

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
T-TZF (TİTANYUMLA HAZIRLANMIŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN
FİBRİN) İLE TEDAVİSİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA ANJİYOJENİK
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Harika Gonca PİREBAŞ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN ERDEMİR

ORTAK DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YALIM

2014 - KIRIKKALE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN T-TZF
(TİTANYUMLA HAZIRLANMIŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN) İLE
TEDAVİSİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA ANJİYOJENİK BİYOBELİRTEÇLER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Harika Gonca PİREBAŞ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

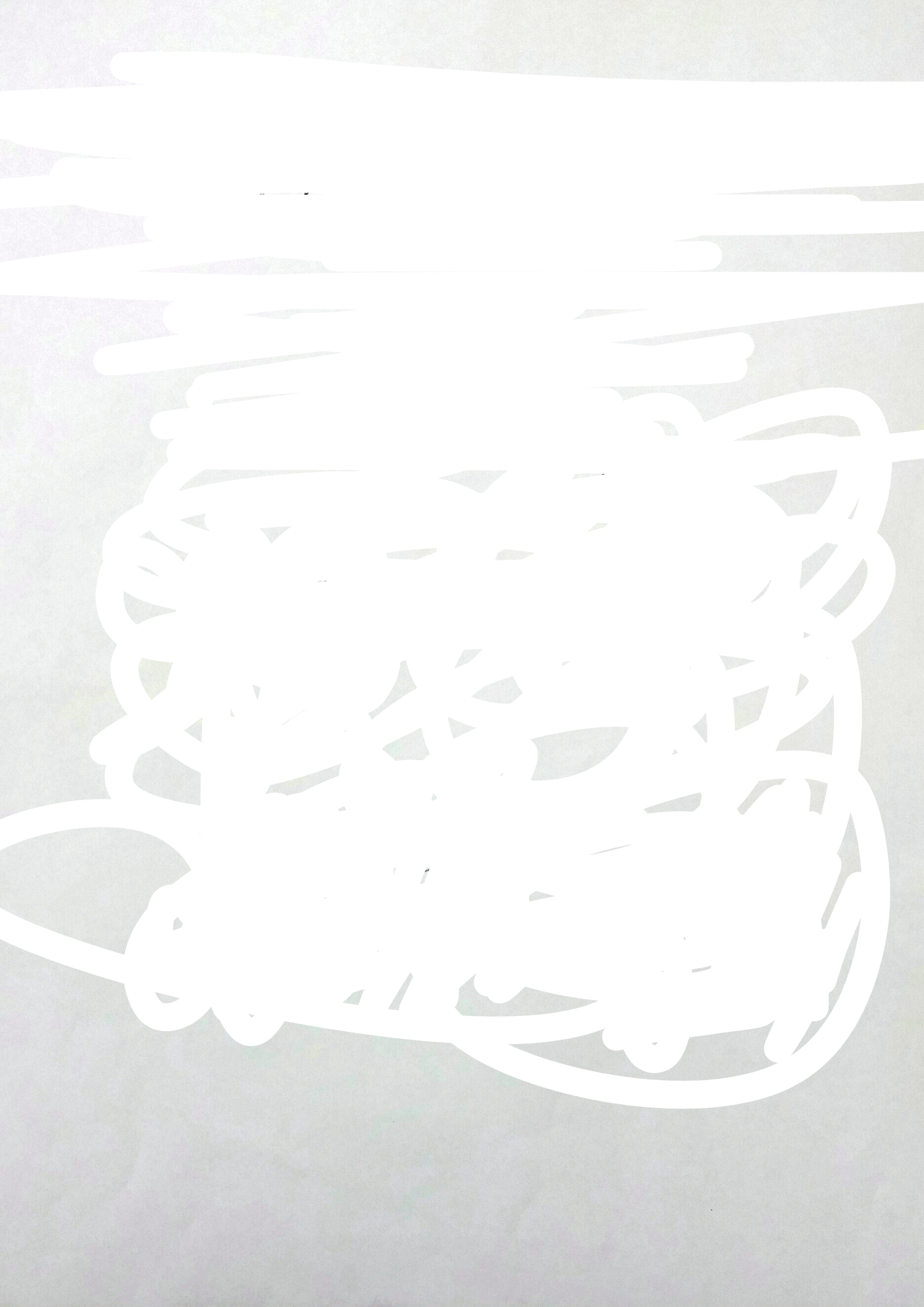
Prof. Dr. H. Ebru OLGUN ERDEMİR

ORTAK DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YALIM

**Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014/18
numaralı proje ile desteklenmiştir.**

2014 - KIRIKKALE



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

İçindekiler.....	I
Önsöz.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Şekiller.....	VIII
Çizelgeler.....	X

ÖZET.....1

SUMMARY.....3

1. GİRİŞ

1.1. Periodontal Hastalıklar.....5

1.2. Kemik Defektleri.....6

1.3. Periodontal Tedavi.....10

1.3.1. Kemik içi Defektlerde Periodontal Cerrahi Tedavi.....10

1.3.1.1. Rejeneratif Periodontal Tedavi.....11

1.3.1.1.1. Rejeneratif İşlemler.....12

1.3.1.1.1.1. Kemik Greftleri.....13

1.3.1.1.1.2. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu.....14

1.3.1.1.1.3. Biyolojik Mediyotörlerin Uygulaması [MMP), TZP, Büyüme faktörleri, Sitokinler, Kemik Morfogenetik Proteinleri(KMP)].....17

1.4. Trombositler ve Büyüme Faktörleri.....17

1.4.1. Trombositten Zengin Plazma.....	20
1.4.2. Trombositten Zengin Fibrin.....	21
1.4.2.1. Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin.....	22
1.5. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	24
1.5.1.DOS Toplama Yöntemleri.....	24
1.6. Yara İyileşmesi.....	25
1.7. Anjiyogenez.....	27
1.7.1. Anjiyogenez Fizyolojisi.....	28
1.7.2. Periodontal Dokularda Anjiyogenez.....	30
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
2.1. Klinik Değerlendirmeler ve Periodontal Parametrelerin Kaydedilmesi.....	33
2.2. Operasyon Esnasında Alınan Ölçümler.....	34
2.3. Başlangıç Periodontal Tedavi.....	34
2.4. Defekt Bölgelerinin Cerrahi Tedavisi.....	35
2.5. T-TZF' nin Hazırlanması.....	38
2.6. Enfeksiyon Kontrolü.....	39
2.7. Operasyon sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü.....	39
2.8. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi.....	40
2.9. DOS Örneklerinin Hazırlanması.....	41
2.10. DOS Örneklerinde PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT Seviyelerinin Analizi.....	42
2.11. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	43

3. BULGULAR.....	45
3.1. Klinik Bulgular.....	45
3.2. DOS' ndaki Biyokimyasal Bulgular.....	47
3.2.1.DOS' ndaki PDGF-BB Bulguları.....	47
3.2.2. DOS' ndaki VEGF-A Bulguları.....	48
3.2.3. DOS' ndaki FGF-2 Bulguları.....	50
3.2.4. DOS'ndaki ANG Bulguları.....	51
3.2.5. DOS'ndaki ANT Bulguları.....	53
3.3. DOS Hacmi Bulguları.....	55
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	58
5. KAYNAKLAR.....	72
6. EKLER.....	96
7. ÖZGEÇMİŞ.....	99

ÖNSÖZ

Beni bilgi ve tecrübeleri ile aydınlatan, her zaman destekleyen, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, doktora öğrenimim boyunca her konuda yanımda hissettiğim, hayatım boyunca minnet ve şükranla anacağım, bana sabırla periodontolojiyi öğreten ve bilimsel kişiliğinin yanı sıra hayata dair tecrübeleriyle de kendime örnek aldığım, üzerimde çok büyük emekleri olan, tez çalışmamın ortaya çıkmasında ve hazırlanmasında büyük emeği olan, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ebru OLGUN ERDEMİR'e,

Doktora eğitimime ve tezime katkılarından dolayı tez izleme komitesindeki değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet YALIM'a ve Sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a,

Sevgi ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda beni dinleyip sorunlarıma anlayış ile çözüm getiren ve tecrübeleri ile bana doğru yolu gösteren, hoşgörülü ve sevecen, her zaman bir aile yakınlığında hissettiğim, sonsuz yardımlarıyla bana destek olan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Meltem HENDEK'e,

Doktora hayatım boyunca her konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Gencay KEÇELİ'ye,

Eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Serhat DEMİRER ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülen KAMAK'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında sağladığı yardımlarından ötürü değerli hocam Kırıkkale Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Üçler KISA'ya,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, güzel günler yaşadığımız ve zorlukları birlikte paylaştığımız Dt. Nuray ERCAN'a, Dt. Hümeysra AYDEMİR TURKAL'a, Dt. Serdar Yücel ÖZKAN'a, Dt. M. Serdar EVGİNER'e ve Periodontoloji Kliniği'ndeki diğer mesai arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, aldığım kararlarda, attığım her adımda bana destek olan ve en önemlisi bana doğru bir insan olmayı öğreten sevgili annem Aysel YILDIRIM'a ve sevgili babam Hüseyin YILDIRIM'a, hayatımın her anında yanımda olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim güzel ve akıllı biricik kardeşim Ayşe Hande YILDIRIM'a,

Hayatımın son yıllarına daha da anlam katan, tanıştığımız günden itibaren bana olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, iyi günde ve kötü günde hep yanımda olan sevgili eşim Gökhan PİREBAŞ'a,

Bugüne kadar bana sevgi ve yardımlarıyla destek olan tüm yakınlarıma ve dostlarıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
ANG	Angiogenin
ANT	Angiostatin
bFGF	Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
CAL	Clinical Attachment Level
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EGF	Epitelyal Büyüme Faktörü
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ePTFE	Expanded Polytetrafluoroethylene
FGF-2	Fibroblast Büyüme Faktörü-2
GCF	Gingival Crevicular Fluid
Gİ	Gingival İndeks
HA	Hidroksiapatit
IGF	İnsülin benzeri Büyüme Faktörü
IL-1α ve β	İnterlökin-1 α ve β
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KFD	Konvansiyonel flep debridmanı
KGF	Kretinosit Büyüme Faktörü
KİD	Kemik İçi Defekt
KMP	Kemik Morfogenetik Proteinleri
L-TZF	Lökosit ve Trombosit Zengin Fibrin
MMP	Mine Matriks Proteinleri
OFD	Open Flap Debridement
PBF	Polipeptid Büyüme Faktörü

PD	Probing Depth
PDGF-BB	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü-BB
PDL	Periodontal Ligament
Pİ	Plak İndeksi
PRF	Platelet Rich Fibrin
SCD	Sondlama Cep Derinliği
TGFα,β1,β2	Transforme Edici Büyüme Faktörü α , β 1, β 2
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
T-PRF	Titanium-prepared, Platelet Rich Fbrin
T-TZF	Titanyumla hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
TZP	Trombositten Zengin Plazma
uPA	Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

ŞEKİLLER

Şekil.1.1. Kemik içi defektlerin sınıflandırılması

Şekil.1.2. Furkasyon defektlerinin horizontal sınıflaması

Şekil.1.3. Furkasyon defektlerinin vertikal sınıflaması

Şekil.1.4. T-TZF'in histomorfometrik ölçüm sonucu

Şekil.1.5. Kağıt striplerle DOS toplama yöntemlerinin şematize görüntüsü

Şekil.2.1. Hastanın (A) test bölgesinin, (B) kontrol bölgesinin cerrahi öncesi klinik görüntüsü

Şekil.2.2. Hastanın (A) test bölgesinin, (B) kontrol bölgesinin cerrahi öncesi radyografik görüntüsü

Şekil.2.3. Hastanın (A) test bölgesindeki, (B) kontrol bölgesindeki kemik içi defektlerin görüntüsü

Şekil.2.4. Hastanın (A) test bölgesine T-TZF+allogreft, (B) kontrol bölgesine allogreft uygulanmış görüntüsü

Şekil.2.5. Hastanın (A) test bölgesinin ve (B) kontrol bölgesinin sütür atıldıktan sonraki görüntüsü

Şekil 2.6.A.Titanyum tüpler, B. Hastadan kan alımı, C. Santrifüj cihazı

Şekil.2.7. Elde edilen T-TZF materyali, parmak basıncı uygulanarak kullanabilir hale getirilmesi

Şekil.2.8. Test bölgesine uygulanan T-TZF+allogreft karışımı

Şekil.2.9. DOS örneklerinin elde edilmesi

Şekil.3.1. PDFG-BB'nin zamana bağlı ölçüm sonuçları

Şekil.3.2. VEGF-A'nın zamana bağlı ölçüm sonuçları

Şekil 3.3. FGF-2'nin zamana bağlı ölçüm sonuçları

Şekil 3.4. ANG'in zamana bağlı ölçüm sonuçları

Şekil 3.5. ANT'nin zamana bağlı ölçüm sonuçları

Şekil 3.6. DOS hacminin zamana bağlı ölçüm sonuçları

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Kemik defektlerinin sınıflandırması

Çizelge 1.2. Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri

Çizelge.1.3. Yara iyileşmesinin fazları

Çizelge 2.1. Çalışmanın akış şeması

Çizelge 3.1. Demografik veriler

Çizelge 3.2. Tekrarlı ölçümlerde PDGF-BB total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.3. PDGF-BB total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Çizelge 3.4. Tekrarlı ölçümlerde VEGF-A total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.5. VEGF-A total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Çizelge 3.6. Tekrarlı ölçümlerde FGF-2 total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.7. Tekrarlı ölçümlerde ANG total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.8. ANG total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Çizelge 3.9. Tekrarlı ölçümlerde ANT total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.10. ANT total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Çizelge 3.11. Tekrarlı ölçümlerde DOS hacminin tanımlayıcı istatistikleri

Çizelge 3.12 DOS hacminin zamanlar arası ikili karşılaştırılması

Çizelge 3.13. DOS hacminin gruplar arası karşılaştırması

ÖZET

Periodontitis bağ dokusu ataçmanı ve destek alveoler kemiğin geri dönüşümsüz kaybıyla karakterize periodontal dokuların bir hastalığıdır. Periodontal tedavide asıl amaç bakterilerin neden olduğu hastalığı elimine etmek ve periodontal hastalık sonucunda harap olan dokuların rejenerasyonudur. Konvansiyonel flep debridmanı (KFD), periodontal hastalık tarafından yıkılan dokuların rejenerasyonu için yeterli değildir ve güncel rejeneratif işlemler tam bir periodontal restorasyona ulaşmada sınırlıdır. Ancak kemik içi defektlerin (KİD) tedavisinde altın standart olarak düşünülen tek bir greft materyali yoktur.

Trombositten Zengin Fibrin (TZF) trombosit ve büyüme faktörleriyle zenginleştirilmiş fibrin membran elde edilmesine izin veren bir ikinci jenerasyon trombosit konsantrasyonudur. Bu çalışmada Titanyumla hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF) kullanıldı. T-TZF' nin özelliği trombositlerin aktivasyonunda titantum tüplerin cam tüplerden daha etkili olmasıdır. Çalışmada amacımız, kronik periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin T-TZF ile tedavisinin dişeti oluşu sırasında (DOS) anjiyogenez biyobelirteçlerine olan etkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza; 25 çalışma kriterlerine uyan sistemik olarak sağlıklı kemik içi defekti bulunan kronik periodontitisli birey dahil edildi. Hastaların çift taraflı kemik içi defektlerinden biri kontrol grubuna dahil edildi ve allogreft uygulandı. Karşıt arktaki defekte (test grubu) allogreft+T-TZF yerleştirildi. Defektlere uygulanacak tedaviye rastgele karar verildi. DOS örnekleri başlangıçta (cerrahiden hemen önce), cerrahiden sonraki 3., 7., 14. ve 30. günlerde toplandı. DOS örneklerindeki platelet

kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), anjiogenin (ANG), angiostatin (ANT) değerleri ELISA kitleri ile analiz edildi.

Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda kemik içi defektlerin cerrahi tedavisinde allogreftte ilave edilen T-TZF'in DOS'ndaki anjiyogenez biyobelirteçlerinden PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT'in değişimlerine neden olmadığı görüldü. Hem test hem kontrol grubunda tüm biyobelirteçlerin cerrahiden sonraki 3. günde arttığı, 7. günden itibaren azaldığı izlendi. Gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmedi ($p>0.05$). DOS hacminin de hem kontrol hem test grubunda cerrahiden sonraki 3. günde arttığı görüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda kemik içi defektlerde allogreftte ilave uygulanan T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçlerin değişiminde etkili olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Periodontitis, çift taraflı, kemik içi defekt, titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin, anjiyogenez, flep cerrahisi, dişeti oluşu sıvısı, allogreft, PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG, ANT

SUMMARY

The Effect of T-PRF Treatment on The Angiogenic Biomarkers in GCF in Infrabony Defects of Patients with Chronic Periodontitis

Periodontitis is a disease of the periodontium characterized by the irreversible loss of connective tissue attachment and supporting alveolar bone. The main objective of periodontal treatment is to eliminate the disease causing bacteria and regenerate the supporting structures of the affected tooth. Conventional open flap debridement (OFD) falls short of regenerating tissues destroyed by the periodontal disease, and current regenerative procedures offer a limited potential toward attaining a complete periodontal restoration. And there is not any graft material considered as a gold standart in the treatment of infrabony defects.

Platelet-rich fibrin (PRF) is a second generation platelet concentrate which allows one to obtain fibrin membranes enriched with platelets and growth factors. In this study titanium-prepared, platelet-rich fibrin (T-PRF) was used which was based on the titanium tubes were more effective at activating platelets than the glass tubes.

Angiogenesis in periodontal tissues is important to obtain progression in healthy and diseased tissues. The aim of this study is to investigate the effect of T-PRF treatment on the angiogenic biomarkers in gingival crevicular fluid (GCF) in infrabony defects of patients with chronic periodontitis.

In this study, 25 systemically healthy patients who complied with inclusion criteria with periodontal infrabony defects were recruited. In each patient, the infrabony defect of one side of arch was designated as control group and applied allograft, while the infrabony defect on the contralateral side of same arch was designated as test group and applied allograft+T-PRF. The therapy methods (test or control) were randomly decided. GCF samples were collected at baseline (pre-surgery) and then the 3rd, the 7th, the 14th, and the 30th days after surgery. PDGF-BB,

VEGF-A, FGF-2, angiogenin (ANG), angiostatin (ANT) in the GCF samples were measured using human enzyme-linked immunosorbent assay kits.

In both groups, PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG and ANT total amounts peaked in the GCF samples obtained during the early postoperative day (day 3) and decreased over time in the samples obtained 7th, 14th and 30th days post-surgery. There were no significant differences between groups for the total amounts of PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG and ANT at all evaluation periods. Average GCF volumes increased in both group at day 3 and then decreased test and control group sites with time ($p>0.05$).

As a result, in our study, application of T-PRF combined with allograft in infrabony defects of patients with chronic periodontitis had no significant effects on angiogenic biomarkers in GCF.

Key Words: Periodontitis, bilateral infrabony defect, titanium-prepared, platelet-rich fibrin, angiogenesis, flap surgery, gingival crevice fluid, allograft, PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG, ANT.

1.GİRİŞ

1.1.Periodontal Hastalıklar

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, periodontal ligament ve alveoler kemikte ilerleyici yıkımla birlikte artmış cep derinliği ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterize dişi destekleyen dokuların enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Hinrichs ve Novak 2011). Periodontal dokuları etkileyen hastalıkları ve durumları gösteren sınıflandırma, 1999'da Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından organize edilen Uluslararası Çalıştay'da yapılmıştır (Armitage 1999). Periodontitisin en sık karşılaşılan formu kronik periodontitistir (Flemmig 1999). Kronik periodontitis erişkinlerde sık görülür ancak çocuklarda da rastlanabilmektedir. Kronik periodontitis plak ve diştaşı akümüasyonu ile ilişkilidir ve hastalığın ilerleme oranı yavaş ya da orta şiddettedir, ancak normal konak-bakteri etkileşimini etkileyen lokal, sistemik ve çevresel faktörlerin sonucunda daha hızlı yıkım periodları da görülebilmektedir (Hinrichs ve Novak 2011).

Periodontal hastalıklardaki kemik yıkımının en sık nedeni enflamasyonun marjinal dişetinden destek periodontal dokulara yayılmasıdır. Enflamasyonun kemiğe invazyonu ve başlangıç kemik yıkımı gingivitisten periodontitise dönüşüme neden olmaktadır (Carranza ve ark. 2011). Periodontal hastalıkta kemik yıkım paternleri bazı anatomik özelliklerden etkilenmektedir. Bunlar:

- İnterdental septanın kalınlığı, genişliği ve kretal açısı,
- Fasial ve lingual alveoler kemiğin kalınlığı,
- Fenestrasyon ve dehisens varlığı,
- Dişlerin dizilimi,
- Kökün ve kök gövdesinin anatomisi,
- Alveoler kemik içinde kökün pozisyonu,

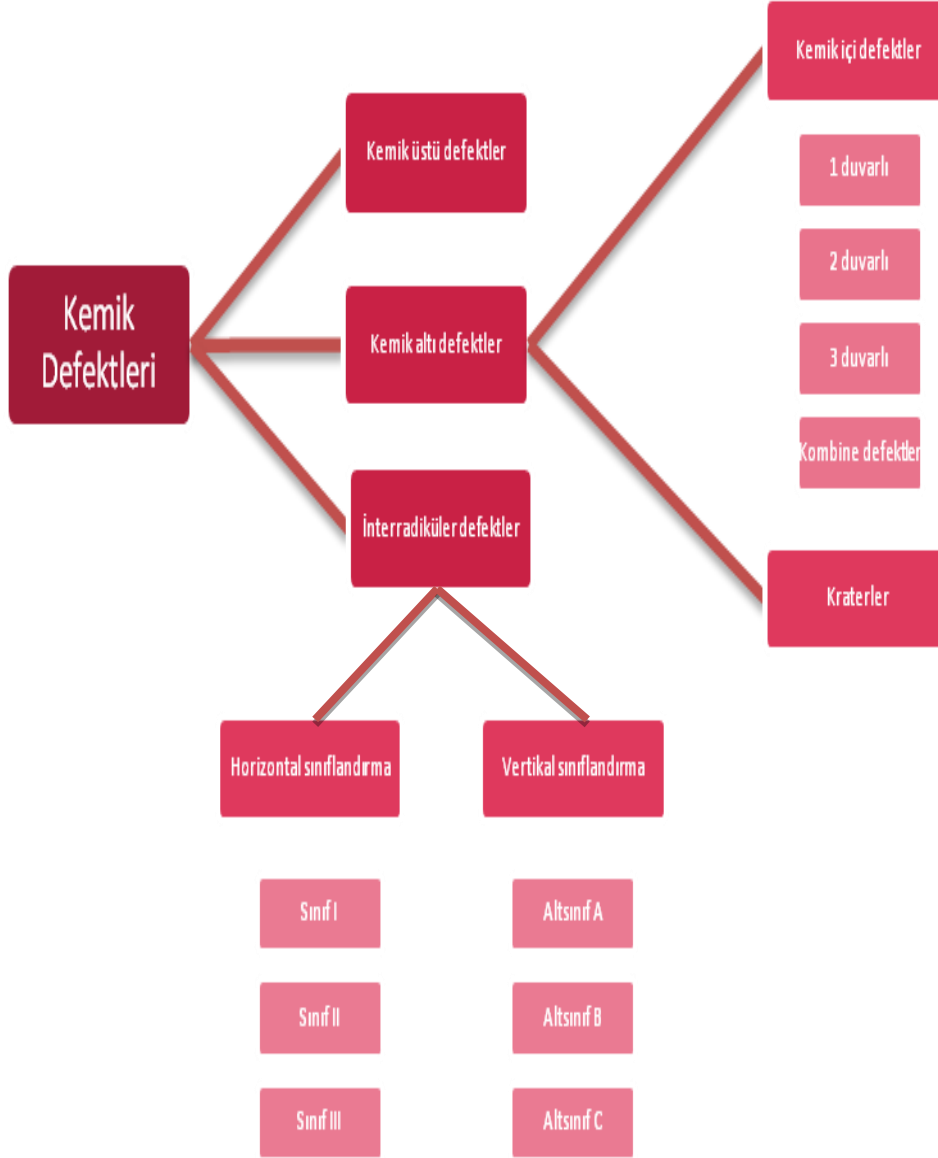
-Diğer diş yüzeyleri ile komşuluğudur (Carranza ve ark. 2011).

