

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

İKİ DUVARLI KEMİKİÇİ DEFEKTLERİNDE
YÖNLENDİRİLMİŞ DOKU REJENERASYONU
TEKNİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

49128

DOKTORA TEZİ

Dt. Nurdan ÖZMERİÇ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Belgin BAL

ANKARA, 1996



Sevgili

BABAM'A VE DEDEM'E,

TEŞEKKÜR

Tüm yaşamım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Aileme,

Periodontoloji alanında bana yetiştirme fırsatını veren, eğitimim ve doktora çalışmam sırasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Köksal Baloş'a,

Bana, yalnızca doktora çalışmamın planlanması, araştırmalarımın yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde değil, bütün doktora eğitimim boyunca yol gösterip destek olan tez yöneticim, Sayın Doç Dr. Belgin Bal'a,

Doktora çalışmamın deney safhasında yardımlarıyla bana destek olan G.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Coşkun Baran ve Sayın Prof. Dr. Ateş Parlar'a,

Çalışmamın takibinde, özverili ve disiplinli çalışması ile yardımlarını esirgemeyen G.A.T.A. Deneysel Araştırma hayvan laboratuvarı sorumlusu Sayın Vet. Hek. Gökhan Oba'ya,

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımcı olan G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Sayın Doç Dr. Tülin Oygür'e ve Sayın Dr. Sibel Elif Gültekin'e,

G.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladığım günden beri yetişmemde katkısı olan Sayın öğretim üyelerine,

Bu çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan arkadaşlarım Sayın Dt. Betül Göfteci, Sayın Dt. Anıl Akbay ve Sayın Dt. Emine Çopur'un şahsında tüm çalışma arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEM	50
BULGULAR	61
TARTIŞMA	85
KAYNAKLAR	102
SONUÇ	131
SUMMARY	133
ÖZET	134
ÖZGEÇMİŞ	

İKİ DUVARLI KEMİKİÇİ DEFİKTLERİNDE
YÖNLENDİRİLMİŞ DOKU REJENERASYONU
TEKNİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DT.NURDAN ÖZMERİÇ

DOÇ.DR. BELGİN BAL

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

1996-DOKTORA TEZİ

ÖZET

Periodontal tedavilerin temel amacı yıkıma uğramış periodontal dokuların, kabul edilebilir düzeyde rejenere olmasıdır. Dişler ve alveol kemiği arasında sağlıktaki bağlantıyı tekrar oluşturma potansiyeline sahip olan tek hücre grubu periodontal ligament hücreleridir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, hastalıklı kök yüzeylerine periodontal ligament hücrelerinin seçici olarak repopülasyonuna izin veren bir işlemdir. Bu, epitel ve dişeti bağ dokusunu iyileşme bölgesinden uzak tutan ve periodontal ligament ve kemik hücrelerinin kural yönde prolifer olmasına olanak sağlayacak bir boşluğu oluşturan, rezorbe olabilen ya da olmayan bariyer membranlarla gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, rezorbe olabilen kollagen membranın gingival epitelin apikale göçünün engellenmesindeki ve periodontal ligament hücrelerinin rejenerasyon kapasitesinin desteklenmesindeki etkinliğini ortaya koymaktır. Bu amaçla 9 yetişkin köpekte mandibular dişlerde iki duvarlı kemikiçi defektler oluşturulmuştur. Her köpekte rastgele seçilen defektlere 20x30 mm. boutlarındaki kollagen membran, interproksimal kemik defektini ve komşu kök yüzeyini örtecek şekilde şekillendirilerek yerleştirilmiştir. Kontrol defektlerinde membran yerleştirilmeden flap kapatılmıştır. Köpeklerden, cerrahi işlem den 7., 15., 21., 30., 60. ve 90. günler sonrasında blok biyopsi alınmıştır. Histolojik ve histometrik değerlendirmeler yapılmıştır. Hem deney hem de kontrol

SUMMARY

The regeneration of lost periodontal supporting tissues at a predictable level is main goal of periodontal therapy. Periodontal ligament cells are the only cell type that have a potential for maintaining the healthy connection between the teeth and alveolar bone. Guided tissue regeneration is a process that allows the periodontal ligament and bone cells to selectively repopulate of previously diseased root surface by means of non-resorbable and resorbable membranes.

The aim of the present study was to assess the effect of absorbable collagen membrane on the inhibition of downgrowth of gingival epithelium and the support of regenerative capability of periodontal ligament cells. For this purpose, two-wall intrabony defects were surgically created in mandibular teeth in 9 dogs. In randomly chosen quadrant in each dog, 20x30 mm. collagen membrane was shaped to cover the interproximal bone defect and adjacent root surface. No collagen membrane was placed over the debrided control defects. The block biopsy was applied 7, 15, 21, 30, 60, 90 days after the surgical procedures. Histomorphologic and histometric evaluations were performed. Although gingival recession was observed at some of the sites, both collagen membrane treated and control defects exhibited various amounts of new attachment.

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizde gözlenen diş kayıplarının büyük bir çoğunluğunun periodontal hastalıklar nedeni ile oluştuğu yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur^{4,10,11,51,108}.

Periodontoloji biliminin, günümüze kadar kabul ettiği en önemli gerçek, periodontal hastalıkların etiyolojisinde primer ajanın mikrobiyal dental plak olduğudur^{8,24,101,107,108}. Dişeti, alveolar kemik, sement ve periodontal ligamentten oluşan periodonsiyum, bakteri ve bakteri ürünlerine karşı bir enflamasyon oluşturarak cevap verir. Periodonsiyumun bir çeşit savunması olan enflamasyon sırasında gelişen olaylar zinciri bir süre sonra konakçı aleyhine işlemeye başlayarak sonuçta dokuların yıkımını getirir^{79,99,100,109,110}.

Periodontal hastalıkların tedavileri amacı ile günümüze kadar birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu tedavi yöntemlerinin ortak amacı, periodontal patojenin ve patolojinin eliminasyonunu sağlamak, aynı zamanda da dokuların sağlıktaki gibi restore edileceği bir iyileşmenin gerçekleşeceği ortamı hazırlamaktır^{9,33,53,70,105,167}.

Farklı periodontal tedaviler sonrasında periodontal dokularda görülen iyileşme tipleri uzun yıllardır üzerinde tartışılan bir konudur. Bilindiği gibi, ideal periodontal tedavi, ataşman kaybının önlenmesini hedeflerken, aynı zamanda hastalık nedeni ile yıkılan destek dokuların rejenerasyonunu da içermelidir. Rejenerasyon, kelime anlamı ile kaybedilen ya da hasarlı kısmın yeniden şekillenmesidir. Periodontal rejenerasyon ise, periodonsiyumu yıkıma

uğramış dişlerin çevresinde bağ dokusu ataşmanı, alveolar kemik, periodontal ligament ve sementten oluşan periodontal ataşmanın yeniden yapılanmasıdır. Yeni ataşman, periodontal ligamentten yoksun kök yüzeyinde, yeni sement ve yeni sementin içine gömülen kollagen liflerden oluşan bağ doku birleşimidir^{9,34,65,84,112,124,135}.

Periodontal dokuların rejenerasyonunu hedefleyen tedavi yaklaşımları; Kronale repozisyone flap gibi kök yüzeyindeki iyileşme yarasının korunmasını arttırmaya yönelik yöntemler, kök yüzeyinin hazırlanması ile pıhtının kök yüzeyine yapışmasını ve maturasyonunu arttıran yöntemler ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği gibi periodontal ligamentten kaynaklanan hücrelerin, kök yüzeyine repopulasyonunu sağlayan yöntemler olarak üç ana başlık altında toplanabilir^{2,13,22,29,53,60,67,73,83,116,119,120,147,159,161, 176,185}.

Bunlardan, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (Y.D.R.) kavramının temel prensibine göre tedavi sonrası oluşacak iyileşme, ekspozite kök yüzeyine repopule olacak hücrelerin kaynak aldığı doku komponentine bağlıdır. Bu hücreler epitelden gelirse, iyileşme uzun birleşim epiteli şeklinde oluşur; dişeti bağ dokusundan kaynak alırsa, cevap kök rezorpsiyonudur; kemikten gelen hücreler ankiloza neden olurken, periodontal ligament kaynaklı hücreler yeni ataşman ve rejenerasyonla sonuçlanacak iyileşme şeklini gerçekleştirirler^{6,28,34,84,89,172}.

Y.D.R. tekniği esasta periodontal patojenlerin etkisiyle yıkıma uğrayan periodontal ataşmanın yerine, kök yüzeyi boyunca hızla migre olan epitel ve dişeti bağ dokusu kaynaklı hücrelerin proliferasyonlarını önlemek

amacıyla, cebin sert duvarı ile cerrahi flap arasına, periodontal ligament hücrelerini kuronal doğrultuda yönlendirecek bir bariyer membran konulması prensibine dayanmaktadır¹³⁵. Bu membranlar, oluşturdukları periodontal boşluklarda periodontal ligament hücrelerinin kuronal yöndeki migrasyonunu desteklerken, aynı zamanda, alveolar kemik kaynaklı hücreler de yara bölgesi içine migre olurlar. Yaranın apikalinde, 200-400 µm gibi sınırlı bir alanda yer alan periodontal ligament hücreleri mitotik aktivitelerini arttırarak, yeni ataşmanı oluşturacak öncü hücrelere kaynak oluştururlar⁷¹. Kök yüzeyi ile direkt teması sonucunda ankiloza neden olan kemik hücreleri ise periodontal ligament hücrelerinin varlığında, yeni ataşmanın oluşumuna yardımcı olurlar^{7,81}.

Y.D.R. işlemlerinde kullanılan membranlar, bu tekniğin zaman içindeki gelişimi ile birlikte amaca uygun olarak değiştirilmiş ve çeşitli tipleri geliştirilmiştir. İlk kullanılan membranlar rezorbe olmayan tiptedir. Bunlardan özellikle Millipore filtre ve teflon membranlarla ilgili günümüze kadar pek çok araştırma yapılmıştır^{64,66,115,133,147,159,169}.

Y.D.R. tekniğinin değerlendirildiği çalışma sonuçlarına göre, rezorbe olmayan membran gruplarındaki yeni ataşman oluşumu, kontrol gruplarına göre 2-3 kat daha fazladır¹²⁴. Rezorbe olmayan membranlar yeni ataşman oluşumunu desteklemekte ancak, iyileşme sırasında görülebilen dişeti çekilmeleri sonucunda membranların kuronal kısmının ekspoz olmaları sık rastlanılan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır^{55,120}. Membranın ekspozu veya dişeti epitelinin, membranın dış yüzeyi üzerine doğru proliferasyonu sonucunda yalancı cep oluşturması, membranın bakterilerle

kontamine olmasına neden olmaktadır¹⁵⁸. Bunun yanında iyileşme periyodu sonunda materyalin cerrahi bir işlemle çıkartılma zorunluluğu hem hastada hem de yeni rejenere olmakta olan dokularda bir travma yaratmaktadır^{76,124}.

Rezorbe olmayan membranların bu dezavantajları araştırmacıları, doku içinde biyolojik olarak rezorbe olabilen bariyerler konusunda araştırmalara yöneltmiştir^{57,68,69,78,130,193}.

Biyolojik olarak rezorbe olabilen materyaller ile ilgili olarak amaçlanan ilk hedef, membranın periodontal ligament hücrelerinin ağız ortamına açılmış kök yüzeyi üzerinde repopulasyonuna izin vermesi ve iyileşmenin tamamlanması sonucunda da rezorbe olması ya da periodonsiyumun bağ dokusu ile yer değiştirmesidir¹⁴². Membran uygulamalarında, periodontal dokularda rejenerasyonun tamamlanması ve membranın rezorpsiyonu arasındaki zamanlamanın iyi ayarlanması gerekliliği ile membranın rezorpsiyonu sırasında oluşan fagositik aktivite ile birlikte görülen lokal iltihabi cevap gibi olayların seyrinin de önemli olduğu bilinmektedir⁴⁶.

Günümüzde periodontal rejenerasyon amacıyla kullanılan rezorbe olabilen membranlar, kollagen, poliglikolik asit, polilaktik asit ve bu materyallerin kopolimerleridir^{17,57,69,78,111,117,144,161}.

Kollagen tip I şeklinde, bovine ve rat gibi çeşitli hayvanlar kaynaklı olabilen veya insanlardan elde edilen kollagen bariyer membranlar, tendon veya deri kollageninden ya laboratuvar şartlarında hazırlanmakta ya da firmalar tarafından ticari olarak sunulmaktadır^{2,17,18,19,142,144}.

Rezorbe olabilen materyaller içinde özellikle kollagen membranların, periodontal defektlerin iyileşmesine yardımcı oldukları yönünde bilgiler mevcuttur^{19,40,170,180}. Kollagen, insan vücudunun en önemli yapısal protein komponentidir ve dişler etrafında bulunan kollagen yapı, alveolar kemik ile dişler arasındaki organik bağlantıyı sağlayan lif sistemini oluşturmaktadır⁸⁰. Bu özelliklerinden dolayı dokular ile uyumunun iyi olduğu bildirilmektedir¹⁹.

Kollagenin bir bariyer olarak fonksiyon görmesinin yanında, fibriller ağ şeklindeki yapısı ile periodontal ligament hücrelerinin kolonizasyonu için iskelet görevi gördüğü, eksojen kollagenin periodontal ligament hücreleri için kemotaktik özelliğe de sahip olduğu bilinmektedir^{142,189}. Kollagenin doğal bir protein olması nedeni ile bu membranların hastanın kendi enzimleri tarafından doğal amino asitlerine parçalanabildiği, sonuçta da, konakçının fibroblastları ve kan damarları tarafından hızla istila edilerek minimal iltihabi reaksiyonla bağ dokusunun yapısına karıştığı gösterilmiştir¹³⁹.

Çalışma amacımız, Y.D.R. tekniğinde kullanılması önerilen ve rezorbe olan tipteki bovine kaynaklı bir kollagen membranın, periodontal ligament hücrelerinin periodontal ligamentini kaybetmiş kök yüzeyi üzerinde kuronal yönde repopulasyonunu destekleme kapasitesini histolojik ve histometrik olarak incelemek, hücreleri yönlendirme işlevi tamamlandığında ve doku içinde rezorpsiyonu sonrası oluşan olayların çevre dokulardaki etkisini klinik olarak irdelemek, böylece membranın dokularla uyumunu, boşluk oluşturma özelliğini ve klinik uygulanabilirliğini değerlendirmek ve iki duvarlı

kemik içi defektlerdeki 7., 15., 21., 30., 60. ve 90. günlerdeki iyileşmeyi kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktır.



GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum dişeti tarafından korunan, dişleri çene kemiğine bağlayan ve fonksiyon sırasında dişlerin desteklenmesi amacıyla devamlı adaptasyon gösteren ve dişeti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemikten oluşan bir bağ doku organıdır⁹⁰.

Bağ dokusunun herhangi bir yaralanmaya karşı olan cevabı enflamatuvar reaksiyon şeklinde olup, bağ dokusunda bu tip bir reaksiyona neden olabilecek etkenlerin en önemlilerinden biri mikroorganizmalardır¹⁵⁶. Bu nedenle mikrobiyal dental plak, kronik enflamatuvar periodontal hastalıkların etiyolojisinde rol oynayan en temel unsur olarak kabul edilmektedir^{6,15,118,127,165}.

Periodonsiyumu oluşturan dokuların periodontal hastalık sonucunda yıkıma uğraması, dişeti kenarında biriken mikroorganizmalar ile konak savunması arasındaki dengenin bozulması ile gerçekleşmektedir¹⁰⁶. Mikrobiyal dental plağın miktarında veya içeriğinde meydana gelebilecek değişimler sonucunda değişen oranlarda periodontal yıkımlar görülmektedir^{106,118,127,165}.

Periodontal hastalıklara bağlı olarak yıkıma uğrayan dokuları restore etmek, patolojik cebi ortadan kaldırmak, enfeksiyonu durdurmak, yumuşak doku ve kemik yıkımını önlemek, okluzal fonksiyonu optimal düzeyde sağlamak, periodontal sağlığın korunması için gerekli olan fizyolojik dişeti konturunu yeniden oluşturmak, hastalığın tekrarlamasını ve diş kaybını önlemek, aynı zamanda da dişeti iltihabı sonucu meydana gelen subjektif şikayetleri ortadan kaldırmak periodontal tedavinin ana amaçları olarak sıralanabilir. Tedavi

sonrası bu sonuçları izleyebilmek ancak periodonsiyumu oluşturan yapıların birbiri ile olan ilişkilerini sağlıktaki duruma getirmek ile mümkündür.

Periodontal hastalıkların tedavisi amacıyla, günümüze kadar pek çok değişik yöntemler kullanılmıştır. Bunlar, genellikle rezektif veya rejeneratif teknikleri içeren tedavi yöntemleridir. Rezektif tedaviler içinde ise en çok kullanım alanı bulanlardan biri gingivektomi tekniğidir. Gingivektomi ile patolojik cebin yumuşak duvarı uzaklaştırılarak, kök yüzeyinin temizlenmesi için direkt görüş temin edilmekte ancak, cep derinliğinin mukogingival birleşime yada daha apikale uzandığı durumlarda, postoperatif yeterli miktarda yapışık dişetinin kalmaması ve kemik deformitelerine ulaşma şansının olmaması gibi nedenler bu tekniğin dezavantajlarını oluşturmaktadır¹⁹⁴. Aynı şekilde, rezektif kemik cerrahisi ile patolojik cebi tamamen ortadan kaldırmak mümkündür fakat bu şekilde uzaklaştırılan destek kemiğin miktarı, işlemin endikasyonlarını sınırlamakta ve kemik seviyesi cerrahi sırasındaki düzeyinde veya bunun biraz apikalinde kalmaktadır³¹. Rejeneratif yöntemlerin ana amacı ise, periodontal hastalık nedeni ile yıkıma uğrayan destek dokuların yeniden yapılanmasını sağlamaktır. Periodontal rejenerasyonu amaçlayan yöntemlerden, tarihsel bir perspektif içinde ilk uygulananlar; kök yüzeyi düzleştirilmesi, yumuşak doku küretajı, değişik tipte flap teknikleri ve flap tekniği ile birlikte uygulanan greftlerdir^{9,22,59,70,91,126,134,179}.

Caton³³ 1980 yılında yaptığı bir çalışmada, 8 adet maymunda, deneysel olarak periodontitis oluşturduktan 3 ay sonra tüm ağıza dıştaşı temizliği uygulamış ve 3 hafta süre ile sistematik bir plak kontrolü yapılmıştır. Daha sonra

maymunlar 4 gruba ayrılmış ve her gruba farklı bir tedavi modeli uygulanmıştır. Yarım çeneleri; 1) Modifiye Widman flap, 2)Modifiye Widman flap ve dondurulmuş otojen kırmızı kemik iliği ile spongioz kemik, 3)Modifiye Widman flap ve betacalcium phosphate, ve 4)Periyodik kök düzleştirmesi ve yumuşak doku küretajı tekniklerinden biri ile tedavi edilen deneklerin, karşıt yarım çeneleri ise opere edilmeden kontrol olarak bırakılmıştır. Maymunlar tedaviden 1 yıl sonra sakrifiye edilmişler ve diş çevresi dokuları, histolojik olarak incelenmiştir. Tüm tedavi gruplarında iyileşme, yeni bağ doku ataşmanı olmadan, uzun birleşim epiteliyle gerçekleşmiştir.

Açık flap küretajı ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile tedavi edilen defektlerde, klinik olarak cep derinliğinde azalma saptansa bile, histolojik olarak, çoğunlukla sulkus tabanından, defektin tabanına kadar uzanan uzun birleşim epiteli rapor edilmiştir. Yeni sement ve yeni kemik formasyonunun sıklıkla var olmadığı gözlenmiştir^{92,105,167}.

Kök yüzeyinin optimal seviyede kapatılması ve kemiğin korunması gibi klinik avantajlara sahip olan Modifiye Widman flap tekniğinde genellikle iyileşmenin, uzun epiteliyal ataşman ve bağ doku adaptasyonu şeklinde olduğu bildirilmiştir. Birleşim epitelinin apikal migrasyonunun, bağ doku adaptasyonu ile engellenmekte veya geciktirilmekte olduğu, ayrıca kollagen adaptasyonunun, birleşim epitelinin apikalinden başladığı ve yumuşak dokunun, cerrahi olarak diş yüzeyine yerleştirilmesinden sonra, yeni sement formasyonu olmadan bağ doku fibrillerinin, kök yüzeyine paralel olarak dizilmesi şeklinde gerçekleştiği saptanmıştır. Bağ doku adaptasyonunun apikalinde ise sağlıklı suprakrestal

bölgede, cerrahi sırasında kesilen Sharpey liflerinin, flabin iç yüzündeki bağ dokusu lifleri ile birleşmesi ile oluşan reataşmanın yer aldığı, yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur^{47,167,194}.

Bistüri ile uygulanan bir subgingival küretaj tekniği olan eksizyonel yeni ataşmanı işlemini (ENAP) takiben görülen iyileşme şeklinin araştırıldığı bir çalışmada, 5 adet Rhesus maymununun kesici dişlerinin çevresine ortodontik elastik bandlar yerleştirilerek, deneysel olarak kemiküstü cepler oluşturulmuştur. Anterior segmentte rastgele seçilen iki deney dişine ENAP işlemi uygulanırken, diğer iki diş kontrol olarak bırakılmıştır. 0., 30., 90., 180. günlerde hayvanlar sakrifiye edilerek elde edilen örnekler, histolojik olarak incelenmiştir. ENAP işlemi yapılan bölgelerde uzun, ince epiteliyal ataşman ve minimal miktarda bağ doku ataşmanı bulgulanırken, tedavi edilmemiş örneklerde ödematöz lamina propriada yoğun enflamatuvar infiltratla birlikte hiperplastik ülsere cep epiteli gözlenmiştir¹⁹¹.

Çeşitli flap teknikleri ile beraber uygulanan otojen kemik greftlerinin, allogreftlerin ve sentetik greftlerin rejeneratif kapasitelerinin araştırıldığı pekçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, genellikle greftlerin, kemik defektlerinde doldurucu olarak fonksiyon gördüğü ve iyileşmenin rejenerasyondan çok tamir şeklinde gerçekleştiği bildirilmektedir^{37,70,121,145,168}.

Melcher¹²², 1976 yılında yayınladığı bir makalede, periodonsiyumu oluşturan dokuların rejenerasyon kapasitelerinin farklı olduğunu öne sürmüştür.

Epitel ve dişeti bağ dokusu belirgin bir rejenerasyon kapasitesine sahipken, periodonsiyumun diğer ünitelerinin devamlılığının bozulması halinde iyileşmenin, rejenerasyondan ziyade tamir şeklinde gerçekleşeceği veya sınırlı bir rejenerasyon gostereceği ve periodontal dokularda meydana gelen bir yaralanma sonrası yara bölgesine öncelikle ulaşan hücre tipinin iyileşmenin ne şekilde olacağını belirleyeceği, yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda gosterilmiştir^{34,64,87,89, 132,135,166}.

Cerrahi olarak tedavi edilen periodontal lezyonların iyileşmesi sırasında, dentogingival epitelin kök yüzeyi boyunca apikal yönde proliferasyonunun ve bunun yanısıra subgingival plak varlığının kök yüzeyinde oluşabilecek yeni fibröz ataşmanı engellediği bildirilmiştir^{53,166}.

Kemik kaynaklı hücrelerin yara bölgesine repopulasyonu ile oluşacak iyileşme şeklini incelemek amacı ile Karring ve arkadařları⁸⁷ 1980 yılında yetişkin 3 adet köpeğin mandibular premolarlarının boyun kısmına pamuk ipliğinden ligatürler yerleştirerek, burada periodontal yıkımı teşvik etmişlerdir. Periodontal deşrksiyon kök boyunun yarısına ulaştığında, dişlerin kuronlarını keserek, o bölgelerde flap kaldırmışlar ve diştaşı temizliği ile kök düzleştirmesi yaptıktan sonra, kökleri çekmişler ve bunları, kemik dokusu içine implante ederek flabi kökleri tamamen örtecek şekilde kapatmışlardır. Çalışma sonucuna göre, enfeksiyon ve epitelin iyileşme bölgesinden uzakta tutulduğu ağız ortamına açılmamış kök yüzeylerinde fonksiyonel olarak oryante olmuş ataşman gözlendiği, periodontal ligamentten yoksun olan kök bölgelerinde ise ankiloz ve rezorpsiyon izlendiği bildirilmiştir.

Kemik kaynaklı hücrelerin, kök yüzeyindeki rezorpsiyon aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda, rezorpsiyon genişliğinin alveol kemiği miktarına değil, ters orantılı olarak, vital periodontal ligament hücrelerinin kapladığı kök yüzeyi alanına bağlı olduğu gösterilmiştir^{3,23}.

Benzer çalışmalarda kemik kaynaklı hücrelerin, yeni ataşmanı stimüle etmediği ve periodontal ligamenti korunmuş kök yüzeylerinde oluşacak yeni ataşmanın, komşu alveolar kemiğinin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olduğu sonucuna varılmış, yeni oluşan alveolar kemik miktarı ile bağ doku reataşmanı arasında bir ilişki bulunamamış ve bu nedenle periodontal ligament rejenerasyonu ile kemik dokusunun gelişimi birbirinden bağımsız fenomenler olarak düşünülmüştür^{77,102,131}.

Kemik ve bağ doku kaynaklı granülasyon dokusunun ağız ortamına açılmış kök yüzeyinde bağ doku ataşmanı oluşturma yeteneğinin olmadığını gösteren bir başka çalışmada ise, iki maymunun, periodontal desteğinin % 50'sini yitirmiş 24 adet dişinin kuronları kesilmiş, kökler çekildikten sonra, bir tarafı dişeti bağ dokusu ile temasta olacak şekilde çene kemiğinde hazırlanan yuva içine yerleştirilerek, flap kökleri örtecek şekilde kapatılmıştır. Değişik haftalarda implante edilen köklerin üzerindeki yumuşak doku, sakrifikasyondan 1 ay önce açılmış, bu şekilde epitelin kök yüzeyi üzerinde migrasyonuna izin verilmiştir. Örneklerin çoğunda ankiloz ve rezorpsiyon izlenirken, iyileşmenin erken dönemlerinde, epitelin apikal yönde migrasyonu ile ankiloz ve rezorpsiyonun görülmemesi, epitelin koruyucu bariyer görevini gördüğünü düşündürmüştür⁸⁸.

Kök yüzeyine dişeti bağ dokusu hücrelerinin repopulasyonuna izin verilen deney modellerinde ise iyileşme, kürete edilmiş kök yüzeylerine paralel olarak dizilmiş bağ doku lifleri ile karakterize bir bağ doku adaptasyonu veya rezorpsiyon şeklinde olmaktadır^{132,141}.

Aukhil⁶, kemikten gelen granülasyon dokusunun, periodontal ligamentten arındırılmış kök yüzeyiyle temasının bir bariyer membranla engellediği bir deneysel çalışmada, mukoperiosteal flap kaynaklı bağ dokusunun, yeni sement ve yeni ataşman oluşturma yeteneğinin olmadığını ortaya koymuştur.

Yalım¹⁹⁰, köpeklerde oluşturduğu pencere tipi defektlerde, defekt kenarını Ca(OH)_2 ile kapatmış ve periodontal ligament hücrelerinin yara yüzeyine ulaşmasını engellemeye çalışmıştır. Dişeti bağ dokusunun, sementi kaldırılmış kök yüzeyi ile temasında rezorpsiyon bulgulanmış, histopatolojik olarak rezorpsiyon alanlarında multinükleer odontoklastik dev hücrelerin varlığı saptanmıştır.

Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda, patolojik olarak ağız ortamına açılmış ve kök düzleştirmesi yapılmış köklerde, flap adaptasyonu sonrası oluşacak yeni bağ doku ataşmanının ancak periodontal ligamentten kaynak alan hücrelerin kök yüzeyine repopulasyonu ile gerçekleşebileceği ve periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyinde kural yolda migre olmasıyla rezorpsiyon ve ankiloz gibi periodonsiyumun diğer komponentlerinin neden olduğu iyileşme komplikasyonlarının da önlenebileceği bildirilmiştir^{84,89,115,122,172}.

