



**PERİODONTİTİSLİ HASTALARIN CERRAHİ
OLMAYAN TEDAVİSİNDE FARKLI TROMBOSİT
KONSANTRELERİNİN KULLANIMININ KLİNİK
PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nergiz ÇELİK

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Özay Uslu
Uzmanlık Tezi 2021**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ HASTALARIN CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİSİNDE
FARKLI TROMBOSİT KONSANTRELERİNİN KULLANIMININ
KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Nergiz ÇELİK

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Özay Uslu

MALATYA
2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalıklar	4
2.2. Nekrotizan Periodontal Hastalık	5
2.3. Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis;.....	5
2.4. Periodontitis	6
2.5. Periodontitisin Klinik ve Radyografik Özellikleri	7
2.5.1. Klinik Özellikleri	8
2.5.2. Radyografik Özellikleri	9
2.6. Periodontitisin Epidemiyolojisi.....	10
2.7. Periodontitisin Patofizyolojisi	10
2.8. Periodontitisin Histopatolojisi.....	11
2.9. Periodontitiste Ailesel Geçiş	11
2.10. Periodontitiste Ayırıcı Tanı	12
2.11. Evreleme	12
2.12. Periodontitisin Prognozu	13
2.13. Periodontitisin Komplikasyonları.....	14
2.13.1. Ağız İçi Komplikasyonlar	14
2.13.2. Sistemik Komplikasyonlar	14
2.14. Periodontitisin Tedavisi	15
2.15. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	17
2.16. İlave Ajanlar ile Birlikte Uygulanan Başlangıç Periodontal Tedavi	18
2.17. Trombositler ve Trombosit Konsantreleri	19
2.19. Trombositten Zengin Fibrin ve Türleri.....	21
2.20. Konsantre Büyüme Faktörü.....	24
2.21. Otolog Fibrin Yapıştırıcı	25
2.22. Farklı Trombosit Konsantrelerinin Diş Hekimliğinde Kullanımı	26
2.23. Farklı Trombosit Konsantrelerinin Rejeneratif Periodontal Tedavilerde Kullanımı	29
3. MATERYAL VE METOD.....	32

3.1. Hasta Seçimi.....	32
3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:	32
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:	32
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	33
3.3. Araştırmacı Kalibrasyonu	33
3.4. Çalışma Protokolü.....	33
3.4.1. Kontrol Kadranı	34
3.4.2. OFY Uygulanan Kadran	34
3.4.3. KBF Uygulanan Kadran	34
3.4.4. e-TZF Uygulanan Kadran	35
3.5. Örneklem Sayısının Belirlenmesi	35
3.6. Klinik İndeksler ve Ölçümler	35
3.6.1. Plak İndeksi (Silness ve Loe).....	35
3.6.2. Gingival İndeks (Loe ve Silness).....	36
3.6.3. Sondlamada Kanama	36
3.6.4. Sondlama Derinliği	36
3.6.5. Klinik Ataçman Seviyesi	36
3.7. Klinik İşlemler	37
3.7.1. Başlangıç Periodontal Tedavi	37
3.7.2. Trombosit Konsantrelerinin Elde Edilmesi ve Uygulanması	37
3.7.2.1. OFY'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması.....	37
3.7.2.2. e-TZF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması	38
3.7.2.3. KBF' nin Elde Edilmesi ve Uygulanması	39
3.7.3. Trombosit Konsantrelerinin Uygulanması Sonrası Bakım.....	40
3.7.4. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası.....	40
3.7.5. Ölçümlerin Tekrarlanabilirliği.....	41
3.7.6. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73
EKLER.....	103
EK - 1. ÖZGEÇMİŞ	103
EK-2. ETİK KURUL KARARI.....	104

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren güler yüzü ile daima yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini büyük bir keyif ve sonsuz bir sabırla paylaşmaktan çekinmeyen, tezimin her aşamasında büyük katkısı, desteği ve emeği olan değerli hocam, danışmanım **Doç. Dr. Mustafa Özay USLU'** ya,

Mesleki eğitimimde kıymetli fikirlerini, akademik bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen ve içtenlikle paylaşan hocam **Doç. Dr. Cüneyt Asım ARAL'a**,

Eğitimim süresince destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizin değerli öğretim üyeleri, hocalarım **Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI, Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer Alperen KIRMIZIGÜL'** e,

Eğitimimin her aşamasında ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan, birikimleri ile mesleki gelişimime katkı sağlayan canım arkadaşım **Uzm. Dt. Mehmet KIZILTOPRAK ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KARACA'** ya,

Büyük bir mutluluk ve inanılmaz bir keyifle birlikte çalıştığım, birbirinden güzel ve değerli sayısız anıları paylaştığım, her zaman destek ve yakınlıklarını gördüğüm **Periodontoloji Kliniği'nin tüm çalışma arkadaşlarıma**,

