mesafe ve INFRA değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası fark bulunamadı ($p>0.05$).

5-MSS-AK değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arası da fark bulunamadı ($p>0.05$).

6-Defekt genişliği değerleri incelendiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arası da fark bulunamadı ($p>0.05$).

7-Defekt açısı değerlendirildiğinde sadece MMT grubunda da tedavi sonrasında defekt bölgelerinden elde edilen değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p<0.05$). Gruplar arası fark bulunamadı ($p>0.05$).

8-Defekt bölgelerindeki çizgisel kemik artışı ve DDY değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

4 TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kemik içi defektlerin tedavisinde MMT ile elde edilen sonuçlara TZF'nin katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamız tek başına MMT ve MMT+TZF kombinasyonunun klinik ve radyografik olarak karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Hastaya ait lokal (kron köprü protez, dolğulu diş gibi MSS'nin tesbit edilemeyeceği durumlar), davranışsal (sigara...) ve sistemik faktörlerin uygulanan rejeneratif tedavinin sonuçlarını etkileyebileceği bilinmektedir (Cortellini ve ark. 1995). Bu yüzden çalışmamızı etkileyecek bu tür özellikleri olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Periodontal rejeneratif tedavi sonucunda elde edilen sonuçları değerlendirmek için yumuşak ve sert doku ölçümleri kullanılır. Çalışmamızda bu ölçümleri yapabilmek için diğer birçok çalışmada da güvenilirliği ortaya konmuş olan bireye özel akrilik stentler kullanılmıştır (Lekovic ve ark. 2002, Lekovic ve ark. 2003). Bu stentler üzerinde periodontal sonda kalınlığında oluklar açılmış ve her hastadaki her defekte yapılan ölçümlerin aynı noktalardan ve aynı açıyla yapılması sağlanmıştır. Buna rağmen sondalama sırasında uygulanan fazla kuvveti takiben sonda epitelyal ve/veya bağ dokusu ataşmanına girebilir ve bu nedenle yapılan ölçümlerde hata oluşabilir (Hardwick ve ark. 1995). Çalışmada hata oranını minimum seviyede tutabilmek için tüm ölçümler daha önceden kalibre olan aynı klinisyen tarafından yapılmıştır.

Hastalardan kaynaklanan farklılıkları (beslenme, hijyen gibi) engellemek için split mouth çalışma dizaynı kullanılmıştır. Bu dizayndan dolayı tedavi gruplarında yaş ve cinsiyetden dolayı oluşabilecek farklılıkların önüne geçilmiştir.

İyileşme sırasında oluşabilecek olumsuzlukların elimine edilebilmesi ve gruplar arası fark oluşmaması için her iki tedavi grubuna da aynı anda cerrahi işlem uygulanmıştır.

Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda, sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki ortaya konmuştur (Bergstrom 1989, Haffajee ve Socransky 2001). Günümüzde sigaranın konak yanıtına ait pek çok mekanizmayı etkilediği kabul edilmiştir (Kinane ve Chestnutt 2000). Ayrıca sigaranın periodontal tedavilere karşı doku cevabını azalttığı, yara iyileşmesini ve rejeneratif işlemlerden elde edilecek klinik sonuçları negatif etkilediği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Tonetti ve ark. 1995, Rosen ve ark. 1996). Sigaranın olumsuz etkilerinin tedavi sonuçlarını etkileme ihtimalinden dolayı çalışmamıza sigara içmeyen bireyler dahil edilmiştir. Konak cevabını değiştiren sistemik faktörlerin rejeneratif prosedürler sonrası oluşan iyileşmeyi değiştirebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (Wilton ve ark. 1988, Tolo ve Jorkjend 1990, Thorstensson ve Hugoson 1993).

Doku cevabını ve enfeksiyon riskini arttıran hastalıkların, gerçekleşecek olan rejenerasyonun miktarını ve şeklini olumsuz şekilde etkileyebileceği belirtilmiştir (Kornman ve Robertson 2000). Bu nedenle çalışmamızda, klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis teşhisi konmuş ve sistemik olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan bireyler dahil edilmiştir.

Literatür taraması dâhilinde dişlerin endodontik durumu ile rejeneratif potansiyeli arasındaki ilişkiye dair çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar endodontik olarak tedavi edilen dişlerin rejeneratif tedaviler için uygun olmadığını ileri sürerken (Morris 1957, Morris 1960), bazı araştırmacılar pulpanın mevcut durumu ile rejenerasyon arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir (Bjorn ve ark. 1965, Hellden 1972). Primatlarda yapılan çalışmalarda pulpanın durumunun yeni bağ doku ataşmanını etkilemediği gösterilmiştir (Diem ve ark. 1974, Perlmutter ve ark. 1987). Bununla birlikte insanlarda DKKK ve otogreftler ile greftlenen ve endodontik olarak tedavi edilen dişler etrafında endodontik olarak tedavi edilmeyenlere kıyasla daha az kemik dolumu olduğu bildirilmiştir (Sanders ve

ark. 1983). Tedavi sonuçlarını etkileme ihtimalinden dolayı çalışmamıza endodontik tedavi yapılmış dişler dahil edilmemiştir.

Bilindiği gibi, periodontal hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde esas etken mikrobiyal dental plaktır. Periodontal tedavilerin başarısında ağız hijyeninin sağlanması en önemli faktörlerden biridir. Kazanılan periodontal sağlığın sürdürülebilmesi için iyi bir plak kontrolü zorunludur (Levine ve Shanaman 1995). Oral hijyen uygulamaları ve destekleyici periodontal tedaviye uyan hastaların çoğunda periodontal sağlığın sürdürüldüğü gösterilmiştir (Johansson ve ark. 1984, Cortellini ve ark. 1994).

Rejeneratif tedavide düşük Pİ değerlerine sahip hastalarda daha başarılı klinik sonuçlar elde edildiği bilinen bir durumdur (Cortellini ve ark. 1994). Cerrahi işlemler öncesinde ağız içerisinde bulunan periodontal patojenler kontrol altına alınmalı ve hastanın bu durumu devam ettirerek operasyon sonrasında oluşabilecek olumsuz etkilerin minimuma indirilmesi gerekmektedir (Becker ve Becker 1999). Bu nedenle araştırmamıza dahil edilen tüm hastalara tedavi öncesi başlangıç periodontal tedavi uygulanmış ve yoğun bir ağız hijyen eğitimi verilmiştir. Bu işlemlerden sonra operasyona kadar 1 ay beklenmiş ve sağlanan ağız hijyen seviyelerini korumakta yeterli hassasiyeti göstermeyen hastalar araştırma dışında bırakılmıştır. Böylece ağız hijyenindeki eksiklik nedeniyle ortaya çıkabilecek klinik farklılıkların çalışmamızın tedavi sonuçlarına yansımalarının önüne geçilmiştir.

Tedavi süresi göz önüne alındığında hasta kooperasyonunun zaman içinde zorlaştığı ve hastaların ağız bakımına operasyon öncesi gösterdikleri özeni operasyon sonrası takip döneminde sürdüremedikleri dikkate alınarak, plak kontrolündeki değişikliklerin tedavi sonuçlarını etkilememesi hedeflenmiştir. Literatür incelendiğinde uygulanan rejeneratif tedaviler sonrası plak kontrolü amacıyla belli bir program uygulanarak kullanılan rejeneratif yöntemde mikrobiyal dental plağın başarıyı etkilememesine özen gösterildiği görülmektedir (Yukna ve ark. 1998, Yukna ve ark. 2000, Yukna ve ark. 2002). Bu amaçla çalışmamızda bireyler operasyon sonrası 1. ve 2. ayda 2 haftada 1 olmak üzere 4 kez, daha sonra ayda bir olmak üzere 4 kez çağırılarak profesyonel diş temizliği uygulanarak 6 ay boyunca takip edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın başlangıcı ile bitimi arasındaki tüm ölçüm dönemlerinde plak kontrolü açısından grup içinde ve gruplar arasında herhangi bir farklılık meydana gelmemiştir.

Rejeneratif periodontal tedavi ile elde edilen yumuşak ve sert doku parametrelerindeki değişikliklerin anlamlı bir şekilde değerlendirilebilmeleri için belirli bir zaman diliminin geçmiş olması gereklidir (Garrett 1996). Literatürde MMT'nin klinik ve radyografik etkinliklerinin incelendiği çalışmalarda değerlendirme sürelerinin 6. , 8. , 12. , 16. aylarda ve 3. , 5. , 6.ve 8.ve 10 yıllarda olduğu görülmektedir (Heijl ve ark. 1997, Zetterstrom ve ark. 1997, Heden ve ark. 1999, Mellonig 1999, Pontoriero ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999a, Sculean ve ark. 1999b, Yukna ve Mellonig 2000, Silvestri ve ark. 2000, Froum ve ark. 2001b, Tonetti ve ark. 2002, Windisch ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Wachtel ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Parodi ve ark. 2004, Sanz ve ark. 2004, Rosing ve ark. 2005, Sculean ve ark. 2004, Sculean ve ark. 2005, Heden ve Wennstrom 2006, Sculean ve ark. 2006b, Trombelli ve ark. 2006, Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008, Crea ve ark. 2008, Jepsen ve ark. 2008, Fickl ve ark. 2009, Harrel ve ark. 2010, Tu ve ark. 2010, Yilmaz ve ark. 2010, De Leonardis ve Paolantonio 2013, Dori ve ark. 2013). MMT ile yapılan histolojik çalışmalarda ilk 6 ay içerisinde yeni dokuların oluşmaya başladığı görülmüştür (Mellonig 1999, Sculean ve ark. 1999b, Yukna ve Mellonig 2000, Windisch ve ark. 2002). Bu düşünceden yola çıkarak MMT ile yapılan birçok araştırmada değerlendirmeler 6. ve 12. aylarda yapılmıştır (Heden ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999a, Zucchelli ve ark. 2002, Silvestri ve ark. 2003, Wachtel ve ark. 2003, Dori ve ark. 2008, Jepsen ve ark. 2008, Fickl ve ark. 2009, Yilmaz ve ark. 2010, Cortellini ve Tonetti 2011).

TZF ile yapılan rejeneratif çalışmalar incelendiğindeyse değerlendirmelerin, 6., 9. Ve 12. aylarda yapıldığı görülmektedir (Sharma ve Pradeep 2011b, Thorat ve ark. 2011, Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012b, Rosamma Joseph ve ark. 2012). Hem MMT hem de TZF'nin klinik etkinliğinin incelenmesi amacıyla, çalışmamızda tüm klinik parametreler 6. ayda değerlendirilmiştir.

Rejeneratif operasyonlarda, kök yüzeyinin açılmasını engellemek ve yapışık dişeti dikey boyutunu korumak amacıyla periodontal cebi elimine ederken mümkün olduğunca yumuşak dokuyu korumak gerekir (Caton 1997, Sculean ve ark. 1999c). Materyalin uygulanmasını takiben defektin yumuşak dokuyla primer olarak kapatılması, bölgenin ve materyalin kontamine olmasını engellediği gibi, elde edilen kemik kazancında en yüksek seviyede olmasını sağlar (Caton 1997).

Literatür incelendiğinde, TZF uygulamasında en çok kullanılan ensizyon tipinin, serbest dişeti kenarını takip ederek sulkus içinden yapılan sulküler ensizyon olduğu görülmektedir (Sharma ve Pradeep 2011b, Thorat ve ark. 2011, Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012b). Bu ensizyon tipiyle interproksimal yumuşak doku mümkün olduğunca korunur.