Bu temel bilgiler ışığında Nyman ve arkadaşları¹³³ 1982 yılında, gönüllü bir hastanın, çekimi düşünülen ve 9 mm. klinik ataşman kaybı bulunan mandibular lateral dişinde kök yüzeyi düzleştirmesi yapmışlar, daha sonra bu bölgede flap kaldırarak bukkal ve aproksimal kök yüzeylerini, mine-sement birleşiminin 2 mm. kuraline ve kemik kretinin 1 mm. apikaline kadar uzanan bir millipore filtre ile örtmüşlerdir. 3 ay sonra klinik ataşman seviyesinde 5 mm'lik kazanç gözlenen dişin histolojik değerlendirmesinde ise, patolojik cebe ekspoz olmuş kök yüzeyi boyunca bağ doku liflerinin rejenerasyonu ve bu liflerin yeni oluşan sement içine gömülmesi ile izlenen "yeni ataşman" şeklinde iyileşme görülmüş ve bunun da oral epitelin apikal göçünün engellenmesiyle mümkün olduğu sonucuna varılmıştır. Periodontitisten etkilenmiş kök yüzeylerinde de bağ doku ataşmanının oluşabileceği bu çalışma ile ortaya konmuş ve periodontal ligamentten kaynak alan hücrelerin yara bölgesinde kontrollü olarak repopüle olması "kontrollü doku rejenerasyonu" olarak isimlendirilmiştir^{64,133}.

1986 yılından itibaren Nyman¹³⁵ ve Gottlow⁶⁵, bu fenomeni "yönlendirilmiş doku rejenerasyonu" (Y.D.R.) olarak tanımlamışlar ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun, iyileşme sırasında epitel ve bağ dokusu gibi dişeti dokularının kök yüzeyiyle temasını engellemek amacı ile periodontal defekti örtecek bir bariyer yerleştirilmesi ile gerçekleştirilebileceğini ve bu tekniğin, periodontal ligament hücrelerinin yeni bağ doku ataşmanını ve kemik hücrelerinin de yeni kemik oluşturmalarını sağlayacak bir bariyer kullanılması ile kökle membran arasında bir boşluk oluşturulması esasına dayandığını bildirmişlerdir^{68,135,65}.

Y.D.R. amacı ile kullanılan ilk bariyer membran tipleri rezorbe olmayan türdedir. Rezorbe olmayan tipteki membranlardan millipore filtre ve teflon membran ile çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır^{20,34,43,54,64,65,66,115,133,135,147,159,169,182,185}

Magnusson¹¹⁵ 6 adet maymunun, mandibular premolar ve molar dişler bölgesinde, mukoperiosteal flap kaldırdıktan sonra bukkal ve aproksimal kemiği, kök boyunun yarısına kadar uzaklaştırmış, kök yüzeyinden sementi tamamen kazıdıktan sonra, oluşturduğu U şeklindeki defektlere millipore filtre uygulamıştır. Deney dişlerinin 8 tanesinde kullanılan membranın pore boyutu 0.2 µm ve kalan 8 tanesinde ise 5 µm olarak seçilmiş ve 6 aylık iyileşme periyodu tamamlandıktan sonra, yapılan histolojik ve histometrik değerlendirme sonucunda, deney bölgelerinde membranın pore boyutundan bağımsız olarak, 2.9 mm.'lik yeni bağ doku ataşmanı olduğunu, membran uygulanmayan kontrol dişlerde ise, 0.1 mm. yeni ataşman oluştuğunu bildirmiştir.

Gottlow⁶⁴ yine maymunlarda oluşturduğu ağız ortamına kapalı defekt modelinde, her hayvanda bir mandibular premolar ve bir molar dişi deney grubu olarak almış, kontralateral dişleri ise kontrol olarak kullanmıştır. Kök uzunluğunun %50-75' ne kadar bukkal alveolar kemiği kaldıran araştırmacı daha sonra, flabe alveolar kemiğin kural kenarına gelecek şekilde dikiş atmıştır. 6 ay plak birikimine izin verilen araştırma modelinde, bu süre sonunda, flap kaldırılmış ve tüm kök yüzeyleri düzleştirilmiştir. Histolojik değerlendirmeler için, flap kaldırılmadan önce, kök yüzeylerinin bukkalinde dişeti kenarı seviyesinde referans çentiği açılmış ve köklerin kural kısımları kesilerek cerrahi flap altına

gömülmesiyle, oral epitelin, iyileşme bölgesinden uzakta tutulması sağlanmıştır. Flap kapatılmadan önce, deney dişlerine Millipore filtre ve Gore-tex membran yerleştirilmiş, kontrollere ise membran uygulanmamıştır. 3 ay sonra yapılan histolojik değerlendirme sonucunda 9 adet deney dişinin 4 tanesinde, referans çentiğinin kuralından itibaren, ekspoz olmuş kök yüzeyinin uzunluğu boyunca yeni ataşman bulgulanmış, buna karşın 6 adet kontrol dişinden yalnızca 1 tanesinde kök yüzeyinin %60'ına kadar uzanan yeni ataşman saptanmıştır.

Rezorbe olmayan membran tiplerinden üzerinde en çok araştırma yapılanı teflon membranlardır. 1982 yılında W.L. Gore & Associates, Inc. firması diş implantları ve dişler etrafındaki epitel migrasyonunu sınırlandıracak materyaller üzerinde bir dizi araştırmaya başlamıştır⁶³. Bu araştırmaların temelini oluşturan çalışmalar yapan araştırmacılar George Winter¹⁸⁷, "kontakt inhibisyon" olarak isimlendirdiği bir teori öne sürmüştür. Bu teoriye göre bağ dokusunun tutunduğu spesifik pöröziteler, epidermal ve epiteliyal dokuların migrasyonunu durdurmakta veya yavaşlatmaktadır⁶³.

Scantlebury¹⁵⁵, Y.D.R. tekniğinde kullanılan membranlarda aranacak özellikleri, 1993 yılında yayınladığı derleme makalede, şöyle sıralamıştır; membranlar, biyolojik olarak dokularla uyumlu ve klinik olarak uygulanabilir olmalı, boşluk oluşturabilmeli, hücreleri seçici olarak yönlendirebilmeli ve doku entegrasyonu iyi olmalıdır.

Expanded-polytetrafluoroethylene (e-PTFE) membran, bu kriterler gözönüne alınarak iki kısımda dizayn edilmiştir. Membranın boyun

kısının açık mikrostrüktür yapıda olduğu ve subgingival olarak yerleştirildiğinde, bağ dokunun, yapısı içinde gelişimine olanak sağlayarak, epitel migrasyonunu sınırlayacak özellikte olduğu belirtilmiştir. Oklüziv kısım ise, yara bölgesini stabilize ederek, hücre tiplerini seçici olarak yönlendirmek üzere dizayn edilmiştir^{63,155}.

Y.D.R.'da başlangıçta kağıt filtre ve e-PTFE membranların tercih edilmesinin nedeni olarak sıvı ve beslenme ürünlerinin geçişine izin veren fakat aynı zamanda da hücreleri engelleyen mikropöröz yapıya sahip olmaları gösterilmiştir⁶⁸. e-PTFE membranın açık mikrostrüktür yapısı ile hücresel ataşman için matriks sağlamak üzere ayarlanmış olması ve epitelin mikrostrüktüre tutunan yapıyı yabancı cisim olarak algılamaması, sonuçta da bunun altına hızla migre olmaması şeklindeki özellikleri; membranın dış yüzünde cep oluşumunu sınırlamakta ve oklüziv kısım da dişeti bağ dokusu ile diş kökü arasında bir bariyer oluşturmaktadır¹⁵⁵.

e-PTFE'nin , fizyolojik şartlarda kimyasal olarak rezorbe olmadığı ve bu nedenle de dentoalveolar uygulamalarda uyumunun iyi olduğu bildirilmektedir⁷⁶.

Gottlow⁶⁶, maymunlarda oluşturduğu çekilme tipi defektlerde deney dişlerine Gore-tex periodontal membran (e-PTFE) uygulamış ve defekt yüksekliğinin %74.3'ü oranında yeni sement meydana geldiğini, bu oranın kontrollerde %36.9 olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, aynı zamanda membranın periodontal ligament hücrelerinin kural migrasyonu için boşluk oluşturabildiği gösterilmiştir.

Köpekte, membran tekniğinin yarayı stabilize edici etkisinin değerlendirildiği bir periodontal defekt modelinde, mandibular 2., 3., 4. premolar dişlerde, cerrahi olarak açığa çıkartılan köklerde sement uzaklaştırılmış ve tüm köklere yara iyileşmesini etkileyen ve uzun birleşim epiteli oluşumuna neden olan heparin uygulanmıştır. Deney dişlere ek olarak e-PTFE membran yerleştirilmiş ve 4 haftalık iyileşme dönemi sonunda yapılan histolojik değerlendirmelerde, birleşim epitelinin uzunluğu, kontrol dişlerinde membran grubuna göre anlamlı miktarda fazla bulunmuştur. Kemik rejenerasyon miktarının da membran, kök ve alveolar kemik arasında oluşturulan boşlukla ilgili olduğu kabul edilmiştir⁷⁴.

Bir başka çalışmada ise uzun birleşim epiteline neden olan yara kenarlarını etkileyen gerilim kuvvetlerinin membran destekli dişlerde membran tarafından absorbe edildiği, bunun sonucunda da bağ doku iyileşmesinde, kök yüzeyi-fibrin pıhtısı yüzleşmesinin bozulmadığı bildirilmiştir¹⁵⁹.

Bu çalışmayı takip eden, aynı gruba ait diğer bir köpek modeli çalışmasında, supraalveolar defekt bölgelerine polypropylene mesh ile takviye edilmiş e-PTFE membran uygulanmıştır. Bu takviye ile membranın boşluk oluşturma kapasitesi artırılmış ve alveol kemiğinin membran grubunda 2.9 ± 0.6 mm., kontrollerde ise 0.6 ± 0.2 mm.'lik bir rejenerasyon gösterdiği bulgulanmıştır. Kemik ve sement rejenerasyonunun artırılması için boşluk sağlanmasının biyolojik gerekliliği bu çalışma ile de desteklenmiştir¹⁶².

Hayvan çalışmalarından elde edilen bu destekleyici bilgiler ışığında teflon membranlar insanlarda uygulanmaya başlanmış ve değişik araştırmacı grupları tarafından farklı sonuçlar rapor edilmiştir.

Gottlow ve arkadaşları⁶⁵, 10 hastada 12 defekt bölgesine Gore-tex membranı uygulamışlar ve bu teknik ile yeni ataşman oluşturulabileceğini klinik ve histolojik olarak ortaya koymuşlardır. Her vakada değişen miktarda (2.8 ± 4.5 mm.) yeni sement ve yeni ataşman bulgulayan araştırmacılar, bu farklılığın defektin tipinden, postoperatif dişeti çekilmesinden ve sağlıklı periodonsiyum miktarından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Kemikiçi defektlerdeki iyileşmeyi geliştirmek amacıyla Y.D.R. tekniğini kullanan araştırmalar da literatürde yer almaktadır^{13,44,45,58,72,73,95,147,177,178}.

Periodontal tedavide sıklıkla sorun yaratan maksiller premolar dişlerde, membran uygulamanının değerlendirildiği bir pilot çalışmada, açık flap küretajı tedavisi yapılan kontrollere kıyasla, H-şekilli Gore-tex membran uygulanan deney dişlerde, klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda operasyondan 6 ay sonra biyometrik olarak anlamlı ataşman kazancı bulgulanmış, ancak furkasyon dolumunun sınırlı olduğu izlenmiştir¹⁴⁷.

Kemikiçi defektlerinin Y.D.R. ile tedavisinin, uzun dönemli takibini içeren ilk çalışma olma özelliğini taşıyan bir araştırmada, 32 hastada, 3 duvarlı kemikiçi defektlerinin e-PTFE membranlar ile tedavisi değerlendirilmiştir. Klinik ölçümlerin yanı sıra, operasyondan 4 yıl sonra reentry yapılmış, sonuçta cep

derinliği, dişeti çekilmesi ve kret rezorpsiyonunda azalma saptanırken, klinik ataşman kazancı ve kemik dolumunda artma olduğu gözlenmiřtir¹³.

1984-1989 yılları arasında Y.D.R. işleminin uygulandığı 39 hastanın, 88 adet değişik tipteki periodontal defektinde, Gottlow⁶⁷ tedaviyi takiben 6 aylık inceleme periyodunda 2 mm. ve daha fazla sondlanabilen ataşman kazancı gösteren defektlerin tedavisinin başarılı olduğunu kabul edip, bunları 5 yıllık incelemeye almış ve Y.D.R. işlemi sonucu elde edilen ataşman kazancının 5 yıllık dönem boyunca korunabildiğini bildirmiştir.

McClain ve arkadařları¹²⁰ yaptıkları çalışmalarında, Y.D.R. işleminin uzun dönemdeki etkinliğinin, kök yüzeyinin pürüzlendirilmesi ve graftleme işlemleri ile artırılabilildiğini göstermişlerdir.

Konvansiyonel tedavilerle sınırlı iyileşme gözlenen Klas II furkasyon defektlerinde, periodontal dokuların iyileşme potansiyelinin değerlendirildiği bir köpek modelinde, Gore-tex periodontal materyal uygulanan furkasyon bölgelerinde kontrollere oranla kemik dolumu ve bağ doku ataşman miktarı açısından anlamlı farklılık bulunmuřtur²⁶.

Aynı membranı insan Klas II furkasyon defektlerine uygulayan Caffesse²⁷, 6 ayın sonunda deney grubunda, cep derinliğinin 2.8 ± 1.0 mm. azalma gösterdiğini, buna karşın, flap cerrahisi uyguladığı kontrol bölgelerinde 1.6 ± 0.9 mm.'lik bir azalma olduğunu bulgulamıştır.

Rezorbe olmayan membranlar, tedavideki etkinliklerinin artırılması amacıyla çeşitli destekleyici materyallerle birlikte kullanılmıştır. Bunlardan kök

yüzeyi pürüzlülüğünü arttıran sitrik asit, tetrasiklin hidroklorür gibi ajanlar, çeşitli graft materyalleri ve ataşman proteinleri ile birlikte uygulanmalarını inceleyen bir çok çalışma mevcuttur^{29,36,52,72,73,120,137,182,185}.

Lekovic⁹⁶, 15 hastanın bilateral olarak Klas II furkasyon defekti bulunan mandibular molar dişlerinin bukkal yüzeylerinin, bir bölgesine granüler poröz hidroksilapatit ile polytetrafluoroethylene membranı birlikte uygulamış, diğer bölgede ise hidroksilapatit kullanmadan yalnızca membran kullanmıştır. 6 ay sonra yaptığı klinik değerlendirme ve reentry işlemi sonucunda, hidroksilapatitin, vertikal ve horizontal kemik dolumunu artırdığını ve membrana ek bir avantaj kazandırdığını bildirmiştir.

Horizontal kemik kaybının görüldüğü dişlerde periodontal desteğin tekrar sağlanması amacıyla Y.D.R. işlemlerine ek olarak kemik greftlerinin kullanımının değerlendirildiği deneysel bir çalışmada, 3 köpeğin maksiller ve mandibular premolar dişlerinin çevresine ortodontik elastik bantlar yerleştirilmiş ve periodontal yıkım kök boyunun yarısına ulaştığında, bantlar çıkartılmıştır. Plak kontrolünden sonra, flap kaldırılarak ekspoze kök yüzeylerinde kök düzleştirilmesi yapılmış, deney bölgelerine Kielbone, fibrin yapıştırıcı ile karıştırılarak uygulanırken, dişlerin bukkal ve lingual tarafları teflon membran ile örtülmüştür. Kontrol dişler ise, Kielbone olmadan, fibrin yapıştırıcı ve membran ile tedavi edilmiştir. 4 ay sonra yapılan histolojik ve histometrik inceleme sonucunda, hem deney, hem de kontrol dişlerde yeni bağ doku ataşman miktarının az olduğu, hatta birçok bölgede, iyileşmenin ataşman kaybı ile sonuçlandığı gözlenmiştir¹⁸⁵.

Bir başka çalışmada, insanlarda interproksimal kemikiçi defektlerde, dekalsifiye dondurulmuş, kurutulmuş kemik allografti ve e-PTFE membranın kombine olarak uygulanımı, sadece kemik allografti kullanılan kontrollerle kıyaslanmıştır. Her iki tedavi grubunda da, yumuşak ve sert doku parametrelerinde gelişme izlenmiş, cep derinliğinde oluşan azalma, kemik allografti kullanılan grupta 2.4 ± 0.9 mm., kombine tedavi uygulanan grupta ise 2.3 ± 1.1 mm. olarak belirlenirken, membran ve greftin birlikte kullanıldığı defektlerde defekt dolumu %71, defektin iyileşmesi %81 oranında bulgulanmış, kontrollerde ise bu oranlar %58 ve %64 olarak değerlendirilmiştir^{72,73}.

Bir başka çalışmada demineralize dondurulmuş -kurutulmuş kortikal kemik greftlerinin Y.D.R. ile kombinasyonunun rejeneratif işlemi arttırmadığı bildirilmiştir²⁹.

Blumenthal²⁰ dört köpekte hazırladığı periodontal fenestrasyon defektinde, kök yüzeyinde hazırlanacak vertikal olukların, hücre yönlendirilmesini ve takiben yeni ataşman formasyonunu artırıp artırmayacağını incelemiştir. Kontrol grubunda kökler dentine kadar düzleştirildikten sonra bariyer membranlarla örtülmüş, deney bölgesinde ise membran uygulamadan önce, kök yüzeyine üç adet vertikal oluk açılmıştır. 6. haftada oluk içeren defektlerde daha fazla sement, kemik formasyonu ve daha matür bir ataşman gözlenmiş ve olukların başlangıçta hücre adezyonu ve proliferasyonunu artırdığı sonucuna varılmıştır.

Rejeneratif işlemlerde topikal asit uygulamalarının etkinliği 70'li yılların sonlarından itibaren dikkat çekici bir konu olarak araştırılmaya

başlanmıştır. Kök yüzeylerinin asitle muamelesi sonucunda, dentinin kollagen fibrillerinin açığa çıktığı ve iyileşme yarasında yeni oluşan kollagen fibriller ile açığa çıkan bu liflerin bağlandığı öne sürülmüştür^{21,42}.

Caffesse²⁵, bir köpek çalışmasında, doğal periodontitisli dişlere, kök düzleştirmesini takiben sitrik asitle kombine olarak fibronektin uygulamış ve yalnızca cerrahi uygulanmış defektlere yada kimyasal ajanların tek tek kullanıldığı tedavi modellerine göre daha başarılı sonuçlar rapor etmiştir.

1985 yılında yayınlanan bir çalışmada, çekimi takiben, kök düzleştirmesi yapılmış ve tekrar sokete implante edilmiş dişlerde sitrik asit tedavisinin, periodontal iyileşmeye etkisi değerlendirilmiştir. 5 adet maymunda, bir grupta dişler çekilip hemen kendi soketlerine reimplante edilmiş, 2.grupta dişler çekildikten sonra kök boyunun %50-75'ine kadar kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmış ve bu şekilde reimplante edilmiştir. 3. grupta ise kök boyunun %50-75'ine kadar periodontal yıkım oluşturmak amacı ile, dişlere elastik ligatürler yerleştirilmiş ve bu dişler daha sonra çekilerek kök düzleştirmesi yapılmış ve periodontal açıdan sağlıklı dişlerin soketlerine reimplante edilmişlerdir. Sonuçta, periodontal ligamentini kaybetmiş köklerin üzerinde bağ doku ataşmanı oluşmadığı, periodontal ligamentin mekanik olarak uzaklaştırıldığı dişlerde ya da periodontal hastalık neticesi kaybedilmiş dişlerde, iyileşmenin rezorpsiyon ve ankilozla sonuçlandığı görülmüş ve sitrik asit tedavisinin yeni ataşman oluşumu üzerine herhangi olumlu bir etkisi olmadığı bildirilmiştir¹³⁴. Buna benzer sonuçlar, bu konu ile ilgili olarak yapılan diğer bazı çalışmalarla da ortaya konmuştur^{22,83,116,149}.

Egelberg ve arkadaşları^{22,116}, yaptıkları iki ayrı çalışmada sitrik asit uygulamasını takiben görülen rezorpsiyon ve ankilozun reepitelizasyonun gecikmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

İyileşme sırasındaki extrasellüler matriks üretimi ve fibroblast proliferasyonunun kaynağını, yeni oluşan kollagenöz liflerin ataşmanını, sementogenesis ve osteogenesisi değerlendirmek için, köpeklerde tüm ağızda kapalı pencere tarzı defektlerin kullanıldığı bir çalışmada, kök yüzeyine sitrik asit, tetrasiklin, steril su, 3 dakika süre ile uygulanmış, daha sonra defektlerin yarısına, rezorbe olmayan membranlar yerleştirilmiş ve 1., 3., 7., 21. günlerde kurban edilen hayvanlardan alınan örnekler, değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, periodontal ligament veya alveolar kemiğin fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve extrasellüler matriks formasyonunun ana kaynakları olduğu bildirilmiştir. İyileşmenin erken dönemlerinde sitrik asitin, tetrasiklin ve steril suya göre sementogenesisi daha fazla stimüle ettiği, tetrasiklinin ise alveolar kemik depozisyonunu etkilediği sonucuna varılırken, membranın, 21. günde kapalı periodontal yaralarda iyileşme basamaklarını etkilemediği ortaya konmuştur¹⁸².

İyileşme periyodunun uzun tutulduğu bir başka deneysel çalışma modelinde ise, kök yüzeyinin sitrik asit veya tetrasiklin HCl ile demineralizasyonunun, Y.D.R. tekniği ile elde edilen sonuçları geliştirmediği gösterilmiştir⁵².

Son yıllarda, kemik hücreleri üzerine büyüme faktörlerinin lokal etkisi oldukça ilgi çekici bir araştırma alanı oluşturmakta ve büyüme faktörlerinin

periodontal rekonstrüksiyonda in vitro olarak kullanımını rapor eden çalışmalar bilimsel literatürde yerlerini almaktadır^{15,49,163}.

Amerikan Periodontoloji Akademisi, bu tip polipeptid büyüme faktörlerinin, hücre büyüme ve diferansiyasyonunu kontrol kapasitelerinin, günümüzde dişhekimliğinde kullanılan tüm molekül sınıflarından daha fazla olduğunu belirtmiştir¹⁸⁴.

Kemik matriksi; bazik ve asidik fibroblast büyüme faktörü, insülin büyüme faktörü I ve II, transforming büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve kemik morfogenetik protein (BMP) gibi büyüme faktörlerini içermektedir. Bunların bir kısmının kemotaksiyi, fibroblast proliferasyonunu ve matriks komponentlerinin sentezini stimüle ettiği, büyüme faktörlerinin de periodontal rejenerasyonu artırdığı öne sürülmektedir^{36,188}.

Bunlardan özellikle PDGF'nün periodontal ligament fibroblastlarının migrasyon ve proliferasyonunda stimulan olduğu ve bu faktörün Y.D.R. işlemlerinde uygulanmasının kök rezorpsiyonu ve ankiloz gibi iyileşme komplikasyonlarını önleyeceği ve yeni ataşmanın oluşumunu destekleyeceği öne sürülmektedir³⁶.

PDGF'ün Klas III furka defektlerinin tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 adet köpekte cerrahiden 3 hafta önce, mandibular 1. ve 3. premolar dişler çekilmiş ve 1.moların mezial kuronu kesilmiştir. Cerrahi sırasında flap kaldırılarak 2. ve 4. mandibular premolar dişlerde horizontal furkasyon defektleri oluşturulmuş ve ortodontik ligatürler yerleştirilerek kronik

periodontal hastalık oluşumu sağlanmıştır. 5 haftalık plak kontrolünü takiben, bölge açılmış ve dişlerin köklerine sitrik asit uygulaması yapılmış ve ek olarak da büyüme faktörü kullanılmıştır. Daha sonra defekt bölgesi rezorbe olmayan e-PTFE membran ile örtülmüş ve sonuçta ankiloz ve rezorpsiyon izlenmeden, PDGF ile Klas III furka defektlerinde rejenerasyon potansiyelinin arttığı bildirilmiştir¹³⁷.

Wang ve arkadaşlarının¹⁸⁴ yaptığı bir çalışmada ise köpeklerde oluşturulan fenestrasyon defektleri, steril su, e-PTFE, PDGF ve PDGF ile e-PTFE kombine uygulaması olmak üzere 4 farklı şekilde tedavi edilmiş ve otoradyografik inceleme sonucunda, PDGF uygulaması ile fibroblastların proliferasyonunun arttığı bulgulanmıştır.

Rezorbe olmayan membranların değişik tip özelliklerinin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar da literatürde yer almaktadır^{43,169}. Bunlardan Millipore filtre, Sartorius ve Gore-tex membran, 1, 2, 3 duvarlı kemikiçi ceplerde, dehiscence veya krater tipi defektlerde, II. ve III. derece furkasyon problemlerinde karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Millipore filtre, flabi kök yüzeyinden uzakta tutacak sertlikte olduğu için insanlarda erken vaka uygulamalarında kullanılmış, fakat frajil yapısı nedeniyle şekil verilmesinin oldukça güç olduğu, çıkartılması sırasında kırıldığı ve bağ dokusuna karıştığı gözlenmiştir⁴³.

Bir teflon membran olan Sartoriusun ise yumuşak yapıda olması nedeniyle manipulasyonun kolay olduğu ancak kök yüzeyine yapışarak yeni

oluşacak doku için yeterli boşluk sağlayamadığı ayrıca reentry işlemi sırasında yeni oluşan dokuya da yapışarak işlemi güçleştirdiği bildirilmiştir⁴³.

Gore-tex membranının amaca uygun olarak şekillendirilmiş olması, sertliği, kırılmaya karşı dirençli ve steril olması nedeniyle, rezorbe olmayan bir membran olarak çeşitli avantajlara sahip olduğu günümüze kadar yapılan bir çok çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur^{13,26,27,30,66,67,74,96,154,162}.

Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalarda, rezorbe olmayan membranlarla tedavi edilen kök yüzeylerinde, kontrollere oranla yeni sement ve fonksiyonel periodontal ligament formasyonunun daha fazla olduğu ancak klinik uygulama yönünden doku içinde rezorbe olabilen membran tiplerinin, rezorbe olmayanlara göre daha avantajlı olduğu bildirilmiş, teflon membranların tedaviden 4-6 hafta sonra ikinci bir operasyonla uzaklaştırılma zorunluluğu ve bu ikinci operasyonun, hastaya ve yeni rejenere olan dokulara ek bir cerrahi travma oluşturması, aynı zamanda da bu membranların çevre dokuyla integre olamaması, araştırmacıları, teflonun yerini tutabilecek rezorbe olabilen bir membran araştırmaya yöneltmiştir^{14,19,38,69,78,111,124,151,155}.

Rezorbe olmayan membranların komplikasyonlardan birisi de dişeti çekilmesine neden olmaları ve iyileşme sırasında bariyerin kronal kısmının ağız ortamına ekspoz olmasıdır. Bariyerin ekspoz olması veya epitelin apikal migrasyonu, cep oluşmasına ve membranın bakteri ile kontamine olmasına neden olmakta, bu da, periodontal dokuların rejenerasyon kapasitesini olumsuz yönde etkilemektedir^{68,120,128,153}.

Bir çalışmada, e-PTFE membran ile tedavi edilen 20 hastadan, 4-6 hafta sonra çıkartılan membranların hem dış yüzü, hem de dişe bakan iç yüzü SEM ile değerlendirilmiş, vakaların çoğunda membranların servikal kısmında kok ve kısa çubuklardan oluşmuş yoğun mikroorganizma topluluğu görülürken bakteriyel depozitlerin marjinal kısmın açık por yapısına rağmen bu bölgeye sınırlı bir infiltrasyon gösterdiği, fibroblast benzeri hücrelerin, membranların orta 1/3'ünde ve derin kısımlarında görüldüğü bildirilmiştir. Membranların, dış kısmı ile iç kısmı arasında, membrana yapışan bakteri ve bağ dokusu yapılarının çeşitliliği ve dağılımı açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir¹⁵⁸.