Hayatımı değerli ve anlamlı kılan, sevgilerini, desteklerini ve olanaklarını hiçbir zaman esirgemeyen, yaşamımın her anında büyük bir sevgi, saygı ve gururla isimlerini dile getirdiğim, çok sevgili **annem, babam ve kardeşlerime**,

Hayatımda varlığından güç aldığım, en büyük destekçim ve en yakın arkadaşım, sevgili eşim **Av. Anıl HAMAMCI'** ya

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Periodontitis Olan Hastaların Cerrahi Olmayan Tedavisinde Farklı Trombosit Konsantrlerinin Kullanımının Klinik Parametreler Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı; periodontitisin başlangıç periodontal tedavisi sonrası OFY, KBF, e-TZF'nin periodontal ceplere uygulanmasının klinik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirerek kendi aralarında etkinlik derecelerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma yaşları 25 ile 45 arasında değişmekte olan 10'u (%55,6) kadın ve 8'i (%44,4) erkek olmak üzere toplam 18 evre III, derece C periodontitis teşhisi konmuş hastalar üzerinde yapılmıştır. 0. ve 7. günde mekanik debritleme uygulanan hastaların bir yarım çenesi kontrol grubu olmak üzere diğer her bir yarım çenesine farklı TK uygulandı. Klinik değerlendirmeler için; plak indeksi, gingival indeks, sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, sondlamada kanama parametreleri 4. ve 12. haftalarda kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında işlem sonrası 1. ayda SD ve SK açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubunun işlem sonrası 1.ay Pİ değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). KBF grubunun işlem sonrası 1. ay Gİ değerleri, Kontrol ve OFY gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).Gruplar arasında işlem sonrası 3. ay SD ve Gİ değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubunun işlem sonrası 3. ay KAS değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunun işlem sonrası 3. ay SK değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: KBF'nin diğer TK'lerine oranla daha iyi klinik sonuçlar sağladığı gözlemlendi. TK, orta ve derin periodontal ceplerin tedavisinde periodontal tedaviyi destekleyici olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Başlangıç periodontal tedavi, enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin, konsantr büyüme faktörü, otolog fibrin yapıştırıcı, periodontitis, trombosit konsantrleri

ABSTRACT

Evaluation of Effects of Different Platelet Concentrates on Clinical Parameters in the Treatment of Patients Diagnosed with Periodontitis

Aim: To evaluate the effect of the application of autologous fibrin glue (AFG), concentrated growth factor (CGF), and injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) to periodontal pockets adjunct to the first-line periodontal treatment of periodontitis on the clinical parameters, and compare the efficacy of these platelet concentrates (PCs).

Material and Method: This study was conducted on 18 patients, comprising 10 (55.6%) females and 8 (44.4%) males, with ages ranging from 25 to 45, who had been diagnosed with stage III grade C periodontitis. The quadrants of patients were divided into 4 groups, comprising the control, AFG, CGF, and i-PRF groups. Different PCs were applied to each of 3 test groups, excluding the control group, on day 0 and day 7 following mechanical debridement. The plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), attachment level, and bleeding on probing (BoP) were recorded in week 4 and week 12 for clinical assessment.

Results: No significant difference was found between the groups with regards to the PD and BoP values in the 1st month post-procedure ($P > 0.05$). The PI values of the control group in the 1st month post-procedure were significantly lower than those of the CGF and i-PRF groups ($p < 0.05$). The GI values of CGF group in the 1st month post-procedure were significantly higher than in the control and AFG groups ($p < 0.05$). No significant difference was found between the groups with regards to the PD and GI values in the 3rd month post-procedure ($p > 0.05$). The clinical attachment levels of the control group in the 3rd month post-procedure were significantly higher than those in the CGF and i-PRF groups ($p < 0.05$). The BoP values of the control group in the 3rd month post-procedure were significantly higher than those in the CGF and i-PRF groups ($p < 0.05$).

Conclusion: It was observed that CGF provided better clinical results when compared to the other PCs. PCs can be applied as adjunct to the first-line periodontal treatment in treatment of medium and deep periodontal pockets.