MMT ile yapılan çalışmalar incelendiğinde ise sulküler ensizyon kullanılan birçok çalışma olduğu gibi (Heijl ve ark. 1997, Zetterstrom ve ark. 1997, Pontoriero ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999a, Sculean ve ark. 1999b, Froum ve ark. 2001b, Rosing ve ark. 2005), papil koruyuculu ensizyonun kullanıldığı çalışmalara da rastlanabilmektedir (Tonetti ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Wachtel ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008). Papil koruyuculu ensizyonun kullanıldığı çalışmalarda, bu tekniğin MMT ile beraber kullanımının başarılı sonuçlar verdiği ancak bu tekniklerin sulküler ensizyon tekniğiyle karşılaştırmalarının yapılmadığı, dolayısıyla birbirlerine karşı üstünlükleri olup olmadığının söylenemeyeceği belirtilmiştir (Tonetti ve ark. 2002, Zucchelli ve ark. 2002, Wachtel ve ark. 2003, Francetti ve ark. 2004, Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda da literatürün büyük çoğunluğunda uygulandığı gibi sulküler ensizyon kullanılmıştır. Bu sayede tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sırasında değişik ensizyon tiplerinden kaynaklanabilecek farklılıkların engellenmesi amaçlanmıştır.

Literatürde MMT ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, tüm hastalara operasyona hazırlanırken ve operasyon sırasında, diş ve kök yüzeylerine mekanik temizlik işlemi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak başlangıç tedavisi ve periodontal operasyon sırasında MMT uygulanacak dişlere kök

yüzeyi düzleştirmesi işlemi yapılmıştır. Mekanik olarak yapılan işlemlerin yanı sıra, kök yüzeyi biyomodifikasyonu, smear tabakasının uzaklaştırılması ve MMT'nin organik artıklardan uzaklaştırılmış bir yüzeye uygulanması üretici firmanın önerdiği bir işlemdir. Bu amaçla araştırmacılar çalışmalarında kök yüzeylerine orto-fosforik asit (Heijl 1997, Sculean ve ark. 1999a, Yılmaz ve ark. 2003), sitrik asit (Heard ve ark. 2000, Froum ve ark. 2001b) ve EDTA (Heden ve ark. 1999, Sculean ve ark. 1999b, Sculean ve ark. 1999c, Rosing ve ark. 2005) uygulamışlar ve kullanılan malzemelerin hepsiyle de başarılı klinik sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bu maddeler arasında en sık kullanılan EDTA'nın, kök yüzeyine mekanik olarak yapılan düzleştirme işlemlerinden sonra oluşan smear tabakasını etkili bir şekilde ortamdaki kaldırdığı gözlenmiştir. Ayrıca sement ve dentin yüzeyindeki mineral içeriği ortadan kaldırarak kollajen matriksi ortaya çıkardığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Blomlof ve Lindskog 1995, Blomlof 1996, Blomlof ve ark. 1997a, Blomlof ve ark. 1997b). Düşük pH'a sahip ajanların, vital periodontal dokuların üzerinde ani bir nekrotizasyon etkisi gösterdiği, bu olayın EDTA kullanılan kök yüzeylerinde görülmediği ifade edilmiştir (Blomlof ve Lindskog 1995, Blomlof ve ark. 1995, Blomlof 1996). Bizim çalışmamızda üretici firmanın önerileri doğrultusunda kök yüzeyine 2 dakika süreyle %24'lük EDTA içeren Prefgel™ uygulanarak kök yüzeyi biyomodifikasyonu yapılmıştır.

Operasyon sonrasında, iyileşme dönemi boyunca yaranın stabilizasyonu ve enfeksiyon kontrolü rejeneratif periodontal tedavinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda yara stabilizasyonunun bozulmaması ve uygulanan materyallerin kök yüzeyine tutunmalarının sağlanabilmesi için hastalara 4 hafta boyunca operasyon bölgesinde ara yüz temizliği yapmamaları gerektiği söylenmiştir. Bu süre boyunca günde 2 kez kullanılmak üzere %0.2'lik klorheksidin içerikli ağız gargarası verilmiş ve 2 haftada bir profesyonel diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Kontrol seansları 2. aya kadar 2 haftada bir ve takip eden zamanda da ayda bir kez olarak düzenlenmiştir. Bu seanslarda profesyonel temizlik yapıp ağız hijyen motivasyonları da tekrar edilmiştir.

Çalışmamızda split mouth dizayn kullanılarak test ve kontrol grubu olmak üzere 2 grup bulunmaktadır (MMT+TZF ve MMT grubu). Farklı hasta gruplarında

yaş ve cinsiyet uyumu, daha fazla hasta sayısı ve takip esnasında oluşacak zorluklardan dolayı farklı bir çalışma dizaynı (bu iki gruba ilaveten sadece flep yapılan ve sadece TZF uygulanan grup) düşünülmemiştir.

Periodontal rejeneratif tedavinin başarısını etkileyen faktörler arasında kemik defektini çevreleyen duvar sayısı, defektin açısı, rejenerasyonu amaçlanan bölgede yaratılan boşluğun hacmi, sağlıklı periodonsiyumun miktarı ve rejenerasyonu istenen hücrelerin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi sayılabilir (Gottlow ve ark. 1984, Becker ve Becker 1999, Wikesjo ve Selvig 1999, Ilgenli ve ark. 2007).

Defekti çevreleyen duvar sayısının fazla olması iki bakımdan önemlidir. Bunlardan birincisi, duvar sayısı fazla olduğunda defekte doğru hareket eden ve iyileşmeyi sağlayan hücre sayısının fazla olmasıdır. İkincisi ise sadece membran kullanılarak tedavi edilen defektlerde, duvar sayısının fazla olması, membranın çökmesini önleyerek gerekli boşluğu sağlar ve hücre göçüne izin vermesidir (Blumenthal ve ark. 2003).

Defekt tipiyle ilgili yapılan araştırmalarda, derin ve dar defektlerde daha fazla kemik kazancı olduğu bildirilmiştir (Pontoriero ve ark. 1999, Ilgenli ve ark. 2007). Ayrıca 3 duvarlı defektlerde rejenerasyon kapasitesinin, 1 ve 2 duvarlı defektlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Gottlow ve ark. 1984, Lekovic ve ark. 2002, Parodi ve ark. 2004). Öte yandan defekt tipinin elde edilecek rejenerasyon miktarıyla bir ilgisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Heden ve ark. 1999, Zucchelli ve ark. 2002).

Çalışmamızda rejeneratif kapasitesi düşük olan iki duvarlı defekt sayısının fazla olması çalışmamızdaki kemik rejenerasyonunun literatüre göre daha az çıkmasının sebebi olabilir.

Literatür incelendiğinde MMT'lerin osteokondüktif özelliğinin olmaması periodontal rejenerasyon için istenilen alanın ve pıhtının stabilizasyonun sağlanamamasına neden olmaktadır (Rosen ve Reynolds 2002, Scheyer ve ark. 2002).

Çalışmamızdaki klinik periodontal parametrelerde grup içindeki anlamlı farklılıkların olması, gruplar arasında ise fark olmaması beklenen bir sonuçtur ve bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Periodontal rejeneratif tedavinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan yöntemler periodontal sondalama, iltihap derecesinin tespiti, radyografik inceleme, re-entry ve histolojik incelemedir (Newman ve McGuire 1995). Dişeti iltihabının ortadan kaldırılması, SCD azalması, KAK ve DDY parametrelerindeki olumlu değişiklikler tedavinin başarısını ortaya koyar (Cortellini ve ark. 1993). Histolojik inceleme dışındaki diğer inceleme yöntemleri tek başlarına rejeneratif tedavinin sonuçlarını değerlendirmede yetersiz kaldıklarından, doğru bir değerlendirme için tüm bu ölçümlerin beraber kullanılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, ağız içerisindeki mikrobiyal dental plak miktarını ve ağız hijyen seviyesini belirlemek için Sillness ve Løe (Silness ve Loe 1964) Pİ kullanılmıştır. Her iki tedavi grubunda da 6. ayda yapılan ölçümlerde tüm ağız Pİ ortalamaları başlangıca göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma göstermiştir ($p<0.05$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu değerler ışığında araştırmaya dahil olan tüm hastaların ideal ağız hijyeni seviyesini koruduğunu ve böylece ağız hijyenindeki eksikliklere bağlı olarak gelişebilecek olumsuz etkilerin tedavi sonuçlarına yansımalarının önüne geçildiğini söyleyebiliriz (Cortellini ve ark. 1994).

Çalışmamızda tedavinin ilk basamağı olarak hastalarımıza diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren başlangıç tedavisi uygulanmış, böylece mevcut dişeti iltihabı minimuma indirilerek tedavi sonuçlarını negatif yönde etkileme ihtimalinin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Araştırmamızda dişeti iltihabının klinik durumu Gİ ile belirlenmiştir. Gİ ile sulkusun iç yüzeyindeki iltihabı gösteren kanama durumuyla beraber, dişetin kıvam, görüntü ve rengindeki farklılıklar da kaydedilmiştir. Operasyonu takiben 6.ayda yapılan değerlendirmelerde, tüm ağız Gİ ortalamaları başlangıca göre her 2 hasta grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p<0.05$). Tüm değerlendirme bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Elde edilen bu

bulgular bize çalışmamızdaki her iki tedavi yönteminin de dişeti iltihabını ortadan kaldırdığını ve iltihaba ait klinik belirtilerin tedavi sonuçlarını etkilemediğini göstermektedir.

Periodontal hastalık sonucu oluşan periodontal cepler hastalığın ilerlemesiyle beraber derinleşir ve hastalık teşhisinde kullanılan önemli bir kriter haline gelirler. Tedavi öncesi ve sonrasında SCD ölçümü yapılarak tedavinin etkinliği değerlendirilebilir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Tedavi sonrasında tespit edilen SCD değerinin, KAK ve DÇ değerleri ile beraber incelenmesi gerekmektedir. Tedavi bittikten sonra elde edilen fizyolojik sınırlar içerisindeki SCD, hastanın plak kontrolünü etkin olarak sağlayabilmesine ve periodontal sağlığın uzun dönem boyunca korunabilmesine olanak sağlar. Çalışmamızda, MMT'nin uygulandığı grupta ve MMT+TZF'nin uygulandığı grupta başlangıç SCD değerlerinin, defektin en derin noktasında sırasıyla; 6.64 ± 1.52 mm ile 6.60 ± 1.39 mm olduğu, SCD azalmasının ise yine aynı sırayla, 3.85 ± 1.28 mm ile 4.00 ± 1.44 mm olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 6. ayın sonunda yapılan ölçümlerde, her iki tedavi grubu da başlangıca göre ileri derecede anlamlı SCD azalması gösterirken ($p < 0.05$), 2 grup arasında SCD azalması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda her iki grupta da tedaviler sona erdiğinde tüm defekt bölgelerinde fizyolojik sınırlar dahilinde ve hastanın ağız hijyenini sağlayabileceği derinlikte SCD elde edilmiştir.