6 adet membranın, ışık ve transmisyon elektron mikroskobu ile anaerobik kültür metodu kullanarak incelendiği bir başka çalışmada ise, membranlarda mikrobiyal matris ile mikrokoloniler halinde, kok, çubuk ve filamentöz yapıda bakteri formları görülmüş, anaerobik kültür bulgularına göre, en sık olarak Streptokok ve Actinomyces türlerine rastlanmıştır. Haemophilus ise en sık izole edilen gram-negatif tür olmuş, postoperatif olarak lokal ve sistemik antimikrobiyal kullanmayan bir hastada ise ayrıca Candida ve Capnocytophagaya rastlanmıştır¹⁷⁵.

Mandibular Klas II furkasyon defektlerinin e-PTFE ile tedavisini takiben sistemik antibiyotik kullanımının, spesifik hedef periodontal patojenlerin gelişimi üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, antibiyotik verilmeyen 8 hastanın e-PTFE kullanılan 12 deney bölgesinde bacteriodes forsythus yüksek seviyelerde bulgulanmış, bakteri miktarındaki total artış ve

B.forsythus'un varlığı ile e-PTFE bölgelerindeki iltihabi cevabın şiddetinin arttığı gözlenmiş ancak A.actinomycescomitans teşhis edilememiştir⁴⁸.

Bir başka çalışmada ise, A. actinomycescomitans pozitif olan bölgelerin, membran yerleştirilmesinden sonra daha kötü klinik görünümle sonuçlandığı gösterilmiştir¹¹³.

Mombelli¹²⁵ 10 hastadadan elde edilen e-PTFE membranların mikrobiyolojik incelemesinde, tüm örneklerde gram (-) anaerobik çubukların bulunduğunu ve bunların kültüre edilebilen mikroorganizmaların %31'ni oluşturduğunu bildirmiştir.

Nowzari ve Slots'un bir araştırmasında¹²⁹ diş ve implant çevresindeki defektlere Gore-tex periodontal membran uygulanmasını takiben, membranlar, selektif ve selektif olmayan kültür yöntemleri ve DNA probe tekniği ile değerlendirilmiş, implantı çevreleyen membran grubunda çok düşük ya da teşhis edilemeyecek düzeyde az mikroorganizma saptanırken tek bir implant bölgesinde, yüksek oranda P.micros ve P.intermedia varlığı gözlenmiştir. Dişi çevreleyen membranların %80-90'ında P.intermedia ve Fusobacterium izlenmiş, mikrobiyal sayı ile sondlanabilen ataşman kazancı arasında ters bir ilişki olduğu bulgulanırken 10^8 den az total canlı bakteri popülasyonu izlenen membranlı dişlerin %80'inde, 3 mm. ve daha fazla ataşman kazancı olduğu, 10^8 total sayıdan daha fazla bakteri akümüasyonu izlenen bölgelerde ise çok az bir ataşman kazancı olduğu veya ataşman kaybı görüldüğü bildirilmiştir.

Rezorbe olmayan membranların uygulandığı Y.D.R. işlemlerini takiben, sistemik ya da lokal antimikrobiyal ajanların kullanımının, tedavi sonuçlarını iyileştirmede çok olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir¹⁵².

Rezorbe olmayan membranların bu dezavantajları sebebiyle, doku içinde rezorbe olabilen membranlar üzerinde çalışılmaya başlanmış ve bunlardan özellikle poliglikolik asit, polilaktik asit ve bunların kopolimerleri, kollagen, dura-mater, policaprolactone, okside edilmiş sellüloz, poliglactin 910 ve polyurethane ile ilgili olarak günümüze kadar pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir^{30,38,57,58,76,94,97,103,153, 157,164,173,192,195}.

Bu materyallerden okside edilmiş sellüloz meshin, rezorbe olabilen hemostatik bir pat olduğu, kanama bölgesine konulduğunda, kan pıhtısı ile jelatinöz bir kütleye dönüştüğü bildirilmektedir⁵⁸.

Interdental kemikiçi defektlerde ve furkasyon bölgelerinde okside edilmiş sellüloz meshin Y.D.R. prensiplerine uygunluğunun değerlendirildiği bir vaka raporunda, operasyondan 6 ay sonra cep derinliğinde azalma olduğu, bunun yanısıra bölgede dişeti çekilmesinin izlendiği belirtilmiştir⁵⁸.

10 hastanın 11 cerrahi bölgesinde, polyglactin 910 (Vicryl mesh) ile dondurulmuş kurutulmuş kortikal kemik veya kansellöz kemiğin birlikte ya da membranın tek başına kullanıldığı bir başka vaka raporunda ise, Y.D.R. ile birlikte kemik greftlerinin kullanımının daha iyi sonuç verdiği ve polyglactinin, periodontal tedavide özellikle derin kemikiçi defektlerde kullanılabileceği ancak konunun kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir⁵⁷.

Kon⁹⁴, köpeklerde cerrahi olarak bukkal kemikte U şeklinde defektler hazırlamış ve 3 ay süresince, dişlerin etrafına sardığı matriks bandını ağızda bırakarak deneysel periodontitis oluşturmuştur. Bu şekilde hazırladığı kemik defektlerinin tedavisinde, Vicryl ve Gore-tex membranı, kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Gore-tex membran cerrahiden 5 hafta sonra çıkartılmış, 2.5 ay sonra histolojik kesitler elde edilmiş ve Gore-tex grubunda 4.05 mm.lik yeni ataşman görülmesine karşın, Vicryl grubunda 1.48 mm., kontrollerde ise 0.50 mm. yeni ataşman olduğu bildirilmiştir.

Polyglactin 910 ile e-PTFE membranın, Klas I, II ve III furkasyon defektlerine sahip dişlere ve cep derinliği 6 mm. olan 2 ve 3 duvarlı vertikal kemik defektlerine uygulanmasını takiben yapılan klinik ve radyografik bir karşılaştırmada, her iki membranın da anlamlı düzeyde ataşman kazancı sağladığı bulgulanmış, Klas II furkasyon defektlerinde e-PTFE membranın kullanıldığı vakalarda, biyometrik olarak daha fazla dişeti çekilmesi olduğu gözlenmiştir³⁸.

Zaner ve Yukna¹⁹⁵, insanda otojen kemikle doldurulmuş 1, 2 ve 3 duvarlı kemikiçi defektlerinde, dondurulmuş-kurutulmuş dura mater allograftleri (FDDMA) ile otojen kemik kullanılıp, üzeri mukoperiosteal flap ile kapatılan kontrol bölgelerini (RF) karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, cep derinliğinin FDDMA bölgelerinde RF'ye göre anlamlı miktarda azaldığını (3.7 ± 1.6 , 1.7 ± 2.2 mm.), klinik ataşman kazancının, FDDMA'da daha fazla olduğu halde (2.1 mm. 'ye karşılık 0.8 mm.) bu farklılığın, biyometrik olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

11 hastada, 11 bilateral mandibular moların Klas II furkasyon defektlerinin tedavisinde dura mater allograft ile e-PTFE bariyer membranın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki membran grubunda da benzer klinik sonuçlar elde edildiği, FDDMA grubunda horizontal furkasyon dolumu ve keratinize dişeti miktarındaki değişikliğin anlamlı miktarda daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁹².

Bir sentetik polimer olan polilaktik asit membranların, Y.D.R. işlemlerinde kullanılmasına 1986'dan itibaren başlanılmıştır^{117,150,151}.

Magnusson¹¹⁷, deneysel bir çalışmada, 16 kökün bukkal yüzeyindeki kemiği %25 oranında azaltmış ve bu bölgelere Millipore filtre ve polilaktik asit membranları uygulamış, 8 kökü ise kontrol grubu olarak kullanmıştır. İki aylık iyileşme periyodu sonrasında polilaktik asit membran yerleştirilen köklerde, başlangıç defektinin ortalama %46'lık bölümünde yeni ataşman ve %39 oranında da yeni kemik oluştuğunu, Millipore filtre grubunda daha az rejenerasyon izlendiğini, kontrol grubunda ise sadece bazı köklerde defektin tabanında yeni ataşman gözlemlendiğini bildirmiştir.

Polilaktik asit (PLA) membranların biokompatibilitesi ve rezorpsiyonunun değerlendirildiği deneysel bir çalışmada, değişik moleküler ağırlıklı PLA içeren membranlar, ratların karın kısımlarına subkutan olarak implante edilmişlerdir. Doku toleransı oldukça iyi düzeyde bulunan bu membranlara karşı enflamatuvar reaksiyonlar, yalnızca implante edilen materyali tutturmak için kullanılan vicryl dikişler çevresinde görülmüş, materyalin tamamen rezorbe olması 70. günde tamamlanmıştır¹⁵⁰.

Aynı tip membranın, Y.D.R. tekniğindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, 6 adet köpeğin maksiller ve mandibular kanin ve premolarlar bölgesinde, bukkal ve mezial yüzeylerden alveolar kemik kaldırılarak deneysel defektler oluşturulmuştur. %0, %10, %30 oligomer içeren 3 farklı PLA membran deney dişlere uygulanırken, kontrol dişlere membran uygulanmamıştır. Histolojik değerlendirme cerrahiden 2, 4 ve 6 ay sonra yapılmış ve sonuçta, her üç membran tipinin de dokular tarafından iyi tolere edildiği ve membranlardaki rezorpsiyonun kuraldan kısımdan başlayarak apikale doğru uzandığı bulgulanmış, rezorpsiyon zamanının oligomerlerin içeriğine bağlı olduğu belirtilmiştir¹⁵¹.

Polilaktid : Poliglikolid 50:50 kopolimer (DL-PLGA) in epiteliyal migrasyonu önlemede ve yeni bağ doku ataşmanını gerçekleştirmedeki etkinliğinin değerlendirildiği bir histolojik çalışmada, 7 hastada çekim endikasyonu konulan dişlerden interproksimal kemik kaybı % 30 ve daha fazla olan dişler seçilmiş, 90 gün sonra alınan blok biyopsi histolojik olarak değerlendirilmiş ve membran uygulanan deney grubunda, bağ doku ataşman miktarı 1.66 mm. olarak bulgulanırken, kontrol grubunda bu değer 0.88 mm. olarak bulunmuş ve sonuçta DL-PLGA'nın kök yüzeylerinde yeni ataşman oluşturamadığı öne sürülmüştür¹⁸¹.

Caffesse³⁰, glükolid ve laktid sentetik kopolimerden yapılmış iki farklı rezorbe olabilen membranı biyokompatibilitesi, rezorpsiyon karakteristikleri ve periodontal rejenerasyonu destekleme kapasiteleri açısından değerlendirmiş, kontrol olarak e-PTFE membranı kullanmıştır. 9 adet köpekte, alt çene premolar

dişler bölgesinde, Klas II furkasyon defektleri cerrahi olarak hazırlanmış ve ekspozite kök yüzeylerinden, periodontal ligament ve sement tamamen uzaklaştırılacak şekilde kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmıştır. Bir yarım çeneye rezorbe olabilen membranlar, karşıt çeneye ise e-PTFE membranlar yerleştirilmiş ve operasyondan 1 ay sonra 3, 3 ay sonra 3, 6 ay sonra da 3 adet köpek kurbanı verilmiştir. 1 aylık iyileşme periyodunda, deney ve kontrol grubunda enflamasyonun derecesi, iyileşmenin oran ve kalitesi açısından farklılıklar görülürken deney grubunda hidrolize olabilen polimerlere karşı yabancı cisim dev hücreleri ile karakterize doku reaksiyonu izlenmiştir. İki grup arasında yeni ataşman ve sement rejenerasyonu açısından histometrik olarak önemli bir farklılık bulunamamış, rezorbe olabilen membranların absorpsiyonunun hidrolizle gerçekleştiği ve bu olayın 4 haftada başladığı, 6. ayda ise küçük fragmanlar halinde membran kalıntılarının gözlemlendiği ve rezorpsiyon işleminin rejenerasyonu etkilemediği bildirilmiştir.

Laktid ve glikolid polimerlerini içeren bir rejenerasyon materyalini^{*}, e-PTFE membranla karşılaştıran bir başka çalışmada, köpeklerde, akut ve kronik defekt modeli birarada kullanılmıştır. Mandibular 3. premolar dişde Klas III furka defekti oluşturulurken spontan rejenerasyonu engellemek amacı ile furkasyon bölgesine bir ölçü maddesi yerleştirilmiştir. 21 günlük plak akümüülasyonundan sonra, deney dişlerine rezorbe olan membran, kontrol bölgesine ise e-PTFE uygulanmış, 5 ay sonra deney dişlerinde, kök yüzeyinin %86'sında yeni sement formasyonu bulgulanmış, kontrol dişlerinde ise bu oran %82 olarak ölçülmüş, ekspozite kök yüzeyinin kalan kısmında kök yüzeyine

^{*} Resolut, Gore & Associates, Inc.

paralel dizilmiş bağ doku liflerinin izlendiği bildirilmiştir. Sonuçta Klas III furka defekti gibi rejenerasyonun sınırlı olduğu defektlerin rezorbe olabilen membranlarla başarılı şekilde tedavi edilebildiği, bunun da, iyileşme sırasında membranı örten yumuşak doku flabının furkasyonun apikaline doğru çekilmesini önleyerek ve bölgedeki pıhtının enfekte olmadan kalmasıyla mümkün olduğu, bunun yanısıra, rejenerasyonda rezorbe olan membranların, rejenerasyonda teflon membranlar kadar etkin olduğu bildirilmiştir¹⁰³.

Son yıllarda rezorbe olan polilaktik asit ve sitrik asit esteri içeren yeni bir matriks bariyer geliştirilmiştir. Bu membranın, gingival bağ dokusunun membranın yapısı içinde tutunmasını sağlayacak çok katlı matrikse sahip olduğu ve bu şekilde gingival epitelin apikale göçünü engelleyeceği savunulmaktadır⁶⁸.

İnsanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, 19 adet Klas II furkasyon ve 47 adet kemikiçi defekti rezorbe olabilen matriks bariyerle* tedavi edilmiş, 1 yıl sonra yapılan klinik ölçümlerde, furkasyon defektlerinde cep derinliğinin 6.6 ± 1.7 mm.'den 2.9 ± 1.3 mm.'ye düştüğü, vertikal yönde klinik ataşman kazancının 3.4 ± 1.5 mm., horizontal yöndeki kazancın ise 3.3 ± 1.4 mm. olduğu bulgulanmıştır. Kemikiçi defektlerde ise cep derinliğinin 8.4 ± 2.1 mm.'den 3.0 ± 1.4 mm.'ye düştüğü, klinik ataşman kazancının 4.9 ± 2.2 mm. olarak gözlemlendiği bildirilmiştir⁹⁵.

Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada matriks bariyerin fonksiyonel stabilitesinin minimum 6 hafta devam ettiği, materyalin 6-12 ayda tamamen rezorbe olduğu ve rezorpsiyonun son safhasında materyalle yer

* Guidor, Gore & Associates, Inc.

değiştiren doku içinde makrofaj ve multinükleer hücreler bulunduğu, degradasyon ürünlerinin ise, su ve karbon dioksitde metabolize olarak vücuttan atıldığı izlenmiştir. Matriks bariyerin çok katlı dizaynının, materyalin içinde bir boşluk yaratan iki tabakayı içerdiği, dış tabakada, yumuşak doku flabinden gelen bağ dokusunun penetrasyonuna izin verecek perforasyonlar olduğu, iç tabakanın ise, matriks bariyer ile kök yüzeyi arasında yeterli boşluk oluşturacak yapıda olduğu ve hücre penetrasyonunu tamamen durdurmayan fakat geciktiren küçük dairesel perforasyonlar içerdiği bildirilmiştir⁶⁹.

Bu materyalin Klas II furkasyon defektine sahip dişlerdeki etkinliğinin, kontrollü deney modeli ile değerlendirildiği bir çalışmada, 12 aylık periyod sonucunda klinik ataşman düzeyi, cep derinliği, dişeti çekilme miktarı değerlendirilmiş ve horizontal klinik ataşman kazancı deney bölgelerinde 2.2 ± 2.0 mm. ve kontrol bölgelerinde (e-PTFE) 1.4 ± 2.2 mm. olarak bulunmuş, vertikal yöndeki klinik ataşman kazancı ise 0.8 ± 1.4 'e karşılık 0.4 ± 1.5 mm. olarak değerlendirilmiştir. Dişeti çekilme miktarı ise deney bölgelerinde 0.3 ± 0.9 mm., kontrol bölgelerinde 0.9 ± 1.0 mm. olarak bulgulanmıştır⁷⁸.

İki farklı rezorbe olabilen membranın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 4 yetişkin maymunun 24 adet dişinde hazırlanan akut-kronik defektlerin rastgele seçilen birine matriks bariyer (Guidor), diğerine polyglactin 910 bariyer yerleştirilmiştir. 11 kontrol bölgesinde membranlardan 1'i eksfoliye olmuş, 10 tanesi ise ağız ortamına ekspoz olmuş. Deney grubunda, 3 adet membranın ağız ortamına açıldığı görülürken, yeni ataşman Guidor grubunda 2.2 ± 0.8 , polyglactin 910 grubunda ise 0.8 ± 0.6 mm. olarak ölçülmüştür¹¹¹.

Kollagen, insan vücudunun en önemli yapısal protein komponentidir, aynı zamanda kemik ve diş arasındaki organik bağlantı için gerekli olan, periodonsiyumun temel yapıtaşıdır⁴¹. Kollagen gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin fibroblastlar ile biraraya gelmesi, periodontal ligamentin oryante olmuş lif sisteminin oluşumu için gereken en önemli olaylardan biridir⁵. Kollagenin yüksek gerilme kuvveti, düşük elastisitesi, lif oryantasyonu, kontrollü çapraz bağlantı, düşük antijenite ve yara iyileşmesi ile kan pıhtılaşması üzerindeki olumlu etkileri, bir biomateryal olarak kullanımında önem taşımaktadır⁵⁰. Bu nedenle son yıllarda, yaprak, sünger, tüp, toz ve jel gibi değişik formlarda üretilen kollagen, periodontal rejenerasyon amacıyla bir bariyer membran olarak da kullanılmaktadır.

Mikrokristalin kollagen hemostat (Avitene), tıpta dikiş atılması zor olan alanlarda cerrahi kanamayı kontrol amacıyla, özellikle periton kavitesinde, nemli yüzeylere yapışabilmesi, kanamayı hızla kontrol etmesi, gecikmiş kanamaları önlemesi ve minimal doku reaksiyonu ile absorbe olabilmesi gibi avantajları nedeni ile kullanılmaktadır³⁹.

Park¹³⁸ jinekolojik cerrahi uygulanan bir hastasında, postoperatif 13. günde Avitene kullanımına bağlı multinükleer dev hücreler ve kalsiyum benzeri depozitler içeren proliferatif granülomatöz bir cevap izlediğini bildirmiştir.

Periodontal mukoperiosteal cerrahiye takiben epitelin apikal migrasyonunu önleyecek bir bariyer olarak Avitene'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafesi 5 mm. ve daha fazla ve radyografik olarak interproksimal kemik kaybı

% 30'dan fazla olan dişler seçilmiştir. Avitene yerleştirilen dişlerde yeni ataşman miktarı, histometrik olarak 0.253 mm., Avitene konmadan flabin kapatıldığı dişlerde 0.151 mm. olarak ölçülmüştür. Bütün örneklerde iyileşmenin uzun birleşim epiteliyle olduğu ve Avitene ile tedavi edilen bölgelerde iyileşmenin, klinik olarak 1-2 ay geciktiği bildirilmiştir¹⁷⁴.

Pitaru¹⁴², rat tip I kollajenden hazırladığı 0.5 ve 0.7 mm. kalınlığındaki kollagen membranı, köpeklerde deneysel olarak hazırlanmış U-şeklindeki kemik defektlerine, membranın kural kenarı, flabin kural kenarının 2 mm. üzerinde kalacak şekilde konumlandırmıştır. Klinik olarak iyileşme sorunsuz gerçekleşmiş, cerrahiden 5 gün sonra kollagen membranın supragingival kısmı izlenememiştir. Cerrahiden 1 ay sonra hayvanlar sakrifiye edilerek, histolojik ve histometrik ölçümler yapılmıştır. Flabin repozisyone edildiği kontrol grubunda iyileşme uzun birleşim epiteliyle gerçekleşmiş, deney bölgesinde ise iyileşme defektin apikal yarısında, periodontal ataşmanın rejenerasyonu ile gerçekleşmiştir. Yeni sementin sementoblast tabakasıyla sınırlı olduğu, yeni alveolar kemik ile yeni sement arasında uzanan periodontal ligamentin, fibroblast, kollagen lifler ve fazla sayıda kan damarları içerdiği, yeni kemik dokusunun ise daha trabeküler yapıda ve kemik iliği boşluklarının geniş olduğu bildirilmiştir. Uzun birleşim epiteli defektin kural kısmında yer almıştır ve ekspoze kök yüzeyine tutunan 5-6 sıra epitel hücre tabakasından oluşmuştur. Birleşim epitelinin apikal ucu ile yeni sementin kural seviyesi arasında bağ doku adezyonu gözlenmiştir. Bu alanda yeni sement formasyonunun olmadığı bildirilmiştir. Yeni oluşan alveolar kemiğin komşuluğundaki dişeti bağ dokusu içinde mononükleer kronik iltihabi hücreler tanımlanmıştır. Histometrik olarak

birleşim epitelinin uzunluğunun kontrol bölgelerinde, deney bölgelerinin iki katı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada kullanılan kollagen membran, uzun birleşim epiteli formasyonunu kısmi olarak engelleyebilmiş ve membranın başarısızlığının, kural kısmının hızla rezorbe olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bovine tip I kollagenin fiziksel ve biyolojik özelliklerinin ve Y.D.R. tekniğinde kullanım potansiyelinin değerlendirildiği bir çalışmada, ratlara subdermal olarak kollagen sünger implante edilmiştir. Histolojik inceleme 2, 7, 21, 35, 49. günlerde yapılmış ve implantasyondan 48 saat sonra kollagende enkapsülasyon ve periferde lökosit infiltrasyonu; 7. günde fibroblast ve kapiller proliferasyonu; 21. günde kollagenin kalınlığında azalma; 35. günde kollagen kalıntılarının neden olduğu bulanık görüntü; 49. günde greft materyalinin tamamen fibröz doku ile yer değiştirdiği gözlenmiştir. İn vitro çalışmalarda toksisite bulgularına rastlanılmamıştır, bunun da materyalin biyokompatibilite özelliğini ortaya koyduğu düşünülmüştür⁸⁰.

Ticari olarak, saflaştırılmış bovine kollagenin moleküler solüsyonundan hazırlanmış olan bir membran* deneysel bir köpek çalışmasında kullanılmıştır. Defekt, alt çene lateral kesici ve premolarların proksimal yüzünde, bukkal ve interproksimal alveolar kemik, mine-sement birleşiminden itibaren 5 mm. kaldırılarak hazırlanmıştır. Dokuların reataşmanını önlemek amacı ile, dişlerin etrafına subgingival olarak steril 0.001 inçlik tel ve alüminyum folyo yerleştirilmiş, 6-8 hafta sonra tel ve folyo çıkartılarak 4 hafta sonra ikinci bir

* Collagen Corporation, Palo Alto, CA

cerrahi girişimle mukoperiosteal flapler kaldırılmış, kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmış ve kollagen membranlar 15 dakika steril salin solüsyonunda bekletildikten sonra defekti örtecek şekilde yerleştirilmiştir. Köpekler 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edilmiştir. 2. hafta örneklerinde kollagen membranın semental yüzlere sıkı şekilde adapte olarak dişeti bağ dokusunun temasını engellediği, 8.haftada membranın tamamiyle rezorbe olduğu, sadece yeni oluşan sulkusta küçük miktarlarda kaldığı ancak epitelde apikale migrasyon görülmediği, 12. haftada ise bağ doku ataşmanının matur hale geldiği, kısa birleşim epitelinin apikalinde organize dişeti transeptal lif sisteminin kurulduğu izlenmiştir. Sonuçta, 12. haftada spontan rejenerasyon 0.28 ± 0.004 mm. olarak saptanmış, yalnızca kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan kontrollerde yeni ataşman 0.49 ± 0.11 mm., kollagen kullanılan defektlerde ise 1.89 ± 0.12 mm. olarak ölçülmüştür¹⁷.

Saflaştırılmış bovine dermisinin pepsinle çözünebilir hale getirilmesiyle elde edilen atelokollagenin, % 0.5, % 1.0, % 1.3 solüsyonları, nötralize ve liyofilize edilerek membran haline getirilmiş, çapraz bağlantısı ise hexamethylenediisocyanate (HMDIC) ile yapılmıştır⁹³.

Bu membranın, ratların maksiller 1.molarının palatinaline yerleştirildiği kontrollü bir çalışmada, operasyondan 2 hafta sonra epitelin apikal migrasyon oranının atelokollagen kaplı yüzeylerde %30, tedavi edilmemiş bölgelerde ise %60 olduğu görülmüştür. Bu deney modelinde postoperatif 3. haftada epitelin apikal migrasyon mesafesinde artış izlenmemiştir. İlk 4 haftada atelokollagen konsantrasyonuna bağlı olarak apikal migrasyon oranının önemli

miktarda değişmediği, kollagen çapraz bağlantının ise tip, yapı ve şartlarına ve kimyasal işlemin tipine bağlı olarak doku restorasyonunda farklı etkiler gösterebildiği sonucuna varılmıştır⁹³.

Aynı araştırmacı grubunun diğer bir deneysel çalışmasında ise, atelokollagen ve bovine tendon kollageni, farklı çapraz bağlantı yöntemleriyle işlendikten sonra ratların palatal bölgelerindeki dişeti dokusuna implante edilmiştir. Çapraz bağlantı HMDIC ve ultraviyole ışını (UV) ile yapılmış, bir yara yüzeyi koruyucu ajanı olan liyofilize porcine (domuz) dermisi (LPD) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Atelokollagen grup, kollagen uygulanmamış negatif kontrol grubuna benzer histolojik reaksiyon göstermiş, bunun da, atelokollagenin yüksek biokompatibilite ve düşük immünojenitesi sonucu olduğu bildirilmiştir. Çevredeki bağ dokusuyla yerdeğişim, HMDIC ile çapraz bağlantı yapılmış atelokollagen grubunda ve ultraviyole (UV) ile işlem görmüş olan ve çapraz bağlantı yapılmamış tendon kollagen grubunda tatmin edici bulunmuş, LPD membran grubunda ise 7. günde belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu ve gecikmiş kollagen lif yapımı izlenmiştir. Ayrıca çapraz bağlantı derecesi arttıkça in vivo rezorpsiyon hızının düştüğü, UV ışın tekniği ile çapraz bağlantının yalnızca kollagenin yüzeyel tabakalarında yapıldığı ve işlem görmemiş örneklerle karşılaştırıldığında, iyileşme reaksiyonunda bir farklılık izlenmediği gözlenmiştir. Çapraz bağlantının çok yoğun olarak uygulanması sonucunda, bağ dokusu ile yer değiştirmesinin zaman aldığı ve kollagen lif yapımının geciktiği, ek olarak membranın fleksibilitesinin azaldığı, buna bağlı olarak, epitelin apikal yönde göçüne neden olacak şekilde, iyileşmenin kök yüzeyine kötü adaptasyon ve kötü stabilite ile sonuçlandığı bildirilmiştir¹²³.

Ratlarda, periodontal flap cerrahisini takiben gingival epitelin apikal migrasyonunu engellemek amacıyla, atelokollagen membranının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, rejenere olan gingival epitelin hücre aktivitesi ^3H -thymidine otoradyografi ile araştırılmıştır. Kollagen membranın, rejenere olan cep epitelinin bazal hücrelerindeki mitotik aktivitede azalmaya neden olduğu, 14. gündeki histolojik değerlendirmelerde, rejenere olan epitelin deney bölgesinde mine-sement sınırına yakın olarak tutunduğu görülmüştür. Membranın tamamen rezorbe olmasına rağmen, yeni bağ doku ataşmanı ve yeni sementin mine-sement sınırının apikalinde oluştuğu, membran uygulanmayan kontrollerde ise, 14. günde epitelin, tedavi edilmiş kök yüzeyi boyunca apikale migre olduğu izlenmiştir¹³⁰.