Periodontal hastalık alveoler kemiğin yksekliliğinin azalmasına neden olmasının yanında morfolojik özelliklerinin de değişmesine neden olmaktadır. Bu değişimlerin yapısını ve patogenezi anlamak etkili bir teşhis ve tedavi için gereklidir (Papapanou ve ark. 1988).

1.2.Kemik Defektleri

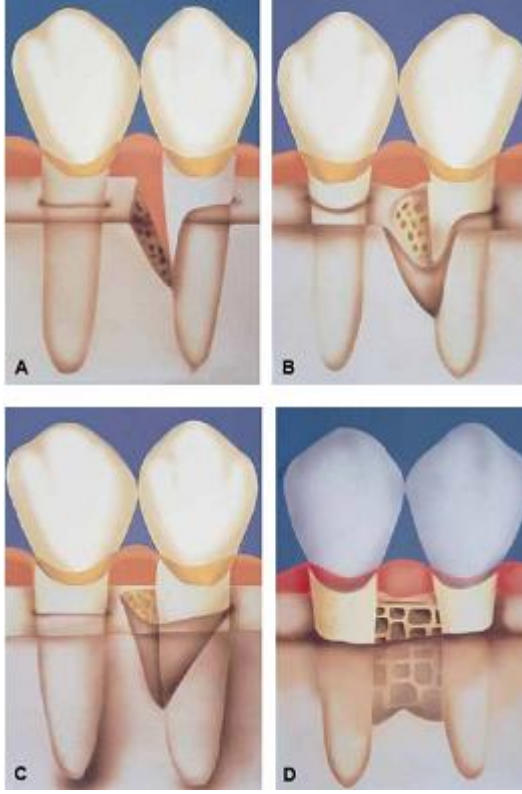
Goldman ve Cohen (1958) kemik defektlerini kemik üstü defektler, kemik altı defektler ve interradiküler defektler (furkasyon defektleri) olmak üzere 3 ana başlık altında sınıflandırmıştır (izelge 1.1). Kemik st defektler, cep tabanının alveoler kemik seviyesinin üzerinde olduğu defektlerdir. Cep tabanının kemik seviyesinin altında olduğu kemik altı defektler ise kemik içi defektler ve kraterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kemik içi defektlerde, defektin kemik altında kalan kısmının bir dişle ilişkisi varken krater Őeklindeki defektlerde komşu iki dişin kökleri, ortak olarak, benzer Şekilde etkilenmiştir (Şekil 1.1). Defekt sınıflandırmasında son grubu interradiküler defektler oluşturur. Bu defektler de kendi aralarında horizontal ve vertikal yıkım miktarlarına göre ikiye ayrılır. Horizontal yıkımın sınıflandırılmasında (Şekil 1.2) sınıf I furkasyonda minimal fakat fark edilebilir kemik kaybını, sınıf II tüm furkasyonu içermeyen, sınıf I'den fazla, değişen derecede kemik kaybını, sınıf III ise kemik rezorpsiyonunun tüm furkasyonu içerdiği tipte kemik kaybını tanımlar (AAP 2001). Vertikal sınıflandırmada (Şekil 1.3) altsınıf A: 3 mm ve daha az vertikal kemik kaybını, altsınıf B: 4-6 mm vertikal kemik kaybını ve altsınıf C: 7 mm ve daha fazla vertikal kemik kaybını tanımlar (Tarnow, 1984).

Çizelge 1.1. Kemik defektlerinin sınıflandırması. Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.



Kemik içi defektlerin kalan kemik duvar sayısına, defektin genişliğine ve dış etrafındaki topografik yayılımlarına göre farklı sınıflandırılmaları mevcuttur. Goldman ve Cohen (1958) kemik defektlerinin değişik morfolojilerini tanımlamışlar ve kemik duvar sayısını dikkate alarak sınıflandırmışlardır. Kemik içi defektler 1 duvarlı (Şekil 1.1A), 2 duvarlı (Şekil 1.1B) veya 3 (Şekil 1.1C) duvarlı olabilir.

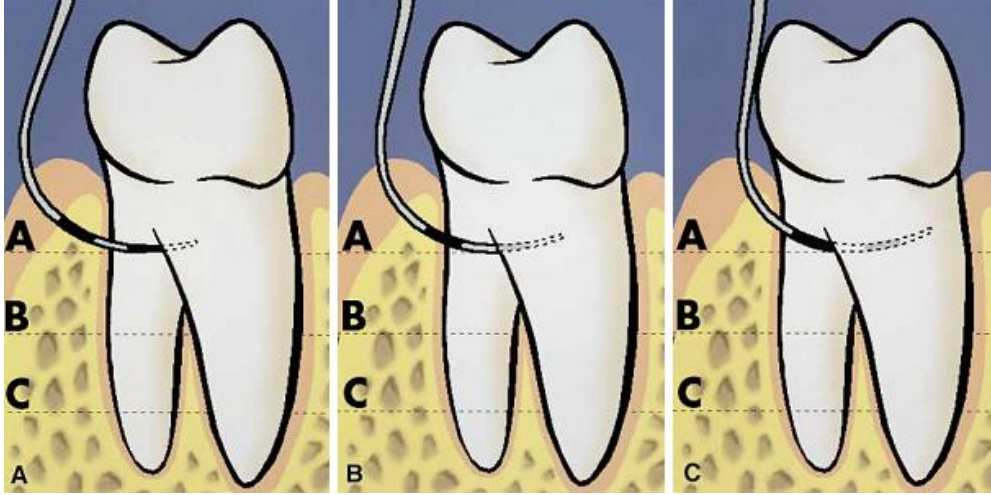
Defektin apikaldeki duvar sayısı okluzalindeki duvar sayısından fazla olabilir ve böyle durumlarda defekt *kombine kemik defekti* (Şekil 1.1D) olarak adlandırılır.



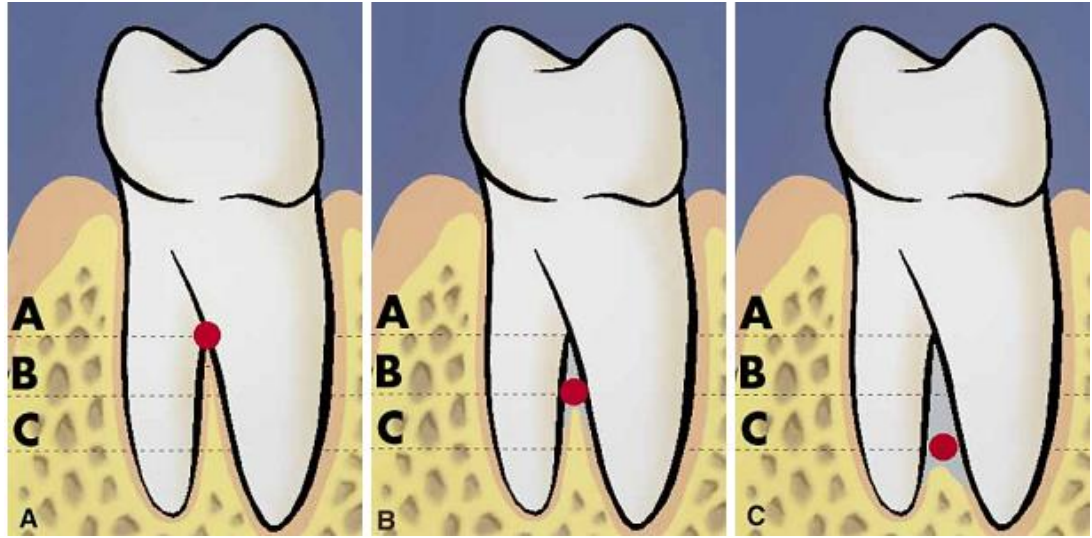
Şekil 1.1. Kemik içi defektlerin sınıflandırılması. A. Bir duvarlı kemik içi defekt, B. İki duvarlı kemik içi defekt. C. Üç duvarlı kemik içi defekt. D. İnterproksimal krater. (Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.)

Kemik içi defektler interdental alanda oluştuğunda genellikle radyografta görülebilir. Ancak alveoler kemik kalın olduğunda defektler radyografta görülmeyebilir. Kemik içi defektler fasial, lingual veya palatal bölgelerde de görülebilir ancak böyle durumlarda radyografta defekt izlenemez. Cerrahi girişim vertikal defektlerin varlığını ve konfigürasyonunu belirlemenin tek yoludur (Carranza ve ark. 2011).

Kemik defektlerinin varlığı klinik pratikte farklı problemlere neden olmaktadır. Bu defektlerin ya rezektif tekniklerle (Friedman 1955) ya da rejeneratif işlemlerle elimine edilmesi gerekmektedir (Vrotsos ve ark 1999).



Şekil 1.2. Furkasyon defektlerinin horizontal sınıflamasıA. Sınıf I, horizontal ataşman kaybı 3 mm' den daha azdır. B. Sınıf II, horizontal ataşman kaybı 3 mm' den daha fazladır, ancak tüm furkasyonu içermez. C. Sınıf III, tüm furkasyonu içeren kayıp mevcuttur. (Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.)



Şekil 1.3. Furkasyon defektlerinin vertikal sınıflaması. A. Altsınıf A, furkasyon bölgesindeki vertikal kemik yıkımı 3 mm veya daha azdır. B. Altsınıf B, furkasyon bölgesindeki vertikal kemik yıkımı 4-6 mm' dir. C. Altsınıf C, furkasyon bölgesindeki kemik yıkımı 7 mm veya daha fazladır. (Papapanou ve Tonetti (2000)'den alınmıştır.)

1.3.Periodontal Tedavi

Periodontal tedavinin amacı gingival ve periodontal hastalığa neden olan mikrobiyal etiyojyiy ve faktörleri ortandan kaldırmak, böylece hastalığın ilerlemesini durdurmak ve dentisyonu sağlıklı bir duruma getirmektir (AAP 2000). Periodontal tedavinin en önemli kısmını, hastanın bireysel plak kontrolü ile birlikte supragingival ve subgingival alanda profesyonel olarak yapılan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri oluşturmaktadır. Bu nedenle etkene yönelik tedavi, periodontal defektlerin yayılımına ve morfolojisine bakılmaksızın yapılması gereken ilk tedavidir (Lang 2000). Orta ve ileri derece periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin yararı farklılık göstermektedir. 4-6 mm sondlama derinliğine sahip periodontal ceplerde cerrahisiz periodontal tedaviden 1 ay sonra ortalama 1 mm, 7-12 mm sondlama derinliğine sahip periodontal ceplerde ortalama 2 mm azalma görülmektedir. Bu azalmanın yarısının nedeni dişetindeki ödemin çözülmesi ile dişeti çekilmesi iken, diğer yarısında neden lezyonun tabanındaki yumuşak dokuların sıkışması sonucunda klinik ataşman kazancıdır (Morrison ve ark. 1980, Hämmerle ve ark. 1991).

1.3.1.Kemik İçi Defektlerde Periodontal Cerrahi Tedavi

İleri düzey periodontitis lezyonlarında başlangıç periodontal tedavisinin etkinliğinin sınırlı olması nedeniyle periodontal cerrahi işlemler periodontal tedavinin tamamlayıcı bir bölümü olarak görülmektedir. Cerrahi periodontal tedavi, hastalığın tedavisinde 1) hastalıklı bölgelere erişilerek etkili temizlik sağlanması için, 2) cep azalması veya eliminasyonunu sağlamak için, 3) hastalık nedeniyle kaybedilmiş periodontal dokuları restore etmek için uygulanmaktadır (Laurell ve ark. 1998). Periodontal cerrahi uygulamalar amaçlarına göre rezektif işlemler ve kaybolan dokuyu restore etmeye yönelik rejeneratif işlemler olarak iki ana gruba ayrılır.

Rezektif kemik cerrahisinde amaç marjinal kemiğin periodontal hastalık tarafından hasara uğramamış alveoler prosese benzetmek için yeniden şekillendirmektir. Teknik, apikale pozisyonlandırılmış fleple kombine uygulanmaktadır ve periodontal cepleri elime etmekte, idame ettirilebilir bir doku konturu oluşturmaktadır (Sims 2011). Böylece minimal sondlamada cep derinliği ve bireyin iyi bir oral hijyen sağlayabilmesi için dişeti morfolojisi de sağlanmaktadır (Carnevale ve Kaldahl 2000). Ancak rezektif yöntemlerle tedavi sonucunda defektte mezenşimal hücrelerden daha hızlı çoğalan dişeti epiteli ve bağ dokusu hücreleri, periodontal ligament hücrelerinin bölgeye göçünü, bölgede çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyerek uzun birleşim epiteli ile iyileşmeye neden olmaktadır. Ve bu iyileşmenin rejenerasyon değil “tamir” şeklinde olduğu görülmüştür (Listgarten ve Rosenberg 1979, Nyman ve ark. 1982, Wikesjo ve Nilveus 1990).

Birçok klinik rapor ve deneysel çalışmaya göre kemik içi defektlerin, defekt derinliği $4 \leq$ olduğunda rejeneratif işlemler uygun görülmektedir (Tonetti ve ark 1993, Tonetti ve ark 1996, Falk ve ark. 1997, Trombelli ve ark 1997).

1.3.1.1.Rejeneratif Periodontal Tedavi

Periodontal rejenerasyon sement, periodontal ligament ve alveoler kemiği içeren diş destekleyen dokuların rejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır (Garret 1996). Melcher (1976) periodontal cerrahiden sonra kök yüzeyinde yeniden yerleşen hücrelerin ataşmanın yapısını belirleyeceğini bildirmiştir. Flep elevasyonundan sonra kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmış kök yüzeyine epitel hücreleri, dişeti bağ dokusu hücreleri, kemik hücreleri ve periodontal ligament hücreleri yerleşebilir. Normal iyileşme koşullarında, epitel hücreleri kök yüzeyinin en apikaline hızlı bir şekilde göç ederler ve uzun birleşim epiteli oluştururlar (Caton ve ark.1980, Nyman ve ark. 1980, Lindhe ve ark. 1984).

Rejeneratif işlemlerde amaç, tedaviden önce koronalde bulunan epitelyal ataşmanla periodontal ligament ve kemik hücrelerinin yer değiştirmesini sağlayarak kök yüzeyine yerleşmelerini ve yeni periodontal ataşman oluşumunu sağlamaktır (Karring ve ark, 1980, Nyman ve ark. 1980, Karring ve ark. 1985, Melcher ve ark. 1987). Yeni ataşman; periodontal hastalık sonucu veya mekanik travmalar nedeni ile periodontal ligament dokusunu kaybeden kök yüzeyinde yeni sement ve kollajen liflerin oluşumunu sağlayan rejenerasyondur. Reataşman ise; periodontal ligament dokusunun korunduğu kök yüzeyi ile bağ dokusunun yeniden bir araya gelmesidir (AAP 2001, AAP 2005).

1.3.1.1.1.Rejeneratif İşlemler

Günümüzde periodontal rejenerasyon amacı ile çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler;

- Kemik greftleri (otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastikler) uygulaması,
- Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği uygulaması,
- Biyolojik mediyatörlerin [mine matriks proteinleri (MMP), trombosit zengin plazma (TZP), büyüme faktörleri, sitokinler, kemik morfogenetik proteinleri(KMP)] uygulaması,
- Tüm bu materyallerin “kombine teknik” olarak birlikte uygulanmasıdır (Taba ve ark. 2005, Ramseier ve ark. 2006). Ancak kemik içi defektlerin tedavisinde altın standart olarak düşünülen tek bir greft materyali yoktur (Sharma ve Pradeep 2011).

1.3.1.1.1. Kemik Greftleri

Periodontal destek dokuların restorasyonuna ihtiyaç duyulan tüm durumlarda kemik greftleri kullanım alanı bulmaktadır. İdeal kemik greft materyalinin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Toksik olmamalı
- Enfeksiyona dayanıklı olmalı
- Kök rezorpsiyonu ya da ankilozu neden olmamalı
- Yapısal olarak güçlü ve dayanıklı olmalı
- Kolay uygulanabilmeli
- Hızlı ve yeterli miktarda elde edilebilmeli
- Minimal cerrahi işlemle kullanılabilmesi
- Antijenik özellik taşımamalı (Rosenberg ve Rose 1998)

Rejenerasyon açısından bakıldığında ise ideal kemik greft materyalinin osteogenez, sementogenez ve kök üzerinde daha koronal seviyede ataşman yapacak, fonksiyonel olarak düzenlenmiş periodontal ligamenti rekonstrüksiyonu beklenir (Aichelmann-Reidy ve Yukna 1998).

Periodontal cerrahide kullanılan kemik greftleri üç temel kemik oluşumu mekanizmasıyla rejenerasyonda rol oynar. Bu mekanizmalardan osteogenez, kemiğin oluşması ve gelişmesidir. Osteogenezde, greft içinde bulunan canlı hücreler yeni kemik oluşumunu gerçekleştirir. 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 1999). Osteoindüksiyonda kemik grefti içerisinde yer alan moleküller komşu hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini sağlayarak yeni kemik

oluşumuna yol açarlar. Osteoindüktif greftler kemik rejenerasyonunu arttırmak için kullanılabilirler. Osteokondüksiyon, kemik greftinin uygun iskeletsel yapı veya fiziksel matriks oluşturarak osteoblastların ve mezenşimal hücrelerin greft bölgesine tutunabilmesine yardımcı olan fiziksel bir özelliktir. Osteokondüktif greft yüzeyde kemik büyümesini teşvik etmek için kemik varlığına ve mezenşimal hücrelere gereksinim duyar (Karring ve ark. 2003, Garg 2004).

Hastanın kendisinden elde edilen otojen greftler (Listgarten ve Rosenberg 1979, Moskow ve ark. 1979), aynı türden farklı genetik yapıya sahip bireylerden elde edilen allogreftler (Piatelli ve ark. 1996), farklı türlerden elde edilen ksenogreftler (Richardson ve ark. 1999) ve sentetik doldurucu bir malzeme olan alloplastik (Nevins ve ark. 2000) materyallerin tek başlarına kullanıldığı çalışmalarda sınırlı ataşman kazancı ve radyografik kemik dolumu görülmüş ve yapılan histolojik incelemelerde iyileşmenin uzun birleşim epiteli ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Academy Report 2005, Bartold ve ark. 2006).

1.3.1.1.1.2.Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

Periodontal cerrahi sonrası kök yüzeyinde repopüle olan hücreler oluşacak ataşmanın türünü belirler (Melcher 1976). Flep operasyonundan sonra kürete edilmiş olan kök yüzeyinde 4 tip hücre repopüle olabilir. Bunlar; epitel hücreleri, dişeti bağ dokusu hücreleri, kemik hücreleri ve periodontal ligament hücreleridir. Konvansiyonel cerrahi işlemler sonrası normal yara iyileşmesi, yüksek proliferasyon hızına sahip olan epitel hücrelerinin apikale doğru göç etmesi sonucu uzun birleşim epiteli ile sonuçlanır (Caton ve Nyman 1980, Nyman ve ark. 1980, Nyman ve ark. 1981, Caton ve ark. 1997). Epitelin apikale doğru göçü periodontal ligament kökenli hücrelerin kök yüzeyinde repopüle olmasını engelleyerek yeni bağ dokusu ataşmanının oluşumunu önler. Dişeti bağ dokusu kökenli hücreler kök rezorpsiyonuna, kemik kökenli hücreler ise rezorpsiyon ve ankiloza neden olmakta, yeni bağ dokusu ataşmanı ve sement oluşumu sağlanamamaktadır (Nyman ve ark. 1980). Ancak, flep

operasyonları ile kemik içi ceplerinin tedavisinden sonra rezorpsiyon ve ankilozun seyrek olarak görülmesinin nedeni, epitel hücrelerinin cep epitelinin cerrahi öncesi lokalizasyonuna doğru hızla proliferasyon olmasıdır. Böylelikle yeni oluşan epitelyal bağlantı yapısı, kökü alveoler kemik ve dişeti bağ dokusundan gelecek olan granülasyon dokusuna karşı koruyan kuvvetli bir bariyer oluşturur (Sullivan ve ark. 1971, Hiatt ve ark. 1978).

Yapılan çalışmalar sonucu periodonsiyumdaki yeni ataşman oluşturma potansiyeline sahip tek hücrenin yara bölgesine en yavaş göç eden periodontal ligament hücreleri olduğu gösterilmiştir (Karring ve ark. 1980, Karring ve ark. 1984, Karring ve ark. 1985, Aukhil ve Iglhaut 1988). Periodontal yara iyileşmesi esnasında, yeni bağ dokusu ataşmanının oluşmasını uyarıcı yeteneği bulunmayan epitel, bağ dokusu ve kemik hücrelerinin kök yüzeyi ile teması önlenir, periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyi boyunca proliferasyonuna imkan verilirse yeni ataşman oluşumu sağlanabilir. Epitel ve dişeti bağ dokusu hücrelerinin fiziksel bariyerler kullanılarak iyileşme bölgesinden uzak tutulması, periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyinde repopüle olmasını yönlendirir. Bu gözlem yönlendirilmiş doku rejenerasyonu kavramının temelini oluşturur. Cerrahi yöntemlerle enflamasyon ve etkilerinden arındırılmış kök yüzeyinde, sert ve yumuşak doku ara yüzüne yerleştirilmiş fiziksel bariyerle oluşturulan periodontal boşluğun seçilmiş ve yönlendirilmiş doku ile doldurularak, kaybolmuş diş destek dokularının yeniden elde edilmesini sağlayan bu yöntem yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği denir (Nyman ve ark 1982a, Gottlow ve ark. 1984, Cortellini ve Tonetti 2000). İlk defa Nyman ve arkadaşları (1982b), çekim endikasyonu konulan bir insan dişini yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensibine göre tedavi etmişlerdir. Bu çalışmanın histolojik sonuçları, daha önce hastalıklı olan kök yüzeyinde yeni sement ve periodontal ligament içeren yeni ataşmanın oluşturulabileceği ilk kez göstermiştir. Bu tarihten itibaren yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği, kemik içi defektlerin tedavisinde oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur. Sayısız hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar, kemik içi defektlerin yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile tedavisini takiben yeni ataşman oluştuğunu göstermiştir (Gottlow ve ark. 1984, Karring ve ark. 1985, Aukhil ve Iglhaut 1988).

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun klinik uygulaması için geliştirilmiş olan birçok materyal bulunmaktadır. Bu materyallerin biyouyumlu olması, duyarlılık ya da kronik enflamasyona sebep olmaması, istenmeyen hücre tiplerinin kök ile oluşturulan mesafe arasına geçişini engellemesi ve alveoler kemik, sement ve periodontal ligamentin üretimi için uygun mesafe sağlaması gerekmektedir. Ayrıca, dişeti çekilmesine neden olmadan yönlendirilmiş dokunun rejenerasyonunu sağlamaya uygun süre fonksiyon görebilmelidir (Gottlow 1993, Scantlebury 1993).

Rejeneratif tedavi konusundaki araştırmalar, biyolojik mediyatörlerin kullanımına dayalı yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Biyolojik mediyatörlerin kullanımındaki amaç; periodontal yaranın hücrel repopülasyonunun seçici olarak artırılmasıdır (Naren ve Sambanis 1995, Rosso ve ark. 2004, Bartold ve ark. 2006). Son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan biyolojik mediyatörlerden biri de TZF'dir. TZF içerisinde bulunan polipeptid büyüme faktörlerin (PBF), mezenşimal hücreler ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, bu materyalin periodontal rejenerasyonda kullanılabilmesi düşüncesini öne çıkarmıştır.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun klinik uygulaması için geliştirilmiş olan materyaller rezorbe olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Rezorbe olmayan membranlar klinik çalışmalarda ilk defa kullanılan materyallerdir. Geliştirilmiş politetrafloretilden yapılmış membran geleneksel olarak yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda bariyer membranlar olarak kullanılmaktadır. Rezorbe olmayan membranın, 4–6 hafta sonra ikinci bir cerrahi operasyon ile çıkarılması gerekmektedir. Bu ikinci cerrahi işlem, yeni oluşan dokuları olumsuz yönde etkileyebildiği için sentetik veya doğal kaynaklı rezorbe olabilen membranlar geliştirilmiştir (Cortellini ve Bowers 1995, Cortellini ve Tonetti 2000).