DÇ sonucunda yaşanacak estetik sıkıntıların yanısıra dişlerin kök yüzeylerinin açığa çıkmasıyla beraber hassasiyet problemleri de yaşanmaya başlanacaktır. Bu nedenle araştırmamızda DÇ'nin en az seviyede olmasını amaçlayarak sulküler ensizyonlar yapılmıştır. Çalışmamızda 6. ayında defektin en derin noktasında, başlangıç değerleriyle kıyaslandığında MMT kullanılan grupta 0.69 ± 1.01 mm, MMT+TZF kullanılan grupta ise 0.77 ± 0.95 mm DÇ tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Gruplar arasında ise DÇ yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Literatür değerlendirildiğinde, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde MMT kullanımını inceleyen çalışmalarda dişeti çekilme miktarının 0.1 mm ile 1.7 mm arasında olduğu görülmektedir (Heden ve ark. 1999, Pontoriero ve ark. 1999,

Sculean ve ark. 1999a, Sculean ve ark. 1999b, Silvestri ve ark. 2000, Froum ve ark. 2001b, Zucchelli ve ark. 2002, Wachtel ve ark. 2003, Parodi ve ark. 2004, Sculean ve ark. 2006b, Crea ve ark. 2008, Fickl ve ark. 2009, Harrel ve ark. 2010). Çalışmamızda MMT kullanılan grupta bulmuş olduğumuz 0.69 ± 1.01 mm değeri MMT kullanılan diğer çalışma bulgularının sınırları dahilindedir. Literatürde tek başına TZF kullanılan çalışmalar incelendiğinde dişeti çekilme miktarları 0.07 mm ile 0.65 mm arasında tespit edilmiştir (Thorat ve ark. 2011, Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012b, Rosamma Joseph ve ark. 2012). Bizim araştırmamızda TZF+ MMT kullanılan grupta bu değer 0.77 ± 0.95 mm olarak bulunurken, diğer çalışma bulgularının sınırlarından biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Araştırmalarda elde edilen dişeti çekilme miktarlarındaki farklılıklar, defekt tipleri, flep kalınlığı ve beslenmesi, uygulanan cerrahi teknik ve ensizyon tipi ile açıklanabilir (Ilgenli ve ark. 2007, Papli ve Chen 2007, Markou ve ark. 2009, Pradeep ve ark. 2009).

Periodontal rejeneratif tedavi sonucunda elde edilen KAK ve DÇ miktarlarının toplamı SCD azalmasını verdiğinden, bu üç parametreyi bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir (Froum ve ark. 1982). SCD miktarındaki azalmanın içerisindeki KAK miktarı bize rejeneratif tedavinin etkinliğiyle ilgili bilgi verir (Gottlow ve ark. 1984). Çalışmamızda KAS değerleri incelendiğinde, her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre ileri derecede anlamlı KAK gözlemlendi ($p < 0.05$). 6. ayda yapılan değerlendirmelerde KAK, defektin en derin noktasında MMT grubunda 3.23 ± 1.27 mm, MMT+TZF grubunda 3.35 ± 1.26 mm olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda 2 grup arasında KAK yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına MMT'nin kullanıldığı klinik çalışmalarda SCD azalma miktarı 1997-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda 4.22 mm, 2004-2010 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise 3.84 mm, KAK ise 1997-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda 3.15 mm 2004-2010 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise 2.42 mm olarak tespit edilmiştir (Mueller ve ark. 2013).

Literatüre baktığımızda 2010 ve sonrasında yapılan çalışmalarda ise MMT uygulanan gruplarda cep derinliğindeki değişiklikler yaklaşık 2.4-4.7 mm, KAK seviyesindeki değişiklikler 2.4-4.6 mm arasında değişmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda MMT grubunda elde edilen 3.85 mm SCD azalması ile 3.23 mm KAK değerleri, bu çalışmaların sınırları dahilindedir (Yılmaz ve ark. 2010, De Leonardis ve Paolantonio 2013, Dori ve ark. 2013).

Literatürde periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZF kullanılan çalışmalar incelendiğinde cep derinliğindeki değişiklikler yaklaşık 3.35 mm-4.56 mm, KAK seviyesindeki değişiklikler 2.24-3.69 mm arasında değişmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir (Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012b, Sharma ve Pradeep 2011b, Thorat ve ark. 2011). Çalışmamızda TZF grubunda elde edilen 3.18 ± 1.26 mm SD azalması ve 1.84 ± 1.26 mm KAK değerleri, yukarıda belirtilen çalışmaların sınırları dahilinde bulunmaktadır.

Rejeneratif periodontal tedavinin sonuçlarını değerlendirirken klinik parametrelerinin yanı sıra, defektin rejenerasyonu ile oluşması beklenen yeni kemik dokusunun klinik olarak tespiti tedavinin başarısını belirgin şekilde ortaya koyacağından oldukça önem taşımaktadır. Kemik dolununun klinik olarak belirlenebilmesi için kullanılan en etkili yöntemler; cerrahi olarak o bölgenin tekrar açılmasıyla kemik seviyesi ve defekt içerisindeki hacimsel değişikliklerin belirlenebildiği re-entry işlemi, sounding yöntemi (transgingival sondalama) ve standard radyografilerdir. Re-entry işlemi, hastaya ikinci defa cerrahi uygulaması gerektirir, kök yüzeyinde oluşan ataşman tipini göstermez ve etik olarak uygulaması zordur.

Periodontal rejeneratif tedaviler sonrası oluşan yeni kemik miktarını belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de standard radyografilerdir. En sık kullanılan radyografik teknik uzun kon tekniğidir. Fitzgerald ve ark.'ı uzun kon tekniği ile alınan periapikal radyografilerde, açığortay tekniğine göre daha az görüntü distorsiyonu olduğunu bildirmiş, ayrıca Prichard periodontal defektlerin derinliğini

ve miktarını paralel tekniğin daha doğru gösterdiğini saptamıştır (Fitzgerald 1947, Prichard 1961). Larheim ve ark.'ı, çekilmesi planlanan 50 diş üzerinde yaptıkları çalışmalarında, paralel teknikle elde edilen radyografilerde yapılan ölçümlerle dişlerin çekiminden sonra yapılan gerçek ölçümleri kıyaslamışlar ve radyografik ölçümlerin gerçek ölçümlerden biraz daha küçük olduğunu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Larheim ve Eggen 1979). Bilindiği gibi açığortay tekniği ile alınan radyograflarda kron/kök oranı değişmekte, yani kron kısa, kök uzun gibi görünmektedir. Bu durum açığortay tekniğinin periodontal rejeneratif tedavilerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda başlıca dezavantajlardan biri olarak bilinmektedir. Literatürde radyografik değerlendirmelerde radyografların standart alınabilmesi amacıyla, film tutucuyla kombine olarak bireysel ısırma bloklarının kullanımının pek çok araştırmacı tarafından tercih edildiği görülmektedir (Aimetti ve ark. 2005, Scabbia ve Trombelli 2004).

Son yıllarda, bilgisayarlı tomografiler ve bilgisayar destekli densitometrik görüntü analizleri gibi, 3 boyutlu hassas görüntüleme sistemleri ön plana çıkmış olsalar da, yüksek maliyetlerinden dolayı, bu sistemlerin periodontoloji kliniklerinde kullanımlarının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda da, tüm radyografiler direkt dijital radyografi yöntemi ile uzun kon tekniği ve film tutucu kullanılarak elde edilmiştir.

Araştırmamızda, kemik içi defekt bölgesindeki total defekt derinliği, KIDD, alveol kret seviyesindeki değişiklikler defekt genişliği, defekt açısı, ÇKA ve DDY değişimlerdeki değerlendirmeye yönelik yapılan çizgisel ölçümler için CliniView radyografi programı kullanılmıştır.

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre MSS-DT'deki değişimler değerlendirildiğinde, 6. ayda MMT+TZF grubunda 1.17 mm, MMT grubunda 1.19 mm, kemik kazancı elde edilmiştir. Başlangıca göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur. Gruplar arasında 6. Ayda MSS-DT'deki değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$) Literatür incelendiğinde yapılan bir çalışmada MMT kullanılan grupta MSS-DT değişimi 12. ayda 1.09 mm

(Eickholz ve ark. 2014), yapılan başka bir çalışmada ise 4.5 mm (Cortellini ve Tonetti 2011) bulunmuştur. Çalışmamızdaki değer ilk çalışma ile benzerlik göstermekte fakat ikinci çalışma sonucundan daha düşük sonuç vermektedir. Bunun nedeni ikinci çalışmada minimal invaziv cerrahi teknik kullanılması olabilir.

Grup içi ve gruplar arasında, başlangıç ve 6. ayda alveoler kret seviyesindeki değişimleri bakımından fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde MMT'nin kullanıldığı çalışmalarda bu parametre kullanılarak radyografik değerlendirme yapılan çalışmalar mevcut fakat bu parametredeki değişimi gösteren çalışma görülmemektedir. Fakat çalışma sonucumuzda fark bulunamamasının sebebi her iki grupta da herhangi bir alveol rezorpsiyonu ve horizontal kemik kazancı olmamasından kaynaklanmış olabilir.

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre İNFRA'daki değişimler değerlendirildiğinde 6. ayda MMT+TZF grubunda 1.09 mm, MMT grubunda 0.92 mm, defekt derinliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında, 6. ayda kemik içi defekt derinliğindeki değişimler bakımından fark bulunamamıştır ($p>0,05$) Literatür incelendiğinde yapılan bir çalışmada minimal invaziv cerrahi ile birlikte MMT kullanılan grupta İNFRA da 1 yılın sonunda 0,6 mm azalma görülmüştür (Cortellini ve Tonetti 2011). Tek başına TZF kullanılan çalışmalarda ise 1.93 mm-3.5 mm azalma görülmüştür (Sharma ve Pradeep 2011a, Thorat ve ark. 2011, Rosamma Joseph ve ark. 2012). Bu çalışmada elde edilen İNFRA değerindeki değişimin bizim çalışmamızda TZF kullanılan grupta elde edilen değerden daha yüksek olması, çalışmadaki başlangıç SCD ve İNFRA değerlerinin daha yüksek olmasına, değerlendirme sürelerinin farklı olmasına bağlanabilir.

MMT+TZF ve MMT gruplarında 6. ayda cerrahi öncesine göre defekt genişliğinde azalma görülmüştür fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde MMT'nin kullanıldığı çalışmalarda bu parametre kullanılarak radyografik değerlendirme yapılan bir tane çalışma mevcuttur fakat bu parametredeki değişimi gösteren çalışma görülmemektedir (Jepsen ve ark. 2008). Bu yüzden diğer çalışmalarla karşılaştırma yapamadık. Çalışma sonucumuzda grup içi

ve gruplar arası fark bulunamamasının sebebi: defektin lateral duvarlarında yeni kemik oluşumu veya kemik rezorpsiyonu olmaması olabilir.

Tsitoura ve ark. çalışmalarında 22°'den küçük açığa sahip defektleri dar, 36°'den büyük açığa sahip defektleri ise geniş olarak tanımlamışlar ve defekt iyileşmesinin dar defektlerde geniş defektlere oranla 2,5 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (Tsitoura ve ark. 2004). Cortellini ve Tonetti ise 25° ≤ defektleri dar, ≥ 37° defektleri geniş olarak değerlendirmişler ve dar defektlerin geniş defektlere oranla 1,5 mm daha fazla defekt iyileşmesi sağladığını belirtmişlerdir (Cortellini ve Tonetti 1999). Bu bilgilerden yola çıkarak dar açılı defektlerde geniş açılı defektlerden daha iyi kemik dolumu olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda MMT+TZF ve MMT gruplarında başlangıç defekt açıları sırasıyla 39° ve 40° olarak bulunmuştur. 6. ayda cerrahi öncesine göre defekt açısında artış saptanmış ve bu değişim sadece MMT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). 6. ayın sonunda defekt açılarının artması defekt tabanında kemik dolumu olduğunu gösterir. Fakat çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Bunun sebeplerinden birisi kullandığımız defekt açılarının her iki çalışmada da tanımlanan geniş açı değerlerine yakın olması olabilir.

Araştırmamızın ÇKA bulguları değerlendirildiğinde her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında kemik artışı gözlenmiş fakat tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Gruplar arasında da ÇKA yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). MMT ve MMT+TZF kullanılan gruplarda defektin en derin noktasında sırasıyla 1.20±1.24 mm ve 1.12±0.82 mm ÇKA tespit edilmiştir.

Literatürde kemik içi defektlerin tedavisinde tek başına MMT'nin kullanıldığı klinik çalışmalarda ÇKA miktarı 1997-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda 2.19 mm, 2004-2010 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise 2.49 mm, DDY ise 1997-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda % 36.21 2004-2010 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise % 59.29 olarak tespit edilmiştir (Mueller ve ark. 2013).