Yüksek derecede çapraz bağlantı yapılmış, rezorbe olan tip I kollagen membran*, 5mm.'den fazla cep derinliği ve radyografik olarak %40'tan fazla kemik kaybı olan, kontralateral periodontal lezyona sahip 10 bireye uygulanmış ve klinik parametreler olarak plak ve gingival indeks, kanama indeksi ve cep derinlikleri değerlendirilmiştir. Tüm bölgelerde 1 yıl sonra reentry yapılmıştır. Plak akümüasyonu ve gingivitis oranı, çalışma süresince oldukça düşük gözlenmiş, deney bölgelerinde 0.56 mm. ataşman kazancı bulgulanırken, bariyer uygulanmayan kontrollerde 0.71 mm. ataşman kaybı saptanmış, kemik dolumu ise deney grubunda 1.16 mm. iken, kontrollerde 0.00 mm. olarak bulunmuş ve Perio-Barrier'in ideal bir membran olmamasına rağmen, bariyer olarak uygulandığında açık flap küretajı işlemiyle elde edilen klinik sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir^{40,170}.

* Perio-Barrier, Colla-Tec Corp., Princeton, NJ

Blumenthal¹⁸, kombine bir tedavi modelinde, 6-7 mm. derinliğinde kemikiçi defekte sahip bireylere, otolize edilerek antijeni uzaklaştırılmış allojenik kemik ve mikrofibriler kollajenden* oluşan greft ve rezorbe olabilen, ticari olarak bovine kollageninin moleküler solüsyonundan hazırlanmış ve kalınlığı 0.25-0.50 mm. olan kollagen membran uygulamıştır. Çalışmada, kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan kontrollerle, kemik grefti, kemik grefti ve kollagen greftin kombine olarak kullanıldığı ve yalnızca kollagen membran ile örtülen defektlere ait değerlendirmeler 1 yıl sonunda karşılaştırılmıştır. Çalışma süresince istenmeyen reaksiyon, enfeksiyon, gecikmiş iyileşme görülmediği bildirilmiş, reentryde ise implant materyallerinin kemik duvarları ile iyi bir şekilde bütünleştiği ve membran-allojenik kemik-kollagen implant kombinasyonunun, diğer tedavi modelleri ile karşılaştırıldığında, sert doku rejenerasyonunda önemli bir gelişmeye neden olduğu gösterilmiştir. Kollagen jelin fibriller yapısının, yara iyileşmesinin erken dönemlerinde doku ve damarsal gelişim için bir ağ görevi gördüğü, ek olarak eksojen kollagenin periodontal ligament fibroblastları için kemotaktik olduğu düşünülmüş, greft yerleştirmeden önce kök yüzeyine kollagen uygulamasının, periodontal ligamentten gelecek mezenşimal hücrelerin kural yöründe hareketi için yeni bir ligament boşluğu sağlayacağı ve kemikten gelecek granülasyon dokusunun kök yüzeyiyle direkt temasını önleyeceği, böylelikle ankiloz ve kök rezorpsiyonunun engelleneceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, kemik greftinin tek başına veya kollagen jel ile kombine uygulanması arasında önemli bir klinik fark gözlenmemiştir.

* Zyderm, Collagen Corp., Palo Alto, CA.

Blumenthal¹⁶, bir başka çalışmasında ise kollagen matriksin, greft partikülleri arasında fiziksel bir boşluk oluşturduğu ve allojenik kemik ile kolaylıkla kombine olduğunu bildirmiştir.

Kollagen bariyerin kural kısmının erken dönemde rezorbe olmasının, membranın, epitelin apikal yönde migrasyonunu önleme kapasitesini azalttığını bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır^{142,143,144}. Bu problemi çözmek için kollagen bariyerin rezorpsiyonunu geciktirmek veya bağ doku hücrelerinin, ağız ortamına açılmış kök yüzeylerine kolonizasyonunu arttıracak ve bu hücreler için kemotaktik olan fibronektin ve heparan sülfat uygulamaları gibi avantaj sağlayacak iki yaklaşım öne sürülmüştür¹⁴⁴.

Yapılan bir çalışmada rat tip I kollajenden hazırlanan membranlar, 8 adet köpeğin 12 adet maksiller kanin dişinin vestibülünde oluşturulan deneysel kemik defektlerine uygulanmış, deney bölgelerinin yarısına heparan sülfat ve fibronektin ile işlem görmüş olan membranlar yerleştirilirken, diğer yarısına bu işlem uygulanmamış olan membranlar konulmuştur. Defektlere yerleştirilen tüm membranların üstüne ikinci bir kollagen membran kapatılmış, kontrol grubu olarak kullanılan defektlere ise tek bir tabaka halinde heparan sülfat ve fibronektin ile işlem görmemiş olan kollagen membran yerleştirilmiştir. Postoperatif 20. günde yapılan histometrik değerlendirme sonucu, heparan sülfat ve fibronektinle muamele edilmiş membranların kullanıldığı deney grubunda birleşim epitelinin diğer iki gruba kıyasla 6 kez daha kısa olduğu saptanmıştır¹⁴⁴.

İnsanlarda, Klas II furka defektlerinin tedavisinde rezorbe olan bir kollagen membranın* değerlendirildiği bir çalışmada, en az bir adet Klas II furkasyon defekti olan 38 hasta yer almıştır. 28 defekte bovine dermisinden hazırlanan kollagen membran uygulanırken, kontrol grubunu oluşturan 10 defekt, flap cerrahisi ile tedavi edilmiş ve 3 ay sonunda yapılan reentryde, horizontal furkasyon ölçümü deney grubunda 2.29 ± 1.03 mm. olarak bulunurken, kollagen membran uygulanmayan kontrollerde bu ölçümün 0.70 ± 1.16 mm. olduğu ve bu farkın biyometrik olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Hastaların hiçbirinde materyale bağlı yan etkiler ve iyileşme komplikasyonları izlenmemiş, 3.ayda çok az vakada izlenen membran kalıntıları dışında, genellikle membran, reentry sırasında gözlenmemiştir. Membranın, 10-12 hafta süresince rezorbe olmadan doku içinde kaldığı bildirilmiş ve çalışma sonucunda, rezorbe olan kollagen membranın, yıkılan periodontal dokuların rejenerasyonunu arttırmada, büyük değeri olduğunu öne sürülmüştür¹⁸⁰.

Periogen'i, mandibular Klas II bukkal furkasyon defektlerinin tedavisinde, 12 aylık iyileşme dönemi sonunda e-PTFE membranlar ile karşılaştıran bir başka araştırmada, vertikal ve horizontal defekt tamiri, 12 hastada yumuşak ve sert doku ölçümleri ile, inflamasyon ise gingival indeks ve dişeti cep sıvısı ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Dişeti cebi sıvısının kantitatif olarak değerlendirilmesiyle, kollagen membranın e-PTFE'ye göre daha az inflamatuvar cevap oluşturduğu öne sürülmüş, bir hastada hem kollagen hem de e-PTFE membran, 4. haftada scanning elektron mikroskopi (SEM) tekniği ile incelenmek üzere çıkartılmıştır. e-PTFE 'nin dişe bakan yüzünde yoğun

* Periogen, Collagen Corp., Palo Alto, CA.

mikroorganizma topluluğunun varlığı gözlenmiş, buna karşın kollagen membranda birçok yuvarlak hücre bulunmasına rağmen, bakteri plağına rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki klinik gözlemlere göre, kollagen membranın ıslatıldığı zaman kök yüzeyine çok iyi adapte olduğu bildirilmiş, bu da, kollagenin, fibrin pıhtısı boyunca kök yüzeyinin kuronalini örten trombojenik bir yüzey sağlamasına bağlanmıştır. Başlangıçtaki fibrin bağlantısı ve fibroblast infiltrasyonunun, membranın, flabin bağ dokusu ile birleşmesini sağladığı düşünüldükten dikiş kullanılmamıştır. Bu çalışmada kullanılan kollagen ve e-PTFE membranın klinik olarak dokularla uyumlu olduğu ve her iki materyalin de Klas II mandibular furkasyon defektinde klinik olarak iyileşmeye neden olduğu sonucuna varılmış, kollagen membranın, ölçülebilen ataşman seviyesi ve horizontal yeni ataşman kazancı açısından e-PTFE'ye göre daha fazla kazanç sağladığı bildirilmiştir¹⁹.

Black¹⁴, kollagen ve e-PTFE membranı karşılaştırdığı bir çalışmada, Klas II furkasyon defektlerinde, kollagen ile tedavi edilen bölgelerde vertikal cep derinliğindeki azalmayı 1.40 ± 1.68 mm., e-PTFE grubunda ise 1.07 ± 0.81 mm. olarak saptamış, horizontal derinlikteki azalmayı kollagen grubunda 1.49 ± 1.97 mm., e-PTFE' de 0.79 ± 2.16 mm. olarak bulgulamış ancak, bu farklılıkların biyometrik olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir.

Chung'un⁴⁰ araştırmasında kullandığı prototip kollagen membranın çapraz bağlantısı artırılarak Perio-Barrier IV* adıyla 4. jenerasyon

* Colla-Tec Corp., Princeton, NJ.

membran olarak kullanıma sunulmuştur. Üretici firma bilgilerine göre, bu membranın 5-8 haftada rezorbe olduğu, pore boyutunun 0.004 μm . ve kalınlığının 0.36 mm. olduğu ve 75 gr dikiş çekme kuvvetiyle dikilebildiği bildirilmiştir^{1,161}.

Bir çalışmada kullanılan bu membran, köpekte endosseöz dental implantlara komşu fasiyal U şeklindeki defektlere uygulanmış, 4 ve 8 hafta sonra yapılan klinik ve histolojik değerlendirme ile membran uygulanmayan implant çevresindeki defektlere göre, deney grubunda daha fazla kemik dolumu saptanmıştır. Bu membranın, periodontal ve implant uygulamalarında yeterli bir oklüziv bariyer olarak fonksiyon gördüğü öne sürülmüştür¹⁶¹.

Wang'ın¹⁸³, 1994 yılında yaptığı bir çalışmada kullandığı absorbe olabilen kollagen membran*, 12 hastada Klas II furkasyon defektlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Bir yıllık reentry sonuçlarına göre defekt dolumu, vertikal kemik dolumu açısından standart flap küretajı yapılmış kontrollerle kıyaslandığında, deney grubunda biyometrik olarak anlamlı fark bulunmuş, cep derinliğinde azalma ve ataşman kazancı kollagen bariyerle tedavi edilen defektlerde 2.84 mm. ve 1.67 mm. olarak ölçülmüştür. Kontrollerde cep derinliğinde azalma 1.92 mm., ataşman kazancı 0.67 mm. olarak bildirilmiş, horizontal kemik dolumundaki artış, membran grubunda en belirgin olan parametre olarak ortaya konmuştur. Bu bulgulara göre, absorbe olan kollagen membranın klas II furka defektlerin tedavisinde kullanımının klinik yararlılık sağladığı öne sürülmüştür¹⁸³.

* BioMend, Calcitek Inc.

Yukna¹⁹³ , insanlarda 19 bilateral proksimal kemik defektinin ve 59 bilateral klas II furka defektinin tedavisinde BioMend, Gore-tex periodontal materyal ve kontrol olarak flap küretajını karşılaştırmıştır. Proksimal defektlerde BioMend grubunda, cep derinliğinde azalma ve % defekt dolumu açısından, debridman grubuna göre anlamlı miktarda artış izlenirken, BioMend ve Gore-tex membran arasında biyometrik olarak anlamlı fark görülmemiştir. Furkasyonlar değerlendirdiğinde, defekt dolumu, % defekt dolumu ve horizontal furkasyon dolumu açısından BioMend, flap tedavisi yapılmış gruba göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Her iki tip membran arasında farklılık bulunamamıştır.

Mattson¹¹⁹ , 18 hastada, 21 kemikiçi defektlere kollagen membran uygulamış ve membranları dikiş atılmadan yerleştirmiştir. 9 hastanın 13 kemikiçi defektine membran uygularken, kontrol grubu oluşturmamış, benzer bilateral kemikiçi defekte sahip olan 9 hastada ise, bir defekte membran konulurken, diğeri flap operasyonu ile tedavi edilmiştir. Cerrahi öncesi dermal testler yapılmış ve 7 ile 10, 18 ile 21. günlerde venöz kan alınarak ELISA ile inceleme yapılmıştır. İlk hasta grubunda klinik ataşman seviyesindeki kazanç, 6. ayda 2.50 ± 1.47 mm. olarak bulunmuş, kontrollü çalışmada, membranın antijenik cevaba neden olmadığı ve dokular tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir. 6. ve 12. aylardaki reentryde deney grubunda kemik defektlerinin, sert kemik benzeri bir madde ile dolu olduğu izlenmiş, deney örneklerinde klinik ataşman kazancı 2.37 ± 2.10 mm., kontrollerde ise 0.42 ± 2.05 mm. olarak ölçülmüştür.

Bir başka çalışmada, insan kaynaklı tip I kollagen, 14 hastada 6 mm. ve daha fazla cep derinliği olan bilateral periodontal kemikiçi defektlere

uygulanmış, kontrol defektlere sadece kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmıştır. 26. haftada deney bölgelerinde kontrollere kıyasla, ölçülebilen ataşman seviyesinde önemli bir artış gözlenmiştir².

Köpeklerde pencere tipi defektlerin tedavisinde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinde kollagen jel ile membranın birlikte kullanılmasının değerlendirildiği bir deneysel çalışmada, 4 köpeğin maksiller kanin dişinin bukkalinde 5 mm. çapında çevresel defektler cerrahi olarak oluşturulmuş ve kollagen membranlar, rat tip I kollageninden hazırlanmıştır. Her köpekte bir defekt, kollagen jel ile doldurulmuş ve üzeri kollagen membran ile kapatılmış, diğer defekt ise kontrol olarak boş bırakılmış ve üzeri sadece kollagen membran ile örtülmüştür. Postoperatif 6. haftada sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen histolojik bulgulara göre, kontrol defektlerinde daha fazla miktarda rejenerasyon saptanmış, yeni sementin, ağız ortamına açılmış kök yüzeyinin %98.4'ünü kapladığı ve yeni kemiğin de %63.2 oranında görüldüğü bildirilmiş, deney defektlerinde ise yeni sement %83.5, yeni kemik %21.9 oranında saptanmıştır¹⁷³.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Enstitüsü Deneysel Cerrahi Laboratuvarında, genel sağlıkları açısından araştırmaya uygun olan, yapılan ağız içi muayaneleri sonucunda periodontal yönden sağlıklı bulunan, eksik dişleri olmayan, yaşları 1,5-3 arasında değişen ve ortalama ağırlıkları 17 kg. olan, her iki cinsten yerli melez ırk 9 adet deney köpeği üzerinde, gerekli karantina dönemi sona erdikten sonra gerçekleştirildi.

Cerrahi girişim öncesi hazırlıkları tamamlanıp, gerekli kontrolleri yapılan köpeklerde, kilogram başına 10 mg. Ketalar^{*} ve 0.1 cc. Rompun^{**} un intramuskuler uygulaması ile anestezi sağlandı. Operasyon yapılacak dişler bölgesinde, kanama kontrolü amacıyla, mandibular bukkal ve lingual dişetine lokal infiltrasyon anestezi^{***} yapıldı. Mandibulada, her yarım çenede 1., 2., 3., 4. premolar ve 1. molar dişlerden deneysel olarak iki duvarlı kemikiçi defekt oluşturulabilecek genişlikte interproksimal aralığa sahip olanlar arasından seçilen üç tanesinde çalışıldı (Tablo 1). Deney ve kontrol dişlerinin kuronlarının bukkalinde, mine-sement hududunun 2mm. koronalinde ve defekt oluşturulacak bölgeye yakın olması amacı ile mezial veya distalde olacak şekilde serum fizyolojik soğutması altında elmas rond frez kullanılarak ve mine-dentin birleşimine ulaşınca kadar girilerek yuvarlak şekilde bir koronal çentik açıldı⁹⁴ (Resim 1).

* Ketalar, Ketamin Hidroklorür 50mg/ml, Eczacıbaşı.

** Rompun, %2, Bayer.

*** Ultracain, D-S Forte, Hoechst.

Köpek numarası	7. gün	15. gün	21. gün	30. gün	60. gün	90. gün
1. Köpek		sol 3pm (K) sağ 4pm (D)			sol 1pm(K) sağ 3pm(K) sol 2pm(D) sağ 2pm(D)	
2. Köpek	sağ 2pm (K) sol 4pm (D)				sol 2pm(K) sağ 3pm(K) sol 3pm(D) sağ 4pm(D)	
3. Köpek			sağ 2pm(K) sol 2pm (D)			sol 3pm(K) sağ 4pm(K) sol 4pm(D) sağ 3pm(D)
4. Köpek			sol 2pm (K) sağ 2pm(D)			sol 4pm(K) sağ 4pm(K) sol 3pm(D) sağ 3pm(D)
5. Köpek			sol 1pm (K) sağ 2pm (D)			sol 4pm(K) sağ 3pm(K) sol 3pm(D) sağ 4pm(D)
6. Köpek		sağ 1m (K) sol 2pm (D)			sol 4pm(K) sağ 3pm(K) sol 3pm(D) sağ 4pm(D)	
7. Köpek				sol 2pm(K) sol 4pm(D)		
8. Köpek	sol 1m (K) sağ 2pm (D)			sol 4pm(K) sağ 4pm(K) sol 3pm(D) sağ 3pm(D)		
9. Köpek		sağ 4pm (K) sol 2pm (D)				sol 3pm(K) sağ 2pm(K) sol 4pm(D) sağ 3pm(D)

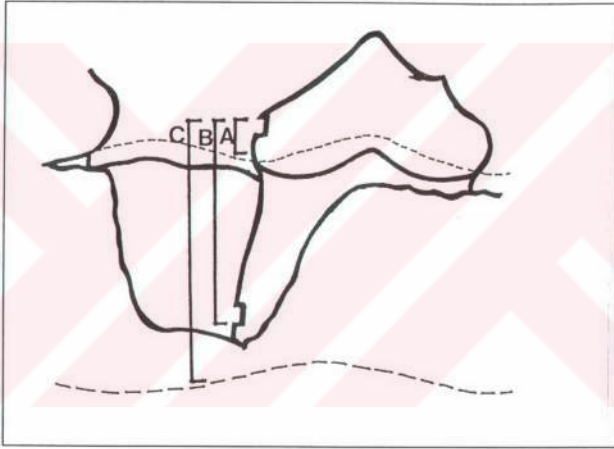
Tablo1: Araştırma sürelerine göre deney (D) ve kontrol (K) grubu olarak kullanılan mandibular dişler. pm:premolar, m:molar.



Resim 1. Kuronal çentiğin görünümü.

Bu çentik referans alınarak;

- a) Çentikten dişeti kenarına kadar olan mesafe
 - b) Çentikten mukogingival hatta kadar olan mesafe periodontal sond ile ölçüldü
- (Şekil 1).



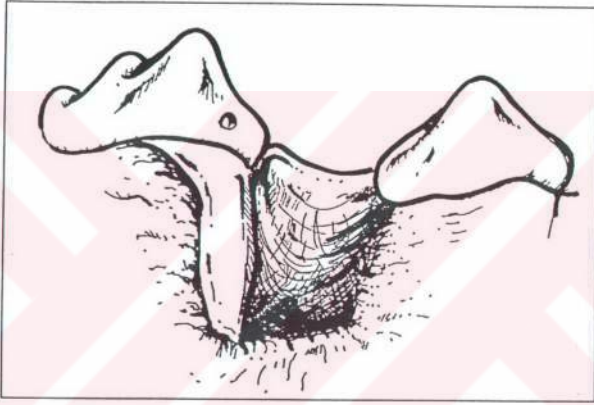
Şekil 1. A. Koronal çentik-dişeti kenarı arası mesafe.

B. Koronal çentik-alveol kret tepesi arası mesafe.

C. Koronal çentik-mukogingival hat arası mesafe.

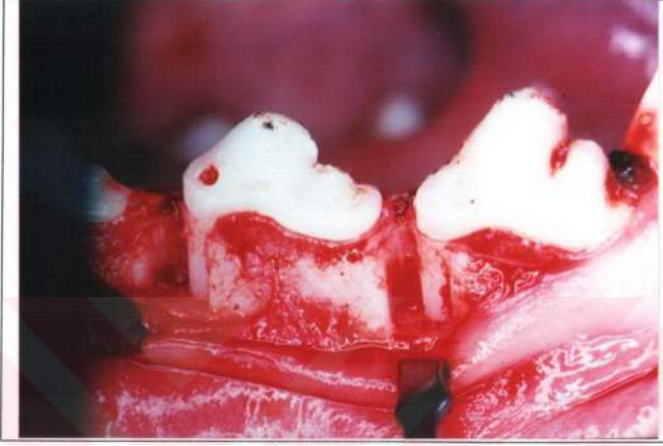
Bu şekilde yumuşak doku ölçümleri tamamlandıktan sonra, dişetine Bard-Parker 15 numaralı bisturi ile sulkular insizyon yapıldı ve periost elevatörü lingual ve bukkalden tam kalınlık flap kaldırıldı. İnterdental septum tepesinden itibaren alveolar kemik, ince çelik fissür frez ile soğutma altında mine-sement birleşiminin 5 mm. apikaline kadar, ortalama olarak 5 mm. derinlik temin edilecek şekilde kaldırıldı. Bu işlem sırasında defektin standardizasyonunu

sağlamak amacı ile, defektin derinliği koronal referans çentiği hizasından bir periodontal sond yardımıyla kontrol edildi. Cerrahi olarak oluşturulan kemik defekti, dişin koronal çentik açılan bukkal bölgesindeki kökün yüzeyine doğru 1 mm. genişletildi¹⁷. Bu şekilde iki duvarlı kemikiçi defekt oluşturuldu (Şekil 2).



Şekil 2. Defektin şematik görünümü.

Defekt tabanı hizasındaki kök yüzeyi üzerinde, alev uçlu çelik frez kullanılarak kök referans çentiği açıldı^{66,181,185}. Kök yüzeyi, daha önce kullanılmamış olan üniversal ve Gracey 7-8, 11-12, 13-14 numaralı küretler yardımıyla düzleştirildi. Kök yüzeyi preperasyonu sırasında tüm periodontal ligament dokusu kazındığı halde, sementi tamamen uzaklaştırmak için bir çaba gösterilmedi (Resim 2).



Resim 2. Defektin klinik görünümü.

Por boyutu $0.0038 \mu\text{m}$ ve kalınlığı 0.36 mm olan, bovine flexor tendonundan hazırlanmış tip I kollagen membran*, defektlere uygulanmadan önce serum fizyolojikte 15 dakika bekletildi^{1,161}. Defekt bölgesi serum fizyolojikle yıkandıktan sonra, her yarım çenede rastgele seçilen defektlerden birine absorbe olabilen kollagen membran yerleştirilip, diğeri kontrol olarak bırakıldı. $20 \times 30 \text{ mm}$ olarak hazırlanmış membranlar, defekt şekline uygun biçimde makasla şekillendirildi (Resim 3). Daha sonra membranlar, tüm defekti örtecek, aynı zamanda alveol kemiğini lateralde ve apikalde yaklaşık 2 mm geçecek şekilde pozisyonlandırıldı.

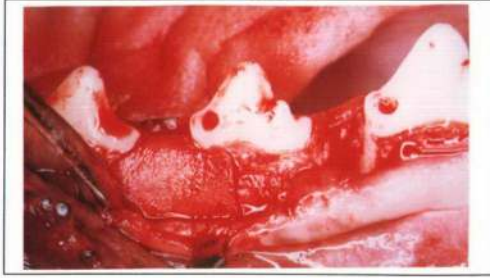
* Absorbe Olabilen Kolajen Membran, Colla-Tec, Plainsboro, NJ, U.S.A.



Resim 3. Absorbe olabilen kollagen membran.

Membran yerine yerleştirilirken dişin boynuna dikişler vasıtasıyla asılmadı^{19,180,183} (Resim 4). Diğer yarım çenede de aynı uygulama benzer şekilde gerçekleştirildi. Flap yerine yerleştirilerek, interdental kesikli dikiş tekniği ile 3-0 ipek iplik ile dikiş atıldı (Resim 5). Cerrahi sonrası enfeksiyonu kontrol etmek amacıyla deney hayvanlarına postoperatif 5 gün boyunca 24 saatte bir 800.000 ünite Devapen™ intramuskuler olarak yapıldı^{61,186}. Dikişlerin alınmasına kadar olan 10 gün boyunca, operasyon bölgesi %2'lik Chlorheksidin (CHx) ile irrije edildi. Dikişler alındıktan sonra haftada iki kez olmak üzere CHx irigasyonu ve bunun yanı sıra, dişlerin fırçalanması gerçekleştirildi⁶⁶. Postoperatif dönemde farklı bir beslenme programı uygulanmadı.

™ Prokain Penisilin G, Deva.

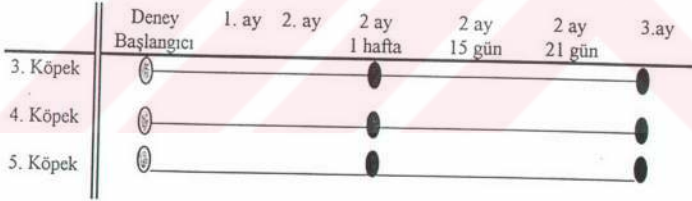
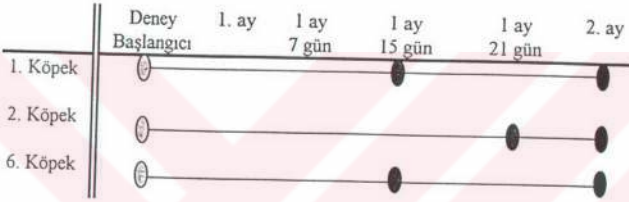
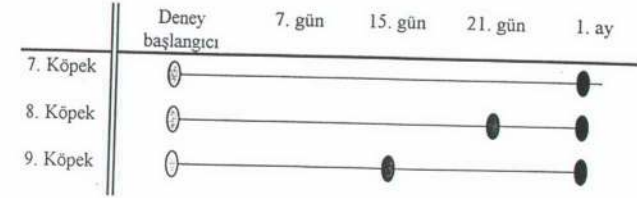


Resim 4. Membranın defekt bölgesine yerleştirilmiş görünümü.



Resim 5. Flabin interdental kesikli dikişlerle kapatılması.

30., 60. ve 90. gün örnekleri için, her bir çalışma dönemine ait 3'er köpek opere edildi. Erken dönemlerdeki (7., 15. ve 21. günler) iyileşmeyi izleyebilmek amacıyla, 30., 60. ve 90. gün örnekleri için opere edilmiş köpeklerin daha önceden kullanmadığımız mandibular premolar ve molar dişlerinden, deneyin ikinci safhasında yararlanıldı (Şekil 3).

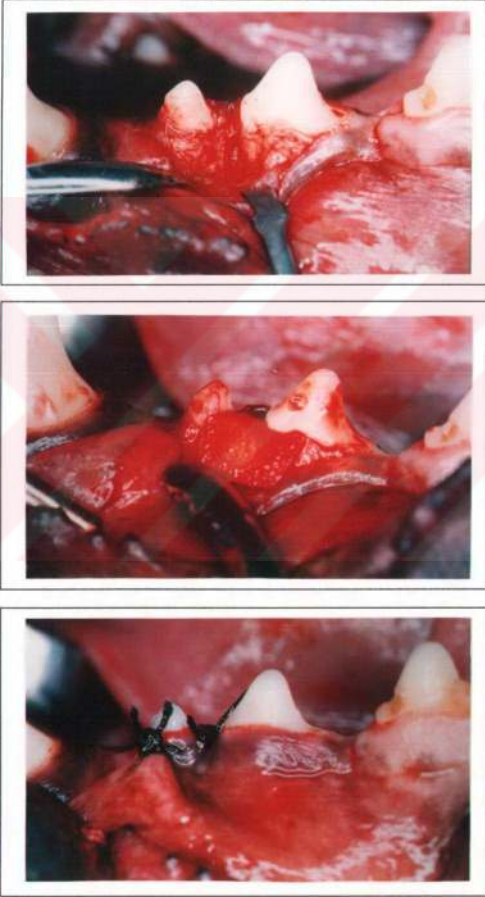


1. Operasyon ● 2. Operasyon ● Blok Biyopsi ●

Şekil 3. Operasyon takvimi.