1.3.1.1.1.3.Biyolojik Mediyatörlerin Uygulaması [MMP), TZP, Büyüme faktörleri, Sitokinler, Kemik Morfogenetik Proteinleri(KMP)]

Periodontal rejenerasyonu arttırmak amacı ile farklılaşma faktörleri de kullanılmaktadır. Kemik morfogenetik proteinleri periodontal ve kemik rejenerasyonunda yaygın olarak incelenmiş olan farklılaşma faktörleridir. Büyüme ve farklılaşma faktörleri yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı için, bu molekülerin rejeneratif olayları da arttırdığı düşünülmektedir (Naren ve Sambanis 1995, Rosso ve ark. 2004, Bartold ve ark. 2006).

1.4.Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Trombositler; öncül megakaryositler fragmantasyonundan oluşan küçük, düzensiz şekilli, çekirdeksiz hücrelerdir (Boyapati ve Wang 2006). Boyutları 2-4 µm ve total kan değerleri 150 000-400 000 µl'dir. Ömürleri 7-10 gün olan trombositlerin granüllerinde PBF bulunur. Trombositler, yara iyileşmesinde ve hemostazda önemli rol oynarlar (Marx ve ark. 1998, Frechette ve ark. 2005, Christgau ve ark. 2006). Trombositlerin aktive olmasıyla α-granüllerinden PBF yara bölgesine salınır. Büyüme faktörleri, hücrelerin büyüme ve fonksiyonlarını kontrol etmek amacıyla sistemik ya da lokal etki gösterebilirler. Kendilerini üreten hücrelerin etkilenmesini sağlayan otokrin yolla etki edebilecekleri gibi, daha sıklıkla, üretildikleri hücre tipinden farklı bir hücre tipini parakrin yolla etkileyebilirler. Büyüme faktörleri aynı zamanda hücrelerin fenotipik durumlarını da kontrol ederler. Böylelikle, mezenşimal hücreler gibi öncül hücreler, osteoblast gibi tam olgunlaşmış fonksiyonel hücrelere dönüşürler (McCauley ve Somerman 1998). Büyüme faktörleri, hedef hücrelerin yüzey reseptörleriyle bağlantı kurarak hücre içi sinyalleşmeyi sağlar ve bunun sonucunda rejenerasyon için gerekli olan mRNA'nın ve proteinlerin transkripsiyonunu arttırırlar (Tözüm ve Demiralp 2003).

Periodontal dokularda yaranın oluşmasıyla kan damarlarının bütünlüğü bozulur ve yerini pıhtı oluşumuna ve trombosit agregasyonuna bırakır (Petrungaro 2001, Schliephake 2002). Pıhtı aynı zamanda sitokinler ve büyüme faktörleri için bir depo görevi görür. Aktive olan trombositler granül içeriklerini boşalttıkça bu sitokin ve büyüme faktörleri ortama salınır. Erken dönemde bu büyüme faktörleri yara iyileşme sürecini başlatır. Bu sayede enflamatuvar hücreler yara bölgesine toplanır ve dokuya özgü yara iyileşme cevabı gelişir (Martin 1997).

Pıhtı içindeki sinyal moleküller, nötrofil ve monositlerin yara bölgesine gelmesini sağlarlar. Nötrofiller, yarayı, yabancı cisimler, doku artıkları ve bakterilerden temizlerler. Komşu fibroblast ve keratinositleri aktive eden proenflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak da görev yapan nötrofillerin sayısı takip eden birkaç gün içinde azalır ve sonunda makrofajlar ya da fibroblastlar tarafından fagosite edilirler. Bu aşamada, periferik kan monositleri yara bölgesinde artmaya devam etmektedir ve aktivasyonla makrofaj haline dönmektedir. Fibrin, pıhtıdaki fibronektin aracılığıyla, monosit ve fibroblastların toplanması için geçici matriksi oluşturur. Makrofajlar yaradaki bakteriyel, hücrel veya matriks kaynaklı artıkları fagosite etmeye devam ederler. Bütün bu olaylar bir düzen içinde meydana gelirken, makrofajlar, yara ortamındaki büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezlenmesi ve salgılanması görevini yerine getirmeye devam ederler. Böylece degranüle olan trombosit ve nötrofillerin başlattığı ve yaranın tamirini yönlendiren sinyaller, makrofajlar tarafından devam ettirilmiş olur (Cromack ve ark. 1990, Aukhil 2000).

Trombositlerin α -granüllerinde PDGF, VEGF, KMP, transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörleri vardır ve iyileşme basamaklarında önemli rol oynamaktadırlar. TZF ve TZF'de tüm bu büyüme faktörleri konsantrasyonları artırılmış olarak yara bölgesine yerleştirilir (Dohan ve ark. 2006c, Nurden 2011).

Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri, hangi kaynaklardan salgılandıkları ve potansiyel etkileri Çizelge 1.2'de görülmektedir.

Çizelge 1.2. Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri.(Aukhil (2000)'den alınmıştır.)

Büyüme Faktörü	Kaynak	Etki
PDGF(AA, AB, BB)	Trombosit, Makrofaj Keratinosit	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; fibroblast proliferasyonu ve matriks sentezi
VEGF	Keratinosit, Makrofaj	Damarlanma
FGF 1,2 ve 4	Makrofaj, Endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu ve damarlanma
TGF-α	Makrofaj, Keratinosit	Reepitelizasyon
TGF-β1 ve β2	Trombosit, Makrofaj	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; ekstrasellüler matriks sentezi; proteaz inhibitörlerinin salgılanması
EGF	Trombosit	Reepitelizasyon
KGF	Deri fibroblastları	Keratinosit proliferasyonu
IGF	Plazma, Trombosit	Endotel ve fibroblast proliferasyonu
IL--1α ve β	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme
TNF-α	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme

1.4.1.Trombositten Zengin Plazma

TZP, yüksek konsantrasyonlarda trombositler ve büyüme faktörleri içeren otojen kan plazmasıdır (Marx 1994). TZP'nin oluşturulmasında temel prensip, trombosit sayısının oluşturulan plazmada % 338 arttırılması (Landesberg ve ark. 2000), 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 arttırmak hedeflenir (Marx ve ark. 1998). TZP'nin sahip olduğu yoğun fibrin yapısı sayesinde yapışkan bir kıvamı vardır. Bu kıvam sayesinde greft materyalini ve kan pıhtısını stabilize etmesinin yanında 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).

TZP'nin, kemik içi ve furkasyon defektlerinde greft materyaliyle kombine kullanımında iyileşmeye katkıda bulunabileceğini, fakat yönlendirilmiş doku rejenerasyonu işlemlerinde ve dişeti çekilmelerinin tedavisinde iyileşmeye ilave katkısının olmadığını saptamışlardır (Del Fabbro ve ark. 2011). TZP'nin içeriğindeki PDGF'ün, periodontal rejenerasyon için gerekli olan orandan 3000 kat daha az olması nedeniyle kemik rejenerasyonuna katkısının sınırlı olduğu bildirilmiştir (Howell ve ark. 1997). Bu nedenle ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve trombin eklenmeden hazırlanan trombositten zengin fibrin (TZF) geliştirilmiştir.

1.4.2.Trombositten Zengin Fibrin

TZF ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur ve trombositlerin, yüksek oranda lökositlerin ve sitokinlerin fibrin ağı içerisinde hapsolması ile elde edilir (Dohan ve ark. 2006b). İlk defa 2001 yılında Joseph Choukroun tarafından tanımlanmıştır. TZF, trombositlerin ve salınan sitokinlerin fibrin ağ içinde toplanmasıyla uygulanan bir protokoldür. Sitokinler çözülebilir moleküllerdir ve enflamasyon ve iyileşme için anahtar mediyatörlerdir (Giannobile 1996). Fibrin ağı dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar ve iyileşme sırasında damarlanmayı ve anjiyogenezi doğrudan aktive eder (Dohan ve ark. 2006c). TZF iyileşme ve yumuşak doku maturasyonunun 3 önemli basamağında etkin rol oynar. Bunlar; anjiyogenez, immün kontrol ve epitelin kapanması ile yaranın korunmasıdır (Choukroun ve ark. 2006a).

Trombosit aktivasyonu, koagülasyon aşamasında ve yaralanan bölgeye birikiminin gerçekleşebilmesi için hemostazın başlaması ve desteklenmesinde gereklidir. Bunun yanında trombosit degranülasyonu da sitokinlerin salınımına neden olur ve bu şekilde iyileşmenin ilk aşamasında hücre migrasyonu ve proliferasyonu sağlanmış olur (Dohan ve ark. 2006b).

Fibrin adezivler ve TZP uygulamalarının aksine TZF santrifüj esnasında doğal ve kademeli polimerizasyonla oluşur. Bu şekilde de tamamıyla homojen ve doğal fibrin pıhtıya göre daha yapışkan bir yapı meydana gelir. Ayrıca polimerizasyon sırasında sirküle olan sitokinler fibrin ağ içinde hapsolurlar. Sadece sikatriyel matriks oluşumu sırasında salınırlar ve bu şekilde etki süreleri uzar. Kanın fizyolojik trombin konsantrasyonu ile yavaş polimerizasyonu çok elastik matriks benzeri bir yapı oluşumunu sağlar. TZF'in aksine, TZP uygulamalarındaki şiddetli polimerizasyon fibrin matriks içerisinde sitokin birleşmesini zorlaştırır (Dohan ve ark. 2006b).

TZF fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür (van Hinsbergh ve ark. 2001). Bu özelliği geniş kemik defektlerinde özellikle ilgi çekmektedir (Choukroun ve ark. 2006a). Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve birçok farklı dokuların

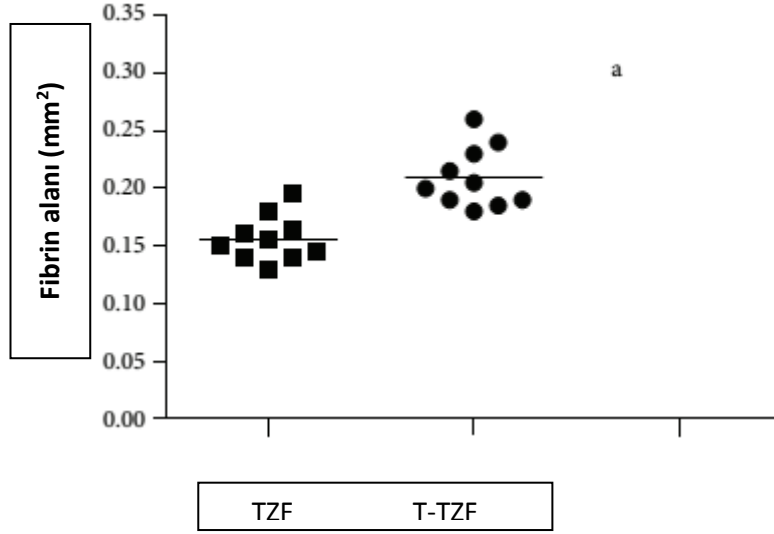
rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan, yaralanmış dokulara gelirler ve birçok farklı hücre tipine dönüşürler. Choukroun ve ark.'na (2006a) göre klinik çalışmalar TZF'in iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu göstermektedir. İdeal iyileşme için gereken tüm parametreleri sağlamaktadır.

Diğer trombositten zengin ürünlerin aksine, bu teknikte ne antikoagülana ne de sığır trombinine ihtiyaç vardır (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006c, Choukroun ve ark. 2006a, Choukroun ve ark. 2006b, Dohan Ehrenfest ve ark. 2009a). TZF'in başarılı klinik sonuçlarına rağmen, bazı araştırmacılar (O'Connell 2007) kanın toplanması için kullanılan cam tüplerdeki silika aktivatörü nedeniyle olası sağlık tehlikesinden endişe etmişlerdir. O'Connell (2007) silika ile engellenemeyen teması tanımlamıştır. Tüpteki silika partikülleri buffy-coat (ince beyaz kan hücreleri), fibrin ve trombositten zayıf tabakalarda asılı kalacak kadar küçük partiküldür. Bu yüzden bu ürünler tedavide kullanıldığında hastalara silika partikülleri ulaşabilir (Tunalı ve ark. 2012).

1.4.2.1. Titanyumla Hazırlanmış Trombosit Zengin Fibrin

Titanyum tüpte hazırlanmış trombosit zengin fibrin (T-TZF) yeni bir trombosit konsantrasyonudur ve hazırlanma metodu trombositlerin aktivasyonunda titanyum tüplerin Choukroun'ın metodunda kullanılan cam tüplerden daha etkili olabileceği hipotezine dayanmaktadır (Choukroun ve ark. 2001, Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006c, Dohan Ehrenfest ve ark. 2009a). Bu materyal kısa veya uzun dönemde kuru cam veya camla kaplanmış plastik tüplerin silika ile ilgili herhangi bir yan etkisini engellemek için kullanılmıştır (Tunalı ve ark. 2012). Tunalı ve ark.'nın (2012) ilk çalışmasında titanyumun trombosit agregasyonunu cam tüple benzer şekilde indüklediği bulunmuştur ve titanyum tüplerde oluşan pıhtının cam tüplerde oluşan pıhtı ile klinik olarak aynı olduğu görülmüştür. Trombositlerin titanyumla aktivasyonunun silika partikülleri ile aktivasyonu karşılaştırıldığında T-TZF'in ayırt

edici özellikleri (biyouyumluluğunun artması gibi) görülmüştür. T-TZF'in ve TZF'in histolojik olarak karşılaştırılması sonucunda temel yapılarının benzer, ancak T-TZF'in daha sıkı ve daha kalın bir yapısı olduğu izlenmiştir. (Şekil 1.4) Daha kalın ve daha sıkı T-TZF'in daha polimerize bir fibrin oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. (Takemoto ve ark. 2004) Böylece dokuda daha uzun süre kalacaktır. (Tunalı ve ark. 2012)



Şekil.1.4. T-TZF'in histomorfometrik ölçüm sonucu (Tunalı ve ark.'nın (2014) çalışmasından alınmıştır.)

İnsanlarda T-TZF toplama protokolü de konvansiyonel TZF protokolüyle benzerdir (Dohan ve ark. 2006a). Antikoagülansız titanyum tüpe 10 ml kan örneği alınır, hemen ardından 2800 rpm'de 12 dakika santrifüj edilir. Antikoagülanın olmaması kan örneğinin içindeki çoğu trombositin titanyum tüpün duvarlarıyla temasından birkaç dakika sonra aktive olmasını sağlar ve pıhtılaşma fazı başlar. Dolaşan trombin fibrinojeni fibrine dönüştürmeden önce fibrinojen tüpün üst kısmında konsantre olur. Fibrin pıhtı tüpün ortasında ve alttaki kırmızı kan hücreleri ile üstteki hücresiz plazmanın arasında oluşur (Dohan ve ark. 2006a).

1.5.Dişeti Oluğu Sıvısı

Periodontal hastalıklarda doku cevabı ve biyobelirteçler farklı vücut sıvılarında değerlendirilebilmektedir. Bu amaçla tükürük, kan ve kan ürünleri, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve peri-implant oluğu sıvısı kullanılmaktadır. DOS ağızda farklı dişlerden ve bölgelerden toplanabilir ve akut enflamasyon, humoral ve hücrel immün cevap mediyatörleri açısından analiz edilebilir (Haytaç ve Özçelik 2014).

Periodontal hastalıkların başladığı dokulardan kaynaklanması ve bu dokulara yakın olması nedeniyle, DOS içeriğinde olan biyobelirteçlerin, hastalıkların erken teşhisinde ve bireysel risk belirlenmesinde, tükürük ve kan analizlerinden daha avantajlıdır (Teles ve ark. 2010, Xiang ve ark. 2010). Kinney ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmada periodontal hastalığın ilerlemesinin ve ileri dönem yıkımın belirlenmesinde DOS, serum, tükürük, bakteri kaynaklı biyobelirteçler ve klinik parametreler arasında DOS biyobelirteçlerinin en yüksek spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

1.5.1.DOS Toplama Yöntemleri

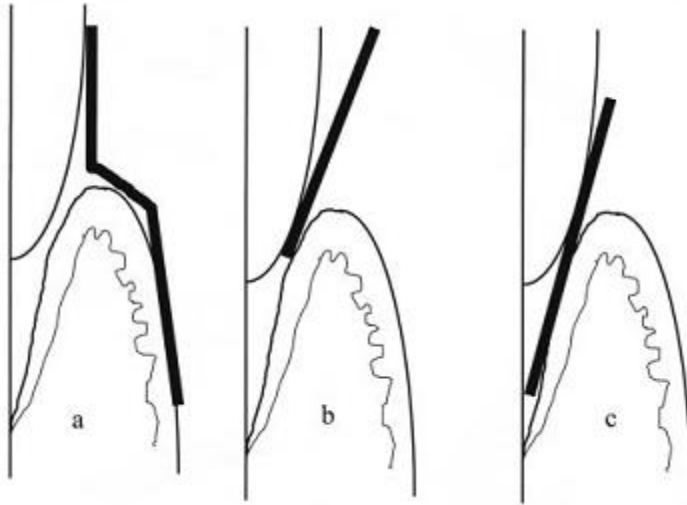
DOS toplama teknikleri 3 ana başlık altında toplanmaktadır.

1. Dişeti yıkama yöntemleri
2. Kapiller tüpler veya mikropipetler
3. Absorbe edici kağıt stripler

Bu yöntemlerin günümüzde en sık tercih edileni absorbe edici kağıt striplerdir. Diğer kullanılan yöntemlere göre avantajları çabuk ve kolay uygulanabilmeleridir. Ayrıca doğru şekilde uygulandıklarında en az travmatik olan yöntemdir (Griffiths 2003). Bu yöntem oluk içi ve oluk dışı olarak iki farklı şekilde uygulanmaktadır (Ozkavaf ve ark. 2001, Griffiths 2003, Guentsch ve ark. 2011). (Şekil 1.5)

Oluk içi yöntemde kağıt stripler oluk içine 2 farklı şekilde uygulanabilmektedir. (Şekil 1b ve 1c) Bunlardan derin oluk içi yöntemde stripler oluk içine hafif direnç hissedilinceye kadar ilerletilmektedir. Sığ oluk içi yöntemde ise kağıt stripler sulkus girişine yerleştirilmektedir (Løe ve Holm-Pederson 1965, Ozkavaf ve ark. 2001, Guentsch ve ark. 2011).

Oluk dışı yöntemde kağıt stripler dişin bukkal yüzeyinde oluk girişine yakın olacak şekilde konumlandırılmaktadır (Griffiths 2003).



Şekil.1.5. Kağıt striplerle DOS toplama yöntemleri. (Griffiths (2003)'in çalışmasından alınmıştır.) (a) Oluk dışı yöntem, (b) Sığ oluk içi yöntem (Løe ve Holm-Pederson, 1965) (c) Derin oluk içi yöntem.

1.6.Yara İyileşmesi

Periodontal cerrahi işlemlerin hemen sonrasında, cerrahi olarak bir yara oluşur ve hücresel ve moleküler olaylar yara tamirini başlatırlar (Aukhil 2000). Yara iyileşmesi temelde 4 fazdan oluşmaktadır: (Kerstein 1997) (Çizelge 1.3)

Çizelge.1.3.Yara iyileşmesinin fazları

Yara İyileşmesinin 4 Fazı			
İyileşmenin fazı	Süresi	Hücreler	Fonksiyon
Hemostaz	Hemen	Trombositler	Pıhtılaşma
Enflamasyon	1-4 gün	Nötrofiller Makrofajlar	Fagositoz
Proliferasyon (granülasyon ve kontraksiyon)	4-21 gün	Makrofajlar Lenfositler Anjiyositler Nörositler Fibroblastlar Keratinositler	Defekt dolumu Epitelin tekrar fonksiyon kazanması Kapanma
Remodeling (maturasyon)	21 gün-2 yıl	Fibrositler	Gerilme kuvvetinin gelişimi

- **Koagülasyon ve Hemostatik faz:** Yaralanmadan hemen sonra başlar (Pool 1977, Jespersen 1998, Broughton ve ark. 2006). Bu mekanizmanın amacı kan kaybını engellemektir. İkinci amacı ise yara iyileşmesinin geç dönemlerinde bölgeye gelecek hücreler için matriks sağlamaktır (Pool 1977, Jespersen 1988, Lawrence 1998, Robson ve ark. 2001).

-**Enflamatuvar faz:** Hüresel ve humoral enflamatuvar fazın amacı mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturmaktır. Erken enflamatuvar faz ve geç enflamatuvar faz olmak üzere 2 aşamada gerçekleşir (Hart 2002).

- **Proliferasyon fazı** (granülasyon ve kontraksiyon olarak da bilinir): Yaralanmadan 3 gün sonra başlar ve 2 hafta sürer. Yeni sentezlenen ekstrasellüler matriks birikimi, fibroblast göçü, anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumu gibi olaylar gerçekleşir.

-**Yeniden şekillenme fazı**: Yara iyileşmesinin son fazıdır. Yeni epitel ve final skar oluşumu gerçekleşir. Bu faz 1-2 yıla kadar devam edebilir.

1.7.Anjiyogenez

Yeni kan damarlarının oluşumu ve şekillenmesi yara iyileşmesi için çok önemlidir ve tüm tamir fazları süresince de devam etmektedir. Nötrofillere ve makrofajlara ek olarak birçok anjiyojenik faktör de hemostatik faz boyunca salınarak anjiyogenez arttırır (Pierce ve ark. 1991, Servold 1991, Takeshita ve ark. 1994).

Kan damarları embriyo safhasında vaskülogenez ve anjiyogenez olmak üzere iki yolla oluşmaktadır. Vaskülogenez kemik iliği kökenli endotel progenitör hücrelerinden kapillerlerin in situ oluşumu iken, anjiyogenez varolan kan damarlarından kapillerlerin tomurcuklanmasıdır (Ghali ve ark. 2007, Ko ve ark. 2007). Anjiyogenez fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşmaktadır (Senger ve ark. 1993, Shweiki ve ark. 1993, Nissen ve ark. 1998, Taichman ve ark. 1998, Matsushita ve ark. 1999, Michi ve ark. 2000, Carlile ve ark. 2001) ve yeni kan damarlarından lezyona proenflamatuvar hücre geçişini ve enflame dokulara oksijen ve besin kaynağı sağlaması ile enflamasyonun derecesini etkilemektedir (Johnson ve ark. 1999).

Anjiyogenez, ekstrasellüler matriks, çözülebilir (solubl) faktör ve hücreler arasındaki etkileşim sonucu; endotel hücrelerinin farklılaşması, migrasyonu ve proliferasyonu ile seyrederek (Hanahan 1997). Anjiyogenez, oldukça kompleks bir mekanizma ile gerçekleşir. Konak endotel hücreleri VEGF, bFGF, PDGF, ANG gibi birçok anjiyojenik faktörden sorumludur. Bu ince denge ANT ve steroidler gibi inhibitör faktörlerle dengede tutulmaktadır (Joseph-Silverstein ve Rifkin 1987, Risau

1990, Ribatti ve ark. 1991, Zhang ve ark. 1997, Oike ve ark. 2004). İnhibitör ve stimülatör ajanlar çoğalan endotel hücrelerine direkt ve indirekt olarak mitozu aktive ederek, hareketini arttırarak ve endotel büyüme faktörlerinin salınması için konak hücrelerini uyararak etki ederler (Folkman ve Klagsbrun 1987, Ferrara 2000).