De Leonardis ve Paolantonio, 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisinde yalnızca MMT, MMT+HA/ β -trikalsiyum fosfat ve yalnızca flep cerrahisi uygulamışlar, yalnızca MMT uygulanan grupta 12. ve 24 aydaki ÇKA miktarını sırasıyla 2.32 ± 0.40 mm ve 2.61 ± 0.49 mm olarak belirtmişlerdir (De Leonardis ve Paolantonio 2013). Bu çalışmada elde edilen ÇKA değerinin bizim çalışmamızda MMT kullanılan grupta elde edilen değerden daha yüksek olması, çalışmadaki başlangıç SCD ve İNFRA değerlerinin daha yüksek olmasına, değerlendirme sürelerinin farklı olmasına ve papil koruyucu ensizyon yöntemi gibi farklı cerrahi tekniklerin kullanılmasına bağlanabilir.

Literatürde split mouth dizayn kullanılarak kemik içi defekt tedavisinde TZF ve TZF+SKKG kullanmışlar. 6. ayın sonunda re-entry yöntemiyle 2.24 ± 0.73 mm ÇKA elde etmişlerdir. Elde edilen değer, farklı bir yöntem kullanılarak ulaşıldığı için çalışmamızın değeriyle karşılaştırmak mümkün değildir (Lekovic ve ark. 2012).

ÇKA başlangıç defekt derinliğine bölünerek DDY elde edilmektedir. Çalışmamızda elde edilen DDY'ler, MMT grubu için altıncı ayda % 17.31 ± 16.25 , MMT+TZF grubu içinse altıncı ayda % 18.13 ± 12.25 bulunmuştur. Gruplar arasında da DDY yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Grafik 2).

Literatürde periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde TZF kullanılan çalışmalar incelendiğinde Throat ve ark., Sharma ve ark. ve Pradeep ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda tek başına TZF kullanılan gruplarda 9. ayın sonunda sırasıyla DDY yüzdeleri %46.92, %48.26, %55.41 bulunmuştur (Thorat ve ark. 2011, Sharma ve Pradeep 2011b, Pradeep ve ark. 2012b).

Çalışmamızda DDY ve ÇKA'da gruplar arası fark bulunamamasının nedeni TZF'nin kollajen membrana göre erken rezorbe olmasına bağlanabilir (yaklaşık 14 gün).

Görüldüğü gibi her iki tedavi grubunda elde edilen ÇKA ve DDY değerleri literatürde yer alan çalışmalara göre daha düşüktür. Bahsedilen çalışmalardaki farklı sonuçlar çalışmaların değişik metodolojilere sahip olmasına, kullanılan farklı cerrahi

tekniklere, defekt duvar sayısı ve başlangıç kemik içi defekt derinliği gibi defekt karakteristiğine, başlangıç SCD miktarına, doku cevabına, farklı değerlendirme zamanlarına, operasyon sonrası idame programlarındaki farklılıklara, kombine olarak kullanılan materyallerin etkilerinin birbirini maskeleyesine ve hem MMT hem de TZF'nin fiziksel yapılarından dolayı flep altındaki boşluğu korumada sıkıntı yaşıyor olabilmelerine, araştırmacılar arasındaki kişisel farklılıklara bağlanabilir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, araştırmamızda kullanılan MMT ve TZF'nin etkinliklerinin değerlendirilmesi açısından diğer araştırmalarla birebir karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak:

Tüm bu bilgilerin ışığında MMT kemik içi defektlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan ve klinik başarısı kanıtlanmış bir materyal haline gelmiştir (Cortellini ve Tonetti 2007, Cortellini ve ark. 2008, Jentsch ve Purschwitz 2008, Fickl ve ark. 2009, Yılmaz ve ark. 2010, De Leonardis ve Paolantonio 2013, Di Tullio ve ark. 2013)

Son yıllarda ortaya çıkan bir başka biyoaktif ajan olan TZF ise literatürde genellikle tek başına veya kemik greftleriyle kombine edilerek kullanılmış (Sharma ve Pradeep 2011b, Thorat ve ark. 2011, Lekovic ve ark. 2012, Pradeep ve ark. 2012b) fakat TZF ile MMT'nin kombine kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatüre katkı sağlamak amacıyla, kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalarda bulunan kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde MMT ile TZF'nin uygulandığı 6 aylık takip süresinin sonunda her iki tedavi yöntemi ile önemli bir klinik iyileşme sağlanmıştır.

İki materyalin biyolojik özelliklerinden dolayı oluşması beklenen sinerjistik bir etki görülmemiştir.

TZF diğer biyolojik materyallerden (TZP ve MMT) daha yoğun ve sıkı bir ajan olması gerçeğine rağmen hala periodontal defektlerin rejenerasyonu için gerekli boşluğun korunması özelliğini taşıyabilecek derecede rijid (katı) değildir.

MMT'ye TZF eklenmesi klinik ve radyografik sonuçları geliştirmemiştir

Tüm bunlardan yola çıkararak, araştırmamızın MMT+TZF'nin kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde klinik ve radyografik olarak etkinliğini inceleyen ilk çalışmadır ancak bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda klinik ve histolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu dşnlmektedir.

TZF'nin MMT zerine etkisini daha iyi yorumlayabilmek için daha uzun takipli kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5 KAYNAKLAR

- AIMETTI M, ROMANO F, PIGELLA E, PRANZINI F, DEBERNARDI C. (2005) Treatment of wide, shallow, and predominantly 1-wall intrabony defects with a bioabsorbable membrane: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*,76,1354-1361.
- ANITUA E. (1999) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*,14,529-535.
- ANITUA E, ANDIA I, ARDANZA B, NURDEN P, NURDEN AT. (2004) Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*,91,4-15.
- ARAUJO MG, LINDHE J. (1998) GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*,25,524-530.
- AROCA S, KEGLEVICH T, NIKOLIDAKIS D, GERA I, NAGY K, AZZI R, ETIENNE D. (2010) Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *J Clin Periodontol*,37,88-97.
- ARWEILER NB, AUSCHILL TM, DONOS N, SCULEAN A. (2002) Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. *Clin Oral Investig*,6,205-209.
- ATAOĞLU T, GÜRSEL M. (1999) *Periodontoloji Damla Ofset AŞ, Konya.*

- BANSAL C, BHARTI V. (2013) Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Indian Soc Periodontol*,17,361-366.
- BARTOLD PM, MCCULLOCH CA, NARAYANAN AS, PITARU S. (2000) Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol* 2000,24,253-269.
- BECKER JC, BECKBAUER M, DOMSCHKE W, HERBST H, POHLE T. (2005) Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury, and expression of growth factors: results from a human in vivo study. *Gastrointest Endosc*,61,560-567.
- BECKER W, BECKER BE. (1993) Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long-term evaluation of 32 treated patients. *J Periodontol*,64,1138-1144.
- BECKER W, BECKER BE. (1999) Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol* 2000,19,104-114.
- BECKER W, BECKER BE, BERG L, SAMSAM C. (1986) Clinical and volumetric analysis of three-wall intrabony defects following open flap debridement. *J Periodontol*,57,277-285.
- BERGLUNDH T, LINDHE J. (1997) Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*,8,117-124.
- BERGSTROM J. (1989) Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*,17,245-247.

- BERLUCCHI I, FRANCIETTI L, DEL FABBRO M, TESTORI T, WEINSTEIN RL. (2002) Enamel matrix proteins (Emdogain) in combination with coronally advanced flap or subepithelial connective tissue graft in the treatment of shallow gingival recessions. *Int J Periodontics Restorative Dent*,22,583-593.
- BJORN H, HOLLENDER L, LINDHE J. (1965) Tissue regeneration in patients with periodontal disease. *Odontol Revy*,16,317-326.
- BLOMLOF J. (1996) Root cementum appearance in healthy monkeys and periodontitis-prone patients after different etching modalities. *J Clin Periodontol*,23,12-18.
- BLOMLOF J, LINDSKOG S. (1995) Root surface texture and early cell and tissue colonization after different etching modalities. *Eur J Oral Sci*,103,17-24.
- BLOMLOF J, BLOMLOF L, LINDSKOG S. (1997a) Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis-affected root surfaces. *J Clin Periodontol*,24,534-537.
- BLOMLOF J, JANSSON L, BLOMLOF L, LINDSKOG S. (1995) Long-time etching at low pH jeopardizes periodontal healing. *J Clin Periodontol*,22,459-463.
- BLOMLOF J, JANSSON L, BLOMLOF L, LINDSKOG S. (1996) Root surface etching at neutral pH promotes periodontal healing. *J Clin Periodontol*,23,50-55.
- BLOMLOF JP, BLOMLOF LB, LINDSKOG SF. (1997b) Smear layer formed by different root planing modalities and its removal by an ethylenediaminetetraacetic acid gel preparation. *Int J Periodontics Restorative Dent*,17,242-249.

- BLUMENTHAL NM, ALVES ME, AL-HUWAIS S, HOFBAUER AM, KOPERSKI RD. (2003) Defect-determined regenerative options for treating periodontal intrabony defects in baboons. *J Periodontol*,74,10-24.
- BOKAN I, BILL JS, SCHLAGENHAUF U. (2006) Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*,33,885-893.
- BOSSHARDT DD. (2008) Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*,35,87-105.
- BOWER RC. (1979) Furcation morphology relative to periodontal treatment. Furcation entrance architecture. *J Periodontol*,50,23-27.
- BOWERS GM, SCHALLHORN RG, MELLONIG JT. (1982) Histologic evaluation of new attachment in human intrabony defects. A literature review. *J Periodontol*,53,509-514.
- BOWERS GM, GRANET M, STEVENS M, EMERSON J, CORIO R, MELLONIG J, LEWIS SB, PELTZMAN B, ROMBERG E, RISOM L. (1985) Histologic evaluation of new attachment in humans. A preliminary report. *J Periodontol*,56,381-396.
- BOYAN BD, WEESNER TC, LOHMANN CH, ANDREACCHIO D, CARNES DL, DEAN DD, COCHRAN DL, SCHWARTZ Z. (2000) Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol*,71,1278-1286.

- BROOKES SJ, ROBINSON C, KIRKHAM J, BONASS WA. (1995) Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol*,40,1-14.
- BRUNSVOLD MA, MELLONIG JT. (1993) Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol* 2000,1,80-91.
- CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, VASILIC N, KENNEY EB, MADZAREVIC M. (2001) The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*,28,1016-1022.
- CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, VASILIC N, MADZAREVIC M, KENNEY EB. (2002) Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res*,37,300-306.
- CAMELO M, NEVINS ML, SCHENK RK, SIMION M, RASPERINI G, LYNCH SE, NEVINS M. (1998) Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent*,18,321-331.
- CANALIS E. (1980) Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest*,66,709-719.
- CANALIS E, MCCARTHY T, CENTRELLA M. (1988) Isolation of growth factors from adult bovine bone. *Calcif Tissue Int*,43,346-351.
- CARDAROPOLI G, LEONHARDT AS. (2002) Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. *J Periodontol*,73,501-504.

- CATON JG. (1997) Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*,2,215-222.
- CENTRELLA M, MCCARTHY TL, KUSMIK WF, CANALIS E. (1991) Relative binding and biochemical effects of heterodimeric and homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *J Cell Physiol*,147,420-426.
- CHANG IC, TSAI CH, CHANG YC. (2010) Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*,95,327-332.
- CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, DOHAN DM. (2006a) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,101,299-303.
- CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, DOHAN DM. (2006b) 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*,101,e56-60.
- COCHRAN DL, WOZNEY JM. (1999) Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000,19,40-58.
- COCHRAN DL, KING GN, SCHOOLFIELD J, VELASQUEZ-PLATA D, MELLONIG JT, JONES A. (2003a) The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol*,74,1043-1055.