Bu amaçla, blok biyopsiler alınmadan 7., 15., 21. günler öncesinde yukarıda belirtilen cerrahi prensipler dahilinde köpekler tekrar anesteziye edildi. Mandibulada sağ ve sol yarım çenelerinde, daha önceden defekt hazırlanmamış iki diş bölgesi seçilerek aynı yöntemle akut cerrahi defektler hazırlandı. Bir yarım çenedeki dişe absorbe olabilen kollagen membran

uygulanırken, karşıt yarım çenedeki diş cerrahi kontrol olarak bırakıldı (Tablo 1)
(Resim 6,7,8). Postoperatif bakım daha önce belirtildiği şekilde tamamlandı.

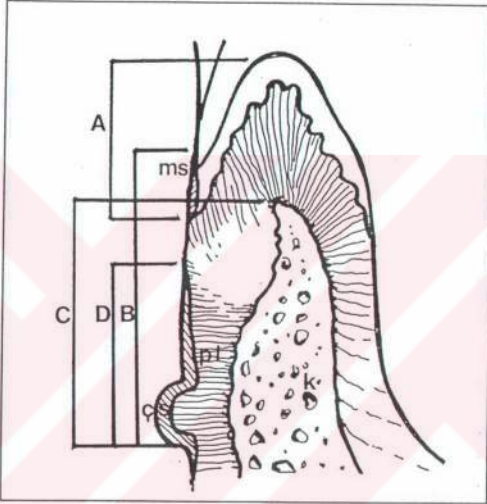


Resim 6, 7, 8. İkinci operasyonun safhaları.

30., 60., 90. günlerde, bahsedilen anestezi şartları altında, köpeklerin operasyon bölgelerinden diş ve çevre dokuları içeren blok biyopsiler alındı. Blok biyopside sadece ilgili diş bölgeleri çıkartıldığı için, köpekler sakrifiye edilmedi. Histolojik değerlendirme yapabilmek için, bloklar, %10'luk tamponlanmış formalinde 1 hafta bekletildikten sonra, 8-10 hafta süresince formik asitle dekalsifiye edildiler¹⁴². Histopatolojik inceleme, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında gerçekleştirildi. Dekalsifikasyonun tamamlandığı röntgende kontrol edilen örnekler 48 saat akar su altında bırakıldıktan sonra rutin doku takibi için, Shandon Citadel 2000 marka otomatik doku takip cihazına alındı. Dokular sırasıyla 1 kez 80⁰, 1 kez 90⁰, 3 kez 96⁰'lık alkollerden, 3 kez izopropilalkolden, 2 kez ksilolden ve 2 kez sıcak parafinden geçirildi. Mesio-distal kesit almaya uygun konumda parafin bloğa gömülen dokulardan 4 mikron kalınlığında seri kesitler elde edildi. Kesitler hematoksil-eozin ile boyandı. Değerlendirmeler Olympus BH 5 ışık mikroskobunda 40, 100, 200 büyütmelerde yapıldı. 7., 15., 21., 30., 60. ve 90. günlere ait toplam 50 örnekten 39 tanesi histolojik olarak değerlendirildi. 11 örnek incelenemediğinden değerlendirme dışı bırakıldı. Bunun yanı sıra, histometrik incelemeler 30., 60., 90. gün örneklerinde, ışık mikroskobunda, oküler grid kullanılarak x100 büyütmede yapıldı. Histopatolojik fotoğraflar ışık mikroskobu ataşmanı olan Olympus C-35 AD marka fotoğraf makinası ile alındı.

Histometrik olarak; kök referans çentiğinden mine-sement birleşimine kadar olan mesafe (defekt yüksekliği); dişetinin dış kenarından birleşim epitelinin apikal sonlanmasına kadar olan mesafe (birleşim epitelinin uzunluğu); çentik ve çentikten itibaren yeni sement ve semente gömülen

kollagen liflerin yer aldığı en koronal kısım arasındaki mesafe (yeni ataşman); Çentikten itibaren yeni kemiğin koronal yüksekliği (yeni kemik) ölçüldü^{29,151,185} (Şekil 4).



Şekil 4. A. Birleşim epitelinin uzunluğu.

B. Defekt yüksekliği.

C. Yeni kemik.

D. Yeni ataşman.

P.L. Periodontal Ligament, S. Yeni Sement, Ç. Çentik,

M.S. Mine-Sement Hududu, K. Kemik.

Histometrik ölçümler sonucu elde edilen rakamsal veriler, deney ve kontrol grupları arasında biyometrik farklılığın olup olmadığını ortaya koymak amacıyla student-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

KLİNİK BULGULAR :

Tüm çalışma dönemlerinde iyileşme, kontrol ve deney bölgelerinde oluşan dişeti çekilmesi ve postoperatif keratinize dişeti kaybı dışında genellikle sorunsuz gerçekleşti. Deney ve kontrol grubunu oluşturan dişlerde yapılan klinik ölçümler Tablo 2 ve 3'de yer almaktadır. Tablo 2 değerlendirildiğinde postoperatif 7. günde bir deney dişinde, 4 mm. dişeti çekilmesi olduğu görülmektedir. Bu dişte klinik olarak pürülan bir iltihabi reaksiyon izlendi. Tablo 3'de izlendiği gibi aynı periyoda ait olan bir kontrol dişte 5 mm. lik bir dişeti çekilmesi söz konusuydu ve keratinize dişeti miktarı postoperatif olarak 5mm.lik bir azalma göstermekteydi. Tablo 1 ve 2'de 1, 5, 8 numara ile gösterilen köpeklerde, postoperatif dönemin 10. gününde dikişlerin atılmış olduğu bulguları.

Tablo 2'ye göre deney dişlerinde, 3 bölgede dişeti kenarı operasyondan önceki konumunu korurken, 2 bölgede dişeti miktarında 1 mm.lik kazanç mevcuttu. 3 deney dişinde keratinize dişeti miktarında postoperatif olarak 2 mm.lik artış izlenirken, 3 bölgede keratinize dişeti miktarı değişmediği, diğer tüm deney bölgelerinde postoperatif olarak keratinize dişeti miktarının azaldığı saptandı.

Tablo 3'e göre kontrol dişlerinde operasyondan sonra 8 bölgedeki dişeti kenarı lokalizasyonu, operasyondan önceki durumla aynıydı. 2 kontrol dişinde dişeti miktarında 1 mm. kazanç gözlenirken, postoperatif dönemde 8

dişde keratinize dişeti miktarında değişiklik saptanmadı. 4 tanesinde ise keratinize dişeti miktarında 1 mm. lik artış gözlemlendi (Tablo 3)

	Diş (ait olduğu köpek numarası)	Postoperatif dişeti çekilmesi miktarı (mm.)	Preoperatif keratinize dişeti miktarı(mm.)	Postoperatif keratinize dişeti miktarı(mm.)
7.gün	sol 4pm(2)	0	6	5
	sağ 2pm(8)	-4	5	0
15.gün	sağ 4pm(1)	-1	5	2
	sol 2pm(6)	-1	4	1
	sol 2pm(9)	-1	2	1
21.gün	sol 2pm(3)	-2	5	2
	sağ 2pm(4)	-2	5	2
	sağ 2pm(5)	-3	2	0
30.gün	sol 4pm(7)	-1	5	4
	sağ 3pm(8)	-1	6	4
	sol 3pm(8)	-1	5	4
	sağ 3pm(9)	1	4	4
	sol 4pm(9)	-3	6	2
60.gün	sağ 2pm(1)	0	2	1
	sol 2pm(1)	-1	1	3
	sağ 4pm(2)	-1	5	4
	sol 3pm(2)	-1	5	4
	sağ 4pm(6)	-1	6	4
	sol 3pm(6)	-1	4	2
90.gün	sağ 3pm(3)	0	4	5
	sol 4pm(3)	1	4	6
	sağ 3pm(4)	-1	4	4
	sol 3pm(4)	-1	5	4
	sağ 4pm(5)	-2	3	2
	sol 3pm(5)	-2	2	2

Tablo 2. Deney dişlerinde yapılan klinik ölçümler.

	Diş (ait olduğu köpek numarası)	Dişeti çekilmesi miktarı (mm.)	Preoperatif keratinize dişeti miktarı (mm.)	Postoperatif keratinize dişeti miktarı (mm.)
7.gün	sağ 2pm(2)	-1	2	1
	sol 1m(8)	-5	7	2
15.gün	sol 3pm(1)	-5	5	0
	sağ 1m(6)	0	8	8
	sağ 4pm(9)	-1	5	4
21.gün	sağ 2pm(3)	-1	4	2
	sol 2pm(4)	-1	4	2
	sol 1pm(5)	-1	2	3
30.gün	sol 2pm(7)	0	4	4
	sağ 4pm(8)	-2	9	7
	sol 4pm(8)	-1	7	6
	sağ 2pm(9)	1	3	4
	sol 3pm(9)	-2	4	2
60.gün	sağ 3pm(1)	0	1	1
	sol 1pm(1)	0	2	3
	sağ 3pm(2)	0	3	3
	sol 2pm(2)	0	3	3
	sağ 3pm(6)	-1	3	3
	sol 4pm(6)	-1	6	3
90.gün	sağ 4pm(3)	0	6	6
	sol 3pm(3)	1	3	5
	sağ 4pm(4)	-1	5	4
	sol 4pm(4)	0	6	6
	sağ 3pm(5)	-3	2	1
	sol 4pm(5)	-4	4	0

Tablo 3-Kontrol dişlerinde yapılan klinik ölçümler

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

7.gün bulguları:

a) Kontrol örnekleri: Tüm defekt bölgesi boyunca yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. Epitelin bağ doku içine doğru, geniş adalar oluşturacak şekilde proliferе olduğu görüldü. İltihabi granülasyon dokusunun köke çentik dahil olmak üzere yaslandığı, ancak herhangi bir rezorpsiyonun var olmadığı görüldü. Hiç bir örnekte sementoid ve yeni ataşman izlenmedi (Resim 9).



b) Deney örnekleri: Kontrol grubuna benzer histolojik bulgular gözlemlendi. Klinik

Resim 9. Yedinci gün kontrol örneğinde çentik içinde iltihabi granülasyon dokusu (x100, H&E).

olarak dişeti çekilmesi olan bir örnekte, özellikle çalışma bölgesinde nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi. Kök yüzeyinde iltihabi hücrelerin ve nekrotik artık ile uyumlu yapıların biriktiği görüldü. Defekt bölgesi tümüyle enfekte görünümde olup rejeneratif hiçbir değişiklik izlenmedi.

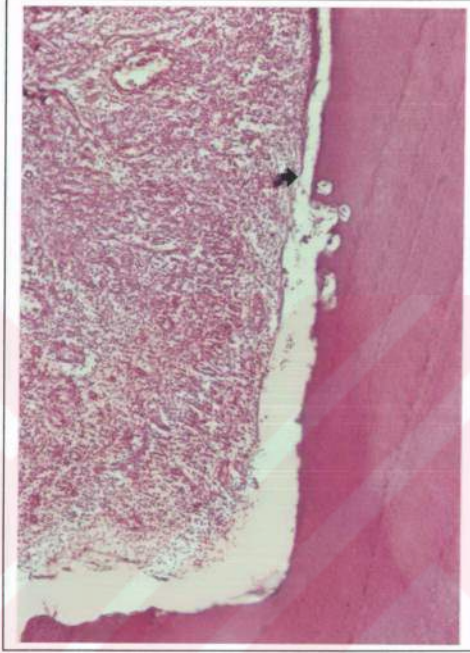
15. gün bulguları:

- a) Kontrol örnekleri: Örneklerin bir kısmında, osteoid yapımı ve çevresinde osteoblastik aktivite ile karakterli yeni kemik yapımının başlamış olduğu görüldü. Çentik tabanında sementoid ve ataşman varlığı izlenirken, çentikten çıktıktan sonra kuronale doğru bağ dokunun köke yaslandığı görüldü. Epitelde proliferasyon ve subepiteliyal bölgede iltihabi infiltrasyon vardı. Birleşim epiteli dalışı izlendi (Resim 10).



Resim 10. Onbeşinci gün kontrol örneğinde çentik içinde ve birleşim epiteline kadar bağ doku adaptasyonu (x40 H&E). Birleşim epiteli okla gösterildi.

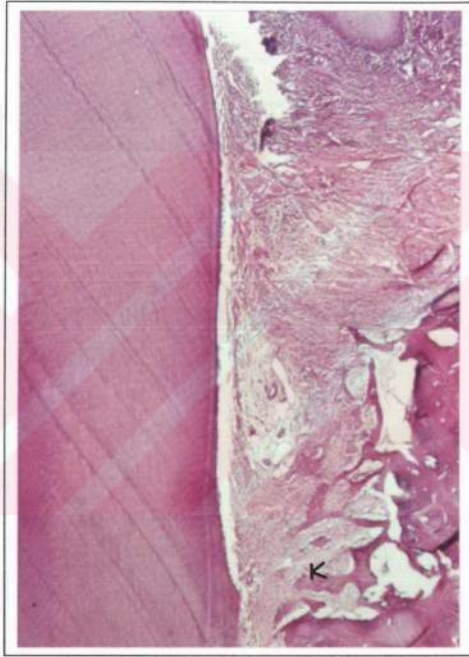
Bir örnekte kazınmış yüzey boyunca çentik tabanına kadar aktif rezorpsiyon gözlenirken çentikte multinükleer dev hücrelerin varlığı saptandı. Defekt bölgesi iltihabi granülasyon dokusuyla dolmuştu. Çentik seviyesinde minimal düzeyde ince trabeküler yeni kemik yapımı izlendi. Çentik tabanına yaklaşan epitel proliferasyonu ve subepiteliyal plak birikimi dikkat çekmekteydi (Resim 11).



Resim 11. Onbeşinci gün kontrol örneğinde apikal çentiğe yaklaşan epitel dalışı ve kök yüzeyinde rezorpsiyon (x100 H&E). B.E. Okla gösterildi.

b) Deney örnekleri: Çalışma bölgesinde yeni ataşman izlenmezken çentik tabanında sementoid varlığı saptandı. Kurala doğru bağ doku hücrelerinin, bir miktar kronik iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte kök yüzeyine tutunduğu ancak buralarda yeni sement yapımının olmadığı, epitelde ise apikal yönde migrasyonun yer almadığı saptandı. Bir örnekte, dişeti epitelinin proliferatif olduğu ve lamina propriada yoğun miks türde iltihabi hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlendi. Kemik defektinde ince trabeküler yapıda yeni kemik ile

dolum vardı. Kemik defekti karşısındaki kök yüzeyi ile kemik arasında iltihabi granülasyon dokusu ve kısmen apikal yönde yeni ataşman izlendi (Resim 12).



Resim 12. Onbeşinci gün deney örneğinde yeni şekillenen ince kemik trabekülleri (x40 H&E). K: Yeni kemik.

21. gün bulguları:

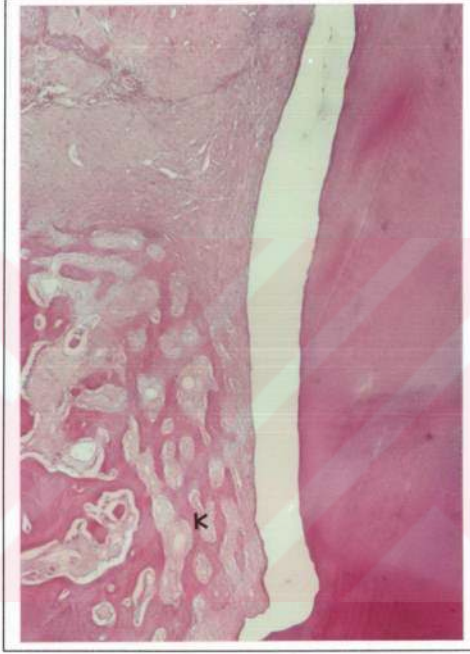
a) Kontrol örnekleri: Çentik içinde sementoid yapı ile yeni ataşman yer almaktaydı. Çentikten sonra, birleşim epiteline kadar olgun bağ dokusunun

köke yaslandığı görüldü. Epitelin, kök yüzeyinde defekt orta seviyesini aşan derinlikte migrasyon gösterdiği saptandı (Resim 13).

Bir örnekte kemik defekti tama yakın dolmuştu (Resim 14).



Resim 13. Yirmibirinci gün kontrol örneğinde uzun birleşim epiteli migrasyonu ve bağ dokusunun köke adaptasyonu (x40 H&E). B: Bağ dokusu adaptasyonu



Resim 14. Yirmibirinci gün kontrol örneğinde yeni kemik yapımı (x40 H&E).

K: Yeni kemik.

Diğer bir örnekte ise, çentik hizasında yeni kemik yapımı vardı. Çentikte ve kazınmış kök yüzeyinde yeni sement ve ataşman gözlenmedi. Dişeti iltihaplıydı. Birleşim epiteli, çentiğe yaklaşık düzeyde apikal migrasyon gösteriyordu.

b) Deney örnekleri: Çentikten başlayarak koronal yönde yeni sement ve yeni ataşman görüldü. Kemik defekti yeni kemikle dolmuştu. Bağ dokunun matür olduğu izlendi.

Bir çalışma bölgesinde dişeti epiteli ülseriydi, bunun yanı sıra lamina propria iltihabi granülasyon dokusu ile doluydu. Bu bölgede çentiğe ulaşan plak birikimi gözlenirken, rejenerasyonu düşündürecek bir aktivite gözlenmedi (Resim 15).



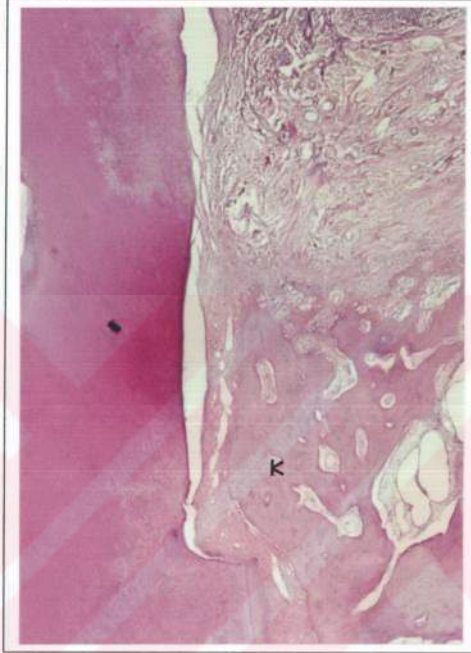
Resim 15. Yirmibirinci gün deney örneğinde defekt bölgesinde yoğun iltihabi infiltrasyon (x40 H&E). Subgingival plak okla gösterildi.

30. gün bulguları:

a) Kontrol örnekleri: Örneklerin çoğunda defekt bölgesindeki kemik yapımı bütüne yakın olarak tamamlanmıştı. Çentik içinde yeni ataşman ve ince sementoid izlenirken, koronal yönde bağ doku adaptasyonu görülmekteydi (Resim 16). Mine-sement sınırından itibaren birleşim epitelinin apikal migrasyonu gözlemlendi. Subepitelial alanda iltihabi infiltrasyon dikkat çekmekteydi (Resim 17).



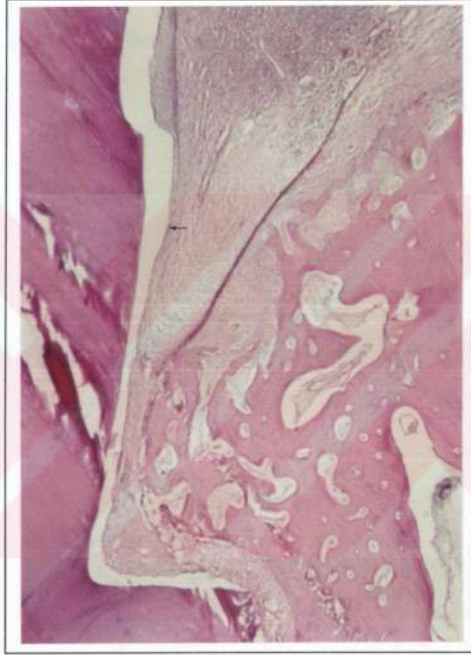
Resim 16. Birinci ay kontrol örneğinde subepitelial bağ doku adaptasyonu (x100 H&E).



Resim 17. Birinci ay kontrol örneğinde koronale doğru izlenen yeni ataşman ve yeni kemik yapımı (x40 H&E). K: Yeni kemik.

- b) Deney örnekleri: Deney dişlerinde çentik tabanından başlayarak kuronale doğru sementoid ve bağ doku ataşmanı izlendi. Defekt bölgesinin önemli oranda yeni kemikle dolduğu ve epitel migrasyonunun olmadığı bulguları. Bir örnekte birleşim epitelinin, defektin yarısına ulaşan mesafede apikale migre olduğu bulguları. Subepiteliyal olarak yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu. Defekt yüzeyinde birleşim epitelinden sonra, oldukça

matür bağ dokusunun kök yüzeyine adapte olduğu izlendi. Kemik defekti yeni kemikle dolmuştu (Resim 18).



Resim 18. Birinci ay deney örneğinde çentiğe yaklaşan uzun birleşim epiteli migrasyonu (x40 H&E). B.E. okla gösterildi.

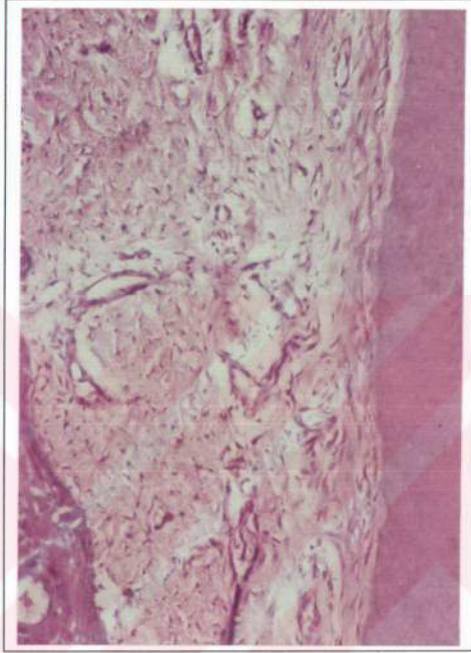
Diğer örneklerde yeni kemik karşısında sementoid ve yeni ataşman yer almaktaydı (Resim 19).



Resim 19. Birinci ay deney örneğinde çentik içinde ve koronal yönde uzanan hücreli yeni sement (x100 H&E). S: Yeni sement.

60. gün bulguları:

a) Kontrol örnekleri: 2. ayda kemik defektinin genç, mineralize yeni kemikle dolu olduğu izlenirken, kök yüzeyinde çentikten itibaren krunale doğru yeni sement ve bağ doku atışmanı varlığı gözlemlendi. Bağ doku matürasyonu tamamlanmıştı (Resim 20). Epitelde bir miktar apikal yönde migrasyon vardı ancak iltihabi reaksiyon mevcut değildi.



Resim 20. İkinci ay kontrol örneğinde matür bağ dokusu ve yeni ataşman (x200 H&E).

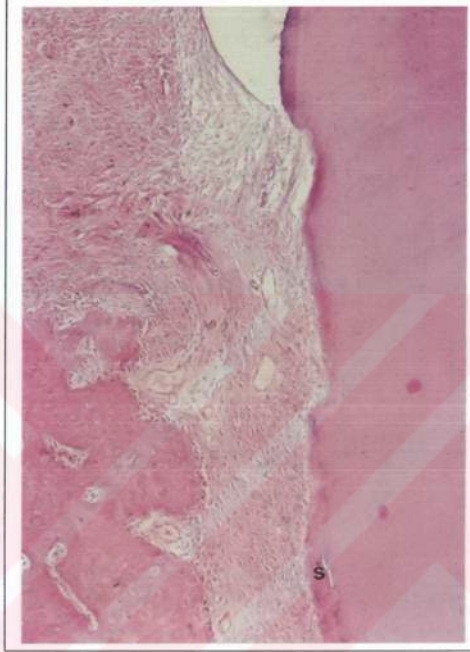
- b) Deney örnekleri: Deney dişlerinin kök yüzeylerinde, çentikten başlayarak kurala yöne doğru, defekt ortalarına kadar ulaşan yeni cement ve bağ doku ataşmanı saptandı. Kemik defektinin mineralize olmuş yeni kemikle dolduğu gözlemlendi. Bir deney dişinde, defektin tama yakın kemik dolumu göstermesine rağmen, epitel dalışının kemik altına uzandığı görüldü. Bu örnekte apikal yönde giderek seyreden subepitelial iltihabi reaksiyon vardı ancak, çentik bölgesinde yeni cement ve yeni ataşman izlenmekteydi. Çentikten sonra

epitelin apikal sonlanmasına kadar hafif düzeyde iltihabi infiltrasyon gösteren bağ doku yaslanması görülmekteydi (Resim 21).



Resim 21. İkinci ay deney örneğinde yeni kemik oluşumu ve kemik ile kök yüzeyi arasında epitel migrasyonu (x40 H&E). B.E. okla gösterildi. K: Yeni kemik.

Bir örneğin kök yüzeyinde, daha önceki rezorpsiyon alanlarında yeni sement ve yeni ataşman gözlemlendi (Resim 22).

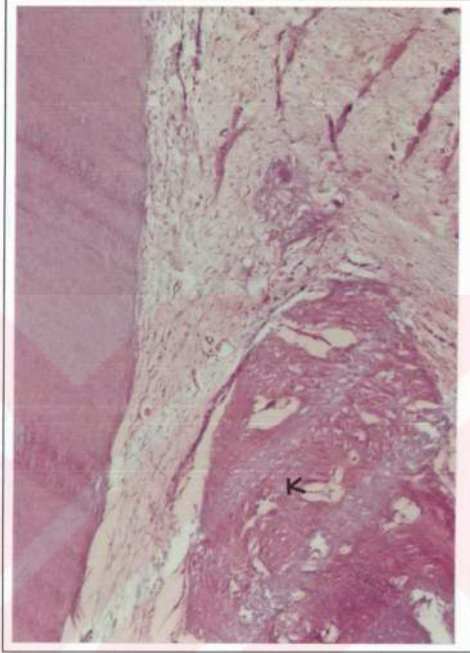


Resim 22. İkinci ay deney örneğinde yeni ataşmanın oluşumu (x40 H&E).

S: Yeni sement.

90.gün bulguları:

a) Kontrol örnekleri: Kemik defektinin tümüyle dolduğu görüldü. Epitel mine-sement birleşiminden itibaren minimal düzeyde apikal migrasyon göstermekteydi. Epitelin apikal ucundan başlayarak yeni sement, yeni bağ doku ataşmanı varlığı ve subepitelyal itihabi infiltrasyon izlendi (Resim 23).



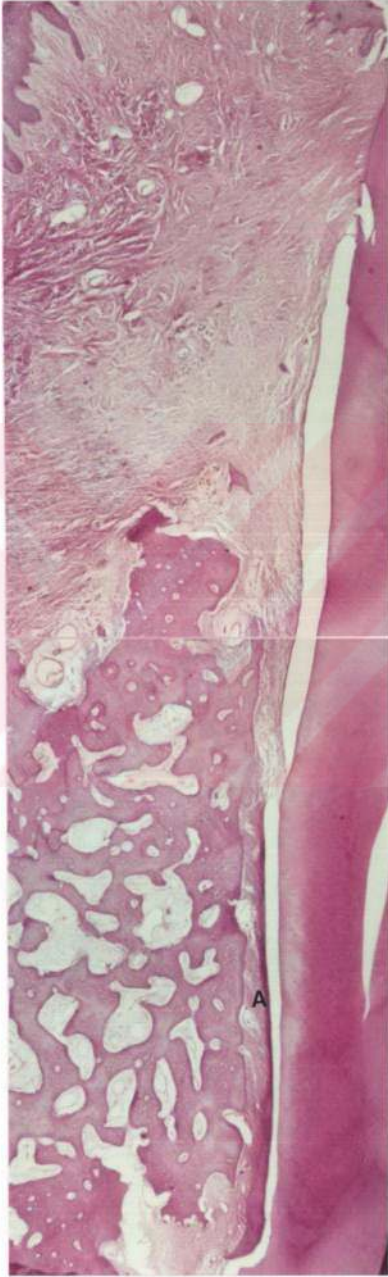
Resim 23. Üçüncü ay kontrol örneğinde yeni ataşman ve yeni kemik (x100 H&E). K: Yeni kemik.

Bir örnekte kazınmış kök yüzeyinde, kuronale yakın seviyede yeni sement ve yeni ataşmanın önceki rezorpsiyon alanlarında gerçekleştiği dikkati çekmekteydi (Resim 24).