1.7.1.Anjiyogenez Fizyolojisi

Vasküler sistemin restorasyonu, yara yatağının perfüzyonla beslenmesi sırasında meydana gelen kompleks humoral, hücrel ve moleküler olaylar zinciridir. Olayları başlatan VEGF, bFGF, PDGF gibi büyüme faktörleri ve serin proteaz trombindir. Yeni damar oluşumundaki ilk adım, büyüme faktörlerinin önceden varolan damarlara ait endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanması ve böylece hücre içi sinyal sistemini aktive etmesidir. Aktive olmuş endotel hücreleri proteolitik enzimleri salgılayarak bazal laminanın erimesine neden olur. Bu şekilde endotel hücreleri yara içine doğru göç edebilme ve çoğalabilme yeteneğine sahip olur ve bu süreç yayılım süreci olarak bilinir. Hücreler, integrinler gibi yüzeysel adezyon molekülleriyle kendilerini yönlendirirler. Ayrıca, matriks metalloproteinaz gibi enzimler salgılayarak, yayılmanın önünde duran hücreleri yıkıma uğratarak, kendilerine yol açarlar. Yeni inşa edilen bu ağ, küçük tübüler kanalları oluşturur ve diğer damar kıvrımlarıyla bağlantı oluştururlar. Sonrasında yeni damarlar arterlere ve venüllere dönüşürler. Perisitlerin ve düz kas hücrelerinin bölgeye gelmesiyle, damar duvarının stabilizasyonu sağlanır. Son olarak, ilk kan akımının başlamasıyla anjiyogenez süreci tamamlanır (Reinke ve Sorg, 2012).

FGF ve VEGF tüm bu basamaklarda merkezi rol oynarlar (Folkman ve Klagsbrun 1987, Risau ve ark. 1990, Takeshita ve ark. 1994, Zhang ve ark. 1997, English ve ark. 1999, Ferrara 2000). Başlangıçta yaranın merkezinde vasküler destek bulunmamaktadır, bu yüzden canlı dokular (yara kenarlarıyla sınırlıdır) zarar görmemiş damarlardan perfüzyonla ve dokunun zarar görmemiş iç kısımlarından difüzyonla beslenirler (Hunt ve ark. 2000, Phillips 2000, Robson ve ark. 2001).

Birkaç gün içinde ilk oluşan kapillerler yara pıhtısını işgal eder ve birçok yeni kapillerden oluşan mikrovasküler ağ oluşturulur.

FGF'leri geniş spektrumlu mitojen olarak davranırlar (Basilico ve Moscatelli 1992, Werner 1998) ve FGF-2 birçok hücrel fonksiyonu stimule eder (Folkman ve Shing 1992). In vitro çalışmalarda FGF-2 güçlü proliferatif cevapları ve hücre göçünü indükler ve periodontal ligament (PDL) hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks üretimini ve hücre göçünü düzenler. Erken yara iyileşmesi sürecinde (Proliferatif faz) cerrahi olarak oluşturulan yaralarda bFGF yüksek seviyelerde görülmektedir, çünkü endotel hücrelerin başlangıç dönemindeki migrasyonunun ve proliferasyonunun stimulasyonundan sorumludur (Nissen ve ark. 1996). Bu kritik hücrel olaylar yara iyileşmesi ve periodontal doku rejenerasyon sürecinde meydana gelmektedirler (Takayama ve ark. 1997, Shimabukuro ve ark. 2011).

FGF-2 direkt olarak anjiyogenezi indükleyebilmesine rağmen, diğer birçok faktör ve molekül de bu biyolojik olayda yer almaktadır. Özellikle VEGF-A (endotel hücrelere özgü proanjiyojenik faktör olarak tanımlanmıştır) vasküler geçirgenliği ve anjiyogenezi indükler (Ferrara ve ark. 2003). Ayrıca hücre-hücre etkileşimi yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunun düzenlenmesi için önemlidir (Grellier ve ark. 2009). Ancak FGF-2'nin indüklediği periodontal rejenerasyondaki hücre-hücre etkileşimi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Yanagita ve ark.2014).

VEGF, proanjiyojenik düzenleyicilerden biridir ve embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve damar homeostazı süresince kan damarlarının formasyonu için anjiyogenezin tüm aşamalarında önemli bir role sahiptir. VEGF, endotel hücrelerin proliferasyonunun ve hareketliliğinin aktivatörüdür (Barresi ve ark. 2009). VEGF ailesinin tüm üyeleri hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak hücrel cevapı stimule eder, eşleşmeyi uyarır, aktive eder ve anjiyogenezele sonuçlanır (Cébe-Suarez ve ark. 2006).

PDGF periodontolojide en çok çalışılan büyüme faktörlerindendir. 1980'lerin sonundan itibaren PDGF'ün kemik, sement, PDL rejenerasyonunu arttırdığı bilinmektedir (Lynch ve ark. 1989). PDGF mezenşimal orijin için majör mitojendir (Raines ve Ross 1990) ve esasen yeni kan damarı remodellingini ve maturasyonunu

düzenler (Gamal ve ark. 2011). Ayrıca fibroblastlar ve enflamatuvar hücreler için bu büyüme faktörü kemoatraktandır (Deuel ve ark. 1982, Seppa ve ark. 1982) ve matriks komponentlerinin üretimini stimule eder (Narayanan ve Page 1983). Birçok biyolojik etkisi nedeniyle PDGF yara iyileşmesi olayını düzenleyen en önemli komponentlerdendir (Green ve ark. 1997). Çalışmalarda PDGF'ün yara kapanmasını, granülasyon doku formasyonunu ve yara iyileşme oranını hızlandırdığı gösterilmiştir (Greenhalgh ve ark. 1990, Robson ve ark. 1992).

ANG damar endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini aktive ederek ve hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve tübüler yapının oluşumunu tetikleyerek anjiyogenenez indükler. ANG dolaşımın normal bileşenidir ve nadiren artışında yer almaktadır (Yalçındağ ve ark. 2013). Angiogenin diğer anjiyojenik faktörlerin indüklenmesini sağlayarak da anjiyogenenez de rol alır. Bunlar VEGF ve bFGF'dür (Tello-Montoliu ve ark. 2006, Eleftheriadis ve ark. 2012).

ANT plasminojen 38kDa fragmanı olan Angiostatin endojenöz bir anjiyogenenez inhibitörüdür (O'Reilly ve ark. 1994, Ribatti 2009). ANT kan damarı gelişiminde birçok mekanizmayı etkilemektedir. Örneğin, ANT'in proliferasyonu baskıladığı ve endotelin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (Sim ve ark. 2000). Ayrıca, VEGF ve bFGF sinyalizasyonunu baskılar. (Sim ve ark. 2000) Angiostatinin antianjiyojenik etkileri çeşitli hücre proteinlerine bağlanması ile yönetilmektedir (Wahl ve ark. 2005). Ayrıca, endotel invazyonunu ve üç boyutlu tübüler formasyonu in vitro anjiyogenenez deneylerinde baskıladığı görülmüştür (Barendsz-Janson ve ark. 1998, Claesson-Welsh ve ark. 1998, Griscelli ve ark. 1998).

1.7.2.Periodontal Dokularda Anjiyogenenez

Periodontal dokularda damarsal yapı, periodontal hastalıkların ilerlemesinden oldukça etkilenmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesinin ilk safhalarında, damarların etrafındaki bağ dokusu bozulmaktadır (Warwick ve Counsel 1927). Daha sonra, kollajen fibriller yıkıma uğramaya başlar ve böylece doku aralarında, gevşek

bağ dokusunun ve enflamatuvar hücrelerin kısa süre içinde doldurduğu boşluklar oluşur. Yeni kapillerler, oluşan bu gevşek bağ dokusuna doğru proliferer olurlar (Orban ve Weinmann 1942). Periodontal dokularda anjiyogenez, dokuların sağlıklı ve hastalıklı halde devamlılığını sağlayabilmesi için önemlidir. Enflame dokularda enflamatuvar mediyatörlerinin artmış ekspresyonu gösterilmiştir ve bu mediyatörlerden birçoğu anjiyogenezi arttırmaktadır (Roberts ve ark. 1997). Ayrıca, anjiyogenez yeni kan damarlarının enflamatuvar dokulara proenflamatuvar hücreleri taşınması ve besin ve oksijen kaynağı sağlaması nedeniyle enflamasyonun şiddetine de katkıda bulunabilirler (Johnson ve ark. 1999). VEGF, gingivitisin başlama ve periodontitise ilerleme süreçlerinde damar ağının genişlemesine neden olduğu için stratejik bir faktördür (Johnson ve ark. 1999, Suthin ve ark. 2003). VEGF, periodontal dokulardaki endotel hücrelerinde, plazma hücrelerinde, makrofajlarda, birleşim, sulkuler ve dişeti epitelinde saptanabilmektedir. Periodontitis hastalarında, DOS'ndaki VEGF düzeyi hastalıklı bölgelerde, sağlıklı bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca VEGF, hasta bireylerin tükürüklerinde sağlıklı bireylere göre daha fazla saptanmıştır (Booth ve ark. 1998).

Periodontal dokularda anjiyogenez, dokuların sağlıklı ve hastalıklı halde devamlılığını sağlayabilmesi için önemlidir. Bu bilgiler ışığında hipotezimiz, kemik içi defektlerin büyüme faktörü yönünden zengin T-TZF ile tedavisi sonucunda dişeti oluşu sıvısındaki anjiyojenik biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının değişebileceğidir. Amacımız, kronik periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin allogreftle birlikte T-TZF ile tedavisinin DOS anjiyogenez biyobelirteçlerine olan etkisini araştırmaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na dişetlerinde kanama, dişlerinde yer değiştirme ve sallanma şikayetleri nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik incelemeler sonucunda kronik periodontitis teşhisi konulan hastalardan yaşları 18-60 arasında değişen 16 kadın, 9 erkek toplam 25 hasta dahil edildi (Armitage 1999). Araştırmaya katılan tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra katılım için yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmamız için Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi' nde belirtilmiş olan etik ilkelere uygun olduğuna dair karar verildi. (Toplantı Tarihi: 28.01.2014; Karar No: 03/ 04) (Ek-1)

Çalışmaya dahil edilecek hastalarda aşağıdaki özellikler arandı:

1. Herhangi bir medikal hikayesi olmayan sistemik olarak sağlıklı 18-60 yaşlar arasında ve ağızında en az 20 dişi bulunan,
2. Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan
3. Son 3 ay içinde periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımı olmayan,
4. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben saptanan plak indeksi (PI) ve gingival indeks (GI) değerlerinin < 1 olması,
5. Kronik periodontitis teşhisi konmuş ve çift taraflı kemik içi defekti bulunan,
6. Radyografik incelemede kemik içi defektlerin derinliği ≥ 3 mm olan,
7. Sigara ve alkol kullanmayan,
8. Örnek alınan dişleri okluzyonda olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Periodontal tedavinin sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımı,
2. Periodontal hastalığın tedavisini veya ilerlemesini etkileyecek diyabet, immünyetmezlik, kanser, kemik metabolik hastalıkları gibi sistemik durumlara sahip olması,

3. Radyasyon veya immünbaskılayıcı tedavi görmesi,
4. Araştırma bölgesindeki dişlerde protetik restorasyon bulunmasıdır.

2.1.Klinik Değerlendirmeler ve Periodontal Parametrelerin Kaydedilmesi

Tedavi öncesinde hastaların klinik indeks değerleri ve ölçümleri kaydedildi. Bireylerin periodontal durumunu saptamak amacıyla Pİ (Silness ve Løe, 1964), Gİ (Løe ve Silness, 1963), Sondlama Cep Derinliği (SCD) kaydedildi.

Plak ölçümünde Silness ve Løe (1964)'nin Pİ kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Plak yok.

1: Dişeti kenarında ince bir plak film tabakası izlenmektedir. Bu oluşum ancak sond yardımı ile belirlenmektedir.

2: Dişeti kenarında orta derecede bir plak film tabakası izlenmektedir. Göz ile belirlenebilir seviyededir.

3: Dişeti kenarında oldukça fazla bir plak film tabakası izlenmektedir. İnterdental alanlar plak ile doludur.

Her hasta için plak indeksi değerleri, ilgili dişteki plak indeksi değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Gİ: Hastaların ilgili dişindeki dişeti enflamasyonunun klinik durumu Løe ve Silness'in (1963) gingival indeksi yardımıyla aşağıdaki şekilde belirlendi.

0: Sağlıklı dişetini,

1: Hafif enflamasyonu, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak sondlamada kanama olmadığını,

2: Orta derecede enflamasyonu, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını,

3: Şiddetli enflamasyonu, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını gösterir.

Her hasta için gingival indeks değerleri, ilgili dişteki gingival indeks değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edildi.

SCD, dişeti kenarından periodontal cebin tabanı arasındaki mesafenin milimetrik ölçümüdür. Dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal olmak üzere toplam altı bölgeden Williams sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA) kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler toplanıp 6'ya bölündü ve bir dişe ait ortalama cep derinliği belirlendi.

2.2.Operasyon Esnasında Alınan Ölçümler

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

2.3.Başlangıç Periodontal Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi kapsamında her hastaya ultrasonik cihazlar ve *Gracey* küretleri (Hu-Friedy, Chicago, USA) kullanılarak, diş/kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri ve polisaj işlemi uygulandı. Hastalara oral hijyen eğitimi verildi ve düzenli olarak profesyonel supragingival plak kontrolü yapıldı. Başlangıç tedavileri biten tüm hastalar ilk muayene sırasındaki seçim kriterleri göz önünde bulundurularak 4 hafta sonra tekrar değerlendirildi ve uygun kriterleri taşıyan hastalarda cerrahi safhaya geçildi (Şekil 2.1, Şekil 2.2). Çalışmanın akış şeması Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

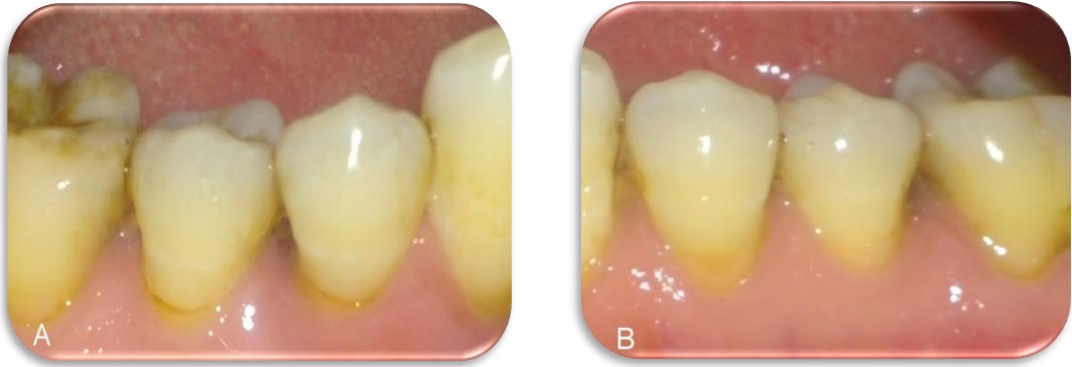
Çizelge 2.1.Çalışmanın akış şeması

-4. hafta	<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç periodontal tedavi• Klinik kriterlere uygunluğun değerlendirilmesi
0. gün (başlangıç)	<ul style="list-style-type: none">• DOS örneği toplanması• Cerrahi işlem
3. gün	<ul style="list-style-type: none">• DOS örneği toplanması
7. gün	<ul style="list-style-type: none">• DOS örneği toplanması
10. gün	<ul style="list-style-type: none">• Süturların alınması
14. gün	<ul style="list-style-type: none">• DOS örneği toplanması• Profesyonel diş yüzeyi temizliği ve polisaj uygulaması
30. gün	<ul style="list-style-type: none">• DOS örneği toplanması• Profesyonel diş yüzeyi temizliği ve polisaj uygulaması

2.4.Defekt Bölgelerinin Cerrahi Tedavisi

Çift taraflı kemik içi defektlere sahip hastaların defekt bölgelerine yapılacak tedaviye rastgele karar verildi. Operasyon bölgesinin vestibül ve palatinaline/lingualine uygulanan lokal infiltratif anesteziyi takiben, defekt bölgesinden mezial ve distale doğru bir diş uzakta olacak şekilde sulkuler insizyonlar yapıldı. Vestibül ve palatinaldeki/lingualdeki flepler mukoperiosteal olarak kaldırıldıktan sonra granülasyon dokuları ve diştaşları temizlendi ve *Gracey* küretleri (Hu-Friedy, Chicago, USA) yardımıyla kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı (Şekil 2.3). Bu işlemler esnasında, interdental yumuşak dokuların mümkün olduğunca korunmasına özen gösterildi. Operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkanıp kanama kontrolü sağlandı. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra test bölgesine T-TZF+allogreft (CTBA,

Magnesitstr, Austria), kontrol bölgesine serum fizyolojik ile karıştırılan allogreft, defekte ait alveoler kret seviyesine kadar, defekti tamamen dolduracak şekilde ve gevşek olarak yerleştirildi (Şekil 2.4). Bu işlemlerin sonunda flep 4-0 ipek suture (Ruschmed, 4-0 Silk Black, İstanbul, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı (Şekil 2.5). Hastalara post-operatif ilaçlar reçete edilip gerekli uyarılar yapılarak 10 gün sonrasında suturelar alındı.



Şekil 2.1. Hastanın (A) test bölgesinin, (B) kontrol bölgesinin cerrahi öncesi klinik görüntüsü.



Şekil 2.2. Hastanın (A) test bölgesinin, (B) kontrol bölgesinin cerrahi öncesi radyografik görüntüsü



Şekil 2.3. Hastanın (A) test bölgesindeki, (B) kontrol bölgesindeki kemik içi defektlerin görüntüsü.



Şekil 2.4 Hastanın (A) test bölgesine T-TZF+allogreft, (B) kontrol bölgesine allogreft uygulanmış görüntüsü.



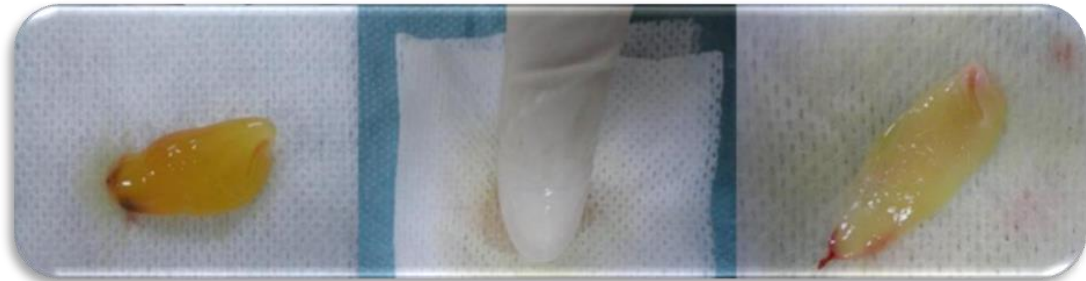
Şekil 2.5. Hastanın (A) test bölgesinin ve (B) kontrol bölgesinin suture atıldıktan sonraki görüntüsü.

2.5.T-TZF' nin Hazırlanması

T-TZF'in elde edilmesi için grade IV titanyumdan üretilen tüpler kullanıldı (Tunalı ve ark.2012).(Şekil 2.6A) Kan örnekleri hastaların sağ veya sol kollarından antekubital venlerinden operasyonun 10. dakikasında 20 ml'lik enjektör yardımıyla alındı ve 10 cc venöz kan boş titanyum tüpe aktarıldı (Şekil 2.6B). Hemen ardından 2800 rpm'de 12 dak santrifüj (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya) (Şekil 2.6C) edildi (Dohan ve ark. 2006a). Elde edilen T-TZF presel yardımı ile tüpten çıkartıldı, steril gaz tampon ile dehidrate edildi, eritrositlere yakın tabaka el aletleri yardımıyla uzaklaştırıldı ve makasla küçük parçalara bölündü (Şekil 2.7) Küçük parçalara bölünen T-TZF allogreftle karıştırılarak test bölgesindeki defekte yerleştirildi (Şekil 2.8).



Şekil 2.6A.Titanyum tüpler, B. Hastadan kan alımı, C. Santrifüj cihazı



Şekil 2.7. Elde edilen T-TZF materyali, parmak basıncı uygulanarak kullanabilir hale getirilmesi



Şekil 2.8.A, Test bölgesine uygulanan T-TZF+allogreft karışımı. **B,** Kullanılan allogreft materyali.

2.6.Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası hastalara, enfeksiyon kontrolü amacıyla sistemik doksisisiklin (Fako İlaç, İstanbul, Türkiye) (100 mg, ilk gün 2x1, diğer günler 1x1, 13 gün süre ile ve klorheksidin diglukonat (Drogsan, Ankara, Türkiye) (% 0,12, 2x1) içeren ağız gargarası 14 gün süre ile önerildi. Postoperatif ağrının kontrolü için flurbiprofen (Sanovel, İstanbul, Türkiye) (100 mg 2x1, 7 gün) reçete edildi.

2.7.Operasyon sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Operasyon sonrasında hastaların operasyon bölgesi dışında ağız hijyeni uygulamalarını devam ettirmeleri önerildi. İlk 2 hafta cerrahi uygulanan bölgeleri fırçalamamaları, 4 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanmamaları öğütlendi. Süturlar operasyon sonrası 10. günde alındı. Operasyondan sonraki 2 hafta

süresince hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. Hastalar, operasyon sonrası bir ay boyunca 2 haftada 1 olmak üzere kontrol seanslarına çağırıldı ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi uygulandı (Axelsson ve Lindhe 1974).

2.8.Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi

Başlangıç periodontal tedavisinden 4 hafta sonraki değerlendirme sonucuna göre cerrahi tedavi uygulanmasına karar verilen çift taraflı kemik içi defektlere sahip dişler örnek dişler olarak tespit edildi. Örneklemeler defektlerin vestibül, median ve palatinal/lingual yüzlerinden yapıldı. Bir defekt için 3 kağıt strip (OraFlow Inc., Smithtown, NY, USA) ile DOS örnekleme yapıldı.

DOS toplanması için bölge pamuk rulolarla izole edildikten sonra hafifçe hava ile kurutuldu. Örneklemeye öncesi DOS'na etki edebilecek supragingival plak ve diğer eklentiler dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Örneklemeye süresi ise 30 saniye olarak standardize edildi. Boyutları ve emiciliği standart olan ve ticari olarak Periotron için üretilen standart boyutta özel kağıt stripler (OraFlow Inc., Smithtown, NY, USA) kullanıldı. DOS örneklerini toplamak için kağıt stripler hem cerrahi öncesinde hem cerrahi sonrasında sulkus girişine yerleştirildi (Loe ve Holm-Pedersen 1965, Griffiths 2003). (Şekil 2.9)

Elde edilen DOS örneklerinin hacminin belirlenmesinde önceden kalibre edilmiş ve chair-side olarak yerleştirilmiş olan Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) cihazı kullanıldı. DOS hacmi µl olarak bilgisayara kayıt edildi. Her bir dişten alınan 3 strip 1 ependorf tüp içerisine konuldu ve önce -20 °C'de, daha sonra analiz süresine kadar -80°C'de saklandı. Analiz sonucunda elde ettiğimiz değerlerin konsantrasyon ve total miktarları aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplandı.

$$\text{Birim}/\mu\text{l} = \frac{(\text{Konsantrasyon} \times 300)}{\text{DOS Miktarı}} / 1000$$

$$\text{Total Miktar} = \frac{\text{Birim}/\mu\text{l} \times \text{DOS Miktarı}}{3} = \text{Birim}/3 \text{ strip}$$



Şekil 2.9. DOS örneklerinin elde edilmesi

Tüm klinik periodontal ölçümler başlangıçta ölçüldü. DOS örnekleri cerrahiden hemen önce (0. gün), cerrahiden sonraki 3., 7., 14. ve 30. günde toplandı.

2.9.DOS Örneklerinin Hazırlanması

İçerisinde 3 kağıt strip bulunan her bir ependorf tüpe, 300 μl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.2) eklendi. Sonra, tüpler, içindeki sıvı ve kağıt striplerle birlikte 1 dakika vortekslendi (Vortex, Velp Scientifica, İtalya) ve ardından 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (Biosan Orbital Shaker OS-10, Latvia) karıştırılıp 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildi. (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya).

2.10.DOS Örneklerinde PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT Seviyelerinin Analizi

Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA); antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir; immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi kullanılmaktadır.

DOS'ndaki PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT seviyeleri ticari kitler (Shanghai Yehua, Shangay, China) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Testlerin çalışma prosedürü şu şekildeydi:

i) Standartların hazırlanması:

PDGF-BB için; 150 ng/L, 300 ng/L, 600 ng/L, 1200 ng/L, 2400 ng/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

VEGF-A için; 30 ng/L, 60 ng/L, 120 ng/L, 240 ng/L, 480 ng/L konsantrasyonlarda standart seri hazırlandı.