- COCHRAN DL, JONES A, HEIJL L, MELLONIG JT, SCHOOLFIELD J, KING GN. (2003b) Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol*,74,1269-1281.
- COLVILLE-NASH PR, WILLOUGHBY DA. (1997) Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential. *Mol Med Today*,3,14-23.
- COMMITTEE ON RESEARCH S, THERAPY OF THE AMERICAN ACADEMY OF P. (2001) Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. *J Periodontol*,72,834-838.
- CORTELLINI P, TONETTI M. (1999) Radiographic defect angle influences the outcomes of GTR therapy in intrabony defects. 77th General Session of the IADR, Vancouver, Canada, March 10-13.
- CORTELLINI P, TONETTI MS. (2007) A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol*,34,87-93.
- CORTELLINI P, TONETTI MS. (2011) Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol*,38,365-373.
- CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI MS. (1993) Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol*,64,254-260.
- CORTELLINI P, PINI-PRATO G, TONETTI M. (1994) Periodontal regeneration of human infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*,21,606-610.

CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI MS. (1995) Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol*,66,797-803.

CORTELLINI P, NIERI M, PRATO GP, TONETTI MS. (2008) Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol*,35,605-613.

COSTANTINO PD, FRIEDMAN CD. (1991) Distraction osteogenesis. Applications for mandibular regrowth. *Otolaryngol Clin North Am*,24,1433-1443.

CREA A, DASSATTI L, HOFFMANN O, ZAFIROPOULOS GG, DELI G. (2008) Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: a 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol*,79,2281-2289.

CURRIE LJ, SHARPE JR, MARTIN R. (2001) The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg*,108,1713-1726.

ÇAKIR M. (2009) Maksillofasial Bölgedeki Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Plateletten Zengin Plazma'nın Hidroksiapatit Kemik Greftleri İle Birlikte kullanımının Etkinliğinin Klinik ve Radyolojik Olarak İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Doctoral Dissertation.

DARBY I, CHEN ST, BUSER D. (2009) Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*,24 Suppl,260-271.

- DE LEONARDIS D, PAOLANTONIO M. (2013) Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J Periodontol*,84,444-455.
- DEL FABBRO M, BORTOLIN M, TASCHIERI S, WEINSTEIN R. (2011) Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*,82,1100-1111.
- DI TULLIO M, FEMMINELLA B, PILLONI A, ROMANO L, D'ARCANGELO C, DE NINIS P, PAOLANTONIO M. (2013) Treatment of supra-alveolar-type defects by a simplified papilla preservation technique for access flap surgery with or without enamel matrix proteins. *J Periodontol*,84,1100-1110.
- DIEM CR, BOWERS GM, FERRIGNO PD, FEDI PF, JR. (1974) Regeneration of the attachment apparatus on pulpless teeth denuded of cementum in the rhesus monkey. *J Periodontol*,45,18-22.
- DING Y, UITTO VJ, FIRTH J, SALO T, HAAPASALO M, KONTTINEN YT, SORSA T. (1995) Modulation of host matrix metalloproteinases by bacterial virulence factors relevant in human periodontal diseases. *Oral Dis*,1,279-286.
- DISTLER O, NEIDHART M, GAY RE, GAY S. (2002) The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol*,21,33-49.
- DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHAYI J, GOGLY B. (2006a) 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*,101,51-55.

DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, GOGLY B. (2006b) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,101,e45-50.

DOHAN DM, CHOUKROUN J., DISS A., DOHAN S.L., DOHAN A.J.J., MOUHYI J., B. G. (2006c) Platelet -rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod,101,37-44.

DOHAN EHRENFEST DM, DOGLIOLI P, DE PEPPA GM, DEL CORSO M, CHARRIER JB. (2010) Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. Arch Oral Biol,55,185-194.

DOHAN SL, CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN AJJ, MOUHYI J, DOHAN DM. (2006d) 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,101,56-60.

DONOS N, GLAVIND L, KARRING T, SCULEAN A. (2003) Clinical evaluation of an enamel matrix derivative in the treatment of mandibular degree II furcation involvement: a 36-month case series. Int J Periodontics Restorative Dent,23,507-512.

DORI F, ARWEILER N, GERA I, SCULEAN A. (2005) Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. J Periodontol,76,2236-2243.

DORI F, NIKOLIDAKIS D, HUSZAR T, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A. (2008) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. J Clin Periodontol,35,44-50.

DORI F, ARWEILER NB, SZANTO E, AGICS A, GERA I, SCULEAN A. (2013) Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a beta-tricalcium phosphate. J Periodontol,84,749-757.

DURMUŞ AS, ÜNSALDI E. (2004) Köpeklerde deneysel maddi kayıplı femur kırıklarında otojen fibular kemik grefti kullanımı. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi,2,144-150.

DURMUŞ AS, ERÖKSÜZ H. (2008) Subkondral defektlerde otojen spongiyöz kemik grefti ve koral implant uygulamalarının karşılaştırılması: köpek diz eklemine deneysel çalışma. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi,6,72-77.

DURMUŞ AS, AKPOLAT N, ÜNSALDI E. (2008) Effect of dl-alpha-tocopherol acetate on the fracture healing of experimental radial diaphysis fracture in dogs. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi,22,141-145.

DURMUŞ AS, BULUT S, KÖM M, ÇOBANOĞLU B. (2001) Köpeklerde femur ve tibia diyafizinin deneysel maddi kayıplı kırıklarında ulna distalinin segmental kortikal otogref olarak kullanımı. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. ,7,77-85.

EICKHOLZ P, BENN DK, STAEHLE HJ. (1996) Radiographic evaluation of bone regeneration following periodontal surgery with or without expanded polytetrafluoroethylene barriers. J Periodontol,67,379-385.

- EICKHOLZ P, HERR T, KLEIN F, HASSFELD S, KIM TS. (2004) Radiographic parameters for prognosis of periodontal healing of infrabony defects: two different definitions of defect depth. *J Periodontol*,75,399-407.
- EICKHOLZ P, ROLLKE L, SCHACHER B, WOHLFEIL M, DANNEWITZ B, KALTSCHMITT J, KRIEGER JK, KRIGAR DM, REITMEIR P, KIM TS. (2014) Enamel matrix derivative in propylene glycol alginate for treatment of infrabony defects with or without systemic doxycycline: 12- and 24-month results. *J Periodontol*,85,669-675.
- ELLEGAARD B, LOE H. (1971) New attachment of periodontal tissues after treatment of intrabony lesions. *J Periodontol*,42,648-652.
- FICKL S, THALMAIR T, KEBSCHULL M, BOHM S, WACHTEL H. (2009) Microsurgical access flap in conjunction with enamel matrix derivative for the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*,36,784-790.
- FITZGERALD GM. (1947) Dental roentgenography; vertical angulation, film placement and increased object-film distance. *J Am Dent Assoc*,34,160-170.
- FLORES-DE-JACOBY L, ZIMMERMANN A, TSALIKIS L. (1994) Experiences with guided tissue regeneration in the treatment of advanced periodontal disease. A clinical re-entry study. Part I. Vertical, horizontal and horizontal periodontal defects. *J Clin Periodontol*,21,113-117.
- FONG CD, SLABY I, HAMMARSTROM L. (1996) Amelin: an enamel-related protein, transcribed in the cells of epithelial root sheath. *J Bone Miner Res*,11,892-898.

- FRANCETTI L, DEL FABBRO M, BASSO M, TESTORI T, WEINSTEIN R. (2004) Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol*,31,52-59.
- FROUM S, LEMLER J, HOROWITZ R, DAVIDSON B. (2001a) The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects: a clinical decision tree based on biologic principles of regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*,21,437-449.
- FROUM SJ, GOMEZ C, BREault MR. (2002) Current concepts of periodontal regeneration. A review of the literature. *N Y State Dent J*,68,14-22.
- FROUM SJ, WEINBERG MA, ROSENBERG E, TARNOW D. (2001b) A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry study. *J Periodontol*,72,25-34.
- FROUM SJ, CORAN M, THALLER B, KUSHNER L, SCOPP IW, STAHL SS. (1982) Periodontal healing following open debridement flap procedures. I. Clinical assessment of soft tissue and osseous repair. *J Periodontol*,53,8-14.
- GARG AK, GARG AK. (2004) *Bone Biology, Harvesting, and Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications* Quintessence Publishing Company, Incorporated.
- GARRETT S. (1996) Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*,1,621-666.
- GESTRELIUS S, LYGSTADAAS SP, HAMMARSTROM L. (2000) Emdogain--periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin Oral Investig*,4,120-125.

GESTRELIUS S, ANDERSSON C, LIDSTROM D, HAMMARSTROM L, SOMERMAN M. (1997a) In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*,24,685-692.

GESTRELIUS S, ANDERSSON C, JOHANSSON AC, PERSSON E, BRODIN A, RYDHAG L, HAMMARSTROM L. (1997b) Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol*,24,678-684.

GEURS NC, WANG IC, SHULMAN LB, JEFFCOAT MK. (2001) Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent*,21,517-523.

GIANNOBILE WV, HERNANDEZ RA, FINKELMAN RD, RYAN S, KIRITSY CP, D'ANDREA M, LYNCH SE. (1996) Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Res*,31,301-312.

GLOSSARY OF PERIODONTAL TERMS TE. (2001) American Academy of Periodontology.

GOLDBERG VM, STEVENSON S. (1987) Natural history of autografts and allografts. *Clin Orthop Relat Res*,7-16.

GOLDMAN H, COHEN WD. (1958) The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *J. Periodontol* 29,272.

- GOTTLOW J, NYMAN S, KARRING T, LINDHE J. (1984) New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*,11,494-503.
- GOULDIN AG, FAYAD S, MELLONIG JT. (1996) Evaluation of guided tissue regeneration in interproximal defects. (II). Membrane and bone versus membrane alone. *J Clin Periodontol*,23,485-491.
- GOYAL L. (2014) Clinical effectiveness of combining platelet rich fibrin with alloplastic bone substitute for the management of combined endodontic periodontal lesion. *Restor Dent Endod*,39,51-55.
- GRAGEDA E. (2004) Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant Dent*,13,301-309.
- GRAVES DT, VALENTIN-OPRAN A, DELGADO R, VALENTE AJ, MUNDY G, PICHE J. (1989) The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells. *Connect Tissue Res*,23,209-218.
- GREEN SA. (1994) Skeletal defects. A comparison of bone grafting and bone transport for segmental skeletal defects. *Clin Orthop Relat Res*,111-117.
- GROTENDORST GR, MARTIN GR, PENCEV D, SODEK J, HARVEY AK. (1985) Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*,76,2323-2329.
- GURINSKY BS, MILLS MP, MELLONIG JT. (2004) Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*,75,1309-1318.

- GÜVEN O, KESKIN A. (1996) Çağdaş Preprotetik Cerrahi Irmak Matbaacılık, Ankara.
- HAASE HR, BARTOLD PM. (2001) Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol*,72,341-348.
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS. (2001) Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*,28,377-388.
- HAGENAARS S, LOUWERSE PH, TIMMERMAN MF, VAN DER VELDEN U, VAN DER WEIJDEN GA. (2004) Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J Clin Periodontol*,31,850-856.
- HAMMARSTROM L. (1997) Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*,24,658-668.
- HAMMARSTROM L, HEIJL L, GESTRELIUS S. (1997) Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*,24,669-677.
- HARDWICK R, HAYES BK, FLYNN C. (1995) Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol*,66,495-505.
- HARREL SK, WILSON TG, JR., NUNN ME. (2010) Prospective assessment of the use of enamel matrix derivative with minimally invasive surgery: 6-year results. *J Periodontol*,81,435-441.
- HAUSER F, GAYDAROV N, BADOUD I, VAZQUEZ L, BERNARD JP, AMMANN P. (2013) Clinical and histological evaluation of postextraction

platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent*,22,295-303.