Resim 24. Üçüncü ay kontrol örneğinde önceki rezorpsiyon alanında yeni ataşman ve yeni kemik (x200 H&E). R: Rezorpsiyon.

- b) Deney örnekleri: Mine-sement sınırından çok kısa bir mesafeye uzanan epitel dalışı ve subepitelyal iltihabi infiltrasyon gözlemlendi. Epitelin apikal ucundan başlayarak tüm defekti ilgilendiren yeni sement, apikal yönde giderek daha matür bir görünüm alan yeni ataşman, kemik defektini tümüyle dolduran yeni kemik oluşumu bulguları. Çentik bölgesindeki kalın sellüler sement, koronal yönde incelenerek devam etmekteydi (Resim 25).



Resim 25. Üçüncü ay deney örneğinde yeni ataşman ve yeni kemik (x40 H&E).
A: Yeni ataşman.

Bir deney bölgesinde, kemik yapımı defekt boyunun yarısına ulaşacak şekilde gerçekleşmişti. Kemik karşısında yeni ataşman ve yeni sement izlendi ancak birleşim epiteli, kök yüzeyinde uzun bir proliferasyon göstermekteydi.

HİSTOMETRİK DEĞERLENDİRME

Yapılan histometrik değerlendirme sonucunda, 1. ayda deney ve kontrol grupları arasında birleşim epitelinin uzunluğu, yeni ataşman ve yeni kemik miktarı açısından biyometrik olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 2. ayda deney gurubunda yeni ataşman miktarı 2.16 ± 0.21 mm. olarak ölçülürken, kontrollerde 1.51 ± 0.14 mm. bulgulandı. Görülen bu farklılık biyometrik olarak $p<0.05$ düzeyde anlamlıydı. 90. günde ise birleşim epitelinin uzunluğu, deney dişlerinde daha fazla olarak izlendi ve kontrol grubu ile olan fark, biyometrik olarak önemliydi ($p<0.01$). 90. günde yeni ataşman miktarı kontrol grubunda 2.75 ± 0.13 mm. iken, deney örneklerinde 2.20 ± 0.21 mm. ölçüldü ve biyometrik olarak $p<0.05$ düzeyde anlamlı bulundu (Tablo 4).

		DENEY	KONTROL	P DEĞERİ
30.GÜN	D.Y.	4.77±0.24	5.31±0.12	p>0.05
	B.E.	1.65±0.22	1.16±0.10	p>0.05
	Y.A.	1.32±0.11	1.41±0.07	p>0.05
	Y.K.	1.81±0.12	2.20±0.17	p>0.05
60.GÜN	D.Y.	4.76±0.23	5.60±0.23	p<0.05
	B.E.	2.09±0.21	1.72±0.14	p>0.05
	Y.A.	2.16±0.21	1.51±0.14	p<0.05
	Y.K.	2.23±0.20	2.70±0.17	p>0.05
90.GÜN	D.Y.	5.65±0.29	5.06±0.25	p>0.05
	B.E.	2.18±0.15	1.60±0.12	p<0.01
	Y.A.	2.20±0.21	2.75±0.13	p<0.05
	Y.K.	2.47±0.25	1.93±0.14	p>0.05

D.Y.;Defekt Yüksekliği

B.E.;Birleşim Epiteli

Y.A.;Yeni Ataşman

Y.K.;Yeni Kemik

Tablo-4 Deney ve kontrol dişlerinde yapılan histometrik ölçümler (değerler mm. olarak verilmiştir).

TARTIŞMA

Periodontal tedavilerin amacı, periodontal hastalıklar sonucu yıkılan dokuların yeniden yapılanmasını ve yeni bağ doku ataşmanı oluşumu ile yeni alveolar kemiğin gelişimini sağlamaktır. Yeni ataşman oluşumu, periodontal hastalık sonucunda periodontal ligamentini kaybetmiş kök yüzeyinde, yeni sement içine gömülen kollagen liflerin formasyonu ile meydana gelmektedir⁷⁰.

Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, yeni ataşman oluşturma kapasitesine sahip olan hücre grubunun periodontal ligament kaynaklı olduğu bildirilmiştir^{64,88,89,102,132,133,135}. Farklı periodontal dokuların iyileşme sırasındaki biyolojik davranışları hakkındaki bilgilerin desteğinde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensibi ortaya konulmuş ve bu teknik, 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu kavramın prensiplerine göre periodontal ligament ve kemik hücreleri dışında kalan periodontal dokuların kök yüzeyiyle temasını engelleyecek bir membran, ağız ortamına açılmış kök yüzeyi üzerine arada bir boşluk oluşturacak şekilde yerleştirilir. Bu şekilde, periodontal ligament hücreleri selektif olarak kök yüzeyine repopule olarak iyileşmenin yeni bağ doku ataşmanı ile neticelenmesini sağlar⁶⁵.

Rejeneratif tedavide kullanılan membranlar, genelde rezorbe olmayan ve rezorbe olan tipler olarak iki ana grupta incelenebilir.

Y.D.R. tekniğinin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle rezorbe olmayan membranlar kullanılmış ve bu tip membranların dentoalveolar uygulamalarında, biomateryalin özellikleri ve klinik kullanım açısından çeşitli

avantajlara sahip olduğu rapor edilmiş ve rezorbe olmayan materyallerin arzu edilen süre boyunca defekt bölgesinde tutulabildiği ve bunun da, özellikle alveolar kretdeki kemik defektleri gibi farklı boyut ve tipteki defektlerin iyileşme zamanları açısından avantaj sağladığı bildirilmiştir^{86,98,155,162}.

Rezorbe olmayan membranlar arasında üzerinde en çok araştırma yapılmış olanı bir teflon membran olan e-PTFE membranlardır^{13,20,54,66,159,162,169,182}.

Bu membranların, iyileşmenin erken dönemlerinde kök yüzeyi ile olgunlaşan fibrin pıhtısı arasındaki adezyonu bozabilen dişeti flabının fonksiyonel gerilim kuvvetlerini azalttığı bildirilmiştir¹⁵⁸. Bunun yanısıra, alveolar kemik ve sementin rejenerasyonunun sağlanması amacı ile Y.D.R. tekniğinde kök yüzeyi ile dişeti flabi arasında yeterli bir boşluk oluşturulması gerekmektedir. Bu amaca uygun olarak takviye edilmiş, kubbe şekilli e-PTFE membranlar özellikle supraalveolar periodontal defektlerde, bu boşluğu sağlayabilmektedirler¹⁶².

e-PTFE membranlar inert yapıya sahip olup fizyolojik şartlar altında doku içinde kimyasal olarak parçalanmazlar²¹¹. Bu özellikleri nedeniyle e-PTFE membranlarla yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda, membran uygulanmamış kontrol gruplarına oranla rejenerasyon açısından başarılı sonuçlar rapor edilmiştir^{66,74,124,162}.

Zaman içinde rezorbe olmayan bu materyallerle ilgili bazı dezavantajlar ortaya çıkmıştır. Rezorbe olmayan membranlar yeterli bir iyileşme

periyodu sonucunda fonksiyonunu tamamladıktan sonra ikinci bir cerrahi işlem ile çıkartılma zorunluluğuna sahiptir, aksi halde materyal üzerinde oluşan bakteri kontaminasyonu nedeniyle hasta risk altında kalabilecektir. Bu tip membranların kullanıldığı rejenerasyon amaçlı periodontal cerrahilerde enfeksiyon ile ilgili olan problemler genellikle cerrahi öncesinde, operasyon sırasında, operasyondan hemen sonra, kısa veya uzun dönemli iyileşme periyotlarında veya tedavinin idame fazında ortaya çıkabilmektedir ^{114,128}.

Operasyondan sonra, iyileşmenin erken dönemlerinde eğer membran ağız ortamına açık hale gelirse, oral çevre ile yeni oluşmakta olan dokular arasında bir ilişki kurulur, buna bağlı olarak da bakteriler yara bölgesine ulaşarak bir enfeksiyon veya enflamasyon olayını başlatırlar. Periodontal cerrahi sonrasında membranın açığa çıktığı zaman birimi çok önemlidir zira, rejenerasyonun oluşabilmesi için yeterli zamanın olup olmadığını bilmek gerekir. Erken bir ekspoz, eğer minimal enflamasyon ve iyi bir yumuşak doku kapatılması söz konusu ise hasta tarafından rahatlıkla tolere edilebilmektedir. İyileşme süresinin uzaması ile birlikte sekonder enfeksiyon komplikasyonlarının meydana geldiği ve süpürasyon veya akut enfeksiyon gözlenen durumlarda membranların hemen çıkartılması gerekliliği bilinmektedir ^{48,113,128,153}.

Rezorbe olmayan membranlardan e-PTFE membranların mikrobiyolojik yönden değerlendirildiği çalışmalarda, membranların oluşturduğu ağız ortamında varolan kolonilerden özellikle patojenik türlerin hemen artış gösterdikleri bulgulanmıştır. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışma sonucuna göre, membran yerleştirilen bölgelerdeki derin periodontal ceplerde epitel

hücrelerine ve e-PTFE'ye yapışmış olarak bulunan mikroorganizmalardan B.forsythus ve P.gingivalis gibi adhesiv özellikleri olan mikroorganizmalara rastlanıldığı bildirilmektedir⁴⁸.

Araştırmacılar rezorbe olmayan membranların bu dezavantajları nedeniyle yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensiplerine uygun şekilde periodontal dokulara rehberlik görevini yerine getirecek ve fonksiyonunu tamamladıktan sonra çevre dokulara ve organizmaya zarar vermeden, biyolojik olarak doku içinde parçalanıp ortadan kalkacak bir membran arayışı içine girmişlerdir. Son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan rezorbe olan membranlar poliglikolik asit, polilaktik asit ve bunların kopolimerleri ve kollagen kaynaklı membranlardır^{18,69,78,80,95,111,174,180}.

Çalışmamızın amacı, bovine kaynaklı tip I kollagen membranı iki duvarlı kemikiçi defektlerin tedavisinde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonundaki etkinliği yönünden, iyileşmenin erken ve geç dönemlerinde deneysel bir çalışma modelinde histolojik olarak değerlendirmektir.

Bilindiği gibi kollagen, insan vücudunda en fazla bulunan proteindir ve her organın bağ dokusunun yapısında mevcuttur. Periodontal ligamentin lifleride çoğunlukla kollajenden yapılmıştır ve bu kollagen daha çok tip I ve tip III karakterindedir⁵⁶. Kollagenin bir bariyer membran olarak kullanılmasında, trombositlerin toplanmasını sağlayarak başlangıçtaki kan pıhtısı ve fibrin bağlantısını artırması ve bu şekilde yaranın matürasyonunu hızlandırması yani hemostatik yapıda olması, göç eden periodontal ligament fibroblastları için kafes görevini görebilmesi, fibroblastlar için kemotaktik

özelliklere sahip olması, değişik şekillerde üretilmesi ve manipülasyonunun kolaylığı, aynı zamanda kök yüzeyine adaptasyonunun iyi olması ve zayıf bir immünojen olması gibi özellikler taşımasının önemi büyüktür¹⁸³. Aynı zamanda kollagen çapraz bağlantısı yapılmış ve biyolojik olarak rezorbe olabilen yapıda bir materyaldir, dolayısıyla dokulardan uzaklaştırılması için ikinci bir cerrahi gerektirmez.

Çalışmamızda kullanılan rezorbe olabilen kollagen membran bovine flexor tendonundan elde edilmiş tip I kollagendir ve Colla-Tec firmasından temin edilmiştir¹.

Klinik çalışmalarda kullanılan ölçüm yöntemleri ile periodontal hastalıklar ile yıkıma uğrayan dokularda, verilen tedaviler sonrasında gelişen iyileşmenin, doku komponentlerinden hangisiyle bağlantılı olarak meydana geldiğini ortaya koymanın mümkün olmaması, aynı zamanda periodontal rejenerasyonun gerçekten oluşup oluşmadığını, klinik parametrelerle saptamanın imkansızlığı, araştırmacıları bu konularla ilgili olarak histolojik düzeyde çalışmalar yapmaya yöneltmiştir¹⁴⁰.

İnsanlarda bu tip histolojik çalışmaların yapılabilmesinin zorluğu ve etik açıdan doğru olmaması, periodontal rejenerasyona yönelik çalışmaların güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesinde hayvan modellerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Hayvan çalışmalarında genellikle kullanılan türler, anatomik yapılarının ve periodontal iyileşme şeklinin insana benzerliği nedeniyle tercih edilen maymun ve anatomik, topografik ve fizyolojik farklılıklarına rağmen ağız dokuları, özellikle dento-gingival birleşim,

periodonsiyum ve dişlerinin boyutları açısından insanlarla benzerlik gösteren, aynı zamanda elde edilmesi kolay olan köpektir. Ayrıca rat ve minipig de periodontal rejenerasyon ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır^{12,17,32,35,62,93,104,123,136,142,144,160}.

Çalışmamızda kullanılan bovine kaynaklı kollagen membran, araştırmanın planlandığı dönemde insanlarda kullanımına henüz izin verilmemiş olan bir materyaldi, dolayısıyla bu membranın etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla köpek modelini tercih ettik.

Bir tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için insanlarda bulunan periodontal defektlerin karakteristik özelliklerinin laboratuvar hayvanlarında oluşturulması gereklidir. Bunun yanısıra hayvan modelinde oluşturulacak bir defektin, manipulasyona izin verecek şekilde ve materyallerin denenebileceği büyüklükte olması, aynı zamanda dişlerinin de, 6-7 mm. lik ataşman kaybına rağmen dişi stabil tutacak tarzda yeterli uzunluk ve genişlikte köklere sahip olması gereklidir. Defektin oluşturulması sırasında boyutlarının hazırlanması da önem taşımaktadır. Eğer defektler çok küçük boyutlarda hazırlanacak olursa, rejeneratif faaliyeti desteklemesi beklenen materyalin uygulanmadığı kontrol gruplarında, spontan rejenerasyon meydana gelerek, rejeneratif cerrahinin sonuçlarını etkileyecek ve deney modelinin hassasiyetini azaltacaktır³⁵.

Genellikle periodontal doku rejenerasyonuna yönelik çalışmalarda doğal olarak oluşan periodontitis, deneysel olarak oluşturulan akut defekt modeli, kronik defekt modeli ve akut/kronik defekt modeli şeklinde olmak üzere

dört farklı periodontal defekt tipinden yararlanılmaktadır^{17,21,25,75,87,136,142,144}. Akut defekt modelinde mukoperiosteal flap kaldırılarak kemik, periodontal ligament ve sement uzaklaştırılıp istenilen şekilde defekt morfolojisi hazırlanabilmektedir. Daha sonra flap ya orijinal yerine yerleştirilip dikiş atılmakta ya da flap kapatılmadan önce defekte deney materyali uygulanabilmektedir¹⁴².

Yapılan cerrahi ile incelenecek doku bloklarının histolojik analizi amacı ile çıkartılması arasında geçen süre ise deney hipotezine bağlıdır. Akut olarak oluşturulan defekt modelinin avantajı deney süresini kısaltması ve maliyetinin daha düşük olmasıdır. Peridontal rejenerasyon ile ilgili olan çalışmalarda değerli bir model olarak kabul edilmekte ve özellikle manipulasyona yönelik değerlendirmelerin amaçlandığı çalışmalarda ya da çeşitli materyallerin, periodontal yara iyileşmesindeki etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır³⁵.

Akut defekt modelinde, defektlerin standardizasyonu oldukça kolaydır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre, doğal periodontal hastalıklara bağlı olarak oluşan defektlerde yeterli kök yüzeyi düzleştirmesini takiben, periodontitisin stimüle edildiği defektler ve akut olarak oluşturulan cerrahi defektler arasında kök yüzeyi ile dişeti flap yüzleşmesinde görülen iyileşme şartları açısından bir farklılık bulunmamıştır⁸⁵.

Kronik periodontal defektlerde dişlerin boyun kısmına veya dişeti kenarının bir miktar apikale tel ligatür veya ortodontik elastikler gibi maddelerin sarılmasıyla plak birikimine izin verilmekte ve bu şekilde dişleri destekleyen periodontal ligament ve kemikte yıkım oluşturulmaktadır. Bu tip defektler

yaklaşık 6 ayda meydana gelmekte ve bu da deney bütçesine ilave bir yük getirmektedir. Bunun yanısıra bu tip modellerde standart bilateral defekt oluşturmak oldukça güçtür, aynı zamanda da deney safhasına kadar uzun bir bekleme dönemi geçmektedir^{35,186}.

Isidor ve arkadaşları⁸² yaptıkları bir çalışmada periodontal hastalık sonucu bağ doku ataşmanını kaybetmiş olan kök yüzeyleri ile cerrahi olarak periodontal ataşmanı uzaklaştırılmış kök yüzeylerini bağ doku ataşmanı oluşum şartları açısından karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, plak birikimine maruz kalan kök yüzeylerinde, kök yüzeyi düzleştirmesi ile nekrotik sementte bulunan toksik ürünlerin etkili bir şekilde uzaklaştırıldığı modellerde bağ doku ataşman oluşumunun ve miktarının, cerrahi olarak hazırlanan defektlerdekinden farklı olmadığını göstermiştir.

Bu literatür bilgileri ışığında araştırmamızda, çalışma modeli olarak akut defekt modeli seçildi. Cerrahi işlemler, mandibulada hem premolar dişlerde hem de 1. molar dişte gerçekleştirildi.

Periodontal rejenerasyon ve yeni ataşmanın yalnızca mikroskopik düzeyde tanımlanabildiği artık kabul edilmiştir. Özellikle yeni ataşmanın miktarını belirleyebilmek için kök yüzeyinin apikale sabit bir referans noktasının belirlenmesi gerekliliği bilinmektedir. Kronik defekt modellerinde bu referans çentiği, kök yüzeyinin en apikalinde bulunan diştışı hizasında ya da subgingival plağın apikalinde hazırlanmaktadır^{17,112}. Çalışma modelimizde kullandığımız cerrahi olarak hazırlanmış akut defektlerde ise bu tip referans noktaları kök yüzeyinde alveolar kemik seviyesi hizasında hazırlanmaktadır¹⁷.

Rejeneratif tekniklerin ve ürünlerin araştırıldığı çalışmalarda değerlendirme yöntemleri olarak genellikle ataşman seviyelerinin ölçümü ve diğer yumuşak doku parametreleri, sert doku değişikliklerinin klinik olarak değerlendirilmesi, radyografik değerlendirme ve biyopsi materyallerinin histolojik olarak incelenmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır¹¹².

Çalışma modelimizde yer alan yumuşak doku parametrelerinin köpek modelinde kullanımı çok yaygın bir uygulama değildir, ancak yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun klinik olarak dişetin marjinal lokalizasyonuna ve keratinize dişeti miktarına etkisini gözlemek açısından, sıklıkla klinik çalışmalarda kullanılan parametreleri kullandık. Bu ölçümler tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere elde edildi ve standardizasyonun sağlanması amacıyla dişler üzerinde sabit bir referans noktası oluşturuldu. Bu referans çentiklerinin dişlerin kuronları üzerinde, defektin hazırlandığı kökle aynı doğrultuda olacak şekilde mezial ya da distal tarafta hazırlanmasına dikkat edildi ve dişeti kenarının marjinal lokalizasyonu ile keratinize dişeti miktarı, preoperatif ve postoperatif olarak bu çentik rehberliğinde bir periodontal sond ile ölçüldü.

Kollagen membran, bu membranla ilgili diğer çalışmalarda önerildiği gibi defekt bölgesine dikişsiz olarak yerleştirilmiştir^{19,119}. Kollagen membran serum fizyolojik ile ıslatıldığında oldukça esnek ve kök yüzeylerine uyum sağlayan bir yapıya sahip olup hemostatik özelliğinden dolayı, fibrin pıhtısını kök yüzeyi ve flap arasında tutabilmektedir. Başlangıç fibrin tutuculuğu ile daha sonraki dönemlerde oluşan fibroblast infiltrasyonu sonucunda membran flabin bağ dokusuna entegre olabilmektedir. Çalışmamızda, membranda dikiş

kullanılmamasına bağılı olarak, membranın yerinden oynaması, membranın yerleştirildiği yerden düşmesi veya ağız içine açılarak rezorbe olması gibi bir başarısızlık söz konusu olmadı. Bu bulgu, Mattson'un¹¹⁹ insanlarda, kemikiçi defektlerin tedavisinde kollagen membranı kullandığı çalışmasındaki bulgularla uyumludur. Bu çalışmada, membran dikişsiz olarak yerleştirildiğinde, flap ve kök yüzeyi arasında bir boşluk oluşturacak şekilde yerinde kalabildiği gözlemlenmiştir. Mattson¹¹⁹, bu teknik ile ilgili en önemli problemin, flabin kapatılması sırasında membranın yer değiştirmesi olduğunu belirtmiştir. Çalışmamız sırasında böyle bir sorunla karşılaşmadı.

Kon⁹⁴, köpeklerde Vicryl ve Gore-tex membranları, kontrol grupları ile karşılaştırdığı bir çalışmasında dişeti çekilmesi ve keratinize dişeti miktarı açısından hiçbir grupta önemli bir fark gözlemediğini bildirmiştir. Çalışmamızda ise, gerek kollagen membran uygulaması yapılan grupta gerekse kontrol gruplarında, dişlerin büyük çoğunluğunda operasyon sonrası dişeti çekilmesi olduğu bulguları. Biyometrik bir değerlendirme yapılmamasına rağmen dişeti çekilmesinin, kontrol grubunda, deney grubuna göre daha az olduğu saptandı. Deney grubundan 3 bölgede keratinize dişeti miktarının postoperatif dönemde artmış olduğu, kontrol grubunda ise 4 bölgede postoperatif keratinize dişeti miktarının arttığı, 8 bölgede preoperatif ve postoperatif ölçümler arasında fark olmadığı görüldü.

Yukna'nın¹⁹³ 8 ayrı merkezde kollagen membran ile tedavi edilen hastalarla ilgili sonuçları yayınladığı bir rapora göre, kollagen membranın

proksimal defektlerde kullanıldığı gruplarda kontrollere göre daha fazla dişeti çekilmesi olduğu bildirilmiştir.

Blumenthal'in¹⁸, infrabony defektlerin tedavisi amacı ile 10 hastada 30 bölgede kullandığı bovine kaynaklı kollagen membranı, membransız kontrol grubuyla karşılaştırdığı bir çalışmada, kontrol grubunda daha fazla dişeti çekilmesi olduğunu ancak bunun biyometrik olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre deney ve kontrol gruplarında görülen dişeti çekilmesinin nedeni, köpeklerin beslenme şartlarına bağlı olabilir. Çalışmamızın yapıldığı laboratuvar koşullarına bağlı olarak, köpeklere özel bir beslenme programı uygulamadık. Periodontal rejenerasyon amacıyla kollagen membranın kullanıldığı bir deneysel çalışmada plak birikimini azaltmak için köpeklerin sert gıda ile beslendiği bildirilmiş ancak bu durumun dişeti çekilmesine neden olup olmadığı hakkında bir yorum yapılmamıştır¹⁷. Aynı zamanda çalışmamızda yer alan deney hayvanlarının bazılarında dikişlerin erken attığı gözlemlendi, bu da, dişeti çekilmesinin bir nedeni olarak düşünüldü. Dişeti çekilme miktarı ile periodontal ligament hücre repopulasyonu için gereken kök yüzeyi arasında ters bir orantı olduğu bildirilmiştir². Bu nedenle dişeti çekilmesinin rejenerasyonun oluşumu üzerinde etkisi olan faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir.

Kemikiçi defektlerin tedavisinde, kollagen bariyer membranın kullanıldığı bir başka çalışmada, bizim çalışma sonuçlarımızda görülen dişeti çekilme miktarına yakın miktarda dişeti çekilmesi gözlenmiş ve dişeti çekilme nedeni olarak membranın defekt modelinde arzu edilenden fazla genişlikte

boşluk oluşturmaları ve kenarlarının okluzal yönde kıvrılması, bunun sonucunda da oral kavite ile ilişkiye girerek sıvı ve enzimlere maruz kalması bildirilmiştir¹¹⁹. Çalışmamızda böyle bir bulgu gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, köpeklerde operasyondan sonra oluşabilecek sekonder enfeksiyonun engellenmesi amacıyla, postoperatif 5 gün süresince deneklere 24 saatte bir prokain penisilin uygulandı. Tal¹⁷³ bir çalışmasında köpeklerle dikişler alınana kadar 10 gün süre ile antibiyotik uygulamıştır. Çalışmamızda bir 7. gün, bir de 21. gün deney örneğinde klinik ve histolojik olarak pürülan bir enfeksiyonun varlığı saptandı ve bunun, postoperatif dönemde meydana gelen sekonder enfeksiyon nedeniyle olduğu düşünüldü. Bu sonuç postoperatif antibiyotik profilaksisinin dikişler alınana kadar sürdürülmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda histolojik değerlendirmeler 7., 15., 21., 30., 60. ve 90. günlerde gerçekleştirildi. Histolojik olarak incelenemeyen deney ve kontrol bölgesinden elde edilen 11 bloğa ait kesitler, gerek dekalsifikasyon devam ederken gerekse histolojik kesitlerin alınması sırasında optimal düzeyde oryantasyonun sağlanamamış olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 25 deney ve 25 kontrol dişinin 8'er tanesi 7., 15. ve 21. gün örneklerini oluşturmaktaydı. Bu şekilde az sayıda örnek kullanmamızın nedeni erken dönem doku iyileşmesinin ışık mikroskopik düzeyde stereotipik olmasındandır. Hazırlanan defekt ile birlikte yarattığımız doku zedelenmesi organizmada erken dönemde akut enflamatuar cevabı uyandıracaktır. Akut enflamasyon non-spesifik özellikte olup, bir çok zedelenme türünde birbirine benzer kalıpta sergilenir. Buradan yola

çıkarak erken dönem örneklerinde ışık mikroskobik düzeyde önemli farkların ortaya çıkmayacağı düşüncesi ile denek sayılarını, geç dönem iyileşmeye ağırlık verecek şekilde dağıttık¹⁷¹.

7., 15., 21. günleri kapsayan iyileşmenin erken dönemlerinde hem deney hem de kontrol gruplarında referans çentiğinin içinde sementoid ve bağ doku ataşman varlığı izlenirken, 1., 2. ve 3. aya ait örneklerin epitel migrasyonu olmayanlarında, çentikten itibaren kurala doğru yeni bağ doku ataşmanının yer aldığı bulgulandı. Blumenthal¹⁷, yaptığı bir çalışmada kollagen membran uyguladığı deney bölgelerinden elde ettiği erken dönem örneklerde, dişeti bağ dokusu ile sement yüzeyi arasında kollagen yapısının varlığını koruduğunu, 8. hafta örneklerinde ise yeni oluşan sulkusta membrana ait olan çok küçük miktarlarda kalıntılar dışında membranın tamamen rezorbe olduğunu, kontrol defektlerinde iyileşme cevabının yeni ataşmandan ziyade birleşim epiteliyle olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda erken dönem örnekleri dahil olmak üzere hiçbir örnekte kollagen membran yapısına rastlanılmamıştır. Bu durum, kollagenin erken dönemde rezorbe olmasından ziyade histolojik olarak kök yüzeylerini ve kemik defektini izleyebilmek için kesitlerimizin mezial-distal düzlemde hazırlanmasına bağlı olabilir. Kesit düzlemimiz kollagen membrana paralel geçmekteydi, dolayısıyla defekt bölgesinden geçen kesitlerin hiçbirinde membranı izlemek mümkün olmadı.