FGF-2 için, 50 ng/L, 100 ng/L, 200 ng/L, 400 ng/L, 800 ng/L konsantrasyonlarda standart seri hazırlandı.

ANG için; 150 ng/L, 300 ng/L, 600 ng/L, 1200 ng/L, 2400 ng/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

ANT için; 5 µg/ ml, 10 µg/ ml, 20 µg/ ml, 40 µg/ ml, 80 µg/ ml konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

ii) Blank kuyucuklara sadece kromojen A, kromojen B ve Stop solüsyonu koyuldu. Her birinden 50 µl koyuldu.

iii) Standart kuyucuklarına her standarttan 50 µl koyuldu. Standartlar çift çalışıldı. Daha sonra standart kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyuldu.

iv) Örnek kuyucuklarına 40 µl DOS örneği, 10 µl biotin antibody, 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyuldu.

v) Plate'in üzeri kapatıldıktan sonra 37°C' de 60 dakika inkübe edildi. Otomatik elisa yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkandı.

vi) Ardından her kuyucuğa önce 50 µl kromojen A, sonra 50 µl kromojen B eklendi. Sonra 37°C' de yaklaşık olarak 10-15 dakika bekletildikten sonra her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu koyularak reaksiyon durduruldu. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alındı. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen optik dansite değerleri ile örnek optik dansite değerleri kaydedildi. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizildi. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

2.11.Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile ve grafiksel olarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG. Interquartile Range - IQR), normal dağılım gösteren değişkenlerde ise ortalama±SS (Standart Sapma) değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (n) yüzde (%) kullanıldı.

Her grubun farklı ölçüm zamanlarından elde edilen PDFG-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG, ANT biyobelirteçlerinin total miktarlarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Friedman tekrarlı ölçümlerde non-parametrik varyans analizi yöntemleri kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendiğinde, farklı grubu veya zamanı tespit edebilmek için normal dağılıma bağlı olarak Bonferroni ikili karşılaştırmaları veya Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testleri post-hoc testler için kullanıldı.

Çalışmada kullanılacak örneklem sayısını belirleyebilmek amacı ile G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany, <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı kullanıldı. Çalışmanın; etki genişliği $f=0.20$, Tip I hata olasılığı $\alpha=0.05$, Tip II hata olasılığı $\beta=0.10$ ve güç $power=0.90$ için 2 grupta 5 tekrar için her bir gruba en az 20 örneklem birimi alınması gerektiği hesaplandı. Takip süresi ve uygulanacak tedavi işlemleri nedeni ile olası veri kayıplarını telafi edebilmek için her bir grupta 25'er toplamda 50 örneklem birimi ile çalışılmasını gerektiğine karar verildi. Bir örneklem birimi çalışmada hem kontrol, hem test grubunda yer alacağından çalışmaya toplam 25 hasta dahil edilmesinin gerektiğine karar verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Ver. 21.0, Armonk. NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p<0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi uygulanan post-hoc testlerde anlamlılık seviyesi Bonferroni düzeltmesi doğrultusunda kullanıldı.

3.BULGULAR

Çalışmamıza araştırma kriterlerine uyan kronik periodontitisli çift taraflı kemik içi defekti bulunan yaş ortalaması 40 ± 8.37 olan 16 kadın 9 erkek toplam 25 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastalar 26 ile 59 yaşları arasındaydı.

Çalışmaya dahil edilen kronik periodontitisli hastaların başlangıç tedavisi sonrasında değerlendirilen tüm ağız ortalama Pİ değerleri, Gİ değerleri ve SCD değerleri çalışma kriterlerine uygun bulundu.

3.1.Klinik Bulgular

Hiçbir hastada kullanılan biyomateryallere karşı negatif bir reaksiyon gözlenmedi. Operasyon sonrası iyileşme süresi boyunca herhangi bir enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Operasyon sonrası reçete edilen antibiyotiğin (Tetradox, 100 mg) sindirim sistemi problemlerine neden olduğu bir kadın hasta tarafından bildirildi. Lokal antimikrobiyal ağız gargarası kullanımına bağlı olarak hastaların dillerinde ve dişlerinde renklenmeler gözlemlendi.

Çizelge 3.1. Demografik veriler

<u>Cinsiyet</u>	<u>n (%)</u>
Kadın	16 (64.0)
Erkek	9 (36.0)
<u>Defekt Sayısı</u>	<u>n (%)</u>
2 Duvar	9 (36.0)
3 Duvar	16 (64.0)
<u>Defekt yeri</u>	<u>n (%)</u>
Üst Çene	15 (60.0)
Alt Çene	10 (40.0)
<u>Diş Türü</u>	<u>n (%)</u>
Premolar	14 (56.0)
Molar	11 (44.0)

Çalışmada yer alan bireylerin %64.0'ı (n=16) kadın, %36.0'ı (n=9) ise erkektir. Tedavi edilen defektlerin %60.0'ı (n=15) üst çenede olup, %40.0'ı (n=10) alt çenededir. Defektlerin %56.0'ı (n=14) premolarlarda, %44.0'ı (n=11) molarlarda yer almaktadır (Çizelge 3.1).

3.2.DOS'ndaki Biyokimyasal Bulgular

3.2.1.DOS'ndaki PDGF-BB Bulguları

Çalışmada test ve kontrol grubunda başlangıçta PDGF-BB total miktarı ortancaları sırasıyla 0.111 (0.038) ve 0.110 (0.029) ng/ μ l'dir (Çizelge 3.2). Kontrol grubunda yer alan bireylerin 3. gün ortancası 0.117 (0.035) iken test grubunun aynı zaman diliminde ortancası 0.125 (0.026) ng/ μ l'dir. PDGF-BB total miktarı test defektlerinde 7., 14. ve 30. günde sırasıyla 0.110 (0.055), 0.105 (0.042), 0.108 (0.039)ng/ μ l'dir. Kontrol grubunun ortanca değerleri 7., 14. ve 30. günlerde sırasıyla 0.111 (0.048), 0.110 (0.018), 0.109 (0.034) ng/ μ l'dir. (Çizelge 3.2)

Çizelge 3.2. Tekrarlı ölçümlerde PDGF-BB total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

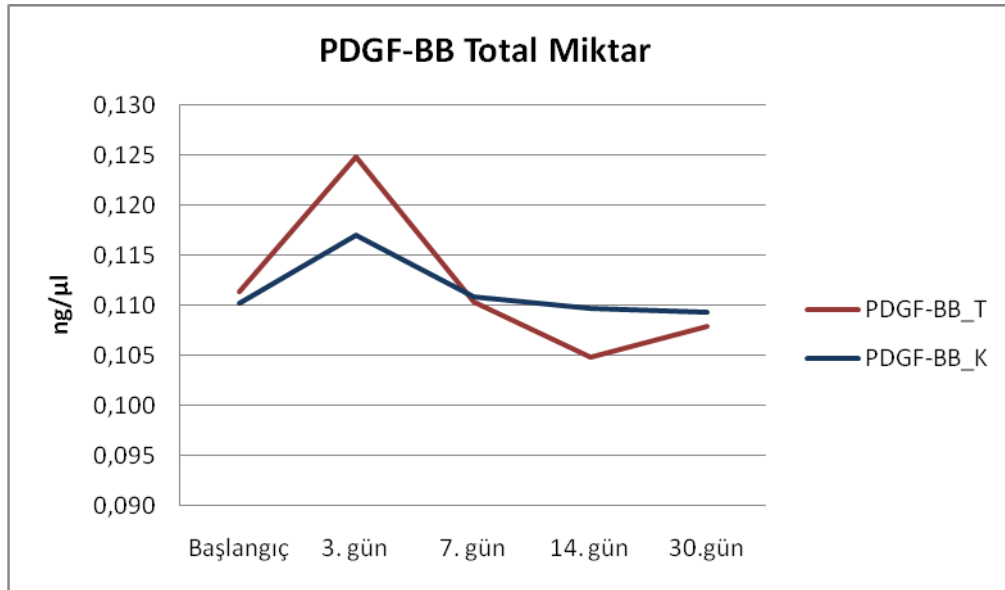
	Ölçüm Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)
PDGF-BB_T	0.111 (0.038)	0.125 (0.026)	0.110 (0.055)	0.105 (0.042)	0.108 (0.039)
PDGF-BB_K	0.110 (0.029)	0.117 (0.035)	0.111 (0.048)	0.110 (0.018)	0.109 (0.034)

Test ve kontrol grupları arasında PDGF-BB'nin tüm ölçüm zamanlarında farklılık olmadığı Çizelge 3.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.3. PDGF-BB total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Ölçüm Zamanı	P
Başlangıç	>0.05
3.gün	>0.05
7.gün	>0.05
14.gün	>0.05
30.gün	>0.05

Şekil 3.1’de PDGF-BB’nin tekrarlı zamanlarda ölçülmüş değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.



Şekil 3.1. PDFG-BB’nin zamana bağlı ölçüm sonuçları

3.2.2.DOS’ndaki VEGF-A Bulguları

Çalışmada test ve kontrol grubunda başlangıçta VEGF-A total miktarı ortancaları sırasıyla 0.032 (0.012) ve 0.031 (0.006) ng/μl’dir. Kontrol grubunda yer alan

defektlerin 3. gün ortancası 0.033 (0.007) iken test grubunun aynı zaman diliminde ortancası 0.034 (0.009) ng/μl'dir (Çizelge 3.4). VEGF-A total miktarı test defektlerinde 7., 14. ve 30. günde sırasıyla 0.033 (0.007), 0.031 (0.008), 0.029 (0.013) ng/μl'dir. Kontrol grubunun ortanca değerleri 7., 14. ve 30. günde sırasıyla 0.032 (0.014), 0.029 (0.010), 0.030 (0.008) ng/μl'dir.(Çizelge 3.4)

Çizelge. 3.4. VEGF-A'nın tekrarlı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

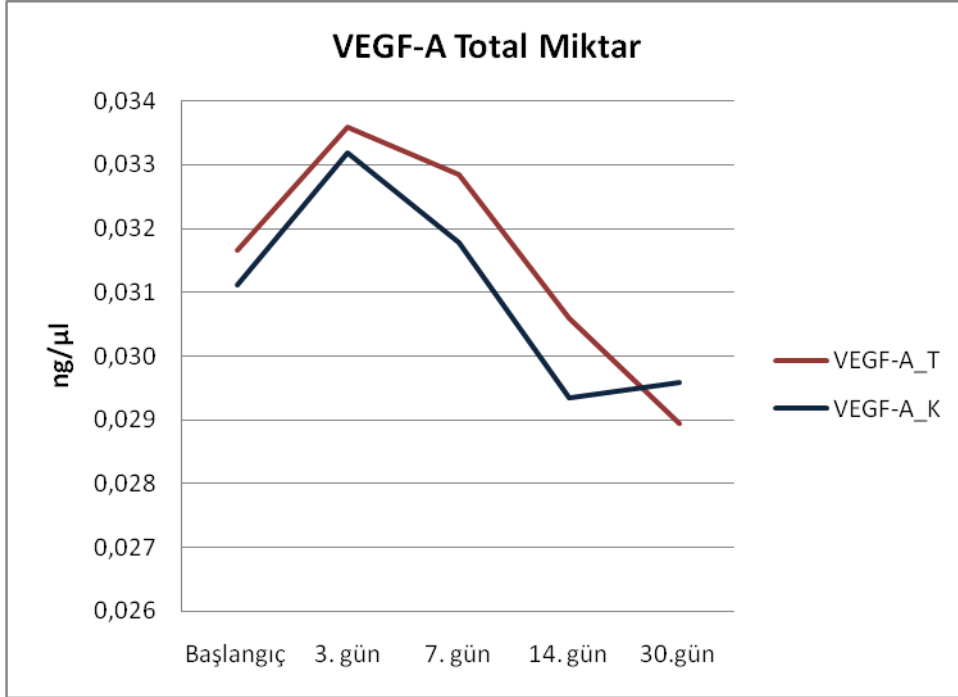
	Ölçüm Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)
VEGF-A_T	0.032 (0.012)	0.034 (0.009)	0.033 (0.007)	0.031 (0.008)	0.029 (0.013)
VEGF-A_K	0.031 (0.006)	0.033 (0.007)	0.032 (0.014)	0.029 (0.010)	0.030 (0.008)

VEGF-A'nın test ve kontrol grubu arasında ölçülen 5 zaman diliminde de anlamlı istatistiksel farklılık görülmemektedir. (Çizelge 3.5)

Çizelge 3.5. VEGF-A total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Ölçüm Zamanı	P
Başlangıç	>0.05
3.gün	>0.05
7.gün	>0.05
14.gün	>0.05
30.gün	>0.05

Şekil 3.2’de VEGF-A’nın tekrarlı zamanlarda ölçülmüş değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.



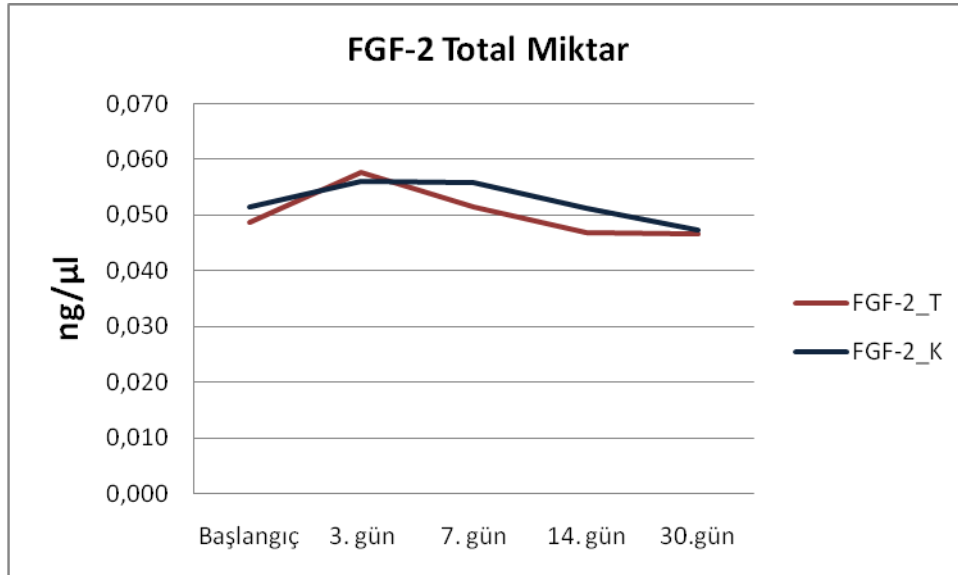
Şekil.3.2 VEGF-A’nın zamana bağlı ölçüm sonuçları

3.2.3.DOS’ndaki FGF-2 Bulguları

Çalışmada test grubunda başlangıçta FGF-2 ortancası 0.049 (0.015) iken kontrol grubunda aynı zaman diliminde 0.051 (0.020) ng/µl’dir. 3. günde FGF-2 total miktarı test ve kontrol gruplarında sırasıyla 0.058 (0.021) ve 0.056 (0.023) ng/µl’dir. Test grubunda 7., 14. ve 30. günde sırasıyla 0.051 (0.022), 0.047 (0.024), 0.047 (0.14) ng/µl’dir. Kontrol grubunda ise 7., 14. ve 30. günde sırasıyla 0.056 (0.017), 0.051 (0.023), 0.047 (0.021) ng/µl’dir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Tekrarlı ölçümlerde FGF-2 total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

	Ölçüm Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)
FGF-2_T	0.049 (0.015)	0.058 (0.021)	0.051 (0.022)	0.047 (0.024)	0.047 (0.014)
FGF-2_K	0.051 (0.020)	0.056 (0.023)	0.056 (0.017)	0.051 (0.023)	0.047 (0.021)



Şekil 3.3: FGF-2'nin zamana bağlı ölçüm sonuçları

3.2.4.DOS'ndaki ANG Bulguları

Çalışmada ANG total miktarı test grubunda başlangıçta 0.208 (0.057), kontrol grubunda 0.194 (0.093) ng/µl'dir. 3. günde ANG değeri test grubunda 0.232 (0.079), kontrol grubunda 0.209 (0.060) ng/µl'dir. 7., 14., 30. günlerde ANG total miktarı test grubunda sırasıyla 0.204 (0.144), 0.202 (0.119), 0.185 (0.105) ng/µl'dir. Kontrol

grubunda 7., 14., 30. günlerde 0.195 (0.094), 0.186 (0.044), 0.190 (0.083)'dir. Test ve kontrol grupları arasında herhangi bir zaman diliminde istatistiksel fark bulunmamıştır. (Çizelge 3.7)

Çizelge 3.7 Tekrarlı ölçümlerde ANG total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

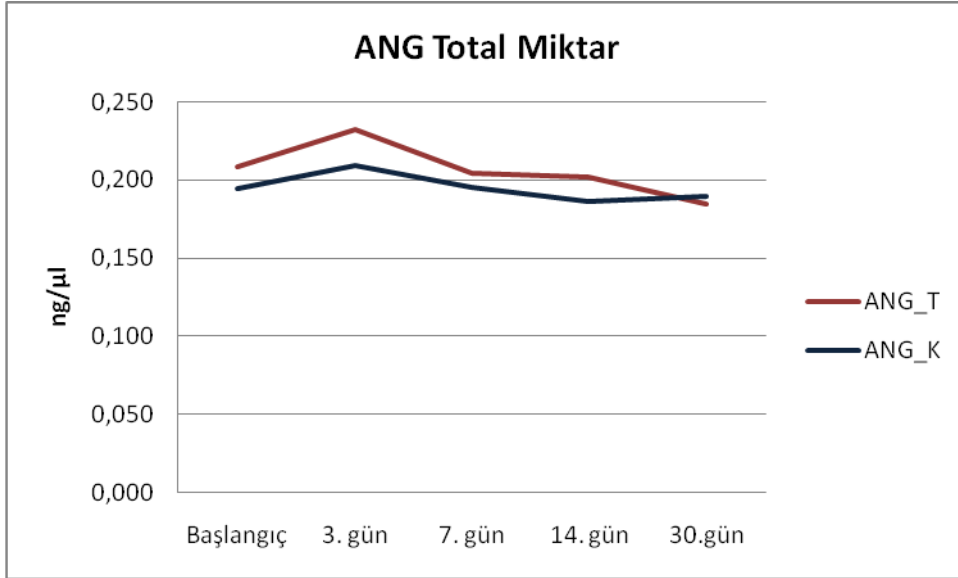
	Ölçüm Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)
ANG_T	0.208 (0.057)	0.232 (0.079)	0.204 (0.144)	0.202 (0.119)	0.185 (0.105)
ANG_K	0.194 (0.093)	0.209 (0.060)	0.195 (0.094)	0.186 (0.044)	0.190 (0.083)

ANG'in test ve kontrol grupları arasında 5 zaman diliminde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. ANG total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Ölçüm Zamanı	P
Başlangıç	>0.05
3.gün	>0.05
7.gün	>0.05
14.gün	>0.05
30.gün	>0.05

Şekil 3.4'te ANG'in tekrarlı zamanlarda ölçülmüş değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.



Şekil.3.4. ANG'in zamana bağlı ölçüm sonuçları

3.2.5.DOS'ndaki ANT Bulguları

ANT total miktarı test grubunda başlangıçta ve 3. günde sırasıyla 0.280 (0.057) ve 0.322 (0.079) ng/µl'dir. Kontrol grubunda başlangıçta ve 3. günde sırasıyla 0.250 (0.247) ve 0.290 (0.219) ng/µl'dir. Test grubunda 7., 14., 30. günlerde sırasıyla 0.277 (0.144), 0.261 (0.119), 0.240 (0.105) ng/µl'dir. Kontrol grubunda 7., 14., 30. günlerde sırasıyla 0.264 (0.234), 0.199 (0.148), 0.188 (0.221) ng/µl'dir. ANT total miktarı test ve kontrol grupları arasında ölçüm zamanlarında fark bulunamamıştır. (Çizelge 3.9)

Çizelge 3.9. Tekrarlı ölçümlerde ANT total miktarlarının tanımlayıcı istatistikleri

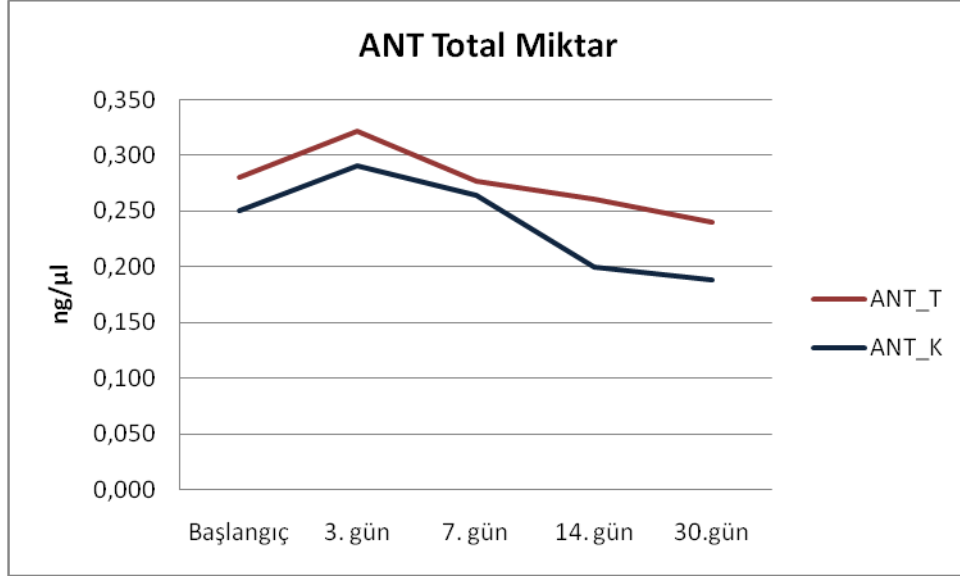
	Ölçüm Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca(ÇAG)
ANT_T	0.280 (0.057)	0.322 (0.079)	0.277 (0.144)	0.261 (0.119)	0.240 (0.105)
ANT_K	0.250 (0.247)	0.290 (0.219)	0.264 (0.234)	0.199 (0.148)	0.188 (0.221)

Çizelge 3.10’da ANT’in test ve kontrol grubu arasında 5 zaman dilimine anlamlı farklılık görülmemektedir.

Çizelge 3.10.ANT total miktarının gruplar arası karşılaştırması

Ölçüm Zamanı	P
Başlangıç	>0.05
3.gün	>0.05
7.gün	>0.05
14.gün	>0.05
30.gün	>0.05

Şekil 3.5’te ANT’in tekrarlı zamanlarda ölçülmüş değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.



Şekil 3.5 ANT'in zamana bağlı ölçüm sonuçları

3.3.DOS Hacmi Bulguları

Çalışmada DOS hacmi cerrahi öncesinde test grubunda 0.320 (0.410) μ l iken, kontrol grubunda aynı zaman diliminde 0.400 (0.305) μ l'dir. T-TZF+allogreft uygulanan grupta 3. günde DOS hacmi 0.510 (0.260) μ l iken, kontrol grubunda DOS hacmi 0.380 (0.300) μ l'dir. DOS hacmi test grubunda 7., 14. ve 30. günlerde sırasıyla 0.350 (0.300) μ l, 0.220 (0.200) μ l ve 0.160 (0.170) μ l'dir. Kontrol grubundaki DOS hacmi 7., 14. ve 30. günlerde sırasıyla 0.300 (0.170) μ l, 0.230 (0.185) μ l, 0.170 (0.165) μ l'dir. T-TZF uygulanan test grubu ile kontrol grubu arasında DOS hacminde ölçüm zamanlarının hiçbirinde istatistiksel fark görülmemiştir.(Çizelge 3.11)

Çizelge.3.11.Tekrarlı ölçümlerde DOS hacminin tanımlayıcı istatistikleri

Tedavi	Değerlendirme Zamanları				
	Başlangıç	3. gün	7. gün	14. gün	30.gün
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca(ÇAG)	Ortanca (ÇAG)
Dos_Hacim_T	0.320 (0.410)	0.510 (0.260)	0.350 (0.240)	0.220 (0.200)	0.160(0.170)
Dos_Hacim_K	0.400 (0.305)	0.380 (0.300)	0.300 (0.170)	0.230 (0.185)	0.170 (0.165)

Çalışmada test bölgesindeki ve kontrol bölgesindeki defektlerin DOS hacminin grup içlerinde bazı ölçüm zamanlarındaki değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.001$) (Çizelge 3.12).