HE L, LIN Y, HU X, ZHANG Y, WU H. (2009) A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,108,707-713.

HEARD RH, MELLONIG JT, BRUNSVOLD MA, LASHO DJ, MEFFERT RM, COCHRAN DL. (2000) Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*,71,1715-1721.

HEDEN G. (2000) A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodontics Restorative Dent*,20,127-139.

HEDEN G, WENNSTROM JL. (2006) Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol*,77,295-301.

HEDEN G, WENNSTROM J, LINDHE J. (1999) Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*,26,855-860.

HEIJL L. (1997) Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*,24,693-696.

HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTROM G, OSTGREN A. (1997) Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*,24,705-714.

- HELLDEN L. (1972) Periodontal healing following experimental injury to root surfaces of human teeth. *Scand J Dent Res*,80,197-205.
- HOAGLIN DR, LINES GK. (2013) Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent*,2013,875380.
- HOEXTER DL. (2002) Bone regeneration graft materials. *J Oral Implantol*,28,290-294.
- HOWELL TH, FIORELLINI JP, PAQUETTE DW, OFFENBACHER S, GIANNOBILE WV, LYNCH SE. (1997) A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol*,68,1186-1193.
- HUTCHENS LH, JR. (1999) The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: case reports. *Compend Contin Educ Dent*,20,365-368, 370, 372-364 passim; quiz 378.
- HYDER PR, DOWELL P, SINGH G, DOLBY AE. (1992) Freeze-dried, cross-linked bovine type I collagen: analysis of properties. *J Periodontol*,63,182-186.
- ILGENLI T, DUNDAR N, KAL BI. (2007) Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: a clinical and radiographic evaluation. *Clin Oral Investig*,11,51-59.
- INCHINGOLO F, TATULLO M, MARRELLI M, INCHINGOLO AM, SCACCO S, INCHINGOLO AD, DIPALMA G, VERMESAN D, ABBINANTE A, CAGIANO R. (2010) Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,14,1075-1084.

- JAKSE N, TANGL S, GILLI R, BERGHOLD A, LORENZONI M, ESKICI A, HAAS R, PERTL C. (2003) Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res*,14,578-583.
- JANKOVIC S, ALEKSIC Z, MILINKOVIC I, DIMITRIJEVIC B. (2010) The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *Eur J Esthet Dent*,5,260-273.
- JANKOVIC S, ALEKSIC Z, KLOKKEVOLD P, LEKOVIC V, DIMITRIJEVIC B, KENNEY EB, CAMARGO P. (2012) Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*,32,e41-50.
- JAYAKUMAR A, RAJABABU P, ROHINI S, BUTCHIBABU K, NAVEEN A, REDDY PK, VIDYASAGAR S, SATYANARAYANA D, PAVAN KUMAR S. (2011) Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with beta-tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *J Clin Periodontol*,38,163-172.
- JENTSCH H, PURSCHWITZ R. (2008) A clinical study evaluating the treatment of supra-alveolar-type defects with access flap surgery with and without an enamel matrix protein derivative: a pilot study. *J Clin Periodontol*,35,713-718.
- JEPSEN S, TOPOLL H, RENGERS H, HEINZ B, TEICH M, HOFFMANN T, AL-MACHOT E, MEYLE J, JERVOE-STORM PM. (2008) Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*,35,420-428.

- JOHANSSON LA, OSTER B, HAMP SE. (1984) Evaluation of cause-related periodontal therapy and compliance with maintenance care recommendations. J Clin Periodontol,11,689-699.
- KALPIDIS CD, RUBEN MP. (2002) Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: a literature review. J Periodontol,73,1360-1376.
- KARRING T, ISIDOR F, NYMAN S, LINDHE J. (1985) New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. J Clin Periodontol,12,51-60.
- KAWANA F, SAWAE Y, SAHARA T, TANAKA S, DEBARI K, SHIMIZU M, SASAKI T. (2001) Porcine enamel matrix derivative enhances trabecular bone regeneration during wound healing of injured rat femur. Anat Rec,264,438-446.
- KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H, BURNS DM. (2000) Cytostatic action of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. J Periodontal Res,35,291-300.
- KAWASE T, OKUDA K, MOMOSE M, KATO Y, YOSHIE H, BURNS DM. (2001) Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. J Periodontal Res,36,367-376.
- KAYA YILDIZ M. (2006) Kemik iyileşmesinde trombositten zengin plazmanın (platelet rich plasma-prp) etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Ankara Üniversitesi Ankara.

- KIM BJ, KWON TK, BAEK HS, HWANG DS, KIM CH, CHUNG IK, JEONG JS, SHIN SH. (2012) A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,113,583-592.
- KIM SG, RYU SI. (2013) Enamel matrix derivative for replanted teeth in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Restor Dent Endod*,38,194-203.
- KIM SG, CHUNG CH, KIM YK, PARK JC, LIM SC. (2002) Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*,17,86-94.
- KINANE DF, CHESTNUTT IG. (2000) Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*,11,356-365.
- KNAPEN M, GHELDOLF D, DRION P, LAYROLLE P, ROMPEN E, LAMBERT F. (2013) Effect of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) on Bone Regeneration: A Study in Rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res*.
- KNESER U, SCHAEFER DJ, POLYKANDRIOTIS E, HORCH RE. (2006) Tissue engineering of bone: the reconstructive surgeon's point of view. *J Cell Mol Med*,10,7-19.
- KOBAYASHI M, KAWASE T, HORIMIZU M, OKUDA K, WOLFF LF, YOSHIE H. (2012) A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*,40,323-329.

- KORNMAN KS, ROBERTSON PB. (2000) Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol* 2000,22,22-43.
- KURU B, YILMAZ S, ARGIN K, NOYAN U. (2006) Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin Oral Investig*,10,227-234.
- KURU L, GRIFFITHS GS, PETRIE A, OLSEN I. (2004) Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*,31,527-533.
- LAI H, O'LEARY TJ, KAFRAWY AH. (1986) The effect of different treatment modalities on connective tissue attachment. *J Periodontol*,57,604-612.
- LANDESBERG R, ROY M, GLICKMAN RS. (2000) Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg*,58,297-300; discussion 300-291.
- LANZA R, LANGER R, VACANTI JP. (2011) *Principles of Tissue Engineering* Elsevier Science.
- LARATO DC. (1970) Periodontal bone defects in the juvenile skull. *J Periodontol*,41,473-475.
- LARHEIM TA, EGGEN S. (1979) Determination of tooth length with a standardized paralleling technique and calibrated radiographic measuring film. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*,48,374-378.
- LEE HJ, CHOI BH, JUNG JH, ZHU SJ, LEE SH, HUH JY, YOU TM, LI J. (2007) Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-

enriched fibrin glue with simultaneous implant placement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,103,329-333.

LEE JW, KIM SG, KIM JY, LEE YC, CHOI JY, DRAGOS R, ROTARU H. (2012) Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,113,459-463.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, VASILIC N, KENNEY EB. (2002) Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol*,73,198-205.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, NEDIC M, ALEKSIC Z, KENNEY EB. (2000) A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*,71,1110-1116.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, VASILIC N, ALEKSIC Z, KENNEY EB. (2003) Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J Clin Periodontol*,30,746-751.

LEKOVIC V, MILINKOVIC I, ALEKSIC Z, JANKOVIC S, STANKOVIC P, KENNEY EB, CAMARGO PM. (2012) Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontal Res*,47,409-417.

- LEUNG DW, CACHIANES G, KUANG WJ, GOEDEL DV, FERRARA N. (1989) Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*,246,1306-1309.
- LEUNG G, JIN L. (2003) A combined approach of enamel matrix derivative gel and autogenous bone grafts in treatment of intrabony periodontal defects. A case report. *Prim Dent Care*,10,41-43.
- LEVINE RA, SHANAMAN RH. (1995) Translating clinical outcomes to patient value: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent*,15,186-200.
- LIND M. (1996) Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand*,67,407-417.
- LINDHE J, NYMAN S. (1984) Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*,11,504-514.
- LINDHE J, LANG NP, KARRING T. (2009) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* Wiley.
- LINDHE J, WESTFELT E, NYMAN S, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (1984) Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*,11,448-458.
- LISTGARTEN MA, ROSENBERG MM. (1979) Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*,50,333-344.
- LOCCI P, CALVITTI M, BELCASTRO S, PUGLIESE M, GUERRA M, MARINUCCI L, STAFFOLANI N, BECCHETTI E. (1997) Phenotype

expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. *J Periodontol*,68,857-863.

LOE H, SILNESS J. (1963) Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*,21,533-551.

LYNCH SE. (2008) Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics Quintessence Pub.

LYNCH SE, GENCO RJ, MARX RE. (1999) Platelet-Rich Plasma: A source of multiple autologous growth factors for bone grafts. In: *Tissue Engineering, Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing, Illinois,71-83.

LYNCH SE, BUSER D, HERNANDEZ RA, WEBER HP, STICH H, FOX CH, WILLIAMS RC. (1991) Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*,62,710-716.

LYNGSTADAAS SP, LUNDBERG E, EKDAHL H, ANDERSSON C, GESTRELIUS S. (2001) Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*,28,181-188.

MACNEIL RL, SOMERMAN MJ. (1999) Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000*,19,8-20.

MARKOU N, PEPELASSI E, VAVOURAKI H, STAMATAKIS HC, NIKOLOPOULOS G, VROTSOS I, TSIKLAKIS K. (2009) Treatment of periodontal endosseous defects with platelet-rich plasma alone or in

combination with demineralized freeze-dried bone allograft: a comparative clinical trial. *J Periodontol*,80,1911-1919.

MARTINEZ-GONZALEZ JM, CANO-SANCHEZ J, GONZALO-LAFUENTE JC, CAMPO-TRAPERO J, ESPARZA-GOMEZ G, SEOANE J. (2002) Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral*,7,375-390.

MARX RE. (1994) Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin Plast Surg*,21,377-392.

MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM, SCHIMMELE SR, STRAUSS JE, GEORGEFF KR. (1998) Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,85,638-646.

MATHES SJ. (2006) Repair and grafting of bone. Plastic surgery. St. Louis: Saunders Elsevier Inc.

MAYCOCK J, WOOD SR, BROOKES SJ, SHORE RC, ROBINSON C, KIRKHAM J. (2002) Characterization of a porcine amelogenin preparation, EMDOGAIN, a biological treatment for periodontal disease. *Connect Tissue Res*,43,472-476.

MAZOR Z, HOROWITZ RA, DEL CORSO M, PRASAD HS, ROHRER MD, DOHAN EHRENFEST DM. (2009) Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*,80,2056-2064.

MELLADO JR, SALKIN LM, FREEDMAN AL, STEIN MD. (1995) A Comparative study of ePTFE periodontal membranes with and without

decalcified freeze-dried bone allografts for the regeneration of interproximal intraosseous defects. *J Periodontol*,66,751-755.

MELLONIG JT. (1991) Freeze-dried bone allografts in periodontal reconstructive surgery. *Dent Clin North Am*,35,505-520.

MELLONIG JT. (1999) Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*,19,8-19.

MELLONIG JT. (2000) Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*,20,19-29.

MINSK L. (2000) Clinical techniques in periodontics. *Compeno Contin Educ Dent*,21,210-212.

MIRON RJ, WEI L, BOSSHARDT DD, BUSER D, SCULEAN A, ZHANG Y. (2014) Effects of enamel matrix proteins in combination with a bovine-derived natural bone mineral for the repair of bone defects. *Clin Oral Investig*,18,471-478.

MISCH CE. (2007) *Contemporary Implant Dentistry* Elsevier Health Sciences.

MISCH CE, DIETSH F. (1993) Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*,2,158-167.