Keywords: Initial periodontal treatment, injectable platelet rich fibrin, concentrated growth factor, autologous fibrin glue, periodontitis, platelet concentrates.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.a	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
α	: Alfa
AFG	: Autolog Fibrin Glue
AP	: Agresif Periodontitis
BDG	: Bağ Dokusu Grefti
BPT	: Başlangıç Periodontal Tedavi
CGF	: Concentrated Growth Factor
CRP	: C-reaktif protein
DDKKA	: Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
DKYT	: Diş/kök yüzeyi temizliği
e-TZF	: Enjekte Edilebilir Trombosit Zengin Fibrin
EGF	: Endotelial Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GAP	: Generalize agresif periodontitis
Gİ	: Gingival İndeks
HbA1c	: Hemoglobin A1c değeri
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IPT	: Initial periodontal therapy
LAP	: Lokalize agresif periodontitis
i-PRF	: Injectable Platelet Rich Fibrin
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KBF	: Konsantre Büyüme Faktörü
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
OFY	: Otolog Fibrin Yapıştırıcı
PC	: Platelet Concentrates

PDGF	: Platelet-derived Growth Factor
PI	: Plak indeksi
PRF	: Platelet Rich Fibrin
PRP	: Platelet Rich Plasma
Rpm	: Revolutions per Minute
SD	: Sondlama Derinliği
SK	: Sondlamada Kanama
SRP	: Scaling and Root Planing
Ss	: Standart Sapma
TGF	: Transforming Growth Factor
TK	: Trombosit Konsantrasyonu
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Çalışma Planı.....	34
Şekil 3.2. OFY'nin elde edilmesi.	38
Şekil 3.3. e-TZF'nin elde edilmesi.	39
Şekil 3.4. KBF 'nin elde edilmesi.....	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Gruplar arasında ve grup içinde sondlama derinliği skorlarının değerlendirilmesi	42
Tablo 4.2. Gruplar arasında ve grup içinde klinik ataçman seviyesi skorlarının değerlendirilmesi	43
Tablo 4.3. Gruplar arasında ve grup içinde plak indeksi skorlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 4.5. Gruplar arasında ve grup içinde sondlamada kanama skorlarının değerlendirilmesi	46
Tablo 4.6. Gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi	47
Tablo 4.7. Cep derinliği 5-6 mm olanlarda gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi	51
Tablo 4.8. Sondlama Cep derinliği 7 mm üzerinde olanlarda gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi	55

1. GİRİŞ

Periodontitis, dişi destekleyen dokuların harabiyeti ve periodontal ataçmanın geri dönüşümsüz kaybıyla karakterize hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Sistemik olarak sağlıklı veya hasta olan bireylerde farklı yıkım potansiyeli ve farklı ilerleme hızıyla beraber her yaş grubunda görülebilmektedir. 1999 periodontal hastalık sınıflandırılmasına göre kronik ve agresif periodontitis diye adlandırılan periodontal hastalık yayımlanan yeni sınıflandırmaya göre tek bir çatı altında birleştirildi (1, 2). Periodontitisin yıkıcı etkisi bireyler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı durumlarda hastalığın yıkıcı etkisi hızlı olmaktadır. Periodontal tedavinin amacı, kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonunu sağlamaktır.

Periodontal tedavide tedavinin ilk basamağını oluşturan başlangıç periodontal tedavi (BPT) altın standart olarak kabul edilmektedir. Başlangıç periodontal tedavi ile dişeti iltihabı azaltılmakta ve dişin kök yüzeyinde bulunan bakteri ve toksinleri uzaklaştırılmaktadır (3). Başlangıç periodontal tedaviyle beraber mevcut patojen flora elemine edilerek ağızda sağlıklı fizyolojik bir flora oluşturulmakta ve enfeksiyon kontrolü sağlanmaktadır. Enfeksiyon kontrolüyle beraber kanamayan sıkı kıvamlı dişeti oluşmaktadır. Ancak, bu hastalarda derin periodontal ceplerin ve köklerde yer alan konkavitelerin varlığı, furkasyon bölgelerindeki defektler ve geniş periodontal yıkımın varlığı gibi sebeplerden dolayı enfeksiyon kontrolü sonrası rejenerasyonu sağlamaya yönelik tedaviler de yapılmalıdır.

BPT sonrası herhangi bir ilave tedavi uygulanmaması kaybedilen dokuların yeniden oluşturulmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, BPT'nin etkinliğini arttırmak ve tedaviye destek olarak periodontal rejenerasyonu yeniden sağlamak amacıyla rejenerasyon potansiyeli yüksek ve düşük maliyetli; sert ve yumuşak doku greftleri (4), doğal veya sentetik membranlar (5), büyüme faktörleri, kök hücre (6), hastanın kendi kanından elde edilen trombosit konsantresi gibi ilave ajanlar kullanılmaktadır (7-14). Periodontal dokulardaki harabiyetin önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla çeşitli cerrahi teknikler uygulanmaktadır. Klasik periodontal cerrahi tedavide; yan etkilerin oluşması, yüksek maliyetli olması, hekim açısından yüksek efor ve uzun zaman gerektirmesi ve hasta uyumundaki zorluklar bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı periodontal cerrahi tedaviye alternatif olarak, daha az

komplikasyonu bulunan ve minimal invaziv olan BPT ile beraber hastanın kendi dokularından elde edilen ilave ajanların kullanılmasına yönelik ilgi gittikçe artmaktadır.