Test ve kontrol grubu bireyleri için başlangıç ve 30. günde ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p = < 0.001$) (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12 DOS hacminin zamanlar arası ikili karşılaştırılması

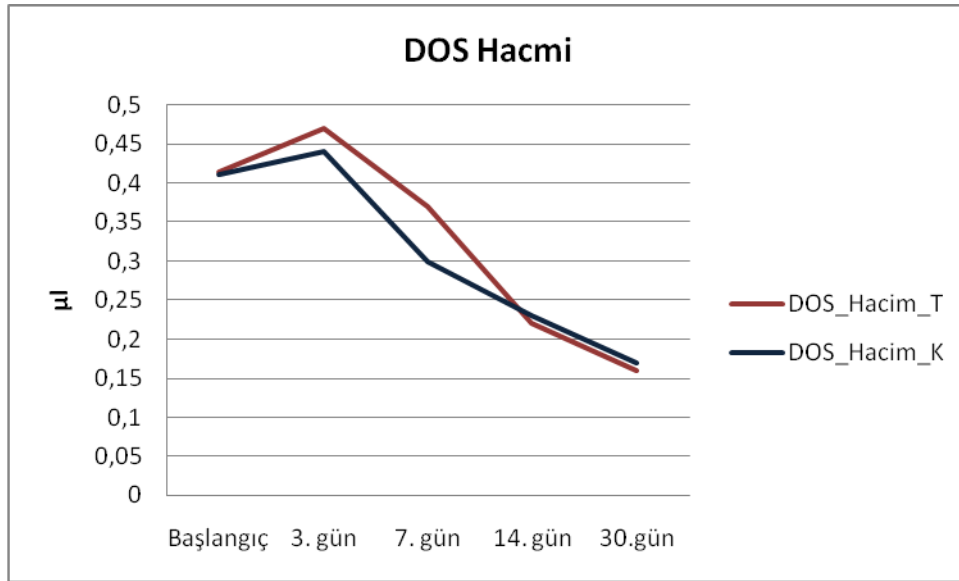
	Test	Kontrol
Ölçüm zamanları	P	P
Başlangıç-3.gün	0.484	0.989
Başlangıç-7.gün	0.563	0.122
Başlangıç-14.gün	0.001	0.006
Başlangıç-30.gün	<0.001	0.001
3.gün-7.gün	0.025	0.005
3.gün-14.gün	<0.001	<0.001
3.gün-30.gün	<0.001	<0.001
7.gün-14.gün	0.007	0.033
7.gün-30.gün	<0.001	<0.001
14.gün-30.gün	0.011	0.061

5 farklı zaman diliminde test ve kontrol grupları arasında DOS hacmi ölçüm değerleri bakımından anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.808$) (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. DOS hacminin gruplar arası karşılaştırması

Ölçüm Zamanı	Z	P
Başlangıç	0.243	0.808
3.gün	0.708	0.479
7.gün	1.292	0.196
14.gün	0.126	0.900
30.gün	0.797	0.426

Şekil 3.6’da DOS hacminin tekrarlı zamanlarda ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.6.DOS hacminin zamana bağlı ölçüm sonuçları

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada amacımız kronik periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin allogreftle birlikte T-TZF ile tedavisinin DOS anjiyogenez biyobelirteçlerine olan etkisini araştırmaktır. Hipotezimiz ise kemik içi defektlerin büyüme faktörü yönünden zengin T-TZF ile tedavisi sonucunda DOS'ndaki anjiyojenik biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının değişebileceğidir. Literatürde T-TZF'in bu şekilde uygulanmasının DOS'ndaki anjiyojenik biyobelirteçlere etkisinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Periodontitis, dişeti enflamasyonu ve alveoler kemik rezorpsiyonu ile karakterize bir hastalıktır (Savage ve ark. 2009). Periodontal tedavinin amacı doğal dentisyonun sağlıklı bir şekilde idamesi ve fonksiyonunun sağlanmasıdır (Zander ve ark. 1976). Periodontal hastalıklar nedeniyle ataşman kaybı meydana geldiğinde hedef periodonsiyumun rejenerasyonudur (AAP 1992). Periodontal yıkıma bağlı olarak meydana gelen kemik içi defektler sık karşılaşılan problemlerdendir. Çalışmamızın hipotezi, sık karşılaşılan bu periodontal durumun tedavisinde T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçleri etkileyebileceğidir ve amacımız kronik periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin tedavisinde allogreftle kombine uygulanan T-TZF'in yara iyileşmesinin aşamalarından olan anjiyogenez safhasındaki anjiyojenik biyobelirteçler üzerindeki değişimine etkisinin değerlendirilmesidir. Literatürde T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçlerden PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır.

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). Çalışmaya dahil edilen hastalara verilen ağız sağlığı eğitimi ve başlangıç periodontal

tedavi sonrası, tüm hastalarda ağız sağlığı optimal seviyeye getirilmiştir ve hastalar 4 hafta sonra tekrar değerlendirilmiştir. Elde edilen 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. Ayrıca çalışma süresi boyunca hastalara profesyonel ağız bakım desteği sağlanmış ve periodontal sağlıkları korunmuştur. Böylelikle, çalışmamızda, kemik içi defektlerin tedavisinin sonuçlarını etkileyen, operasyon sonrası düşük plak kontrol düzeyi ve inatçı rezidüel enfeksiyon gibi hastaya bağlı faktörler elimine edilmiştir.

Defekt derinliği, genişliği ve duvarların sayısı gibi defekt morfolojisine ilişkin faktörler, kemik içi defektlerde rejeneratif tedaviden sonraki iyileşme üzerinde önemli rol oynar (Tsitoura ve ark. 2004, Cortellini ve Tonetti 2005). Çalışmalar rejenerasyona yönelik işlemlerin 3 duvarlı defektlerde bir ve iki duvarlı defektlere göre daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (Selvig ve ark. 1993, Laurell ve ark. 1998). Çalışmamıza, defekt morfolojisinden kaynaklanabilecek ve iyileşmeyi olumsuz bir şekilde etkileyebilecek durumları elimine etmek için test ve kontrol grupları için birbirine benzer morfolojiye ve duvar sayısına sahip kemik içi defektler dahil edilmiştir.

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde serum, dişeti dokusu, bakteri plağı ve DOS gibi pek çok örnek kullanılmaktadır. DOS, periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan konak kaynaklı enzimleri, doku yıkım ürünlerini ve enflamatuvar mediyatörleri içeriğinde bulundurduğundan, en çok kullanılan örnekleme yöntemlerinden biridir (Guentsch ve ark 2011). Oluşabilecek irritasyonu ve serum ile kontaminasyonu önleyebilmek/en aza indirebilmek ve sıvının tabiatının değişmesine engel olabilmek açısından ve bu değerlendirmelere ek olarak uzun süreli örneklemeelerde Periotron®'un ölçüm sınırlarının üzerinde hacimsel değerler elde edilmesi riski nedeniyle (Griffiths 2000) örnekleme süresi çalışmamızda 30 saniye ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca DOS içindeki enzimlerin ve sitokinlerin konsantrasyonlarına oranla total miktarlarının hastalık aktivitesi ile daha fazla ilişkili olduğu kabul edildiği için (Nakashima ve ark 1994) bu çalışmada da DOS parametrelerinin değerlendirilmesinde total miktar değerleri hesaplanmıştır.

Ayrıca DOS hacmini etkileyebildikleri önerilmiş olduğu için protetik restorasyonlara sahip dişler ve ortodontik tedavi gören dişler (Garvin ve ark. 1982, Cimasoni 1983, Kourkouta ve ark. 1994, Griffiths ve ark. 1998) çalışma kapsamında yer almamaktadır. Ayrıca çalışmamızda interproksimal alanda yer alan ve/veya subgingival olarak konumlanan geniş dolgulu dişler ve tedavi edilmemiş çürüğü bulunan dişler de çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Örneklem alanının seçimine ilişkin bu tür sınırlamalara DOS hacmini etkileyebilecekleri düşüncesi ile literatürde de rastlamak mümkündür (Waschul ve ark. 2003).

Periodontal tedavide amaç doğal dentisyonun sağlığının ve fonksiyonunun idame ettirilebilmesidir. Son dönemde periodontoloji pratiğinde rezektif tedaviler yerini önemli oranda rejeneratif tedavilere bırakmıştır (Nasr ve ark. 1999). Periodontal ve maksillofasial rejenerasyonda her zaman ‘sihirli doldurucu’ materyal aranmıştır. Bu arayış otojen kemik ve kemik iliğinin, allogreftlerin, ksenogreftlerin ve çeşitli alloplastik kemik greftlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu tekniklerin başarısının sınırlı olması nedeniyle biyolojik mediyatörlerin ve doku mühendisliği tekniklerinin kullanıldığı daha etkili rejeneratif işlemlere ihtiyaç duyulmuştur (Kao ve ark. 2009).

İdeal kemik greftleri osteogenezi, sementogenezi ve fonksiyonel periodontal ligament formasyonunu hedeflemelidir. Osteogenez, sadece otojen kemik greftleriyle elde edilmektedir (Schallhorn ve ark. 1970). Otojen kemikteki hücreler elementler veya progenitör hücreler bu durumu sağlamaktadır. Diğer greft türleri herhangi bir hücreler element içermemektedir. Bu greft materyalleri için en iyi ihtimal osteoindüktif etkidir. Demineralize dondurulmuş-kurutulmuş insan kemiğinin ve kemik morfogenetik proteinlerinin osteoindüktif etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Urist 1980, Urist ve ark. 1983). Ksenogreftler ve alloplastların osteokontüktif etkileri bulunmaktadır. Osteokontüktif materyaller kemiğin büyümesi için iskele görevi görürler ve klinik sondlama derinliğinde ve ataşman seviyesinde anlamlı değişimler sağlarlar. Ancak histolojik olarak sınırlı rejenerasyon sağladıkları rapor edilmiştir (Nasr ve ark. 1999).

Otojen kemik greftleri kemik içi defektlerin tedavisinde kullanılmış ve klinik ve radyografik sonuçları geliştirdiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (Mellonig ve

Bowers 1990, Mellonig 1992, Brunsvold ve Mellonig 1993, Garrett ve Bogle 1994, Garrett 1996). Otojen kemik greftleri en iyi sonuçları sağladığı bilinmesine rağmen (Mellonig 1992), ikinci bir cerrahi sahaya neden olmaları, verici bölge morbiditesi ve greftin istenen miktarda elde edilememesi gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (Nasr 1999, Karring ve ark. 2003). Otojen kemik greftlerine en iyi alternatif olan allogreftler, istenilen miktarda elde edilebilmesi ve osteoindüktif etki (DFDBA) gösterebilen türlerinin olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur (Karring ve ark. 2003, Garg 2004).

Periodontal rejenerasyon için kullanılan endojen rejeneratif teknolojiye dayalı çeşitli biyomateriyaller, allogreftlere (Nevins ve ark. 2007, Hoidal ve ark. 2008) eklenmektedir. Ancak kemik içi defektlerin tedavisinde altın standart olarak tanımlanacak tek bir greft materyali bulunmamaktadır (Sharma ve Pradeep 2011). Yapılan çalışmalarda; kemik greftlerinin (otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastikler), YDR tekniklerinin ve biyolojik mediyatörlerin (mine matriks proteinleri, trombosit zengin plazma, büyüme faktörleri, sitokinler, kemik morfogenetik proteinleri) kombine uygulanması ile en iyi sonuçlar elde edilmeye çalışılmaktadır (Taba ve ark. 2005, Ramseier ve ark. 2006).

Son dönemde kemik greftlerinin klinik yararını arttırmak ve yara iyileşmesini geliştirmek için biyolojik mediyatörler üzerine odaklanılmıştır (Nevins ve Reynolds 2011). Nevins ve ark. (2007) kemik içi defektlerin tedavisinde mineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftine rekombinant (FDBA) insan platelet kaynaklı büyüme faktörü (rhPDGF-BB) eklemişler ve ortalama 9 ay sonraki ikinci cerrahi sonucunda kemik dolumunu rapor etmişlerdir.

DeneySEL bir hayvan çalışmasında (Boyan ve ark. 2000) mine matriks proteinleri (MMP) ve demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti (DFDBA) kombinasyonu, yalnız DFDBA ile karşılaştırılmış ve kombine uygulamanın yalnız DFDBA uygulanan defektlere göre kemik formasyonunu arttırdığı görülmüştür. MMP ve DFDBA kombinasyonunu kemik içi defektlerde değerlendiren Rosen ve Reynolds (2002) yumuşak doku değişimleri incelemiş ve KAS kazancını ortalama 4.5 mm, sondlama cep derinliğinin azalmasını ise ortalama 5.4 mm kaydetmişlerdir. Trombelli ve Farina'nın (2008) yaptıkları bir derlemede MMP'nin otojen kemiğe ya

da DFDBA eklenmesinin klinik sonuçları geliştirdiğini rapor etmişlerdir. Ancak Hoidal ve ark. (2008) kronik periodontitisli 32 hastanın kemik içi defektlerinin tedavisini, ya DFDBA ile tek başına ya da DFDBA ile MMP'ni kombine olarak uygulamışlardır ve MMP eklenen ve eklenmeyen gruplar arasında klinik ve radyografik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Allogreft ile kombine kullanılan bir başka materyal ise TZP'dır. Piemontese ve ark. (2008) kemik içi defekti bulunan kronik periodontitisli hastaları ya DFDBA+salin ile ya da DFDBA+TZP ile tedavi etmişlerdir. Tedavilerden 12 ay sonra klinik sonuçlar DFDBA+TZP grubunda DFDBA+salin grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Başka bir çalışmada (Kang ve ark. 2010) 12 kronik periodontitisli ve 3 agresif periodontitisli hastanın kemik içi defektleri DFDBA ile veya DFDBA+TZP ile tedavi edilmiştir. Cerrahilerden 6 ay sonra Pİ hariç klinik belirteçlerin tümünde DFDBA+TZP grubu istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur.

Bansal ve Bharti'nin (2013) yaptıkları bir çalışmada en az 6 mm sondlama derinliğine sahip kemik içi defekti bulunan 10 hasta DFDBA ile veya DFDBA+TZF ile tedavi edilmiştir. 6. ayın sonunda DFDBA+TZF uygulanan defektlerde SCD'nde azalmanın, KAS'nde artışın, defekt dolumu ve defektin çözünmesinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da allogreft ve T-TZF kombinasyonu kullanılarak kemik içi defektlerin periodontal cerrahi tedavisinin erken iyileşme döneminde anjiyogenez biyobelirteçler üzerine olan etkisini değerlendirmek amaçlandığı için ve rejeneratif işlemler sonrası en erken 6. ayda sondlama yapılabileceği için periodontal klinik parametreler değerlendirilmemiştir.

TZF, Choukroun tarafından 2001 yılında geliştirilmiş, yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılan ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. Otojen lökosit ve trombosit zengin fibrin biyomateryali olarak tanımlanmaktadır. TZF protokolünde fibrin pıhtı içine trombosit akümüasyonu ve sitokinlerin salınımı gerçekleşmektedir. Bu pıhtı iyileşme ve immünite arttırıcılarla birleşmektedir (Toffler ve ark. 2009, Dohan ve ark. 2010).

TZF'in birtakım avantajları bulunmaktadır. Bunlar;

1. Yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırılmasına yardımcı olması,
2. Hazırlama ve uygulama kolaylığı,
3. Düşük maliyeti,
4. Adeziv (yapıştırıcı) etkisi sayesinde alıcı sahadaki greft materyalinin stabilitesini arttırması,
5. Büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokuların vaskülarizasyonunun hızlandırılması,
6. Kemik greftleri ile kombine kullanılarak rejenerasyonun arttırılmasını sağlamasıdır (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c, Choukroun ve ark. 2006a).

TZF, cam tüpe alınan otojen kanın santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir ve lökosit ve trombositten zengin fibrin ile karakterizedir (Dohan Ehrenfest ve ark. 2009a, Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c). Dohan Ehrenfest ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2010) orijinal kan hacmindeki trombositlerin yaklaşık % 97'sinin ve lökositlerin % 50'sinin konsantre olduğu ve üç boyutlu olarak TZF pıhtısında dağıldığı rapor edilmiştir. TZF'de konsantrasyonu arttırılan trombositlerden TGF-b1, PDGF, EGF, IGF-1, VEGF, BMP gibi büyüme faktörleri salınmakta ve iyileşme basamaklarında önemli rol oynamaktadırlar. TZP ve TZF'de tüm bu büyüme faktörleri konsantrasyonları arttırılmış olarak yara bölgesine yerleştirilir (Dohan ve ark. 2006c, Nurden 2011). TZF, elde edilip hazırlanmasından sonra direkt pıhtı olarak veya membran olarak kullanılabilir. Her iki uygulamada da cerrahi yara içine en az 7 gün boyunca polipeptit büyüme faktörleri (PDGF, VEGF ve matriks glikoproteinleri) salgıladıkları düşünülmektedir (Dohan Ehrenfest ve ark. 2009b).

TZF'in kemik içi defektlerin tedavisindeki etkisi sadece birkaç çalışmada araştırılmıştır. Chang ve ark. (2011) yayınladıkları vaka raporunda periodontal kemik içi defektin tedavisinde TZF'i tek başına greft materyali olarak defekt içine yerleştirmişler ve ardından TZF membranını defektin üzerine uygulamışlardır. 6. ayın sonunda klinik ve radyografik değerlendirmede TZF'i tek başına greft materyali

olarak etkili bulmuşlardır. Sharma ve Pradeep'in (2011) randomize kontrollü çalışmalarında 3 duvarlı kemik içi defektlerde TZF'i hem defekt içine yerleştirmişler hem de membran olarak kullanmışlar ve konvansiyonel flep debridmanı yapılan defektlerle karşılaştırmışlardır. Sonuçta TZF uygulanan defektlerde kontrol grubuna göre 9. ayda PD azalması istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. KAS kazancı ise test grubunda kontrol grubuna göre daha iyi bulunmuş ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda kemik içi defektler TZF membranı ile örtülmektedir ve böylece greftlerin ve/ veya TZF'in iyileşmenin erken fazında defekt içine hapsolmesi sağlanmış olmaktadır ve YDR gibi kemik içi defektleri örtmektedir (Pradeep ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda ise T-TZF+allogreft uygulanan test grubu ile yalnız allogreft uygulanan kontrol grubu arasında anjiyojenik biyobelirteçlerin total miktarlarında fark bulunmamıştır. Bu durumun olası nedenlerinden biri, TZF'in, membran olarak uygulanmayıp sadece küçük parçalar halinde allogreftle karıştırılarak defekte yerleştirilmesi olabilir ve böylece TZF membranının YDR'ndaki gibi defekti örterek ana materyal homojenitesini sağlayamaması olabilir.

Pradeep ve ark. (2012) 3 duvarlı kemik içi defektlerin tedavisini ya TZF+hidroksiapatit greft (HA) ile birlikte ya tek başına TZF ile yapmışlar ve konvansiyonel flep cerrahisi ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta 9 ay sonra hem TZF+HA hem de TZF grubunda konvansiyonel flep grubuna göre PD azalmasında istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. KAS kazancında ise yine TZF+HA ve TZF grubunun konvansiyonel flep grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür ancak istatistiksel fark yalnızca TZF+HA grubu ile konvansiyonel flep grubu arasında bulunmuştur. Defekt dolum yüzdesi verilerinde de TZF+HA ve yalnız TZF grupları arasında fark yoktur. Ortalama defekt dolumunun ise TZF+HA ile yalnız TZF grubunda konvansiyonel flep grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Böylece TZF+HA ve yalnız TZF tedavisinin konvansiyonel flep cerrahisine göre daha üstün olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise T-TZF+allogreft uygulanan grup ile yalnız allogreft uygulanan grup arasında DOS'ndaki anjiyogenez biyobelirteçlerinde fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamız split-mouth dizayn olduğu için yalnız T-TZF uygulanan 3. bir grup oluşturulmamıştır. Belki de bu durum sonuçların farklı olmasını sağlayabilirdi.

TZF'in çeşitli greft materyalleriyle kombine uygulanmasının tedavi sonuçlarını geliştirmedini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Araco ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada modifiye koronale pozisyone flebi TZF membranı kombine veya tek başına olarak çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde uygulamışlar ve TZF'in etkisini incelemişlerdir. Sonuçta kök kapanmasına etkisi olmadığı ancak dişeti kalınlığını arttırdığı görülmüştür. Knapen ve ark. (2013) yaptıkları bir hayvan çalışmasında L-TZF'in (Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin) osteogeneze etkisi araştırılmıştır. Ancak sonuçta L-TZF, sıgır hidroksiapatit+L-TZF ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Yine başka bir hayvan çalışmasında (Yoon ve ark. 2014) ksenogreftle birlikte TZF'in anjiyogeneze ve osteogeneze etkisini araştırmışlardır. Sonuçta kemik rejenerasyonunda istatistiksel bir fark bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda çift taraflı kemik içi defektlerin tedavisini allogreftle T-TZF kombinasyonu ile veya yalnız allogreft ile yaparak T-TZF'in anjiyogeneze etkisini inceledik. Ancak anjiyogeneze biyobelirteçlerinde test ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı yapılan biyokimyasal analizler sonucunda görüldü.

TZF'in başarılı klinik sonuçları birçok çalışma ile rapor edilmiştir (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006c, Dohan Ehrenfest ve ark. 2009a, Choukroun ve ark. 2006a, Choukroun ve ark. 2006b). Ancak bazı araştırmacılar (O'Connell 2007) hastadan alınan kanın konulduğu cam tüpte silika aktivatörleri ile engellenemeyen kontaktları nedeni ile endişe duymuşlardır. Tüpteki silika partikülleri kırmızı kan hücreleri ile çökelti oluşturacak yeterli yoğunluktadır ve buffy-coat (ince beyaz kan hücreleri), fibrin ve trombositten zayıf tabakalarda asılı kalacak kadar küçük partiküllüdür. Bu yüzden bu otojen ürünler tedavide kullanıldığında hastalara silika partikülleri ulaşabilmektedir (Tunalı ve ark. 2012).

T-TZF cam tüplerdeki silika partiküllerinden kaynaklanabilecek yan etkileri ortadan kaldırmak düşüncesiyle kullanılmıştır. Titanyumla aktive olan trombositler, silika ile aktive olan trombositlerle karşılaştırıldığında biyouyumluluk gibi özelliklerinin arttığı görülmüştür (Tunalı ve ark. 2012).

T-TZF ve TZF'in klinik olarak aynı görüldüğü, histolojik olarak incelendiğinde ise temelde yapılarının benzer; ancak T-TZF'in daha sıkı ve daha kalın olduğu ortaya

konmuştur (Tunalı ve ark. 2014). Çalışmamızda, TZF elde edilmesi için kullanılan cam tüpler içindeki silikanın olası yan etkilerini elimine etmek için T-TZF kullanılmıştır.

TZF'den PDGF, VEGF, FGF-2 gibi yara iyileşmesini etkileyen biyobelirteçlerin yoğun bir şekilde salındığı çalışmalarda gösterilmiştir (Dohan ve ark. 2006b, Dohan ve ark. 2006c, Mazor ve ark. 2009, Tsai ve ark. 2009). Ancak DOS'ndaki konsantrasyonları ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

TZF protokolünün başarısı tamamen kanın hastadan alınıp, titanyum tüpe konulup, santrifüj edilme hızına bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF elde etmenin tek yolu hızlı davranmaktır. Yeterince hızlı davranılmazsa fibrin polimerize olacaktır ve sonuçta elde edilen ürün çok düşük miktarda fibrin ağ içerecektir (Balci ve Toker 2012). Çalışmamızda operasyonun yaklaşık 10. dakikasında hastadan 10 ml kan alınıp hiç beklemeden titanyum tüpe aktarılmıştır ve ardından santrifüj edilmiştir.