Histometrik ölçümler 30., 60. ve 90. gün örneklerinde gerçekleştirildi. Kollagen membran kullandığımız defektlerde yeni ataşman miktarı 60. günde 2.16 ± 0.21 mm., kontrol grubunda ise 1.51 ± 0.14 mm. olarak

ölçüldü. İki grup arasındaki fark $p<0.05$ düzeyinde biyometrik olarak anlamlı bulundu. Blumenthal¹⁷, kollagen membran ile ilgili bir çalışmada kontrol grubunun 60. gün örneklerinde yeni ataşman miktarını 0.46 ± 0.08 mm., kollagen membran kullandığı grubunda ise 1.84 ± 0.09 mm. olarak ölçmüştür ancak bu çalışmada örnek sayısının yetersizliği nedeniyle biyometrik analiz yapılmamıştır. Polat¹⁴⁶ köpeklerde yaptığı deneysel bir çalışmada oluşturduğu horizontal defektlere rat tip I kollagen kaynaklı rezorbe olabilen membranı, rezorbe olmayan tip Gore-tex membranla ve membran uygulanmayan kontrollerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ayrıca kollagenin kural kısmının 7. günde rezorbe olduğu rapor edilmiştir. Deneysel bir modelde, epiteliyal apikal migrasyon miktarının iyileşmenin ilk 10 günü içinde gerçekleştiği bildirilmiştir¹⁴³. Rejeneratif aktiviteyi sınırlayan böyle bir gözleme, bizim çalışmamızda rastlanılmamıştır.

Pitaru¹⁴², köpeklerde hazırladığı U şeklindeki akut defektlere uyguladığı rat tip I kollagenin, erken dönemde, koronal kısımdan rezorbe olarak, uzun birleşim epiteli formasyonuna neden olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, birleşim epiteli, 1. ay deney örneklerinde 1.65 ± 0.22 mm., kontrollerde ise 1.16 ± 0.10 mm. olarak tespit edilirken, 3. ayda deney bölgelerinde 2.18 ± 0.15 mm., kontrol bölgelerinde ise 1.60 ± 0.12 mm. olarak bulgulandı. Aradaki farklılık biyometrik olarak $p<0.01$ düzeyde önemliydi. Çalışmamıza ait histolojik kesitlerden hiçbirisinde kollagen membranı izleyemediğimiz için koronal rezorpsiyon hakkında bir yorum yapmamız mümkün olmadı.

Pitaru¹⁴⁴, kollagen bariyerin rezorpsiyonunu geciktirerek ya da bölgede kemotaktik veya ataşman faktörlerini kullanarak ekspoze kök yüzeyleri üzerinde bağ doku hücrelerinin kolonizasyonunu artırmanın ve bu şekilde birleşim epitelinin apikale migrasyonunun önlenmesinin mümkün olacağını bildirmiştir.

Çalışmamızda histometrik olarak 30., 60. ve 90. günlerde deney ve kontrol grupları arasında biyometrik açıdan farklı düzeyde sonuçlar izlememizin nedeni, her üç dönemde kullandığımız köpeklerin dolayısıyla rejeneratif aktivitelerinin farklı olması, deney ve kontrol olarak kullandığımız örnek sayısının arttırılamaması ve histolojik değerlendirmedeki kesitlerin hazırlanması safhasında defekt tipinden kaynaklanan nedenlerle defekt bölgesine tam oryantasyonun güç olmasıdır.

Çalışma bulgularımıza göre, 1., 2. ve 3. ay örneklerinde kemik dolumu açısından deney ve kontrol grupları arasında biyometrik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada kollagen membranın bioinert bir bariyer gibi değil osteokondüktif bir madde gibi fonksiyon gördüğü bildirilmiştir¹⁶¹.

Chung⁴⁰, insanlarda yaptığı çalışmada, 5mm. ve daha fazla ataşman kaybı olan dişlere kollagen membran uygulamış ve 1. yıl sonunda gerçekleştirdiği reentryde deney grubunda büyük oranda defekt dolumu gözlediğini rapor etmiş ve membran uygulanmayan kontrol grubuna ait vakaların büyük çoğunluğunda kemik rezorpsiyonu olduğunu bildirmiştir.

Periodontal rejenerasyonu etkileyen faktörlerden bir diğeri ise periodontal defektin morfolojisi ve defektin apikal veya lateralinde kalan periodonsiyum miktarıdır. İki duvarlı kemikiçi defektlerde, periodontal ligamente ait hücreler, defektin hem apikalinden hem de lateralinden gelmektedir. Çalışma sonuçlarımızda izlediğimiz yeni ataşman miktarının, benzer çalışmalardan farklı olarak daha fazla olmasının bir nedeni de bu olabilir. Horizontal defektlerin tedavisinde e-PTFE membranının kullanıldığı bir çalışmada, membran grubunda yeni sement rejenerasyonu 1.6 ± 0.3 mm. olarak ölçülmüştür. Bu defekt tipinde rejenerasyonu sağlayacak periodontal ligament hücrelerinin defektin apikalinden geldiği bildirilmiştir¹⁶².

Kemikiçi defektlerin, membran uygulanmadan da kemik ve periodontal ligament hücreleri için gerekli olan boşluğu oluşturabildikleri bilinmektedir¹²⁴. Bu da çalışmamızda deney ve kontrol gruplarında, benzer sonuçların elde edilmesindeki nedenlerden birisi olarak düşünülebilir. Bir diğer neden de, çalışmamızda kullandığımız köpek sayısını, dolayısıyla deney ve kontrol grup örneklerini arttıramamız olabilir.

Absorbe olabilen kollagen membranı uyguladığımız defektlerin hiçbirinde, iyileşme sırasında membrana bağlanabilecek olumsuz bir doku reaksiyonu veya apse formasyonu izlenmedi. Bu bulgumuz, Black' in¹⁴, bovine kollagenine karşı olan antikor cevabını ELISA yöntemi ile değerlendirdiği çalışmasının sonuçları ile uyumludur. Ancak yapılan başka bir çalışmada, insan plasenta tip I kollagenin ratlara implantasyonundan sonra, hücresel düzeyde immün çapraz reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir¹⁴⁸.

Çalışmamızda kullanılan bovine kaynaklı kollagen membran ile yapılan çalışmalar ile ilgili literatür taramamızda, bu membranın köpeklerde uygulanmasını değerlendiren iki çalışmaya rastladık^{17,161}. Bu çalışmalardan biri dental implantlara komşu kemik defektlerindeki uygulama ile ilgili bir çalışma olup diğer çalışma, bizim araştırma planımıza uygun olan Blumenthal 'in¹⁷ çalışmasıydı. Histometrik sonuçlarımızın sağlıklı olarak karşılaştırılması amacıyla biz, yalnızca bu çalışma sonuçlarını referans alabildik.

Çalışmamızda kullandığımız bovine tip I kollagen membranın prototipleri 1990 yılından itibaren çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmış ve farklı sonuçlar rapor edilmiştir^{14,19,40,119,170,180,183,193}. Araştırmamızın planlandığı dönemde firma tarafından geliştirilen ve çapraz bağlantısı artırılmış en son tip olan ve henüz FDA onayı alıp ticari olarak kullanıma sürülmemiş olan, bioinert ve rezorbe olabilen yapıdaki kollagen membranın yeni ataşmanı stimüle ettiği, ancak insanda kemikiçi defektlerde uygulananının kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak bu köpek çalışması, insanlardaki araştırmalar için madde hakkında bir fikir oluşturmaya amacıyla yapılmıştır. Membranın, yönlendirilmiş doku rejenerasyonundaki etkinliğinin artırılması için büyüme faktörleri ve matriks komponentleri ile birlikte kullanımının da deneysel ve klinik çalışmalarla araştırılmasının yararlı olacağı ve hangi tip membran kullanılırsa kullanılsın membranın altında oluşan yeni dokunun kalitesinin de yapılacak histolojik çalışmalarla ortaya konulması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. ABSORBABLE COLLAGEN MEMBRANE, Summary of Safety and Efficacy, from Colla-Tec, Inc. Brochure, Plainsboro, NJ,
2. AL-ARRAYED, F., ADAM, S., MORAN, J., DOWELL, P. : Clinical Trial of Cross-linked Human Type I Collagen as a Barrier Material in Surgical Periodontal Treatment, J. Clin. Periodontol., 22, 371-379 (1995).
3. ANDREASEN, J.O. : Interrelation Between Alveolar Bone and Periodontal Ligament Repair After Replantation of Mature Permanent Incisors in Monkeys, J. Periodontal. Res., 16, 228-235 (1981)
4. ANERUD, K.E., ROBERTSON, P.B., LÖE, H., ANERUD, A., BOYSEN, H., PATTERS, M.R. : Periodontal Disease in Three Young Adult Populations, J. Periodontal. Res., 18, 655-668 (1983).
5. AUKHIL, I., FERNYHOUGH, W.S. : Orientation of Gingival Fibroblasts in Simulated Periodontal Spaces in Vitro, SEM Observations, J. Periodontol., 57, 405-412 (1986).
6. AUKHIL, I., PETTERSSON, E., SUGGS, C. : Periodontal Wound Healing in the Absence of Periodontal Ligament Cells, J. Periodontol., 58(2), 71-77 (1987).
7. AUKHIL, I., IGLHAUT, J. : Periodontal Ligament Cell Kinetics Following Experimental Regenerative Procedures, J. Clin. Periodontol., 15, 374-382 (1988).

8. AXELSSON, P., LINDHE, J. : Efficacy of Mouthrinses in Inhibiting Dental Plaque and Gingivitis in Man, *J. Clin. Periodontol.*, 14, 205-212 (1987).
9. AYKAÇ, Y., PARLAR, A. : Periodontolojide Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu, *A.Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 18(1.2.3.), 427-432 (1991).
10. BALOŞ, K., BOSTANCI, H.S., ARPAK, N., ÖZCAN, G. : 15 Yaş Grubunda Diş Kayıplarının Ekonomik Açıdan Değerlendirilmesi, *A.Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 7(3), 133-140 (1980).
11. BALOŞ, K., EREN, K., AKKAYA, M., TÜCCAR, E. : Periodontal Tedavi Gereksiniminin Saptanması ve Değerlendirilmesi (PTNS ve Ülkemizde İlk Uygulanışı), *A.Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 10(1), 173-182 (1983).
12. BECKER, J., NEUKAM, F.W., SCHLIEPHAKE, H. : Restoration of The Lateral Sinus Wall Using a Collagen Type I Membrane for Guided Tissue Regeneration, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 21, 243-246 (1992).
13. BECKER, W., BECKER, B. : Treatment of Mandibular 3-Wall Intrabony Defects by Flap Debridement and E-PTFE Barrier Membranes. Longterm Evaluations of 32 Treated Patients, *J. Periodontol.*, 64(11), 1138-1144 (1993).
14. BLACK, B.S., GHER, M.E., SANDİFER, J.B., FUCINI, S.E., RICHARDSON, A.C. : Comparative Study of Collagen and E-PTFE Membranes in the Treatment of Human CI II. Furcation Defects, *J. Periodontol.*, 65, 598-604 (1994).

15. BLOM, S., HOLMSTRUP, P., DABELSTEEN, E. : A Comparison of the Effect of Epidermal Growth Factor, Platelet-Derived Growth Factor, and Fibroblast Growth Factor on Rat Periodontal Ligament Fibroblast Like Cells' DNA Synthesis and Morphology, J. Periodontol., 65, 373-378 (1994).
16. BLUMENTHAL, N.M., SABET, T.Y., BARRINGTON, E. : Healing Responses to Grafting of Combined Collagen Decalcified Bone in Periodontal Defects in Dogs, J. Periodontol., 57, 84 (1986).
17. BLUMENTHAL, N. : The Use of Collagen Membranes to Guided Regeneration of New Connective Tissue Attachment in Dogs, J. Periodontol., 59, 830-836 (1988).
18. BLUMENTHAL, N., STEINBERG, J. : The Use of Collagen Membrane Barriers in Conjunction with Combined Demineralized Bone-Collagen Gel Implants in Human Infrabony Defects, J. Periodontol., 61, 319-327 (1990).
19. BLUMENTHAL, N. : A Clinical Comparison of Collagen Membranes with E-PTFE membranes in the Treatment of Human Mandibular Buccal CI II Furcation Defects, J. Periodontol., 64, 925-933 (1993).
20. BLUMENTHAL, N., SINGISER, R.T. : The Enhancement of Guided Tissue Regeneration by Altering Root Surface Topography, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 13 (4), 361-371 (1993).

21. BOGLE, G., GARRETT, S., CRIGGER, M., EGELBERG, J. : New Connective Tissue Attachment in Beagles with Advanced Natural Periodontitis, *J. Periodontal. Res.*, 18, 220-228 (1983).
22. BOGLE, G., CLAFFEY, N., EGELBERG, J. : Healing of Circumferential Periodontal Defects Following Regenerative Surgery in Beagle Dogs, *J. Clin. Periodontol.*, 12, 837-849 (1985).
23. BOYKO, G.A., MELCHER, A.H., BRUNETTE, D.M. : Formation of New Periodontal Ligament by Periodontal Ligament Cells Implanted In vivo after Culture In vitro, *J. Periodontal. Res.*, 16, 73-88 (1985).
24. BREUER, M.M., COSGROVE, R.S. : The Relationship Between Gingivitis and Plaque Levels, *J. Periodontol.*, 60(4), 172-175 (1989).
25. CAFFESSE, R.G., HOLDEN, M.J., KON, S., NASJLETI, C.E. : The Effect of Citric Acid and Fibronectin Application on Healing Following Surgical Treatment of Naturally Occurring Periodontal Disease in Beagle Dogs, *J. Clin. Periodontol.*, 12, 578-590 (1985).
26. CAFFESSE, R.G., DOMINGUEZ, L.E., NASJLETI, C.E., CASTELLI, W.A., MORRISON, E.C., SMITH, B.A. : Furcation Defects in Dogs Treated by Guided Tissue Regeneration, *J. Periodontol.*, 61, 45-50 (1990).
27. CAFFESSE, R.G., SMITH, B.A., DUFF, B., MORRISON, E.C., MERRILL, D., BECKER, W. : Cl II Furcations Treated by Guided Tissue

Regeneration in Humans. Case Reports, J. Periodontol., 61, 510-514 (1990).

28. CAFFESSE, R.G., BECKER, W. : Principles and Techniques of Guided Tissue Regeneration, Dental Clin. of North Am., 35(3), 479-494 (1991).
29. CAFFESSE, R.G., NASJLETI, C.E., PLOTZKE, A.E., ANDERSON, G.B., MORRISON, E.C. : Guided Tissue Regeneration and Bone Grafts in the Treatment of Furcation Defects, J. Periodontol., 64(11), 1145-1153 (1993).
30. CAFFESSE, R.G., NASJLETI, C.E., MORRISON, E.C., SANCHEZ, R. : Guided Tissue Regeneration : Comparison of Bioabsorbable and Non-bioabsorbable Membranes . Histologic and Histometric study in Dogs, J. Periodontol., 65, 583-591 (1994).
31. CARRANZA, F.A. : Glickman's Clinical Periodontology, Seventh Edition, page 342-386, WB Saunders Co., Philadelphia (1990).
32. CATON, J.G., KOWALSKI, C.J. : Primate Model for Testing Periodontal Treatment Procedures : II: Production of Contralaterally Similar Lesions, J. Periodontol., 47(9), 506-510 (1976).
33. CATON, J.G., NYMAN, S., ZANDER, H. : Histometric Evaluation of Periodontal Surgery. II. Connective Tissue Attachment Levels after Four Regenerative Procedures, J. Clin. Periodontol., 7, 224-231 (1980).

34. CATON, J.G., DE FURIA, E.L., POLSON, A.M., NYMAN, S. : Periodontal Regeneration via Selective Cell Repopulation, J. Periodontol., 58(8), 546-552 (1987).
35. CATON, J., MOTA, L., GANDINI, L., LASKARIS, B. : Non-human Primate Models for Testing the Efficacy and Safety of Periodontal Regeneration Procedures, J. Periodontol., 65, 1143-1150 (1994).
36. CHO, M., LIN, W., GENCO, R.J. : Platelet Derived Growth Factor Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy, J. Periodontol., 66, 522-530 (1995).
37. CHODROFF, R.E., AMMONS, W.F. : Periodontal Repair after Surgical Debridement with and without Cartilage Allografts, J. Clin. Periodontol., 11, 295-312 (1984).
38. CHRISTGAU, M., SCHMALZ, G., REICH, E., WENZEL, A. : Clinical and Radiographical Split-mouth Study on Resorbable versus Non-resorbable Guided Tissue Regeneration Membranes, J. Clin. Periodontol., 22, 306-315 (1995).
39. CHUNG, A., MENON, J., DILLON, T. : Acute Postoperative Retroperitoneal Fibrosis and Ureteral Obstruction Secondary to the Use of Avitene, Am. J. Obstet. Gynecol., 15, 908-909 (1978).
40. CHUNG, K., SALKIN, L.M., STEIN, M.D., FREEDMAN, A.L. : Clinical Evaluation of a Biodegradable Collagen Membrane in Guided Tissue Regeneration, J. Periodontol., 61, 732-736 (1990).

41. CHVAPIL, M. : Collagen Sponge: Theory and Practice of Medical Applications, J. Biomed. Mater. Res., 11, 721-741 (1977).
42. COLE, R.T., CRIGGER, M., BOGLE, G., EGELBERG, J., SELVIG, K.A. : Connective Tissue Regeneration to Periodontally Diseased Teeth, J. Periodontal. Res., 15, 1-9 (1980).
43. CORTELLINI, P., PINI PRATO, G., BALDI, C., CLAUSER, C. : Guided Tissue Regeneration with Different Materials, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 10(2), 137-151 (1990).
44. CORTELLINI, P., PINI PRATO, G., TONETTI, M. : Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. I. Clinical Measures, J. Periodontol., 64, 254-260 (1993).
45. CORTELLINI, P., PINI PRATO, G., TONETTI, M. : Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. II. Re-entry Procedures and Bone Measures, J. Periodontol., 64, 261-268 (1993).
46. DAHLIN, C., LINDHE, J., GOTTLOW, J., NYMAN, S. : Healing of Bone Defects by Guided Tissue Regeneration, Plast. Reconstr. Surg., 81, 672-676 (1988).
47. DARYABEGI, P., PAMEIJER, C.H., RUBEN, M.P., RICCHETTI, P.A. : Root Surface - Soft Tissue Interface, J. Periodontol., 51(2), 77-82 (1980).
48. DEMOLON, I.A., PERSSON, G.R., MONCLA, B.J., JOHNSON, R.H., AMMONS, W.F. : Effects of Antibiotic Treatment on Clinical Conditions

- and Bacterial Growth with Guided Tissue Regeneration, J. Periodontol., 64, 609-616 (1993).
49. DENNISON, D.K., VALLONE, D.R., PINERO, G.J., RITTMAN, B., CAFFESSE, R.G. : Differential Effect of TGF- β 1 and PDGF on Proliferation of Periodontal Ligament Cells and Gingival Fibroblasts, J. Periodontol., 65, 641-648 (1994).
 50. DOILLON, C.J., WHYNE, C.F., BRANDWEIN, S., SILVER, F.H. : Collagen Based Wound Dressings. Control of the Pore Structure and Morphology, J. Biomed. Material Res., 20, 1219-1228 (1986)
 51. DOUGLASS, C.W., GILLINGS, D., SOLLECITO, W., GAMMON, M. : National Trends in the Prevalence and Severity of the Periodontal Disease, JADA, 107, 403-412 (1983).
 52. DYER, B.L., CAFFESSE, R.G., NASJLETI, C.E., MORRISON, E.C. : Guided Tissue Regeneration with Dentin Biomodification, J. Periodontol., 64, 1052-1060 (1993).
 53. EGELBERG, J. : Regeneration and Repair of Periodontal Tissues, J. Periodontal. Res., 22, 233-242 (1987).
 54. FLORES-DE-JACOBY, L., ZIMMERMAN, A., TSALIKIS, L. : Experiences with Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Advanced Periodontal Disease, J. Clin. Periodontol., 21, 113-117 (1994).

55. FRITZ, M.E., EKE, P.I., MALMQUIST, J., HARDWICK, R. : Clinical and Microbiological Observations of Early Polytetrafluoroethylene Membrane Exposure in Guided Tissue Regeneration. Case Reports in Primates, J. Periodontol., 67, 245-249 (1996).
56. GAGE, J.P., FRANCIS, M.J.O., TRIFFITT, J.T. : Collagen and Dental Matrices, First Edition, Butterworth&Co., London (1989).
57. GAGER, A., SCHULTZ, A. : Treatment of Periodontal Defects with an Absorbable Membrane (Polyglactin 910) with and without Osseous Grafting. Case Reports, J. Periodontol., 62, 276-283 (1992).
58. GALGUT, P. : Oxidized Cellulose Mesh Used as a Biodegradable Barrier Membrane in the Technique of Guided Tissue Regeneration. A Case Report, J. Periodontol., 61, 766-768 (1990).
59. GALGUT, P.N., WAITE, I.M., BROOKSHAW, J.D., KINGSTON, C.P. : A 4 Year Controlled Clinical Study into the Use of a Ceramic Hydroxylapatite Implant Material for the Treatment of Periodontal Bone Defects, J. Clin. Periodontol., 19, 570-577 (1992).
60. GANTES, B.G., GARRETT, S. : Coronally Displaced Flaps in Reconstructive Periodontal Therapy, Dental Clin. of North Am., 35(3), 495-504 (1991).
61. GAY, W.I. : Methods of Animal Experimentation, Volume III, Academic Press, New York, 312 (1968).

62. GIANNOBILE, W., FINKELMAN, R., LYNCH, S. : Comparison of Canine and Non-human Primate Animal Models for Periodontal Regenerative Therapy. Results Following a Single Administration of PDGF/ IGF-I, J. Periodontol., 65, 1158-1168 (1994).
63. GORE&ASSOCIATES INC. : Gore-Tex, Guided Tissue Regeneration Workshop Manual (1989).
64. GOTTLOW, J., NYMAN, S., KARRING, T., LINDHE, J. : New Attachment Formation as the Result of Controlled Tissue Regeneration, J. Clin. Periodontol., 11, 494-503 (1984).
65. GOTTLOW, J., NYMAN, S., LINDHE, J., KARRING, T., WENNSTRÖM, J. : New Attachment Formation in the Human Periodontium by Guided Tissue Regeneration, J. Clin. Periodontol., 13, 604-616 (1986).
66. GOTTLOW, J., KARRING, T., NYMAN, S. : Guided Tissue Regeneration Following Treatment of Recession-type Defects in the Monkey, J. Periodontol., 61, 680-685 (1990).
67. GOTTLOW, J., NYMAN, S., KARRING, T. : Maintenance of New Attachment Gained Through Guided Tissue Regeneration, J. Clin. Periodontol., 19, 315-317 (1992).
68. GOTTLOW, J. : Guided Tissue Regeneration Using Bioresorbable and Non-resorbable Devices: Initial Healing and Long-term Results, J. Periodontol., 64(11), 1157-1165 (1993).

69. GOTTLOW, J., LAURELL, L., LUNDGREN, D., MATHISEN, T., NYMAN, S., RYLANDER, H., BOGENTOFT, C. : Periodontal Tissue Response to a New Bioresorbable Guided Tissue Regeneration Device: A Longitudinal Study in Monkeys, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 14(5), 437-449 (1994).
70. GOTTLOW, J. : Periodontal Regeneration. A Review, Guidor Research Center, page 1-50, Gothenburg, Sweden.
71. GOULD, T.R.L., MELCHER, A.H., BRUNETTE, D.M. : Migration and Division of Progenitor Cell Populations in Periodontal Ligament after Wounding, *J. Periodontal. Res.*, 15, 20-42 (1980).
72. GUILLEMIN, M.R., MELLONIG, J.T., BRUNSVOLD, M.A. : Healing in Periodontal Defects Treated by Decalcified Freeze-dried Bone Allografts in Combination with E-PTFE Membranes, I. Assessment by Computerized Densitometric Analysis, *J. Clin. Periodontol.*, 20, 520-527 (1993).
73. GUILLEMIN, M.R., MELLONIG, J.T., BRUNSVOLD, M.A. : Healing in Periodontal Defects Treated by Decalcified Freeze-dried Bone Allografts in Combination with E-PTFE Membranes, II. Clinical and Scanning Electron Microscope Analysis, *J. Clin. Periodontol.*, 20, 528-536 (1993).
74. HANEY, J.M., NILVEUS, R.E., MC MILLAN, P., WIKESJÖ, U.M.E. : Periodontal Repair in Dogs: E-PTFE Barrier Membranes Support Wound

- Stabilization and Enhance Bone Regeneration, J. Periodontol., 64, 883-890 (1993).
75. HANEY, J.M., ZIMMERMAN, G.J., WIKESJÖ, U.M.E. :Periodontal Repair in Dogs: Evaluation of the Natural Disease Model, J. Clin. Periodontol., 22, 208-213 (1995).
 76. HARDWICK, R., HAYES, B.K., FLYNN, C. : Devices for Dentoalveolar Regeneration : An Up-to- Date Literature Review, J. Periodontol., 66, 495-505 (1995).
 77. HOUSTON, F., SARHED, G., NYMAN, S., LINDHE, J., KARRING, T. : Healing After Root Reimplantation in the Monkey, J. Clin. Periodontol., 12, 716-727 (1985).
 78. HUGOSON, A., RAVALD, N., FORNELL, J., JOHARD, G., TEIWIK, A., GOTTLOW, J. : Treatment of Class II Furcation Involvements in Humans with Bioresorbable and Nonresorbable Guided Tissue Regeneration Barriers. A Randomized Multi-Center Study, J. Periodontol., 66, 624-634 (1995).
 79. HULL, P.S. : A Radiographic Study of the Prevalence of Chronic Periodontitis in 14 Years Old English School Children, J. Clin. Periodontol., 2, 203-210 (1975).
 80. HYDER, P.R., DOWELL, P., SINGH, G., DOLBY, A.E. : Freeze-dried, Cross-linked Bovine Type I Collagen: Analysis of Properties, J. Periodontol., 63, 182-186 (1992).

81. IGLHAUT, J., AUKHIL, I., SIMPSON, D.M., JOHNSTON, M.C., KOCH, G.: Progenitor Cell Kinetics During Guided Tissue Regeneration in Experimental Periodontal Wounds, *J. Periodontal. Res.*, 23, 107-117 (1988).
82. ISIDOR, F., KARRING, T., NYMAN, S., LINDHE, J. : New Attachment-Reattachment Following Reconstructive Periodontal Surgery, *J. Clin. Periodontol.*, 12, 728-735 (1985).
83. ISIDOR, F., KARRING, T., NYMAN, S., LINDHE, J. : New Attachment Formation on Citric Acid Treated Roots, *J. Periodontal. Res.*, 20, 421-430 (1985).
84. ISIDOR, F., KARRING, T., NYMAN, S., LINDHE, J. : The Significance of Coronal Growth of Periodontal Ligament Tissue for New Attachment Formation, *J. Clin. Periodontol.*, 13, 145-150 (1986).
85. JONES, W.A., O'LEARY, T.J. : The Effectiveness of Root Planning in Removing Bacterial Endotoxin from Roots of Periodontally Involved Teeth, *J. Periodontol.*, 49, 337-342 (1978).
86. JOVANOVIC, S.A. : The Management of Peri-implant Break-down Around Functioning Osseointegrated Dental Implants, *J. Periodontol.*, 64(11), 1176-1183 (1993).
87. KARRING, T., NYMAN, S., LINDHE, J. : Healing Following Implantation of Periodontitis Affected Roots into Bone Tissue, *J. Clin. Periodontol.*, 7, 96-105 (1980).

88. KARRING, T., NYMAN, S., LINDHE, J., SIRIRAT, M. : Potentials for Root Resorption During Periodontal Wound Healing, *J. Clin. Periodontol.*, 11, 41-52 (1984).
89. KARRING, T., ISIDOR, F., NYMAN, S., LINDHE, J. : New Attachment Formation on Teeth with a Reduced but Healthy Periodontal Ligament, *J. Clin. Periodontol.*, 12, 51-60 (1985).
90. KIESER, J.B. : *Periodontics, A Practical Approach*, First Edition, page 7-11, Wright, London (1990).
91. KLINGE, B., NILVEUS, R., BOGLE, G., BADERSTEN, A., EGELBERG, J. : Effect of Implants on Healing of Experimental Furcation Defects in Dogs, *J. Clin. Periodontol.*, 12, 321-326 (1985).
92. KNOWLES, J., BURGETT, F., MORRISON, E., NISSE, R., RAMFJORD, S.: Comparison of Results Following Three Modalities of Periodontal Therapy Related to Tooth Type and Initial Pocket Depth, *J. Clin. Periodontol.*, 7, 32-47 (1980).
93. KODAMA, T., MINABE, M., HORI, T., WATANABE, Y. : The Effect of Various Concentrations of Collagen Barrier on Periodontal Wound Healing, *J. Periodontol.*, 60(4), 205-210 (1989).
94. KON, S., RUBEN, M., BLOOM, A., MARDAM-BEY, W., BOFFA, J. : Regeneration of Periodontal Ligament Using Resorbable and Nonresorbable Membranes: Clinical, Histological and Histometric Study in Dogs, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 11(1), 59-71 (1991).