Son zamanlarda, otolog olması nedeniyle trombosit konsantrelerinin periodontal rejeneratif tedavilerde kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Trombosit konsantrelerinin rejeneratif potansiyelleri, trombositlerin α -granüllerinden çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir. Çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımıyla beraber cerrahi periodontal tedaviden sonra yara iyileşmesini desteklenmektedir. Ayrıca salınan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin sayesinde antiinflamatuvar özellik göstererek postoperatif ağrı ve şişlik azalmaktadır (15). Trombosit konsantrelerinin tüm bu özelliklerinin yanısıra çeşitli sitokinler içermesi sayesinde antibakteriyel potansiyellerinin olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (16). Literatürde tam kanın farklı devirlerde, farklı sürelerde, farklı tüplerde ve bazen ilave ajanlar kullanarak santrifüje edildiğinde farklı trombosit konsantrelerinin elde edildiği görülmektedir. Muraio ve ark. venöz kanı 3300 rpm de 2 dk santrifüjleyerek farklı bir trombosit konsantrasyonu olan enjekte edilebilir TZF (e-TZF) elde etmişlerdir (17). E-TZF trombositler ve beyaz hücrelerin yanı sıra endotel hücrelerini ve kök hücrelerini de içerdiğinden sadece bir trombosit konsantresi olarak değil, 'kan konsantresi' olarak kabul edilmektedir (18, 19). Sacco tarafından santrifüjleme hızı değiştirilerek geliştirilen konsantre büyüme faktörü (KBF), nispeten daha dayanıklı bir fibrin pıhtısı olarak karakterize edilmiştir (20). Bu trombosit konsantreleri, periodontal ligament kök hücrelerinin proliferasyon ve osteoindüksiyonu önemli ölçüde arttırmaktadır. Günümüz diş hekimliğinde trombosit konsantreleri rejeneratif tedavilerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bir trombosit konsantrasyonu olan TZF, periodontal kemik içi defektlerin tedavisi (21, 22), furkasyon tedavisi (23) ve sinüs lifting tedavisi (24) gibi çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (25). TZP (trombositten zengin plazma) kemik greft materyali ile kombine uygulandığında, erken kemik rejenerasyonu ve yumuşak doku iyileşmesi göstermiştir (26). 2014 yılında Agarwal ve Gupta'nın yaptıkları bir *split-mouth* çalışmada, kemik içi defektlerin cerrahi tedavisinde DDKKA (demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti) ile TZP kombinasyonunun, serum fizyolojik ile DDKKA kombinasyonundan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (27). Yine TZF ve kemik grefti kombinasyonunun periodontal-endodontik furkasyon defektlerinin tedavisinde kullanılmasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (28).

Trombosit konsantrelerinin antimikrobiyal etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, agresif periodontitis ile ilişkilendirilen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın trombosit konsantreleri varlığında inhibe olduğu gözlemlenmiştir (29). Başka bir çalışmada ise e-TZF'nin ve e-TZF'in antimikromiyal etkinliğinin TZP veTZF'den çok daha yüksek düzeyde olduğu görölmüştür (30).

OFY (otolog fibrin yapıştırıcı), e-TZF ve KBF gibi yeni nesil trombosit konsantreleriyle ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görölmektedir. Ayrıca evre III, derece C periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde enjekte edilebilir trombosit konsantrasyonlarının kullanıldığı herhangi bir çalışmanın olmadığı görölmektedir. Bu çalışmada evre III, derece C periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde enjekte edilebilir trombosit konsantrasyonlarının klinik parametreler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