MIYAMOTO I, TSUBOI Y, TAKAHASHI K, HYON SH, IIZUKA T. (2004) Enhancement of bone volume in guided bone augmentation by cell transplants derived from periosteum: an experimental study in rabbit calvarium bone. *Clin Oral Implants Res*,15,308-314.

- MODICA F, DEL PIZZO M, ROCCUZZO M, ROMAGNOLI R. (2000) Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative. A split-mouth study. *J Periodontol*,71,1693-1698.
- MORRIS M. (1957) Healing of human periodontal tissues following surgical detachment from non-vital teeth. *J Periodontol* 28,222-227.
- MORRIS M. (1960) Healing of human periodontal tissues following surgical detachment and extirpation of vital pulps. *J Periodontol*,31,23-30.
- MUELLER VT, WELCH K, BRATU DC, WANG HL. (2013) Early and late studies of EMD use in periodontal intrabony defects. *J Periodontal Res*,48,117-125.
- MYHRE AE, LYGSTADAAS SP, DAHLE MK, STUESTOL JF, FOSTER SJ, THIEMERMANN C, LILLEAASEN P, WANG JE, AASEN AO. (2006) Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontal Res*,41,208-213.
- NAKAMURA K, KOSHINO T, SAITO T. (1998) Osteogenic response of the rabbit femur to a hydroxyapatite thermal decomposition product-fibrin glue mixture. *Biomaterials*,19,1901-1907.
- NAREM R, SAMBANIS A. (1995) Tissue engineering: from biology to biological structures. *Tissue Eng.*,1,3-13.
- NASR HF, AICHELMANN-REIDY ME, YUKNA RA. (1999) Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000,19,74-86.
- NEMCOVSKY CE, ZAHAVI S, MOSES O, KEBUDI E, ARTZI Z, BENY L, WEINREB M. (2006) Effect of enamel matrix protein derivative on healing of

surgical supra-infrabony periodontal defects in the rat molar: a histomorphometric study. *J Periodontol*,77,996-1002.

NEVINS M, GIANNOBILE WV, MCGUIRE MK, KAO RT, MELLONIG JT, HINRICHS JE, MCALLISTER BS, MURPHY KS, MCCLAIN PK, NEVINS ML, PAQUETTE DW, HAN TJ, REDDY MS, LAVIN PT, GENCO RJ, LYNCH SE. (2005) Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*,76,2205-2215.

NEVINS ML, CAMELO M, NEVINS M, KING CJ, ORINGER RJ, SCHENK RK, FIORELLINI JP. (2000) Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*,20,458-467.

NEWMAN MG, MCGUIRE MK. (1995) Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*,15,116-127.

NEWMAN MG, TAKEI H, KLOKKEVOLD PR, CARRANZA FA. (2011a) Carranza's Clinical Periodontology Elsevier Health Sciences.

NEWMAN MG, TAKEI H, KLOKKEVOLD PR, CARRANZA FA. (2011b) Carranza's Clinical Periodontology Chapter 16 Elsevier Health Sciences.

NOKHBEHSAIM M, WINTER J, RATH B, JAGER A, JEPSEN S, DESCHNER J. (2011) Effects of enamel matrix derivative on periodontal wound healing in an inflammatory environment in vitro. *J Clin Periodontol*,38,479-490.

NURDEN AT. (2011) Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*,105 Suppl 1,S13-33.

- NYMAN S, GOTTLow J, KARRING T, LINDHE J. (1982) The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*,9,257-265.
- OKUDA K, TAI H, TANABE K, SUZUKI H, SATO T, KAWASE T, SAITO Y, WOLFF LF, YOSHIEX H. (2005) Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol*,76,890-898.
- ORINGER RJ. (2002) Biological mediators for periodontal and bone regeneration. *Compend Contin Educ Dent*,23,501-504, 506-510, 512 passim; quiz 518.
- PALACCI P, ERICSSON I. (2001) *Esthetic Implant Dentistry: Soft and Hard Tissue Management* Quintessence Publishing Company, Incorporated.
- PALMER RM, CORTELLINI P, GROUP BOEWOP. (2008) Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*,35,83-86.
- PAPAPANOU PN, TONETTI MS. (2000) Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000*,22,8-21.
- PAPAPANOU PN, WENNSTROM JL, GRONDAHL K. (1988) Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol*,15,469-478.
- PAPLI R, CHEN S. (2007) Surgical treatment of infrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable barrier membrane: a prospective case series. *J Periodontol*,78,185-193.

- PARASHIS A, TSIKLAKIS K. (2000) Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*,27,705-713.
- PARASHIS A, ANDRONIKAKI-FALDAMI A, TSIKLAKIS K. (2004) Clinical and radiographic comparison of three regenerative procedures in the treatment of intrabony defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*,24,81-90.
- PARODI R, SANTARELLI GA, GASPARETTO B. (2004) Treatment of intrabony pockets with Emdogain: results at 36 months. *Int J Periodontics Restorative Dent*,24,57-63.
- PECK MT, MARNEWICK J, STEPHEN L. (2011) Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case. *Case Rep Dent*,2011,345048.
- PERLMUTTER S, TAGGER M, TAGGER E, ABRAM M. (1987) Effect of the endodontic status of the tooth on experimental periodontal reattachment in baboons: a preliminary investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*,63,232-236.
- PIMENTEL SP, SALLUM AW, SALDANHA JB, CASATI MZ, NOCITI FH, JR., SALLUM EA. (2006) Enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration in the presence of nicotine: a histomorphometric study in dogs. *J Clin Periodontol*,33,900-907.
- PITARU S, MCCULLOCH CA, NARAYANAN SA. (1994) Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodontal Res*,29,81-94.

- PITARU S, TAL H, SOLDINGER M, NOFF M. (1989) Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. *J Periodontal Res*,24,247-253.
- POLIMENI G, XIROPAIDIS AV, WIKESJO UM. (2006) Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol* 2000,41,30-47.
- POLSON AM. (1986) The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J Clin Periodontol*,13,995-999.
- POLSON AM. (1994) *Periodontal regeneration: current status and directions* Quintessence Books.
- PONTORIERO R, LINDHE J. (1995) Guided tissue regeneration in the treatment of degree III furcation defects in maxillary molars. *J Clin Periodontol*,22,810-812.
- PONTORIERO R, WENNSTROM J, LINDHE J. (1999) The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*,26,833-840.
- PRADEEP AR, SHETTY SK, GARG G, PAI S. (2009) Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and Peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol*,80,62-71.
- PRADEEP AR, BAJAJ P, RAO NS, ESHA A, NAIK SB. (2012a) Platelet-Rich Fibrin Combined with a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Three-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*,10.

- PRADEEP AR, RAO NS, AGARWAL E, BAJAJ P, KUMARI M, NAIK SB. (2012b) Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*,83,1499-1507.
- PRICHARD J. (1961) The role of the roentgenogram in the diagnosis and prognosis of periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,14,182-196.
- PROYE MP, POLSON AM. (1982) Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*,9,428-440.
- QUINONES CR, CAFFESSE RG. (1995) Current status of guided periodontal tissue regeneration. *Periodontol 2000*,9,55-68.
- RAGHOEBAR GM, TIMMENGA NM, REINTSEMA H, STEGENGA B, VISSINK A. (2001) Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12-124 months. *Clin Oral Implants Res*,12,279-286.
- RASHID MA, AKITA S, RAZZAQUE MS, YOSHIMOTO H, ISHIHARA H, FUJII T, TANAKA K, TAGUCHI T. (1999) Coadministration of basic fibroblast growth factor and sucrose octasulfate (sucralfate) facilitates the rat dorsal flap survival and viability. *Plast Reconstr Surg*,103,941-948.
- RASPERINI G, RICCI G, SILVESTRI M. (1999) Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*,19,578-587.
- REGISTER AA. (1973) Bone and cementum induction by dentin, demineralized in situ. *J Periodontol*,44,49-54.

- RIBATTI D, VACCA A, PRESTA M. (2000) The discovery of angiogenic factors: a historical review. *Gen Pharmacol*,35,227-231.
- ROSAMMA JOSEPH V, RAGHUNATH A, SHARMA N. (2012) Clinical effectiveness of autologous platelet rich fibrin in the management of infrabony periodontal defects. *Singapore Dent J*,33,5-12.
- ROSEN CJ. (2000) IGF-I and osteoporosis. *Clin Lab Med*,20,591-602.
- ROSEN PS, REYNOLDS MA. (2002) A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol*,73,942-949.
- ROSEN PS, MARKS MH, REYNOLDS MA. (1996) Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *J Periodontol*,67,1159-1163.
- ROSEN PS, REYNOLDS MA, BOWERS GM. (2000) The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol 2000*,22,88-103.
- ROSENBERG E, ROSE LF. (1998) Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. *Dent Clin North Am*,42,467-490.
- ROSING CK, AASS AM, MAVROPOULOS A, GJERMO P. (2005) Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol*,76,129-133.

RUDAGI KB, RUDAGI B. (2012) One-step apexification in immature tooth using grey mineral trioxide aggregate as an apical barrier and autologous platelet rich fibrin membrane as an internal matrix. *J Conserv Dent*,15,196-199.

RUGA E, GALLESIO C, BOFFANO P. (2011) Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg*,22,1951-1955.

RUTHERFORD RB, NIEKRASH CE, KENNEDY JE, CHARETTE MF. (1992) Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontal Res*,27,285-290.

SAAT E, DURMUŞ A. (2009) Köpeklerde otojen kortikal ve spongiyöz kemik greftlerinin uygulanması ile oluşan kallusun çekme ve basma dayanımlarının incelenmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*,15,863-868.

SANCHEZ AR, SHERIDAN PJ, ECKERT SE, WEAVER AL. (2005) Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: a histomorphometric analysis in dogs. *J Periodontol*,76,1637-1644.

SANDALLI P. (2000) *Oral İmplantoloji*. Erler Matbaacılık,İstanbul.

SANDERS JJ, SEPE WW, BOWERS GM, KOCH RW, WILLIAMS JE, LEKAS JS, MELLONIG JT, PELLEU GB, JR., GAMBILL V. (1983) Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects. Part III. Composite freeze-dried bone allografts with and without autogenous bone grafts. *J Periodontol*,54,1-8.

SANZ M, TONETTI MS, ZABALEGUI I, SICILIA A, BLANCO J, REBELO H, RASPERINI G, MERLI M, CORTELLINI P, SUVAN JE. (2004) Treatment of

intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol*,75,726-733.

SCABBIA A, TROMBELLI L. (2004) A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol*,31,348-355.

SCANTLEBURY TV. (1993) 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol*,64,1129-1137.

SCHALLHORN RG, HIATT WH. (1972) Human allografts of iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. II. Clinical observations. *J Periodontol*,43,67-81.

SCHALLHORN RG, MCCLAIN PK. (1988) Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*,8,8-31.

SCHEYER ET, VELASQUEZ-PLATA D, BRUNSVOLD MA, LASHO DJ, MELLONIG JT. (2002) A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*,73,423-432.

SCHWARTZ Z, WEESNER T, VAN DIJK S, COCHRAN DL, MELLONIG JT, LOHMANN CH, CARNES DL, GOLDSTEIN M, DEAN DD, BOYAN BD. (2000) Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol*,71,1258-1269.

SCULEAN A, REICH E, CHIANTELLA GC, BRECX M. (1999a) Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative

(Emdogain): a report of 32 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*,19,157-163.

SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P, DONOS N. (2000) Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent*,20,374-381.

SCULEAN A, AUSCHILL TM, DONOS N, BRECX M, ARWEILER NB. (2001a) Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol*,28,1074-1078.

SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P, GERA I, REICH E. (2002a) Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*,22,259-267.

SCULEAN A, DONOS N, BLAES A, LAUERMAN M, REICH E, BRECX M. (1999b) Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol*,70,255-262.