95. LAURELL, L., FALK, H., FORNELL, J., JOHARD, G., GOTTLOW, J. :
Clinical Use of a Bioresorbable Matrix Barrier in Guided Tissue
Regeneration. Case Series, J. Periodontol., 65, 967-975 (1994).
96. LEKOVIC, V., KENNEY, E., CARRANZA, F., DANILOVIC, V. : Treatment
of CI II Furcation Defects Using Porous Hydroxylapatite in Conjunction
with a PTFE Membrane, J. Periodontol., 61, 575-578 (1990).
97. LEKOVIC, V., KENNEY, E. : Guided Tissue Regeneration Using Calcium
Phosphate Implants together with 4 Different Membranes. A Study on
Furcations in Dogs, J. Periodontol., 64(11), 1154-1156 (1993).
98. LINDE, A., ALBERIUS, P., DAHLIN, C., BJURSTAM, K., SUNDIN, Y. :
Osteopromotion : A Soft - tissue Exclusion Principle Using a Membrane
for Bone Healing and Bone Neogenesis, J. Periodontol., 64(11), 1116-
1128 (1993).
99. LINDHE, J., KOCH, G. : The Effect of Supervised Oral Hygiene on the
Gingiva of Children, J. Periodontal. Res., 1, 260-267 (1966).
100. LINDHE, J., KOCH, G. : The Effect of Supervised Oral Hygiene on the
Gingiva of Children, J. Periodontal. Res., 2, 215-220 (1967).
101. LINDHE, J., LILJENBERG, B., LISTGARTEN, M. : Some Microbiological
and Histopathological Features of Periodontal Disease in Man, J.
Periodontol., 51(5), 264-269 (1980).

102. LINDHE, J., NYMAN, S., KARRING, T. : Connective Tissue Reattachment as Related to Presence or Absence of Alveolar Bone, J. Clin. Periodontol., 11, 33-40 (1984).
103. LINDHE, J., PONTERIERO, R., BERGLUNDH, T., ARAUJO, M. : The effect of Flap Management and Bioresorbable Occlusive Devices in Guided Tissue Regeneration Treatment of Degree III Furcation Defects, J. Clin. Periodontol., 22, 276-283 (1995).
104. LING, L., LAI, Y., HWANG, H., CHEN, H. : Response of Regenerative Tissues to Plaque : A Histological Study in Monkeys, J. Periodontol., 65, 781-787 (1994).
105. LISTGARTEN, M.A., ROSENBERG, M.M. : Histological Study of Repair Following New Attachment Procedures in Human Periodontal Lesions, J. Periodontol., 50(7), 333-344 (1979).
106. LISTGARTEN, M.A. : Nature of Periodontal Diseases: Pathogenic Mechanisms, J. Periodontal. Res., 22, 172-178 (1987).
107. LOESCHE, W.J., SYED, S.A. : Bacteriology of Human Experimental Gingivitis. Effect of Plaque and Gingivitis Score, Infect. and Immun., 21, 830-839 (1978).
108. LOESCHE, W.J. : Clinical and Microbiological Aspects of Chemotherapeutic Agents Used According to the Specific Plaque Hypothesis, J. Dent. Res., 58, 2404-2412 (1979).

109. LÖE, H. : Present Day Status and Direction for Future Research on the Etiology and Prevention of Periodontal Disease, *J. Periodontol.*, 40, 678-682 (1969).
110. LÖE, H., ANERUD, A., BOYSEN, H., SMITH, M. : The Natural History of Periodontal Disease in Man, *J. Periodontol.*, 49(12), 607-620 (1978).
111. LUNDGREN, D., LAURELL, L., GOTTLÖW, J., RYLANDER, H., MATHISEN, T., NYMAN, S., RASK, M. : The Influence of the Design of Two Different Bioresorbable Barriers on the Results of Guided Tissue Regeneration Therapy. An Intra-Individual Comparative Study in the Monkey, *J. Periodontol.*, 66, 605-612 (1995).
112. LYNCH, S. : Methods for Evaluation of Regenerative Procedures, *J. Periodontol.*, 63, 1085-1092 (1992).
113. MACHTEI, E.E., DUNFORD, R.G., NORDERYD, O.M., ZAMBON, J.J., GENCO, R.J. : Guided Tissue Regeneration and Anti-Infective Therapy in the Treatment of Class II Furcation Defects, *J. Periodontol.*, 64, 968-973 (1993).
114. MACHTEI, E.E., CHO, M.I., DUNFORD, R.G., NORDERYD, O.M., ZAMBON, J.J., GENCO, R.J. : Clinical, Microbiological and Histological Factors Which Influence the Success of Regenerative Periodontal Therapy, *J. Periodontol.*, 65, 154-161 (1994).
115. MAGNUSSON, I., NYMAN, S., KARRING, T., EGELBERG, J. : Connective Tissue Attachment Formation Following Exclusion of Gingival

Connective Tissue and Epithelium During Healing, J. Periodontal. Res., 20, 201-208 (1985).

116. MAGNUSSON, I., CLAFFEY, N., BOGLE, G., GARRETT, S., EGELBERG, J. : Root Resorption Following Periodontal Flap Procedures in Monkeys, J. Periodontal. Res., 20, 79-85 (1985).
117. MAGNUSSON, I., BATICH, C., COLLINS, B.R. : New Attachment Formation Following Controlled Tissue Regeneration Using Biodegradable Membranes, J. Periodontol., 59(1), 1-6 (1988).
118. MAIDEN, M.F.J., CARMAN, R.J., CURTIS, M.A., GILLETT, I.R., GRIFFITHS, G.S., STERNE, J.A.C., WILTON, J.M.A., JOHNSON, N.W. : Detection of High-risk Groups and Individuals for Periodontal Diseases: Laboratory Markers Based on the Microbiological Analysis of Subgingival Plaque, J. Clin. Periodontol., 17, 1-13 (1990).
119. MATTSON, J.S., MCLEAY, L.L., JABRO, M.H. : Treatment of Intrabony Defects with Collagen Membrane Barriers. Case Reports, J. Periodontol., 66, 635-645 (1995).
120. MC CLAIN, P.K., SCHALLHORN, R.G. : Long-term Assessment of Combined Osseous Composite Grafting, Root Conditioning and Guided Tissue Regeneration, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 13(1), 9-27 (1993).
121. MEADOWS, C.L., GHER, M.E., QUINTERO, G., LAFFERTY, T.A. : A Comparison of Polylactic Acid Granules and Decalcified Freeze-dried

- Bone Allograft in Human Periodontal Osseous Defects, *J. Periodontol.*, 64, 103-109 (1993).
122. MELCHER, A.H. : On the Repair Potential of Periodontal Tissues, *J. Periodontol.*, 47(5), 256-260 (1976).
 123. MINABE, M., KODAMA, T., KOGOU, T., TAMURA, T., HORI, T., WATANABE, Y., MIYATA, T. : Different Cross-linked Types of Collagen Implanted in Rat Palatal Gingiva, *J. Periodontol.*, 60(1), 35-43 (1989).
 124. MINABE, M. : A Critical Review of the Biologic Rationale for Guided Tissue Regeneration, *J. Periodontol.*, 62, 171-179 (1991).
 125. MOMBELLI, A., LANG, N.P., NYMAN, S. : Isolation of Periodontal Species after Guided Tissue Regeneration, *J. Periodontol.*, 64(11), 1171-1175 (1993).
 126. MOSKOW, B.S. : Healing Potential in Periodontal Lesions, *J. Periodontol.*, 48(12), 754-767 (1977).
 127. NEWMAN, H.N. : Plaque and Chronic Inflammatory Periodontal Disease, *J. Clin. Periodontol.*, 17, 533-541 (1990).
 128. NEWMAN, M.G. : The Role of Infection and Anti-infection Treatment in Regenerative Therapy, *J. Periodontol.*, 64(11), 1166-1170 (1993).
 129. NOWZARI, H., SLOTS, J. : Microorganisms in Polytetrafluoroethylene Barrier Membranes for Guided Tissue Regeneration, *J. Clin. Periodontol.*, 21, 203-210 (1994).

130. NUMABE, Y., ITO, H., HAYASHI, H., RYDER, M.I., KAMOI, K. : Epithelial Cell Kinetics with Atelocollagen Membranes. A Study in Rats, J. Periodontol., 64, 706-712 (1993).
131. NYMAN, S., KARRING, T. : Regeneration of Surgically Removed Buccal Alveolar Bone in Dogs, J. Periodontal. Res., 14, 86-92 (1979).
132. NYMAN, S., KARRING, T., LINDHE, J., PLANTEN, S. : Healing Following Implantation of Periodontitis Affected Roots into Gingival Connective Tissue, J. Clin. Periodontol., 7, 394-401 (1980).
133. NYMAN, S., LINDHE, J., KARRING, T., RYLANDER, H. : New Attachment Following Surgical Treatment of Human Periodontal Disease, J. Clin. Periodontol., 9, 290-296 (1982).
134. NYMAN, S., HOUSTON, F., SARHED, G., LINDHE, J., KARRING, T. : Healing Following Reimplantation of Teeth Subjected to Root Planning and Citric Acid Treatment, J. Clin. Periodontol., 12, 294-305 (1985).
135. NYMAN, S., GOTTLOW, J., LINDHE, J., KARRING, T., WENNSTROM, J. : New Attachment Formation by Guided Tissue Regeneration, J. Periodontal. Res., 22, 252-254 (1987).
136. PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E. : Periodontitis in Man and Other Animals. A Comparative Review, Basel, New York, Karger, 127-158 (1982).

137. PARK, J., MATSUURA, M., HAN, K., NORDERYD, O., LIN, W., GENCO, R.J., CHO, M. : Periodontal Regeneration in Class III Furcation Defects of Beagle Dogs Using Guided Tissue Regenerative Therapy with Platelet Derived Growth Factor, J. Periodontol., 66, 462-477 (1995).
138. PARK, S.A., GIANNATTASIO, C., TANCER, M.L. : Foreign Body Reaction to the Intraperitoneal use of Avitene, Obstetrics&Gynecology, 58(5), 664-667 (1981).
139. PFEIFER, J., VAN SWOL, R.L., ELLINGER, R. : Epithelial Exclusion and Tissue Regeneration Using a Collagen Membrane Barrier in Chronic Periodontal Defects: A Histologic Study, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 9, 263-273 (1989).
140. PIHLSTROM, B. : Measurement of Attachment Level in Clinical Trials : Probing Methods, J. Periodontol., 63, 1072-1077 (1992).
141. PITARU, S., MELCHER, A.H. : Orientation of Gingival Fibroblasts and Newly Synthesized Collagen Fibers in Vitro, J. Periodontal. Res., 18, 483-500 (1983).
142. PITARU, S., TAL, H., SOLDINGER, M., GROSSKOPF, A., NOFF, M. : Partial Regeneration of Periodontal Tissues Using Collagen Barriers. Initial Observations in the Canine, J. Periodontol., 59(6), 380-386 (1988).
143. PITARU, S., TAL, H., SOLDINGER, M., NOFF, M. : Collagen Membranes Prevent Apical Migration of Epithelium and Support New Connective

- Tissue Attachment During Periodontal Wound Healing in Dogs, J. Periodontal. Res., 24, 247-253 (1989).
144. PITARU, S., NOFF, M., GROSSKOPF, A., MOSES, O., TAL, H., SAVION, N.: Heparan Sulfate and Fibronectin Improve the Capacity of Collagen Barriers to Prevent Apical Migration of the Junctional Epithelium, J. Periodontol., 62, 598-601 (1991).
 145. PLOTZKE, A.E., BARBOSA, S., NASJLETI, C.E., MORRISON, E.C., CAFFESSE, R.G. : Histologic and Histometric Responses to Polymeric Composite Grafts, J. Periodontol., 64, 343-348 (1993).
 146. POLAT, Y.T.: Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Amacıyla Rezorbe Olan ve Olmayan Membranların Köpeklerde Kıyaslamalı İncelenmesi, Doktora Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara (1992).
 147. PROESTAKIS, G., BRATTHALL, G., SÖDERHOLM, G., KULLENDORFF, B., GRÖNDAHL, K., ROHLIN, M., ATTSTRÖM, R. : Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Intraosseous Defects on Maxillary Premolars, J. Clin. Periodontol., 19, 766-773 (1992).
 148. QUTEISH, D., DOLBY, A.E. : Immune Responses to Implanted Human Collagen Graft in Rats, J. Periodontal. Res., 26, 114-121 (1991).
 149. RENVERT, S., GARRETT, S., SHALLHORN, R.G., EGELBERG, J. : Healing after Treatment of Periodontal Intraosseous Defects, J. Clin. Periodontol., 12, 441-455 (1985).

150. ROBERT, P., MAUDUIT, J., FRANK, R.M., VERT, M. : Biocompatibility and Resorbability of a Polylactic Acid Membrane for Periodontal Guided Tissue Regeneration, *Biomaterials*, 14(5), 353-358 (1993).
151. ROBERT, P., FRANK, R.M. : Periodontal Guided Tissue Regeneration with a New Resorbable Polylactic Acid Membrane, *J. Periodontol.*, 65, 414-422 (1994).
152. SANDER, L., FRANDSEN, E.V., ARNBJERG, D., WARRER, K., KARRING, T. : Effect of Local Metronidazole Application on Periodontal Healing Following Guided Tissue Regeneration. Clinical Findings, *J. Periodontol.*, 65, 914-920 (1994).
153. SANDER, L., KARRING, T. : New Attachment and Bone Formation in Periodontal Defects Following Treatment of Submerged Roots with Guided Tissue Regeneration, *J. Clin. Periodontol.*, 22, 295-299 (1995).
154. SANDER, L., KARRING, T. : Healing of Periodontal Lesions in Monkeys Following the Guided Tissue Regeneration Procedure. A Histological Study, *J. Clin. Periodontol.*, 22, 332-337 (1995).
155. SCANTLEBURY, T.V. : 1982-1992 : A Decade of Technology Development for Guided Tissue Regeneration, *J. Periodontol.*, 64(11), 1129-1137 (1993).
156. SCHULTZ-HAUDT, S.D., SÖLNA, J. : Dynamics of the Inflammatory Reaction, *J. Periodontal. Res.*, 1, 205-211 (1966).

157. SCHÜPBACH, P., GABERTHÜEL, T., LUTZ, F., GUGGENHEIM, B. : Periodontal Repair or Regeneration: Structures of Different Types of New Attachment, J. Periodontal. Res., 28, 281-293 (1993).
158. SELVIG, K.A., NILVEUS, R.E., FITZMORRIS, L., KERSTEN, B., KHORSANDI, S.S. : Scanning Electron Microscopic Observations of Cell Population and Bacterial Contamination of Membranes Used for Guided Periodontal Tissue Regeneration in Humans, J. Periodontol., 61, 515-520 (1990).
159. SELVIG, K., KERSTEN, B., WIKESJÖ, U. : Surgical Treatment of Intrabony Periodontal Defects Using E-PTFE Barrier Membranes : Influence of Defect Configuration on Healing Response, J. Periodontol., 64, 730-733 (1993).
160. SELVIG, K. : Discussion : Animal Models in Reconstructive Therapy, J. Periodontol., 65, 1169-1172 (1994).
161. SEVOR, J.J., MEFFERT, R.M., CASSINGHAM, R.J. : Regeneration of Dehiscd Alveolar Bone Adjacent to Endosseous Dental Implants Utilizing a Resorbable Collagen Membrane : Clinical and Histologic Result, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 13(1), 71-83 (1993).
162. SIGURDSSON, T.J., HARDWICK, R., BOGLE, G.C., WIKESJÖ, U.M.E. : Periodontal Repair in Dogs. Space Provision by Reinforced e-PTFE Membranes Enhances Bone and Cementum Regeneration in Large Supraalveolar Defects, J. Periodontol., 56, 350-356 (1994).

163. SIGURDSSON, T.J., TATAKIS, D.N., LEE, M.B., WIKESJÖ, U.M.E. : Periodontal Regenerative Potential of Space Providing Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes and Recombinant Human Bone Morphogenetic Proteins, J. Periodontol., 66, 511-521 (1995).
164. SILVERSTEIN, L., KRAFT, J., WAND, R. : Bone Regeneration and Tissue Acceptance of Human Fascialata Grafts Adjacent to Dental Implants, J. Oral Implantology, 18(4), 394-398 (1992).
165. SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. : The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts, J. Periodontol., 63, 322-331 (1992).
166. STAHL, S.S. : Repair Potential of the Soft Tissue- Root Interface, J. Periodontol., 48(9), 545-552 (1977).
167. STAHL, S.S. : Repair or Regeneration Following Periodontal Therapy, J. Clin. Periodontol., 6, 389-396 (1979).
168. STAHL, S.S., FROUM, S.J., KUSHNER, L. : Healing Responses of Human Intraosseous Lesions Following the Use of Debridement, Grafting and Citric Acid Root Treatment, J. Periodontol., 54(6), 325-337 (1983).
169. STAHL, S.S., FROUM, S., TARNOW, D. : Human Histologic Responses to Guided Tissue Regeneration Techniques in Intrabony Lesions, J. Clin. Periodontol., 17, 191-198 (1990).

170. STEIN, M., SALKIN, L., FREEDMAN, A. : The Effects of Guided Tissue Regeneration Membrane Placement on Healthy Periodontal Sites, J. Periodontol., 64, 57-59 (1993).
171. STEVENS, A., LOWE, J. : Pathology, First Edition, 57-81, Mosby (1995).
172. TAL, H., STAHL, S.S. : Periodontal Attachment Responses to Surgical Injury in the Cat, J. Clin. Periodontol., 13, 45-51 (1986).
173. TAL, H., PITARU, S., MOSES, O., KOZLOVSKY, A. : Collagen Gel and Membrane in Guided Tissue Regeneration in Periodontal Fenestration Defects in Dogs, J. Clin. Periodontol., 23, 1-6 (1996).
174. TANNER, M., SOLT, C., VUDDHAKANOK, S. : An Evaluation of New Attachment Formation Using a Microfibrillar Collagen Barrier, J. Periodontol., 59(8), 524-530 (1988).
175. TEMPRO, P., NALBANDIAN, J. : Colonization of Retrieved PTFE Membranes: Morphological and Microbiological Observations, J. Periodontol., 64, 162-168 (1993).
176. TERRANOVA, V., WIKESJÖ, U. : Extracellular Matrices and Polypeptide Growth Factors as Mediators of Functions of Cells of the Periodontium, J. Periodontol., 58(6), 371-380 (1987).
177. TONETTI, M., PINI PRATO, G., WILLIAMS, R.C., CORTELLINI, P. : Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. III. Diagnostic Strategies to Detect Bone Gain, J. Periodontol., 64, 269-277 (1993).

178. TONETTI, M., PINI PRATO, G., R.C., CORTELLINI, P. : Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. IV. Determinants of Healing Response, J. Periodontol., 64, 934-940 (1993).
179. ÜNLÜ, F. : Periodontolojide Yeni Flap Teknikleri, E.Ü.Dişhek.Fak.Derg., 9(3), 139-147 (1988).
180. VAN SWOL, R.L., ELLINGER, R., PFEIFER, J., BARTON, N.E., BLUMENTHAL, N. : Collagen Membrane Barrier Therapy to Guided Regeneration in CL II Furcations in Humans, J. Periodontol., 64, 622-629 (1993).
181. VUDDHAKANOK, S., SOLT, C.W., MITCHELL, J.C., FOREMAN, D.W., ALGER, F.A. : Histologic Evaluation of Periodontal Attachment Apparatus Following the Insertion of a Biodegradable Copolymer Barrier in Humans, J. Periodontol., 64, 202-210 (1993).
182. WANG, H., HAMILTON, R., CASTELLI, W., CHIEGO, D., SMITH, B.A. : Effect of Root Conditioning on Periodontal Wound Healing with and without Guided Tissue Regeneration. A Pilot Study, I. Histologic Evaluation, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 13(6), 551-560 (1993).
183. WANG, H., O'NEAL, R.B., THOMAS, C.L., SHYR, Y., MACNEIL, R.L. : Evaluation of an Absorbable Collagen Membrane in Treating Class II Furcation Defects, J. Periodontol., 65, 1029-1036 (1994).
184. WANG, H., PAPPERT, T.D., CASTELLI, W.A., CHIEGO, D.J., SHYR, Y., SMITH, B.A. : The Effect of Platelet-Derived Growth Factor on the

- Cellular Response of the Periodontium: An Autoradiographic Study on Dogs, *J. Periodontol.*, 65, 429-436 (1994).
185. WARRER, K., KARRING, T. : Guided Tissue Regeneration Combined with Osseous Grafting in Suprabony Periodontal Lesions, *J. Clin. Periodontol.*, 19, 373-380 (1992).
186. WIKESJÖ, U., KEAN, J., ZIMMERMAN, J. : Periodontal Repair in Dogs, Supraalveolar Defect Models for Evaluation of Safety and Efficacy of Periodontal Reconstructive Therapy, *J. Periodontol.*, 65, 1151-1157 (1994).
187. WINTER, G. : Transcutaneous Implants: Reaction of the Skin-implant Interface, *J. Biomed. Mater. Res.*, 5, 99-113 (1974).
188. WOZNEY, J.M. : The Potential Role of Bone Morphogenetic Proteins in Periodontal Reconstruction, *J. Periodontol.*, 66, 506-510 (1995).
189. YAFFE, A., EHRLICH, J., SHOSHAN, S. : Restoration of Periodontal Attachment Employing Enriched Collagen Solution in the Dog, *J. Periodontol.*, 55(11), 623-628 (1984).
190. YALIM, M. : Periodontal Ligament Hücrelerinin Rejeneratif Potansiyelinin Çeşitli Metodlarla Araştırılması, Doktora Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara (1986).

191. YUKNA, R.A. : A Clinical and Histologic Study of Healing Following the Excisional New Attachment Procedure in Rhesus Monkeys, J. Periodontol., 47(12), 701-709 (1976).
192. YUKNA, R. : Clinical Human Comparison of E-PTFE Barrier Membrane and Freeze-dried Dura Mater Allografts for Guided Tissue Regeneration of Lost Periodontal Support I. Mandibular Molar CL II Furcations, J. Periodontol., 63, 431-442 (1992).
193. YUKNA, C.N., YUKNA, R.A. : Multicenter Evaluation of Absorbable Collagen Membrane for Guided Tissue Regeneration in Human Periodontal Defects, page 1-43, Colla-Tec firmasından kişisel yazışmalarla temin edilmiştir (1994).
194. ZAMET, J.S. : Basic Periodontal Surgery- A Re-evaluation, Re-printed from 'Dental Update', 6(1), January/February (1979).
195. ZANER, D., YUKNA, R., MALININ, T. : Human Freeze-dried Duramater Allografts as a Periodontal Biological Bandage, J. Periodontol., 60, 617-623 (1989).

SONUÇLAR

Kollagen kaynaklı bir bariyer membranının, deneysel olarak hazırlanmış iki duvarlı kemikiçi defektlerin tedavisinde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensipleri dahilinde etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızda,

1. Rezorbe olan kollagen kaynaklı membranın, iki duvarlı kemikiçi defektlerin tedavisinde yeni ataşmanın oluşma kapasitesini kontrollerdekine benzer oranlarda arttırdığı saptanmıştır.
2. İki duvarlı kemikiçi defektlerde periodontal ligament hücrelerinin kök yüzeyine repopule olabilmesi için yeterli bir boşluk oluşabildiği izlenmiştir.
3. Bütün periyodlarda, birleşim epitelinin uzunluğu kollagen membran ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna oranla daha fazla bulunmuştur.
4. Kemik rejenerasyonunun hem kontrol hem de deney grubunda gerçekleştiği ancak aradaki farkın biyometrik olarak önemli olmadığı saptanmıştır.
5. Deney grubunda kullanılan hayvanların hiçbirinde kollagen membrana bağlanabilecek olumsuz bir doku reaksiyonuna rastlanılmamıştır.
6. Bütün örneklerde izlenen dişeti çekilmesinin, hayvanların beslenme şartlarına bağlı olduğu ve periodontal rejenerasyonu sınırladığı sonucuna varılmıştır.
7. Rejeneratif işlemlerden sonra yapılan postoperatif bakımın, işlemin başarısını etkilediği düşünülmüştür. Postoperatif antibiyotik kullanımının dikişler alınana

kadar sürdürülmemesi iki örnekte sekonder enfeksiyonun gelişmesiyle neticelenmiştir.



SUMMARY

The regeneration of lost periodontal supporting tissues at a predictable level is main goal of periodontal therapy. Periodontal ligament cells are the only cell type that have a potential for maintaining the healthy connection between the teeth and alveolar bone. Guided tissue regeneration is a process that allows the periodontal ligament and bone cells to selectively repopulate of previously diseased root surface by means of non-resorbable and resorbable membranes.

The aim of the present study was to assess the effect of absorbable collagen membrane on the inhibition of downgrowth of gingival epithelium and the support of regenerative capability of periodontal ligament cells. For this purpose, two-wall intrabony defects were surgically created in mandibular teeth in 9 dogs. In randomly chosen quadrant in each dog, 20x30 mm. collagen membrane was shaped to cover the interproximal bone defect and adjacent root surface. No collagen membrane was placed over the debrided control defects. The block biopsy was applied 7, 15, 21, 30, 60, 90 days after the surgical procedures. Histomorphologic and histometric evaluations were performed. Although gingival recession was observed at some of the sites, both collagen membrane treated and control defects exhibited various amounts of new attachment.

ÖZET

Periodontal tedavilerin temel amacı yıkıma uğramış periodontal dokuların, kabul edilebilir düzeyde rejenere olmasıdır. Dişler ve alveol kemiği arasında sağlıktaki bağlantıyı tekrar oluşturma potansiyeline sahip olan tek hücre grubu periodontal ligament hücreleridir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, hastalıklı kök yüzeylerine periodontal ligament hücrelerinin seçici olarak repopulasyonuna izin veren bir işlemdir. Bu, epitel ve dişeti bağ dokusunu iyileşme bölgesinden uzak tutan ve periodontal ligament ve kemik hücrelerinin kuronal yönde proliferasyon olmasına olanak sağlayacak bir boşluğu oluşturan, rezorbe olabilen ya da olmayan bariyer membranlarla gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, rezorbe olabilen kollagen membranın gingival epitelin apikale göçünün engellenmesindeki ve periodontal ligament hücrelerinin rejenerasyon kapasitesinin desteklenmesindeki etkinliğini ortaya koymaktır. Bu amaçla 9 yetişkin köpekte mandibular dişlerde iki duvarlı kemikiçi defektler oluşturulmuştur. Her köpekte rastgele seçilen defektlere 20x30 mm. boyutlarındaki kollagen membran, interproksimal kemik defektini ve komşu kök yüzeyini örtecek şekilde şekillendirilerek yerleştirilmiştir. Kontrol defektlerinde membran yerleştirilmeden flap kapatılmıştır. Köpeklerden, cerrahi işleminden 7., 15., 21., 30., 60. ve 90. günler sonrasında blok biyopsi alınmıştır. Histolojik ve histometrik değerlendirmeler yapılmıştır. Hem deney hem de kontrol bölgelerinde klinik olarak dişeti çekilmesi ile birlikte histolojik olarak değişen miktarlarda yeni ataşman bulgulanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Ankara'da doğdum, İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi 1984 yılında T.E.D. Ankara Koleji'nde tamamladım. Aynı yıl girdiğim Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 1989 yılında mezun oldum. 1990 yılında, Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak doktora eğitimime başladım. 1993 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden araştırma görevlisi kadrosuna atandım. 1996 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi kadrosuna nakil oldum. Halen aynı bölümde görevimi sürdürmekteyim.

Bügüne kadar biri yurtdışı, üçü yurtiçi bilimsel kongrelerde sunulmuş olan 4 adet tebliğim ve biri yayına kabul edilmiş, diğeri ise yayınlanmış 2 adet araştırmam vardır. Bir araştırma projem, Eczacıbaşı Procter&Gamble Ağız ve Diş Sağlığı Araştırma ve Ödül Fonu tarafından, 1995-1996 döneminde, araştırma destek ödülüne layık görülmüştür.