1.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, dişi çevreleyen; dişetini, destekleyici bağ dokusunu ve alveolar kemiği etkileyen spesifik hastalıkları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Periodontal hastalıklar, geçmişten günümüze kadar gelen en yaygın kronik hastalıklar arasındadır. Mısırlı ve Çinli bilim adamlarının eski yazıları, periodontal yapıların rahatsızlıklarını ve bunların nasıl tedavi edileceğini ayrıntılı olarak anlatmaktadır (31). İlk farkedildiği dönemde periodontal hastalıklar; irin, periodontal cepler, kemik kaybı ve diş kaybı olarak tanımlanmıştır ve *pyorrhea* olarak adlandırılmıştır. *Pyorrhea*'nın kaçınılmaz olduğu düşünülmekte ve bundan kaynaklanan diş kaybını da yaşlanma sürecinin bir parçası olarak kabul edilmektedir (32). Çürüğe bağlı diş kaybı azaldıkça, periodontal hastalığın etkileri farkedilmiştir. Daha sonra periodontitisin, yetişkinlerde diş kaybının en yaygın nedeni olduğu tespit edilmiştir (33). Son yirmi yılda, periodontal hastalığın nedeni, patogenezi ve tedavisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Diş eti iltihabı; toplumun % 90'ında bulunan, periodontal hastalığın başlangıç formudur ve periodontal dokularda kayıp bulunmamaktadır. Diş eti iltihabı, oral hijyenin iyileştirilmesi durumunda geri dönüşümlüdür. Periodontitis, diş eti iltihabının daha derin dokulara ilerlemesiyle kronik, yıkıcı ve geri dönüşümsüz bir enflamatuvar hastalık durumudur. Periodontopatojenler ve onların ürettiği toksinler ile enzimler gibi maddeler konak savunmasını uyarmaktadır. Kronik enfeksiyöz karaktere sahip periodontal hastalıklar; konağın uyarılmasıyla başlamakta ve gelişmektedir. Bu konak cevabı dişeti dokularını lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak doku içerisinde patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlemektedir. Aynı konak cevabı diş çevresindeki hücrelere ve bağ dokusuna zarar vererek periodontal ligament, dişeti, alveol kemiği ve sementin yıkımına neden olmaktadır (34). Ataçman kaybı olmakta ve sonuç olarak diş kaybı görülmektedir (35-37).

2017 yılında, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından periodontal ve peri-implant hastalıklar için yeni bir sınıflandırma yayımlanmıştır. Bu yeni sınıflandırmada periodontitis üç kategoriye ayrılmaktadır:

- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak görülen periodontitis
- Periodontitis

1.2. Nekrotizan Periodontal Hastalık

Nekrotizan periodontal hastalıklar, konak bağışıklık sisteminin bozulmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (38). AIDS hastalarında, şiddetli beslenme yetersizliği olan ve kötü yaşam koşullarına sahip bireylerde, kronik enfeksiyonu bulunan hastalarda, sigara içenlerde ve psiko-sosyal olarak stresli yetişkin hastalarda görülmektedir (39).

Nekrotizan gingivitis, interdental papilla nekrozu / ülseri, dişeti kanaması ve ağrı ile karakterize gingival dokuların akut enflamatuvar durumudur. Nekrotizan gingivitiste; ağız kokusu, psödomembranöz lezyonlar, bölgesel lenfadenopati, ateş ve çocuklarda siyalore görülebilmektedir.

Nekrotizan periodontitis, interdental papilla nekrozu / ülseri, dişeti kanaması, ağız kokusu, ağrı ve hızlı kemik kaybı ile karakterize periodonsiyumun enflamatuvar bir sürecidir. Nekrotizan periodontitiste lenfadenopati ve ateş görülebilmektedir.

Nekrotizan stomatitis, periodonsiyumun ve ağız boşluğunun şiddetli enflamatuvar durumudur. Doku nekrozu; diş etini, alveolar mukozayı ve kemiği etkilemektedir. Geniş osteitis alanları ve kemik sekestrumları oluşmaktadır. Tipik olarak sistemik olarak risk altındaki hastalarda ortaya çıkmaktadır. Nekrotizan stomatitisin nekrotizan gingivitis veya periodontitis lezyonları görülmeden gelişebileceği atipik vakalar da bulunmaktadır (39).

1.3. Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis;

Periodontitisin seyrini etkileyebilen veya mikrobiyal dental plağın neden olduğu enfeksiyondan bağımsız olarak periodontal dokuları etkileyebilen; *Papillon Lefevre* Sendromu, Konjenital Lökosit Adezyon Eksikliği Sendromu, *Chediak-Higashi* Sendromu ve *Hipofosfatasia* gibi nadir görülen durumlar vardır. Ayrıca kontrol altında olmayan diyabetes mellitus, AIDS, lösemi, nötropeni gibi yaygın görülen hastalıklar gibi birçok hastalık ve durum vardır. Bunların birçoğunun ileri periodontitisin erken dönemde ortaya çıkmasına büyük bir etkisi bulunmaktadır.

Bu hastalıkların ve durumların periodontitis seyri üzerindeki etkisinin miktarı değişir ancak her durumda periodontitisin artmasıyla ve şiddetlenmesi ile sonuçlanmaktadır (40).

Skumöz hücreli karsinom, Langerhans hücreli histiyositoz gibi durumlar da mikrobiyal dental plağın neden olduğu iltihaptan bağımsız olarak periodontal dokuları etkileyebilmektedir. Bu hastalıklar, periodontal dokuların hasarıyla sonuçlanan ve bazıları periodontitisin klinik durumunu taklit edebilen daha heterojen bir gruptur.