SCULEAN A, BLAES A, ARWEILER N, REICH E, DONOS N, BRECX M. (2001b) The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*,72,190-195.

SCULEAN A, WINDISCH P, CHIANTELLA GC, DONOS N, BRECX M, REICH E. (2001c) Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*,28,397-403.

SCULEAN A, BARBE G, CHIANTELLA GC, ARWEILER NB, BERAKDAR M, BRECX M. (2002b) Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*,73,401-408.

SCULEAN A, BERAKDAR M, CHIANTELLA GC, DONOS N, ARWEILER NB, BRECX M. (2003) Healing of intrabony defects following treatment with a bovine-derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*,30,73-80.

SCULEAN A, DONOS N, SCHWARZ F, BECKER J, BRECX M, ARWEILER NB. (2004) Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*,31,545-549.

SCULEAN A, PIETRUSKA M, SCHWARZ F, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER NB, AUSCHILL TM. (2005) Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*,32,111-117.

SCULEAN A, BERAKDAR M, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER NB, BECKER J, SCHWARZ F. (2006a) Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol*,77,1167-1172.

SCULEAN A, KISS A, MILIAUSKAITE A, SCHWARZ F, ARWEILER NB, HANNIG M. (2008) Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*,35,817-824.

- SCULEAN A, DONOS N, WINDISCH P, BRECX M, GERA I, REICH E, KARRING T. (1999c) Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontal Res*,34,310-322.
- SCULEAN A, SCHWARZ F, MILIAUSKAITE A, KISS A, ARWEILER N, BECKER J, BRECX M. (2006b) Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol*,77,1879-1886.
- SHARMA A, PRADEEP AR. (2011a) Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*,82,1705-1712.
- SHARMA A, PRADEEP AR. (2011b) Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol*,82,1396-1403.
- SILNESS J, LOE H. (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*,22,121-135.
- SILVESTRI M, RICCI G, RASPERINI G, SARTORI S, CATTANEO V. (2000) Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol*,27,603-610.
- SILVESTRI M, SARTORI S, RASPERINI G, RICCI G, ROTA C, CATTANEO V. (2003) Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. *J Clin Periodontol*,30,386-393.

SIMONPIERI A, DEL CORSO M, SAMMARTINO G, DOHAN EHRENFEST DM. (2009) The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dent*,18,102-111.

SIMONPIERI A, CHOUKROUN J, DEL CORSO M, SAMMARTINO G, DOHAN EHRENFEST DM. (2011) Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*,20,2-12.

SLAVKIN HC, BARTOLD PM. (2006) Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol* 2000,41,9-15.

SPAHR A, LYGSTADAAS SP, BOECKH C, ANDERSSON C, PODBIELSKI A, HALLER B. (2002) Effect of the enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*,29,62-72.

TADJOEDIN ES, DE LANGE GL, BRONCKERS AL, LYARUU DM, BURGER EH. (2003) Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol*,30,261-270.

TAJIMA N, OHBA S, SAWASE T, ASAHINA I. (2013) Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*,28,77-83.

TERMS TGOP. (2005). *J Prosthet Dent*,94,10-92.

THORAT M, PRADEEP AR, PALLAVI B. (2011) Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*,38,925-932.

- THORSTENSSON H, HUGOSON A. (1993) Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*,20,352-358.
- TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D. (2010) Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dent*,19,447-456.
- TOLO K, JORKJEND L. (1990) Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*,17,288-291.
- TONETTI MS, PINI-PRATO G, CORTELLINI P. (1995) Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*,22,229-234.
- TONETTI MS, PRATO GP, CORTELLINI P. (1996) Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*,23,548-556.
- TONETTI MS, LANG NP, CORTELLINI P, SUVAN JE, ADRIAENS P, DUBRAVEC D, FONZAR A, FOURMOUSIS I, MAYFIELD L, ROSSI R, SILVESTRI M, TIEDEMANN C, TOPOLL H, VANGSTED T, WALLKAMM B. (2002) Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*,29,317-325.
- TROMBELLI L, KIM CK, ZIMMERMAN GJ, WIKESJO UM. (1997) Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol*,24,366-371.
- TROMBELLI L, HEITZ-MAYFIELD LJ, NEEDLEMAN I, MOLES D, SCABBIA A. (2002) A systematic review of graft materials and biological agents for

periodontal intraosseous defects. J Clin Periodontol,29 Suppl 3,117-135; discussion 160-112.

TROMBELLI L, ANNUNZIATA M, BELARDO S, FARINA R, SCABBIA A, GUIDA L. (2006) Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. J Clin Periodontol,33,69-75.

TSAI CH, SHEN SY, ZHAO JH, CHANG YC. (2009) Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. J Dent Sci,4,130-135.

TSITOURA E, TUCKER R, SUVAN J, LAURELL L, CORTELLINI P, TONETTI M. (2004) Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. J Clin Periodontol,31,643-647.

TU YK, WOOLSTON A, FAGGION CM, JR. (2010) Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for infrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized-controlled trials. J Clin Periodontol,37,59-79.

TUNALI M, ÖZDEMİR H, GÜRBÜZER B, PIKDÖKEN L, ORUÇ S. (2009) Endodontik-periodontal kombine kemik içi defektlerin tedavisinde trombosit zengin fibrin membran ile otojen kemik greftinin kombine kullanımı. Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak.,12,42-46.

TUNALI M, OZDEMİR H, KUCUKODACI Z, AKMAN S, FIRATLI E. (2013) In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. Br J Oral Maxillofac Surg,51,438-443.

ULUKARADAĞ G. (2007) Tavşan Kalvaryumunda Mezenşimal Kök Hücre Transplantasyonu İle Yönlendirilmiş Kemik Ogmentasyonunda Elde Edilen Yeni Kemiğin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. Ankara GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Doctoral Dissertation.

URIST MR. (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science*, 150, 893-899.

URIST MR, STRATES BS. (1971) Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*, 50, 1392-1406.

VAN DER PAUW MT, VAN DEN BOS T, EVERTS V, BEERTSEN W. (2000) Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 71, 31-43.

VELASQUEZ-PLATA D, SCHEYER ET, MELLONIG JT. (2002) Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 73, 433-440.

WACHTEL H, SCHENK G, BOHM S, WENG D, ZUHR O, HURZELER MB. (2003) Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30, 496-504.

WADA Y, YAMAMOTO H, NANBU S, MIZUNO M, TAMURA M. (2008) The suppressive effect of enamel matrix derivative on osteocalcin gene expression of osteoblasts is neutralized by an antibody against TGF-beta. *J Periodontol*, 79, 341-347.

- WALLACE SS, FROUM SJ. (2003) Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol*,8,328-343.
- WANG HL, MACNEIL RL. (1998) Guided tissue regeneration. Absorbable barriers. *Dent Clin North Am*,42,505-522.
- WANG HL, GREENWELL H, FIORELLINI J, GIANNOBILE W, OFFENBACHER S, SALKIN L, TOWNSEND C, SHERIDAN P, GENCO RJ, RESEARCH S, THERAPY C. (2005) Periodontal regeneration. *J Periodontol*,76,1601-1622.
- WEIBRICH G, KLEIS WK, HAFNER G, HITZLER WE, WAGNER W. (2003) Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Implants Res*,14,357-362.
- WENNSTROM JL, LINDHE J. (2002) Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol*,29,9-14.
- WHITESIDES LM, RADWAN A, SHARAWY M. (2006) Sinus floor augmentation using a composite graft of bone morphogenic protein-2 and allogenic cancellous bone (Puros): case report. *J Oral Implantol*,32,259-264.
- WHITMAN DH, BERRY RL, GREEN DM. (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*,55,1294-1299.
- WIKESJO UM, NILVEUS R. (1990) Periodontal repair in dogs: effect of wound stabilization on healing. *J Periodontol*,61,719-724.

- WIKESJO UM, SELVIG KA. (1999) Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000,19,21-39.
- WIKESJO UM, NILVEUS RE, SELVIG KA. (1992) Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol*,63,158-165.
- WILSON TG. (1999) *Periodontal Regeneration Enhanced: Clinical Applications of Enamel Matrix Proteins* Quintessence Publishing Company.
- WILTON JM, GRIFFITHS GS, CURTIS MA, MAIDEN MF, GILLET IR, WILSON DT, STERNE JA, JOHNSON NW. (1988) Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Systemic predisposition and markers of general health. *J Clin Periodontol*,15,339-346.
- WINDISCH P, SCULEAN A, KLEIN F, TOTH V, GERA I, REICH E, EICKHOLZ P. (2002) Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol*,73,409-417.
- WOZNEY JM. (1998) The bone morphogenetic protein family: multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *Eur J Oral Sci*,106 Suppl 1,160-166.
- WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA M, SZKARADKIEWICZ AK, KARPINSKI TM, MARCINKOWSKI JT. (2013) The evaluation of enamel matrix derivative on subgingival microbial environment in non-surgical periodontal therapy. *Ann Agric Environ Med*,20,431-435.
- YAMAMOTO S, MASUDA H, SHIBUKAWA Y, YAMADA S. (2007) Combination of bovine-derived xenografts and enamel matrix derivative in the

treatment of intrabony periodontal defects in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*,27,471-479.

YILMAZ D. (2009) Domuzlarda Oluşturulan Kemik Defektlerinde Trombositten Zengin Fibrin İle Trikalsiyum Fosfatın Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.

YILMAZ S, KURU B, ALTUNA-KIRAC E. (2003) Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol*,30,197-206.

YILMAZ S, CAKAR G, YILDIRIM B, SCULEAN A. (2010) Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*,37,544-550.

YOSHIKAWA T, OHGUSHI H, AKAHANE M, TAMAI S, ICHIJIMA K. (1998) Analysis of gene expression in osteogenic cultured marrow/hydroxyapatite construct implanted at ectopic sites: a comparison with the osteogenic ability of cancellous bone. *J Biomed Mater Res*,41,568-573.

YUAN K, HSU CW, TSAI WH. (2006) The induction and possible subsequent effect of human antibodies against porcine enamel matrix derivative. *J Periodontol*,77,1355-1361.

YUKNA RA, MELLONIG JT. (2000) Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*,71,752-759.

YUKNA RA, KRAUSER JT, CALLAN DP, EVANS GH, CRUZ R, MARTIN M. (2000) Multi-center clinical comparison of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) and ABM in human periodontal osseous defects. 6-month results. *J Periodontol*,71,1671-1679.

YUKNA RA, KRAUSER JT, CALLAN DP, EVANS GH, CRUZ R, MARTIN M. (2002) Thirty-six month follow-up of 25 patients treated with combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell-binding peptide (P-15) bone replacement grafts in human infrabony defects. I. Clinical findings. *J Periodontol*,73,123-128.

YUKNA RA, CALLAN DP, KRAUSER JT, EVANS GH, AICHELMANN-REIDY ME, MOORE K, CRUZ R, SCOTT JB. (1998) Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. *J Periodontol*,69,655-663.

ZEICHNER-DAVID M. (2001) Is there more to enamel matrix proteins than biomineralization? *Matrix Biol*,20,307-316.

ZETTERSTROM O, ANDERSSON C, ERIKSSON L, FREDRIKSSON A, FRISKOPP J, HEDEN G, JANSSON B, LUNDGREN T, NILVEUS R, OLSSON A, RENVERT S, SALONEN L, SJOSTROM L, WINELL A, OSTGREN A, GESTRELIUS S. (1997) Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*,24,697-704.

ZUCHELLI G, BERNARDI F, MONTEBUGNOLI L, DE SM. (2002) Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced

expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. J Periodontol,73,3-12.

6 ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Tokat'ta doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Tokat'ta tamamladı. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başladı ve 2009 yılında mezun oldu. 2011 yılında Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.'da doktora öğrencisi olarak çalışmaya başladı. 2012 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.'da Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen çalışmaya devam etmektedir.