Büyüme faktörleri, hücre proliferasyonu, kemotaksis, hücre farklılaşması ve matriks sentezi gibi doku tamirinin en önemli hücresel olaylarını yöneten ve düzenleyen doğal biyolojik moleküllerdir (Heldin ve ark. 1998, Rosenkranz ve Kazlauskas 1999, Heldin 2004). Bu büyüme faktörlerinden PDGF, VEGF, FGF-2, ANG ve ANT, mitoz, anjiyogenez ve kemik yenilenmesi (bone turnover) gibi olayları yönetirler (Ribatti ve ark. 1991). Bu çalışmada birçok büyüme faktöründen PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT incelendi. Çünkü bu biyobelirteçlerin anjiyogenezin en önemli basamaklarında rol oynadıkları bilinmektedir.

PDGF, osteoblastlar, dişeti fibroblastları ve periodontal fibroblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreler için mitojen ve kemoatraktandır (Anderson ve ark. 1998). Trombositler, osteoblastlar, düz kas fibroblastları, endotel hücreleri, makrofajlar ve keratinositler PDGF üretirler. PDGF, deri, kemik ve periodonsiyum gibi dokularda önemli bir anjiyogenez ve yara iyileşmesi stimulatörüdür (Giannobile 1996). Dermal yaralarda epidermis PDGF'ün primer kaynağıdır (Antoniades ve ark. 1991). Dişeti epiteli hem PDGF proteininin hem de PDGF reseptörünün kaynağı olabilir, çünkü her ikisi de yaralanmadan sonra o bölgede indüklenebilmektedir ve

yara iyileşme olaylarını düzenleyebilmektedir (Green ve ark. 1997). Gamal ve ark.'nın (2010) yaptığı bir çalışmada saplı periosteal greft ve konvansiyonel flep debridman sonrasında DOS içeriğindeki PDGF-BB salınımını karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da PDGF-BB'nin cerrahiden sonraki 3. günde pik yaptığı ve daha sonra azaldığı görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece 7. günde bulunmuştur ve fark saplı periosteal greft uygulanan grubun lehinedir. Morelli ve ark.'nın (2011) yaptıkları ve canlı hücresel yapı ile otojen serbest dişeti grefti uygulamasının yara sıvısındaki anjiyojenik biyobelirteçler üzerine etkisinin karşılaştırmasının yapıldığı çalışmada PDGF-BB seviyesi, cerrahiden sonraki 1. haftada artmış ve daha sonra azalmıştır. Uygulamalar arasında 1. haftadaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise DOS'ndaki PDGF-BB total miktarı T-TZF uygulanan ve uygulanmayan kemik içi defektlerde istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Allogreft+T-TZF uygulanan test grubunda DOS'ndaki PDGF-BB total miktarı 3. günde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

VEGF'ün güçlü mitojenik, anjiyojenik ve vasküler geçirgenliği arttırıcı aktivitesi vardır. VEGF, endotel hücre migrasyonunu ekstrasellüler matriksteki ligand/ reseptör ilişkisinin basamaklarını uyararak anjiyogenezi desteklemektedir (Taub ve ark. 2000). Yapılan bir çalışmada VEGF, sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti oluşu sıvılarında araştırılmıştır ve sağlıklı dokulara göre kronik periodontitisli hastaların dişeti oluşu sıvılarında VEGF seviyesi daha yüksek bulunmuştur (Booth ve ark. 1998). VEGF ekspresyonunun değerlendirildiği bir başka çalışmada (Morelli ve ark. 2011) farklı cerrahi uygulamaların etkisi incelenmiştir ve cerrahiden sonraki 1. haftada canlı hücresel yapı uygulanan grupta VEGF ekspresyonu serbest dişeti grefti uygulanan gruptan yara sıvısında daha fazla bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Yoon ve ark.'nın (2014) yaptıkları hayvan çalışmasında, TZF'in ksenogreftlerle birlikte yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda anjiyogeneze ve osteogeneze etkisini incelemişlerdir. İmmünboyama ile incelenen dokularda TZF uygulanan test grubunda VEGF boyaması kontrol grubuna göre 1., 2., ve 4. haftalarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olmadığı belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada DOS'ndaki VEGF total miktarı test ve kontrol grubunda istatistiksel

olarak farklı bulunmamıştır. 30. gün dışında tüm zamanlarda test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Birçok hücreden üretilen FGF-2 yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu arttıran önemli bir sitokin/büyüme faktörüdür (Yanagita ve ark. 2014). FGF-2, anjiyogenez ve yara iyileşmesi sürecinde yer alan enflamatuvar hücreler (Baird ve ark. 1985, Blotnick ve ark. 1994), vasküler endotel hücreleri (Schweigerer ve ark. 1987), dermal fibroblasts (Kandel ve ark. 1991) gibi birçok major hücreden sentezlenmektedir. FGF-2'nin endotel hücrelerine güçlü mitojenik etkisi bulunmaktadır (Schweigerer ve ark. 1987) ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırmaktadır (Kanda ve ark. 1996). FGF-2, ürokinaz-tip plazminojen aktivatörün (uPA) upregülasyonu vasıtasıyla yara tamirinin erken fazı boyunca endotel hücre migrasyonunu artırır ve böylece pıhtı formasyonunu, fibrin birikimini ve endotel hücrelerinin fibrin pıhtıya doğru migrasyonunu kolaylaştırır (Gualandris ve Presta 1995). Morelli ve ark.'nın (2011) yaptıkları çalışmada ticari bir materyalin (canlı hücresel yapı) iyileşmesini otojen greftle karşılaştırmış ve anjiyojenik biyobelirteçleri yara sıvısında incelemişlerdir. FGF-2 yara sıvısında 1.haftada canlı hücresel yapı uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Diğer zamanlarda gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada ise FGF-2, tüm zamanlarda T-TZF+allogreft uygulanan kemik içi defektlerle sadece allogreft uygulanan defektlerle benzer bulunmuştur.

Bu moleküllerle birlikte ANG için de anjiyojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Vallee ve Riordan 1997). *In vivo* çalışmalarda neovaskülerizasyonun en güçlü indükleyicilerinden olduğu rapor edilmiştir (Strydom 1998). ANG'in oral cerrahilerden sonraki ekspresyonu ile ilgili literatürde fazla çalışma bulunmamaktadır. Morelli ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada canlı hücresel yapının iyileşmesini otojen greftle karşılaştırmış ve anjiyojenik biyobelirteçleri yara sıvısında incelemişlerdir. Cerrahiden sonra 1. haftada arttığı ve daha sonra azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ANG total miktarı, T-TZF+allogreft uygulanan

defektlerde 30. gün hariç diğer zamanlarda yalnız allogreft uygulanan defektlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

ANT endojen bir anjiyogenez inhibitörüdür (O'Reilly 1994). *In vivo* olarak güçlü bir anjiyogenez inhibitörü olduğu ve *in vitro* ortamda da seçici olarak endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Soff 2000). Yapılan bir çalışmada otojen greftle canlı hücreli yapı uygulamasından sonra hastalarda anjiyojenik biyobelirteçler incelenmiş ve angiostatin sadece cerrahi uygulamadan 1 hafta sonra otojen greft ve ticari greft arasında anlamlı fark bulunmuştur (Morelli ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda ise ANT, tüm zamanlarda T-TZF uygulanan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada ilk defa kemik içi defektlerin tedavisinde T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçler üzerine etkisinin DOS'ndaki değişimleri incelenmiştir. Araştırılan bu biyobelirteçlerin PDGF-BB'nin, VEGF-A'nın, FGF-2'nin, ANG'in anjiyogenez stimülatörü olduğu ve ANT'in anjiyogenez inhibitörü olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmamızda büyüme faktörleri yönünden zenginleştirilmiş T-TZF'nin kontrol grubuna göre bu biyobelirteçlerin DOS'ndaki total miktarlarını arttırmadığı görülmüştür. Bu durum cerrahi sırasında hazırlanan T-TZF'in membran haline getirilmesi sırasındaki parmak basıncı nedeni ile meydana gelmiş olabilir. Dohan Ehrenfest ve ark. (2009b) yaptıkları çalışmada TZF'in canlı bir biyomateryal olduğuna dikkat çekmişlerdir. Steril spançlar arasında uygulanan parmak basıncının TZF'in içeriğindeki lökositlere zarar verdiğini ve serumu ile birlikte büyüme faktörlerinin de kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir.

DOS periodontal dokulardaki meydana gelen hücreli olayları yansıtır. DOS içeriğinde doku formasyon ve remodeling ürünleri ile doku enflamasyonunun ve yıkımının ürünleri de bulunmaktadır (Offenbacher ve ark. 1993, Embery ve Waddington 1994). DOS hacminin periodontal cerrahiden sonra arttığı bilinmektedir (Arnold ve ark. 1966). Bu durum periodontal yara iyileşmesinin erken enflamatuvar fazı nedeniyle meydana gelmektedir. Bu enflamatuvar faza, artan dişeti damar geçirgenliği ve ekstravasküler alana sıvı geçişi eşlik etmektedir (Egelberg 1966). Yan ve ark. (2000) sınıf II furkasyon defektlerinin cerrahi tedavisinden 1 hafta sonra DOS

hacminde artış rapor etmişlerdir. Kuru ve ark. (2004) TGF- β 1'in YDR cerrahisinden sonra DOS'ndaki değişimini incelemişler ve ePTFE membran uyguladıkları test grubunda cerrahi öncesine göre DOS hacmi 2., 4., 6., 7. haftada istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise başlangıca göre sadece 2. haftada anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda DOS hacmi her iki grupta da cerrahiden sonraki 3. günde pik yapmıştır. Cerrahi işlemlerden sonraki 7., 14. ve 30. günlerde azalmıştır.

Çalışmamızdaki olası limitasyonlar;

1. T-TZF'in kullanılabilir hale getirilebilmesi için TZF Box yerine parmak basıncı uygulanmasıdır.
2. T-TZF allogreftle karıştırılarak uygulanmasına ek olarak membran olarak da uygulanabilirdi. Böylece erken dönem yara iyileşmesine T-TZF'in DOS'ndaki anjiyojenik biyobelirteçlere etkisi görülebilirdi.
3. 3. bir gruba da yalnız T-TZF uygulayarak T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçlerin değişimine etkisini görülebilirdi. Fakat bu çalışma split-mouth dizayna sahip olduğu için böyle bir grup oluşturulmamıştır.
4. Daha uzun dönem takip yapılarak biyobelirteçlerdeki değişim izlenebilirdi.

Çalışmamızın güçlü tarafları ise split-mouth dizayn ile çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek bireysel faktörlerin elimine edilmiş olmasıdır. Ayrıca erken iyileşme döneminin tüm fazlarını yansıtan örnekleme günlerinin seçilmiş olmasıdır.

Tüm bu bilgiler ışığında, büyüme faktörlerinden zengin, yumuşak ve sert doku iyileşmesini geliştiren TZF periodontal cerrahilerde sık kullanılan bir biyomateryal haline gelmiştir (Choukroun ve ark. 2006b, Mazor ve ark. 2009, Toffler ve ark. 2009). T-TZF ile ilgili yapılan çalışmalarda TZF'in gelişimine ve biyouyumluluğuna katkı sağlanmıştır. İlk *in vitro* çalışmada T-TZF, sıkı fibrin ağı içeren otojen trombosit ve lökosit zengin fibrin ürünü olarak tanımlanmıştır (Tunalı ve ark.

2014). Bu çalışmada kronik periodontitisli hastaların kemik içi defektlerinin tedavisinde allogreftte ilave edilen T-TZF'in anjiyojenik biyobelirteçlerin seviyesini DOS' nda değiştirmedeği görülmüştür. Bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle kesin bir sonuca varmak için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılarak tam olarak öneminin anlaşılması gerekmektedir.

5.KAYNAKLAR

ACADEMY REPORT (2005) Periodontal Regeneration. *J Periodontol*, 76, 1601-1622.

AICHELMANN-REIDY ME, YUKNA RA (1998) Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dental Clinics of North America*, 42,491-503.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (1992) Glossary of periodontal terms, 3rd edn. Chicago: American Academy of Periodontology

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (2000) Ad Hoc Committee on the Parameters of Care: Phase I Therapy. *J Periodontol*, 71(suppl), 856.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (2001) Glossary of periodontology terms. Chicago: American Academy of Periodontology.

ANDERSON TJ, LAPP CA, BILLMAN MA, SCHUSTER GS (1998) Effects of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor on human gingival fibroblasts grown in serum-containing and serum-free medium. *J Clin. Periodontol*, 25, 48.

ANTONIADES HN, GALANOPOULOS T, NEVILLE-GOLDEN J, KIRITSY CP, LYNCH SE (1991) Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*; 88, 565.

AROCA S, KEGLEVICH T, BARBIERI B, GERA I, ETIENNE D (2009) Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol*, 80(2), 244-252.

ARMITAGE GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4, 1-6.

ARNOLD R, LUNSTAD G, BISSADA N, STALLARD R (1966) Alterations in crevicular fluid flow during healing following gingival surgery. *J Periodontal Res*, 1(4), 303-308.

- AUKHIL I, IGLHAUT J (1988). Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures. *J Clin Periodontol*, 15, 374-382.
- AUKHIL I (2000) Biology of wound healing. *Periodontol 2000*, 22, 44-50.
- AXELSSON P, LINDHE J (1974) The effect of a preventive program on dental plaque, gingivitis and caries in school children. Results after one and two years. *J Clin Periodontol*, 1, 126-138.
- BAIRD A, MORMEDE P, BOHLEN P (1985) Immunoreactive fibroblast growth factor in cells of peritoneal exudate suggests its identity with macrophage-derived growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 126, 358–364.
- BALCI H, TOKER H (2012) trombositen zengin fibrin: özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. *G Ü Diş Hek Fak Derg*, 29(3), 183-192.
- 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(3), 361-366.
- BARENDZ-JANSON AF, GRIFFIOEN AW, MULLER AD, VAN DAM-MIERAS MC, HILLEN HF (1998) In vitro tumor angiogenesis assays: plasminogen lysine binding site 1 inhibits in vitro tumor-induced angiogenesis. *J Vasc Res*, 35(2), 109–114.
- BARRESI V, VITARELLI E, CERASOLI S (2009) Semaphorin3A immunohistochemical expression in human meningiomas: correlation with the microvessel density. *Virchows Arch*, 454(5), 563-571.
- BARTOLD PM, XIAO Y, LYGSTAADAS SP, PAINE ML, SNEAD ML (2006) Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. *Periodontol. 2000*, 41, 123-135.
- BASILICO C, MOSCATELLI D (1992) The FGF family of growth factors and oncogenes. *Adv Cancer Res*, 59, 115-165.
- BLOTNICK S, PEOPLES GE, FREEMAN MR, EBERLEIN TJ, KLAGSBRUN M (1994) T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and

fibroblasts: differential production and release by CD4 and CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 2890–2894.

BOOTH V, YOUNG S, CRUCHLEY A, TAICHMAN NS, PALEOLOG E (1998) Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 33, 491-499.

BOYAN BD, WEESNER TC, LOHMANN CH, ANDREACCHIO D, CARNES DL, DEAN DD, COCHRAN DL, SCHWARTZ Z (2000) Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol*, 71(8), 1278-1286.

BOYAPATI L, WANG H (2006) The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: A critical review. *Implant Dent*, 15, 160-170.

BROUGHTON G, JANIS JE, ATTINGER CE (2006) The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 117(7 suppl),12S-34S.

BRUNSVOLD MA, MELLONIG JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1, 80–91.

CAKIR M (2009) Maksillofasial bölgedeki kemik içi defektlerin tedavisinde Plateletten Zengin Plazma'nın hidroksiapatit kemik greftleri ile birlikte kullanımının etkinliğinin klinik ve radyolojik olarak incelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Doctoral Dissertation.

CARLILE J, HARADA K, BAILLIE R, MACLUSKEY M, CHISHOLM DM, OGDEN GR, SCHOR SL, SCHOR AM (2001) Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in oral tissues: possible relevance to angiogenesis, tumour progression and field cancerisation. *J Oral Pathol Med*, 30(8), 449-457.

CARNEVALE G, KALDAHL W (2000) Osseous resective surgery. *Periodontol 2000*, 22, 59–87.

CARRANZA FA, CAMARGO PM, TAKEI HH (2011) Bone Loss and Patterns of Bone Destruction. In: Carranza' s Clinical Periodontology. Ed. MG NEWMAN, HH TAKEI, PR KLOKKEVOLD, FA CARRANZA. 11. th Edition, Elsevier Saunders, St. Louis Missouri, p:140-150.

- CATON J, NYMAN S. (1980) Histometric evaluation of periodontal surgery I. The modified Widman flap procedure. *J Clin Periodontol*, 7, 212-223.
- CATON J, NYMAN S, ZANDER H (1980) Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol*, 7, 224-231.
- CATON JG (1997) Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol*, 2, 215-222.
- CÉBE-SUAREZ S, ZEHNDER-FJÄLLMAN A, BALLMER-HOFER K (2006) The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci*, 63(5), 601–615.
- CHANG YC, WU KC, ZHAO JH (2011) Clinical application of platelet –rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. *Journal of Dental Sciences*, 6(3), 181-188.
- CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFFLER C, VERVELLE A(2001) An opportunity in perioimplantology: the PRF. *Implantodontie*, 42, 55–62.
- 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 IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, e56-60.
- 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 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.
- CHRISTGAU M, MODER D, HILLER KA, DADA A, SCHMITZ G, SCHMALZ G (2006) Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol*, 33, 837-845.
- CIMASONI G (1983) Crevicular fluid updated. “Monographs in Oral Science” (Ed. Myers H.M.), 12. Karger, Basel, s.1-121.

- CLAESSON-WELSH L, WELSH M, ITO N, ANAND-APTE B, SOKER S, ZETTER B, O'REILLY M, FOLKMAN J (1998) Angiostatin induces endothelial cell apoptosis and activation of focal adhesion kinase independently of the integrin-binding motif RGD. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 5579-5583.
- COCHRAN DL (1999) Clinical evaluation of Bio-Oss: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol*, 26, 421-428.
- CORTELLINI P, PINI-PRATO G, TONETTI M. (1994) Periodontal regeneration of human intrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*, 21, 606-610.
- CORTELLINI P, BOWERS GM (1995). Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodont Rest Dent*, 15, 128-145.
- 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, TONETTI MS (2000). Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000*, 22, 104-132.
- CORTELLINI, P., TONETTI, M.S. (2005). Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience, *J Periodontol*, 76, 341-350.
- CROMACK DT, PORRAS-REYES B, MUSTOE TA (1990) Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *J Trauma*, 30(12 Suppl), 129-133.
- 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.
- DEUEL TF, SENIOR RM, HUANG JS, GRIFFIN GL (1982) Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*, 69(4), 1046-1049.
- DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, GOGLY B (2006a) 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, e37-44.
- DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHUYI 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 SL, DOHAN AJ, MOUHUYI J, GOGLY B (2006c) 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, e51-55.
- DOHAN EHRENFEST DM, RASMUSSEN L, ALBREKTSSON T (2009a) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*, 27, 158–67.
- DOHAN EHRENFEST DM, DE PEPPA GM, DOGLIOLI P, SAMMARTINO G (2009b) Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27(1):63-9.
- DOHAN EHRENFEST DM, DEL CORSO M, DISS A, MOUHUYI J, CHARRIER JB (2010) Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*, 81(4):546-55.
- DURMUS AS, UNSALDI E (2004) Köpeklerde deneysel maddi kayıplı femur kırıklarında otojen fibular kemik grefti kullanımı. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi*, 2, 144-150.
- EGELBERG J (1966) Permeability of the dento-gingival blood vessels. 1. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodontal Res*, 1(3):180-191.
- ELEFThERiADiS T, ANTONiADI G, LiAKOPOULOS V, PiSSAS G, STEFANiDiS I, GALAKTiDOU G (2012) Plasma angiogenin and vascular endothelial growth factor A among hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*, 6, 209-215.
- EMBERY G, WADDiNGTON R (1994) Gingival crevicular fluid: biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res*, 8(2):329-336.

- ENGLISH D, KOVALA AT, WELCH Z, HARVEY KA, SIDDIQUI RA, BRINDLEY DN, GARCIA JG (1999) Induction of endothelial cell chemotaxis by sphingosine 1 phosphate and stabilization of endothelial monolayer barrier function by lysophosphatidic acid, potential mediators of hematopoietic angiogenesis. *J Hematother Stem Cell Res*, 8, 627-634.
- FALK H, LAURELL L, RAVALD N, TEWIK A, PERSSON R (1997) Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol*, 68(6), 571-581.
- FERRARA N (2000) Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res*, 55, 15 – 35.
- FERRARA N, GERBER HP, LECOATER J (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9(6), 669-676
- FLEMMIG TF (1999) Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4, 32-38.
- FOLKMAN J, KLAGSBRUN M (1987) Angiogenic factors. *Science*, 235, 442 – 447.
- FOLKMAN J, SHING Y (1992) Angiogenesis. *J Biol Chem*, 267(16), 10931-10934.
- FRECHETTE JP, MARTINEAU I, GAGNON G (2005) Platelet-rich plasmas: Growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*, 84, 434-439.
- GAMAL AY, EL-SHAL OS, EL-AASARA MM, FAKHRY EM (2011) Platelet –derived growth factor-BB release profile in gingival crevicular fluid after use of marginal periosteal pedicle graft as an autogenous guided tissue membrane to treat localized infrabony defects. *J Periodontol*, 82(2), 272-280.
- GARG AK (2004) Bone Biology, Harvesting, and Grafting For Dental Implants: Rationale and Clinical Applications Ed: Lynch S.E., Genco R.J., R.E.: Review of Bone-Grafting Materials, p. 20-56, Quintessence Publishing Co., Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Paris, Barcelona, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw.
- GARRETT S, BOGLE G (1994) Periodontal regeneration with bone grafts. *Curr Opin Periodontol*, 168-177.

- GARRETT S (1996) Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*, 1, 621–666.
- GARVIN PH, MALONE WFP, TOTO PD, MAZUR B (1982) Effect of self curing acrylic resin treatment restorations on the crevicular fluid volume, *J. Prosthet. Dent*, 47(3), 284-289, 1982.
- GHALI S, BUTLER PE, TEPER OM, GURTNER GC (2007) Vascular delay revisited. *Plast. Reconstr. Surg.* 119(6), 1735–1744.
- GIANNOBILE WV (1996) Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19, 23S-37S.
- GOLDMAN HM, COHEN DW (1958) The intrabony pocket: classification and treatment. *J Periodontol*, 29(4), 272-291.
- GOLDMAN HM, COHEN DW (1973) Surgical management of osseous defects, 'Periodontal Therapy' (Ed. Goldman HG, Cohen DW)'de, 5.baskı, Mosby Company, Saint Louis., s. 758-828.
- 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.
- GOTTLOW J (1993) Guided tissue regeneration using bioresorbable and nonresorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64, 1157-1165.
- GREEN RJ, USUI ML, HART CE, AMMONS WF, NARAYANAN AS (1997) Immunolocalization of platelet-derived growth factor A and B chains and PDGF-alpha and beta receptors in human gingival wounds. *J Periodontal Res*, 32, 209.
- GREENHALGH DG, SPRUGEL KH, MURRAY MJ, ROSS R (1990) PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol*, 136(6), 1235-1246.
- GRELLIER M, FERREIRA-TOJAIS N, BOURGET C, BAREILLE R, GUILLEMOT F, AMÉDÉE J (2009) Role of vascular endothelial growth factor in the communication between human osteoprogenitors and endothelial cells. *J Cell Biochem*, 106(3), 390-398.

- GRISCELLI F, LI H, BENNACEUR-GRISCELLI A, SORIA J, OPOLON P, SORIA C, PERRICAUDET M, YEH P, LU H (1998) Angiostatin gene transfer: inhibition of tumor growth in vivo by blockage of endothelial cell proliferation associated with a mitosis arrest. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 6367-6372.
- GRIFFITHS GS, WILTON JMA, CURTIS MA, MAIDEN MFJ, GILLED IR, WILSON DT, STERNE JAC, JOHNSON NW (1988) Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *J Clin Periodontol*, 15, 403-410.
- GRIFFITHS GS (2003) Formation, collection and significance of gingival crevice fluid, *Periodontol. 2000*, 31, 32-42.
- GRIFFITHS GS, MOULSON AM, PETRIE A, JAMES IT (1998) Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as marker of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J. Clin. Periodontol*, 25, 492-498.
- GUALANDRIS A, PRESTA M. (1995) Transcriptional and posttranscriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator expression in endothelial cells by basic fibroblast growth factor. *J Cell Physiol* 162:400–409.
- GUENTSCH A, KRAMESBERGER M, SROKA A, PFISTER W, POTEMPA J, SİGRUN EİCK S. Comparison of Gingival Crevicular Fluid Sampling Methods in Patients With Severe Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011; 1:12.
- HÄMMERLE CHF, JOSS A, LANG NP (1991) Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 18(4), 233–239.
- HANAHAN D (1997) Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science*, 277(5322), 48-50.
- HART J (2002) Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care*, 11, 205-209.
- HAYTAC MC, OZCELIK O (2014) Tükürük, kan ve ürünleri, dişeti oluşu sıvısı ve peri-implant oluşu sıvısı: Teşhis ve tedavideki önemi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics*, 5(1), 9-12.