1.4. Periodontitis

Agresif periodontitis 20. yüzyılın son dönemlerine kadar tanımlanamamıştır. Genç bireylerde gözlenen hızlı ve yıkıcı ilerleyen bir periodontal hastalık tanımlanırken generalize juvenil, *rapid progresive* yada *severe* periodontitis gibi çok çeşitli terimler kullanılmıştır (41). Yine aynı dönemde G.V. Black (42) alveolar kemikteki hızlı yıkımla seyreden periodontal hastalıkları *phagenic pericementitis* ya da kronik supuratif pericementitis olarak adlandırmıştır. Ayrıca aynı dönemde Chaput ve ark. ve Butler tarafından juvenil periodontitis terimi ilk defa kullanılmıştır. 1971’de Baer, juvenil periodontiti; ‘diğer yönlerden tamamen sağlıklı adolesanlarda, daimi dentisyondaki birden fazla dişin etkilendiği alveolar kemiğin hızlı rezorpsiyonu ile karakterize olan bir periodontal hastalık’ olarak tanımlamıştır. Ayrıca, görülen yıkım miktarının MDP ile ilişkili olmadığı da belirtilmiştir. 1989 yılındaki klinik periodontal hastalık sınıflandırılmasında hastalığın başlama yaşı ve lezyonların dağılımı esas alınarak juvenil periodontitisin, erken başlayan periodontitis grubunda yer alan bir hastalık olduğu kabul edilmiştir (43, 44). 1999 yılında, periodontal hastalık ve durumların sınıflamasında ise juvenil periodontitis terimi yerine agresif periodontitis terimi kullanılmıştır (45). 2017 yılında klinik periodontoloji alanında yapılan çalıştayda hızlı ilerleyen yıkıcı periodontitis, evre ve derece yöntemlerine göre hastalığın ailesel geçiş göstereceği göz önünde bulundurularak evre III yada IV, derece C şeklinde sınıflandırılmaktadır.

1.4.1. Evre I Periodontitis; Gingivitis ve periodontitis arasında bir durumdur. Ataçman kaybının erken bulguları gözlemlenmektedir.

- klinik ataçman kaybı 1-2 mm
- alveolar kemik kaybı %15 den az
- alveolar kemik kaybı genellikle horizontal
- sondlama cep derinliği ≤ 4 mm
- periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yok

1.4.2. Evre II Periodontitis; Periodontitisin daha fazla ilerlemiş durumudur.

Dişin destek dokularının (ataçman) kaybı gözlemlenmektedir.

- klinik ataçman kaybı 3-4 mm
- alveolar kemik kaybı %15 -%33
- alveolar kemik kaybı genellikle horizontal
- sondlama cep derinliği ≤ 5 mm
- periodontal hastalığa bağlı diş kaybı olabilir

1.4.3. Evre III Periodontitis; Periodontitisin daha fazla ilerlemiş durumudur.

Dişin destek dokularının şiddetli kaybı gözlemlenmektedir. Köklerin ortasına kadar alveolar kemik kaybı bulunmaktadır. Kemik içi defektler, furkasyon problemleri, periodontal kaynaklı diş kaybı/eksfolyasyonu hikayesi, dişsiz bölgelerde periodontal kaynaklı diş kaybına bağlı olarak defektler izlenebilmektedir. Çiğneme fonksiyonu çoğunlukla henüz kaybolmamıştır.

- klinik ataçman kaybı > 5 mm
- alveolar kemik kaybı $> \%33$
- alveolar kemik kaybı horizontal ve/veya vertikal
- vertikal kemik kaybı > 2 mm
- sondlama cep derinliği > 6 mm
- sınıf II –III furkasyon problemi
- dişsiz bölgede orta boyutta defektler
- periodontal hastalığa bağlı diş kaybı olabilir

1.4.4. Evre IV Periodontitis; Periodontitisin en fazla ilerlemiş durumudur.

Dişin destek dokularının şiddetli kaybı gözlemlenmektedir. Köklerin apikaline kadar alveolar kemik kaybı bulunmaktadır. Kemik içi defektler, furkasyon problemleri, periodontal kaynaklı çoklu diş kaybı/eksfolyasyonu hikayesi, dişsiz bölgelerde periodontal kaynaklı diş kaybına bağlı olarak defektler izlenebilmektedir. Ağızda kalan dişlerde artmış mobiliteler, sekonder oklüzal travma ve patolojik diş migrasyonları bulguları izlenmektedir. Dolayısı ile çiğneme fonksiyonu kaybı söz konusudur (39).

1.5. Periodontitisin Klinik ve Radyografik Özellikleri

1999 yılında yapılan sınıflandırmada erken başlayan periodontitisler agresif periodontitis şeklinde ifade edilmektedir. 2017 periodontal hastalık sınıflandırılmasına göre ise evre III veya IV, derece C şeklinde gruplandırılmaktadır.

Periodontal hastalıkların teşhisi, bulguların normal periodonsiyum ile karşılaştırılmasını gerektirmektedir. Bu karşılaştırma görsel muayene, periodontal sondlama ve radyografik olarak görülen kemik düzeylerinin değerlendirilmesini içermektedir. Normal periodonsiyum, altta yatan kemiğe iyi adapte, soluk pembe diş etinden oluşmaktadır. Diş eti ve diş arasında, normalde kanama belirtisi göstermeyen 1 ile 3 mm'lik bir fizyolojik sulkus vardır.

1.5.1. Klinik Özellikleri

Ataçman ve kemik kaybının başladığı ve devam ettiği aktif faz olarak adlandırılan safhada süpürasyon ve ülserasyonların görüldüğü, şiddetli enflamasyonun olduğu kırmızı renkli dişeti görünümü mevcuttur. Spontan olarak veya çok hafif bir uyaran varlığında, derin periodontal ceplerde kanama meydana gelmektedir. Ataçman ve kemik kaybının durduğu veya çok az olduğu, iltihabi cevabın azaldığı pasif faz olarak adlandırılan safhada ise enflamasyon çok azdır ve klinik olarak pek gözlenmez, dolayısıyla dişeti dokusu pembe renk olarak gözlenmektedir.

Agresif periodontitis diğer periodontitis gruplarına göre hayatın daha erken dönemlerinde ortaya çıkmasına rağmen belirli bir yaş grubuyla sınırlandırılmamalıdır. Agresif periodontitisin lokalize formu genellikle puberte çağında başlamaktadır. Bu dönemde hasta karmaşık dişlenme döneminde olduğu için hastanın hem daimi hem de süt dişleri etkilenmektedir. Nispeten nadir gözlenen bir erken dönem hastalığıdır. Agresif periodontitis hastalarında yoğun sub/supra gingival diştaşı gözlenmemektedir. Sondlamada derin cepler görülmektedir (41, 43). Periodontal dokularda oluşan defektler genellikle biyofilm tabakası ile ilişkili değildir. Periodontitisin bu formunda çoğunlukla dişeti inflamasyonu yoktur (41, 46). Plağa ve diş taşına bağlı dişeti büyümeleri az görülmektedir (46). Bu hastalık formu genellikle ön keser dişlerde ve birinci molar dişlerde hızlı kemik kaybı ile karakterizedir (44). Birinci molar dişin tutulumu şartıyla en az iki daimi dişte tutulum vardır (43). Tutulum genellikle kama defekti görünümündedir. 1999 sınıflamasına göre tutulum dişlerin %30'dan daha azını kapsıyor ise hastalık lokalize, eğer tutulum %30'undan daha fazla ise generalize olarak gruplandırılmaktadır (38). Kesiciler ve birinci molar dişler çevresindeki kemik kayıpları simetriktir (47). Bu hastalarda; dişeti çekilmeleri, diş kayıpları ve kemik defektleri hastalığın şiddetine bağlı olarak çeşitli derecelerde gözlenmektedir (44, 46). A.a ile antagonistik bakteriler periodontal dokularda kolonize olmaktadır. Bu bakteriler A.a'nın ağzın başka bölgelerinde kolonize olmasını engelleyerek agresif periodontitisin lokalize

formunu oluşturarak lezyonların sınırlı kalmasını sağlamaktadır. Lokalize agresif periodontitisli hastaların çekilen dişlerinin incelendiği çalışmalarda aplastik veya hipoplastik sement görülmüştür. Bu durumda defektif sement varlığı, agresif periodontisteki lezyonların lokalize olmasına neden olmaktadır (43). Agresif periodontitiste kemik kaybı hızı kronik periodontitise kıyasla yaklaşık dört kat daha fazladır. Agresif periodontitisli bireylerde genellikle üst kesici dişlerin distolabial migrasyonları ve sonuçta diastema oluşumu görülmektedir. Hastalar ön dişlerde aralanma ve ağız kokusu şikayetiyle periodontoloji kliniklerine başvurmaktadır. Birinci molar dişlerde artan mobilite, çiğneme sırasında hissedilen uzun sürmeyen her yöne yayılan derin ağrılar ve açığa çıkan kök yüzeylerinde hassasiyet de agresif periodontitis hastalarının diş hekimine başvurma nedenlerindendir. Defektlerin derinliğine bağlı olarak periodontal apseler ve dolayısıyla bölgesel lenfadenopatiler görülebilmektedir (43, 48). Hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda oral inflamasyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak iltihabı ve bazı sistemik hastalıklar klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Bazı hastalarda kilo kaybı, mental depresyon ve halsizlik gibi belirtiler de nadir olarak görülebilmektedir (43).