- HELDIN CH (2004) Platelet-derived growth factor—an introduction. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1,195.
- HELDIN CH, OSTMAN A, RONNSTRAND L (1998) Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. *Biochim Biophys Acta*, 1378, F79.
- HIATT WH, SCHALLHORN RG, AARONIAN AJ (1978) The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol*, 49, 495-512.
- HINRICHS JE, NOVAK MJ (2011) Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Carranza' s Clinical Periodontology. Ed. MG NEWMAN, HH TAKEI, PR KLOKKEVOLD, FA CARRANZA. 11. th Edition, Elsevier Saunders, St. Louis Missouri, p: 34-54.
- HOIDAL MJ, GRIMARD BA, MILLS MP, SCHOOLFIELD JD, MELLONIG JT, MEALEY BL (2008) Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and without enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 79, 2273-2280.
- 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(12),1186-1193.
- HUNT TK, HOPF H, HUSSAIN Z (2000) Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*, 13, 6-11.
- 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.
- JESPERSEN J (1988) Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Dan Med Bul*, 35, 1-33.

- 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.
- JOHNSON RB, SERIO FG, DAI X (1999) Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol*, 70(8), 848-852.
- JOSEPH-SILVERSTEIN J, RIFKIN DB (1987) Endothelial cell growth factors and the vessel wall. *Semin Thromb Hemost*, 13(4), 504-513.
- KANDA S, LANDGREN E, LJUNGSTROM M, CLAEISSON-WELSH L (1996) Fibroblast growth factor receptor 1 induced differentiation of endothelial cell line established from tsA58 large T transgenic mice. *Cell Growth Differ*, 7, 383-395.
- KANDEL J, BOSSY-WETZEL E, RADVANYI F, KLAGSBRUN M, FOLKMAN J, HANAHAN D (1991) Neovascularization is associated with a switch to the export of bFGF in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell*, 66, 1095-1104.
- KANG J, SHA YQ, OU-YANG XY (2010) Combination therapy of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone powder and platelet-rich plasma. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 18, 42(1), 24-27.
- KAO RT, MURAKAMI S, BEIRNE OR (2009) The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry. *Periodontol 2000*, 50, 127-153.
- 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.
- KARRING T, LINDHE J, CORTELLINI P (2003) Regenerative periodontal therapy. Ed: Lindhe J, Karring T, Lang NP, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th Edition, p. 652-683, Munksgaard, Copenhagen.
- KARRING T, NYMAN S, LINDHE J (1980) Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol*, 7(2) 96-105.
- KARRING T, NYMAN S, LINDHE J, SIRIRAT M (1984) Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*, 11, 41-52.
- KERSTEIN MD (1997) The scientific basis of healing. *Adv Wound Care*, 10(3), 30-36.

- 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.
- KINNEY JS, MORELLI T, OH M, BRAUN TM, RAMSEIER CA, SUGAI JV, GIANNOBILE WV (2014) Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, 41(2), 113-120.
- KNAPEN M, GHELDOF 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*, p 4. doi: 10.1111/cid.12146.
- KO HC, MILTHORPE BK, MCFARLAND CD (2007) Engineering thick tissues the vascularisation problem. *Eur Cell Mater*, 25(14), 1–18.
- KOURKOUTA S, WALSH TF, DAVIS LG (1994) The effect of porcelain laminate veneers on gingival health and bacterial plaque characteristics. *J Clin Periodontol*, 21(9), 638-640.
- 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(7), 527-533.
- 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(3), 297-301.
- LANG NP (2000) Focus on intrabony defects – conservative therapy. *Periodontol 2000*, 22, 51–58.
- LAURELL L, GOTTLOW J, ZYBUTZ M, PERSSORF R (1998) Treatment of Intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol*, 69(3), 303-313.
- LAWRENCE WT (1998) Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg*, 25, 321 – 340.
- LEVINE RA, SHANAMAN RH. (1995) Translating clinical outcomes to patient value: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 15, 186-200.

- LINDHE J, NYMAN S, KARRING T (1984) Connective tissue reattachment as related to presence or absence of alveolar bone. *J Clin Periodontol*.11(1), 33-40.
- LISTGARTEN MA, ROSENBERG MM (1979) Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol*, 50, 333-344.
- LOE H, HOLM-PEDERSEN P (1965) absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 149, 171-177.
- LOE H, SILNESS J (1963) Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity, *Acta Odontol Scand*, 21, 533-551.
- LYNCH SE, WILLIAMS RC, POLSON AM, HOWELL TH, REDDY MS, ZAPPA UE, ANTONIADES HN (1989) A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*, 16(8), 545-548.
- MACHTEI EE, BARAK OO, PELED M (2003) Guided tissue regeneration in smokers: Effect of aggressive anti-infective therapy in class II furcation defects. *J Periodontol*, 74, 579-584.
- MARTIN P (1997) Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276, 75-81.
- 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.
- MATSUSHITA K, MOTANI R, SAKUTA T, NAGAOKA S, MATSUYAMA T, ABEYAMA K, MARUYAMA I, TAKADA H, TORII M (1999) Lipopolysaccharide enhances the production of vascular endothelial growth factor by human pulp cells in culture. *Infect Immun*, 67(4), 1633-1639.
- 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 PRF as sole grafting material: a radiological and histological study at 6 months. *J Periodontol*, 80, 2056-64.
- McCAULEY LK, SOMERMAN MJ (1998) Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dental Clinics of North America*, 42, 361-387.
- MELCHER AH (1976) On the repairpotential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 47, 256-260.
- MELCHER AH, MCCULLOCH CA, CHEONG T, NEMETH E, SHIGA A (1987) Cells from bone synthesize cementum-like and bone-like tissues in vitro and may migrate into periodontal ligament in vivo. *J Periodontal Res*, 22(3), 246-247.
- MELLONIG JT (1992) Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 3(4), 333-352.
- MELLONIG JT, BOWERS GM (1990) Regenerating bone in clinical periodontics. *J Am Dent Assoc*, 121, 497-502.
- MICHI Y, MORITA I, AMAGASA T, MUROTA S (2000) Human oral squamous cell carcinoma cell lines promote angiogenesis via expression of vascular endothelial growth factor and upregulation of KDR/flk-1 expression in endothelial cells. *Oral Oncol*, 36(1), 81-88.
- MISCH CE (1999) Bone augmentation for implant placement: Keys to bone grafting. Ed: Misch CE Ed. *Contemporary Implant Dentistry*, p. 451-469, St. Louis: Mosby.
- MORELLI T, NEIVA R, NEVINS ML, MCGUIRE MK, SCHEYER ET, OH TJ, BRAUN TM, NÖR JE, BATES D, GIANNOBILE WV (2011) Angiogenic biomarkers and healing of living cellular constructs. *J Dent Res*, 90(4), 456-462.
- MORRISON EC, RAMFJORD SP, HILL RW (1980) Short-term effects of initial non-surgical periodontal treatment (hygiene phase). *J Clin Periodontol*, 7(3), 199-211.
- MOSKOW BS, KARSH F, STEIN SD (1979) Histological assessment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J Periodontol*, 50, 333-344.

- NAKASHIMA K, DEMEURISSE C, CIMASONI G (1994) The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *J Clin Periodontol*, 21(7), 479-483.
- NARAYANAN AS, PAGE RC (1983) Biosynthesis and regulation of type V collagen in diploid human fibroblasts. *J Biol Chem*, 258(19), 11694-11699.
- NAREN 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.
- NEVINS M, HANRATTY J, LYNCH SE (2007) Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft in periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27, 421-427.
- NEVINS ML, CAMELO M, NEVINS M (2000) Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20, 458-467.
- NEVINS ML, REYNOLDS MA (2011) Tissue engineering with recombinant human platelet-derived growth factor BB for implant site development. *Compend Contin Educ Dent*, 32(2), 18, 20-27.
- NISSEN NN, POLVERINI PJ, GAMELLI RL, DIPIETRO LA (1996) Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds. *Surgery*, 119(4), 457-465.
- NISSEN NN, POLVERINI PJ, KOCH AE, VOLIN MV, GAMELLI RL, DIPIETRO LA (1998) Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*, 152(6), 1445-1452.
- NURDEN AT (2011) Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 105 Suppl 1, S13-33.
- NYMAN S, KARRING T, LINDHE J, PLANTEN S (1980) Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol*, 7, 394-401.

- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T (1981) Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 8,249-258.
- NYMAN S, GOTTLow J, KARRING T, LINDHE J (1982a) The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*, 9, 257-265.
- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H (1982b) New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9, 290-296.
- O'CONNELL SM (2007) Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103, 587-593.
- OFFENBACHER S, COLLINS JG, ARNOLD RR (1993) New clinical diagnostic strategies based on pathogenesis of disease. *J Periodontal Res*,28, 523-535.
- OIKE Y, ITO Y, MAEKAWA H, MORISADA T, KUBOTA Y, AKAO M, URANO T, YASUNAGA K, SUDA T (2004) Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood*, 103(10), 3760-3765.
- 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.
- ORBAN B, WEINMANN JP(1942) Diffuse atrophy of the alveolar bone (periodontitis). *J Periodontol*, 13, 31-45.
- O'REILLY MS, HOLMGREN L, SHING Y, CHEN C, ROSENTHAL RA, MOSES M, LANE WS, CAO Y, SAGE EH, FOLKMAN J (1994) Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*, 79(2), 315-328.
- OZKAVAF A, ARAS H, HURI CB, YAMALIK N, KILINÇ A, KILINÇ K, CAGLAYAN F (2001) Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci*, 43(1), 41-48.

- 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(7),469-478.
- PETRUNGARO PS (2001) Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent*, 22, 729-732.
- PHILLIPS SJ (2000) Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J*, 46, S2 -S5.
- PIATELLI A, SCARANO A, CORIGLIANO M, PIATELLI M (1996) Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: A histological and histochemical study in man. *Biomaterials*, 17, 1127-1131.
- PIEMONTESE M, ASPRIELLO SD, RUBINI C, FERRANTE L, PROCACCINI M (2008) Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *J Periodontol*, 79(5), 802-810.
- PIERCE GF, VANDE BERG J, RUDOLPH R, TARPLEY J, MUSTOE TA (1991) Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol*, 138, 629-646.
- POOL JG (1977) Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol*, 43, 776-780.
- PRADEEP AR, BAJAJ*P, RAO NS, AGARWAL E, NAIK SB (2012) 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. *J Periodontol*, doi:10.1902/jop.2012.110722
- PRICHARD J (1986) Reflections on osseous therapy. *Int J Periodont Rest Dent*, 6(1): 5-6.

- RAINES EW, ROSS R (1990) Platelet-derived growth factor. In: Sporn AB, Roberts Ab, eds. Polypeptide growth factors and their receptors, New York: Springer-Verlag, 173-262.
- RAMSEIER CA, ABRAMSON ZR, JIN Q, GIANNOBILE WV (2006) Gene therapeutics for periodontal regenerative medicine. *Dent Clin North Am*, 50(2), 245-263.
- REINKE JM, SORG H (2012) Wound Repair and Regeneration, *Eur Surg Res*, 49, 35-43.
- RIBATTI D (2009) Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res*, 33(5), 638-644.
- RIBATTI D, VACCA A, RONCALI L, DAMMACCO F (1991) Angiogenesis under normal and pathological conditions. *Haematologica*, 76(4), 311-320.
- RICHARDSON CR¹, MELLONIG JT, BRUNSVOLD MA, MCDONNELL HT, COCHRAN DL (1999) Clinical evaluation of Bio-Oss: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol*, 26(7), 421-428.
- RISAU W (1990) Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res*, 2(1), 71-79.
- ROBERTS FA, MCCAFFERY KA, MICHALEK SM (1997) Profile of cytokine mRNA expression in chronic adult periodontitis. *J Dent Res*, 76(12), 1833-1839.
- ROBSON MC, PHILLIPS LG, THOMASON A, ROBSON LF, PIERCE GF (1992) Platelet-derived growth factor BB for treatment of chronic pressure ulcers. In *Lancet*; 239, 23-25.
- ROBSON MC, STEED DL, FRANZ MG (2001) Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*, 38, 72-140.
- ROSEN PS, REYNOLDS MA (2002) A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol*, 73(8), 942-949.
- ROSENBERG E, ROSE LF (1998) Biologic and clinical considerations for autografts and allografts in periodontal regeneration therapy. *Dent. Clin. North Am*, 42, 467-490.

- ROSENKRANZ S, KAZLAUSKAS A (1999) Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors*, 16, 201.
- ROSSO F, GIORDANO A, BARBARISI M, BARBARISI A (2004) From cell-ECM interactions to tissue engineering. *J Cell Physiol*, 199, 174-180.
- SAVAGE A, EATON KA, MOLES DR, NEEDLEMAN I (2009) A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*, 36(6), 458-467.
- SCANTLEBURY TV (1993) 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol*, 64, 1129-1137.
- SCHALLHORN RG, HIATT WH, BOYCE W (1970) Iliac transplants in periodontal therapy. *J Periodontol*, 41, 566-580.
- SCHLIEPHAKE H (2002) Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31, 469-84.
- SCHWEIGERER L, NEUFELD G, FRIEDMAN J, ABRAHAM JA, FIDDES JC, GOSPODAROWICZ D (1987) Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*, 325, 257-259.
- SELVIG K, KERTSEN BG, WIKESJO UME (1993). Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response, *J Periodontol*, 64, 730-733.
- SENGER DR, VAN DE WATER L, BROWN LF, NAGY JA, YEO KT, YEO TK, BERSE B, JACKMAN RW, DVORAK AM, DVORAK HF (1993) Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev*, 12(3-4), 303-324.
- SEPPÄ H, GROTENDORST G, SEPPÄ S, SCHIFFMANN E, MARTIN GR (1982) Platelet-derived growth factor is chemotactic for fibroblasts. *J Cell Biol*, 92(2), 584-588.
- SERVOLD SA (1991) Growth factor impact on wound healing. *Clin Podiatr Med Surg*, 8, 937-953.

- SHARMA A, PRADEEP AR (2011) Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 82(12), 1705-1712.
- SHIMABUKURO Y, TERASHIMA H, TAKEDACHI M, MAEDA K, NAKAMURA T, SAWADA K, KOBASHI M, AWATA T, OOHARA H, KAWAHARA T, IWAYAMA T, HASHIKAWA T, YANAGITA M, YAMADA S, MURAKAMI S (2011) Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction. *J Cell Physiol*, 226(3), 809-821.
- SHWEIKI D, ITIN A, NEUFELD G, GITAY-GÖREN H, KESHET E (1993) Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J Clin Invest*, 91(5), 2235-2243.
- SILNESS J, LOE H (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition, *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135.
- SIM BK, MACDONALD NJ, GUBISH ER (2000) Angiostatin and endostatin: endogenous inhibitors of tumor growth. *Cancer Metastasis Rev*, 19(1-2), 181-190.
- SIMS TN (2011) Resective Osseous Surgery. In: Carranza' s Clinical Periodontology. Ed. MG NEWMAN, HH TAKEI, PR KLOKKEVOLD, FA CARRANZA. 11. th Edition, Elsevier Saunders, St. Louis Missouri, p:572-576.
- SOFF GA (2000) Angiostatin and angiostatin-related proteins. *Cancer Metastasis Rev*, 19, 97-107.
- STRYDOM DJ (1998) The angiogenins. *Cell Mol Life Sci*, 54(8), 811-824.
- SULLIVAN HC, VITO AA, MELTZER AM, RABINOWITZ JL (1971) A histological evaluation of the use of hemopoietic marrow in intrabony periodontal defects. Program and abstract of papers, Int Association Dent Research, Meeting.
- SUTHIN K, MATSUSHITA K, MACHIGASHIRA M, TATSUYAMA S, IMAMURA T, TORII M, IZUMI Y (2003) Enhanced expression of vascular endothelial growth factor by periodontal pathogens in gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*, 38(1), 90-96.

- TABA M JR, JIN Q, SUGAI JV, GIANNOBILE WV (2005) Current concepts in periodontal bioengineering. *Orthod Craniofac Res*, 8(4), 292-302.
- TAICHMAN NS, CRUCHLEY AT, FLETCHER LM, HAGI-PAVLI EP, PALEOLOG EM, ABRAMS WR, BOOTH V, EDWARDS RM, MALAMUD D (1998) Vascular endothelial growth factor in normal human salivary glands and saliva: a possible role in the maintenance of mucosal homeostasis. *Lab Invest*, 78(7), 869-875.
- TAKAYAMA S, MURAKAMI S, MIKI Y, IKEZAWA K, TASAKA S, TERASHIMA A, ASANO T, OKADA H (1997) Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 32(8), 667-675.
- TAKEMOTO S, YAMAMOTO T, TSURU K, HAYAKAWA S, OSAKA A, TAKASHIMA S (2004) Platelet adhesion on titanium oxide gels: effect of surface oxidation. *Biomaterials*, 25(17), 3485-3492.
- TAKESHITA S, ZHENG LP, BROGI E, KEARNEY M, PU LQ, BUNTING S, FERRARA N, SYMES JF, ISNER JM (1994) Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest*, 93, 662 -670.
- TARNOW D, FLETCHER P (1984) Classification of the vertical component of furcation involvement. *J Periodontol*, 55, 283-284.
- TAUB PJ, SILVER L, WEINBERG H (2000) Plastic surgical perspectives on vascular endothelial growth factor as gene therapy for angiogenesis. *Plast. Reconstr. Surg*;105:1034.
- TELLO-MONTOLIU A, PATEL JV, LIP GY (2006) Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. *J Thromb Haemost*, 4, 1864-1874.
- TELES R, SAKELLARÌ D, TELES F, KONSTANTÌNÌDÌS A, KENT R, SOCRANSKY S, HAFFAJEE A (2010) Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol*, 81(1), 89-98.
- THAKARE K, BHONGADE ML, CHARDE P, JAISWAL P, SHAH N, DESHPANDE A (2013) Periodontal regeneration using platelet-derived growth factor in infrabony defects: a series of three cases. *Case Rep Dent*, 849823.

- TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D, CORSO MD, DOHAN DM (2009) Introducing Choukroun' s platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent*, 1, 22-31.
- TONETTI S, KARRING T, LINDHE J, PLANTEN S (1980) Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol*, 7(5), 394–401.
- TONETTI MS, PINI-PRATO G, CORTELLINI P (1993) Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol*, 64(10), 934-40.
- TONETTI MS, PINI PRATO G, STALPERS G, CORTELLINI P (1996) Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 16(4), 378-387.
- TOZUM TF, DEMIRALP B (2003) Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69, 664a-664h.
- 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 L, NEEDLEMAN I, MOLES D, SCABBIA A (2002) A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol*, 29, 117-135.
- TROMBELLI L, FARINA R (2008) Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 5(8 Suppl),117-135.
- 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*, 4:130e5.
- 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 derivate, *J Clin Periodontol*, 31: 643-647.

- TUNALI M, OZDEMIR H, KUÇUKODACI Z, AKMAN S, YAPRAK E, TOKER H, FIRATLI E A (2014) Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. *Biomed Res Int.* 2014, 209548.
- TUNALI M, OZDEMIR H, KUÇUKODACI Z, AKMAN S, FIRATLI E (2012) In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(5), 438-443.
- URIST MR, DELANGE RJ, FINERMAN GAM (1983) Bone cell differentiation and growth factors. *Science*, 220, 680-686.
- URIST MR (1980) Fundamental and clinical bone physiology. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Co, 348-353.
- VALLEE BL, RIORDAN JF (1997) Organogenesis and angiogenin. *Cell Mol Life Sci*, 53, 803-815.
- VAN HINSBERGH VW, COLLEN A, KOOLWIJK P (2001) Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 426-437.
- VROTSOS JA, PARASHIS AO, THEOFANATOS GD, SMULOW JB (1999) Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 26(1), 44-48.
- WAHL ML, KENAN DJ, GONZALEZ-GRONOW M, PIZZO SV (2005) Angiostatin's molecular mechanism: aspects of specificity and regulation elucidated. *J Cell Biochem*, 96(2), 242-261.
- WARWICK JW, COUNSEL A (1927) A histological investigation into so-called pyorrhea alveolaris. *Br Dent J*, 48, 1237-1252.
- WASCHUL B, HERFORTH A, STILLER-WINKLER R, IDEL H, GRANRATH N, DEINZER R (2003) Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular fluid IL-1 β and IL-1 α secretion, *J. Clin. Periodontol*, 30, 238-248.
- WERNER S (1998) Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9(2), 153-165.

- 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 RE, SELVIG KA (1992) Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol*, 63, 158-165.
- WIKESJO UM, NILVEUS R. (1990) Periodontal repair in dogs: effect of wound stabilization on healing. *J Periodontol*, 61, 719-724.
- XIANG XM, LIU KZ, MAN A, GHIABI E, CHOLAKIS A, SCOTT DA (2010) Periodontitis-specific molecular signatures in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 45(3), 345-352.
- YALÇINDAĞ A, GEDIK-OĞUZ Y, YALÇINDAĞ FN (2013) The relationship between serum levels of angiogenin, bFGF, VEGF, and ocular involvement in patients with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251(7), 1807-1812.
- YAN F, MARSHALL R, WYNNE S, XIAO Y, BARTOLD PM (2000) Glycosaminoglycans in gingival crevicular fluid of patients with periodontal class II furcation involvement before and after guided tissue regeneration. A pilot study. *J Periodontol*, 71(1), 1-7.
- YANAGITA M, KOJIMA Y, KUBOTA M, MORI K, YAMASHITA M, YAMADA S, KITAMURA M, MURAKAMI S (2014) Cooperative Effects of FGF-2 and VEGF-A in Periodontal Ligament cells. *J Dent Res*, 93(1), 89-95.
- YOON JS, LEE SH, YOON HJ (2014) The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *J Craniomaxillofac Surg*, pii: S1010-5182(14)00036-5.
- ZANDER HA, POLSON AM, HEIJL LC (1976) Goals of periodontal therapy. *J Periodontol*, 47, 261-266.
- ZHANG QX, MAGOVERN CJ, MACK CA, BUDENBENDER KT, KO W, ROSENGART TK (1997) Vascular endothelial growth factor is the major angiogenetic factor in omentum: mechanism of the omentum mediated angiogenesis. *J Surg Res*, 67(2), 147-154.

6.EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞIHAN / KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 00/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Periodontitisli Hastalarda Kemik İçi Defektlerin T-TZF (Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin) ile Tedavisinin Dişeti Oluğu Sıvısında Anjiyojenik Biyobelirteçler Üzerine Etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ebru Olgun Erdemir			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KIRIKKALE Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU







DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	OCAK 2013		Türkçe X	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	OCAK 2013		Türkçe X	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	OCAK 2013		Türkçe X	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	OCAK 2013		Türkçe X	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	03/04	Tarih:	28.01.2014		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
CALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Zühal AKTUNA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Zühal AKTUNA	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Orhan Murat KOÇAK	Psikiatri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Üçler KISA	Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU	Pediyatri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Pınar ATASOY	Patoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aylin AKBAY OBA	Diş Hekimi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Gencay KEÇELİ	Diş Hekimi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dahiliye	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Serap BIBEROĞLU	Acil Tıp	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Burhan BİRİNCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale -Merkez	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Gökay GÜL	Hukuk	Kırıkkale	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

7.ÖZGEÇMİŞ

03.04.1986 yılında Ankara'da doğdum. İlköğrenimimi Ankara Çizmeci İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Ankara Kalaba Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2005-2010 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde tamamladığım üniversite öğrenimim sonrası 2011 yılında Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım, halen aynı bölümde doktora eğitimime devam etmekteyim.