Periodontitisli bir hastanın radyografisinde derin periodontal cep varlığını gösteren alveolar kemik kaybı izlenmektedir. Bu bulgular, konakçı yanıtını aktif olarak tetikleyen periodontal patojenleri içeren derin bir periodontal cep olduğunu göstermektedir. Tedavi edilmezse, kemik kaybı yetersiz diş desteği oluncaya kadar ilerlemekte ve ilgili dişte mobilite oluşmakta ve sonunda diş kaybedilmektedir (36, 37).

1.5.2. Radyografik Özellikleri

Agresif periodontitisin lokalize formunun en belirgin özelliği, kesici dişlerde ve birinci molar dişlerde görülen alveolar kemikteki vertikal kayıptır (47). Radyografilerde ikinci premolar dişin distaliden ikinci molar dişin mezial yüzeyine kadar uzanan kama şeklinde defekt görülmektedir (49). Generalize formunun radyolojik görüntüsünde ise; dentisyondaki dişlerin büyük kısmını etkileyen ileri kemik kaybının izlenebildiği veya ağızda bulunan mevcut dişlerin az sayıda olduğu ve kemik kaybının çok şiddetli olduğu bir durum gözlenmektedir (38, 46, 49). Hastalık o kadar hızlı ilerleyebilir ki, kısa zaman içerisinde alınan farklı radyografilerde hastalığın agresif yapısı kolaylıkla tespit edilebilmektedir (43). Page ve ark.'ın generalize agresif periodontitisli (GAP) hastalarda yaptığı bir çalışmada, periodontal yıkımın şiddetli olduğu bölgelerdeki alveolar kemik kaybının 9 haftalık zaman içerisinde % 25'ten % 60'a çıktığını bildirmişlerdir (50).

1.6. Periodontitisin Epidemiyolojisi

Agresif periodontitisin yaygınlığını araştıran birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Periodontal hastalıklar, dünya nüfusunun % 90'ında bulunan, oral dokularda görülen en yaygın hastalıktır (35, 51, 52). Hastalığın görülme oranı gelişmiş toplumlarda %1'den az, gelişmekte olan toplumlarda %5 oranındadır. Farklı coğrafik bölgelerde yapılan araştırmalara göre lokalize agresif periodontitisin görülme sıklığı %0,2'lik bir oranı göstermekte olup genellikle %1'in altındadır. Siyahilerde beyaz tenli bireylere göre hastalık görülme riski daha yüksektir (53). Bazı çalışmalar agresif periodontitisin lokalize formunun kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışmaya göre agresif periodontitis, her iki cinsiyeti de eşit oranda etkilemektedir. Hastalığın cinsiyete bağlı olduğunu düşündüren sonuçların sebebi çalışma popülasyonunun yaş ortalamasıdır (54). Çalışmalara dahil edilen popülasyonun yaşına ve oranına bağlı olarak farklı sonuçlar elde etmekle beraber genellikle puberte ile 20 yaş civarında görülmektedir (43).

1.7. Periodontitisin Patofizyolojisi

Kommensal oral bakteriler arasındaki mikrobiyal dengenin bozulmasıyla hastalık başlamakta ve yayılmaya devam etmektedir. Terapötik ajanlarla tedavi edilene kadar veya diş ve çevresindeki supragingival ve subgingival eklentiler mekanik debritlemanla uzaklaştırılıncaya kadar hastalık, aktif ve pasif dönemler olarak döngüsel ilerlemektedir. Periodontal hastalık gingivitisten periodontitise ilerledikçe, konakçı enflamatuvar yanıtı tetikleyen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi genellikle anaerobik organizmanın çoğunlukta olduğu mikroorganizma kolonileri oluşmaktadır. Oluşan bu mikroorganizma kolonilerine yanıt olarak konakta bir takım antiinflamatuvar durumlar oluşmaktadır. Bu durumlar; C-reaktif protein (CRP) gibi bir inflamasyon biyobelirtecinin artışının yanı sıra, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve interleukinler (IL-1, IL-8) gibi nötrofil ve makrofajlardan salınan çeşitli mediyatörlerin üretimini ve yayılmasını kapsayan cevaplar şeklindedir. Artmış CRP seviyesi, periodontitisin bir sonucu olarak ortaya çıkan iltihabın kardiyovasküler patoloji ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltan durumlarda (fazla kiloların azaltılması, sigaranın bırakılması, egzersiz v.b) serum CRP düzeylerinde düşüşler görülmüştür. Ek olarak, sigara kullanımının periodontal patojenlerin çoğalmasını sağlayacak elverişli bir ortam yaratarak hastalığı daha da şiddetlendirmektedir (35, 36, 55-58).

1.8. Periodontitisin Histopatolojisi

Periodontal hastalıkların histopatolojisini ilk olarak Page ve Schroeder tanımlamıştır (59). Hastalığın ilerlemesinin dört farklı aşaması vardır. Her aşama dokuların klinik ve histopatolojik görünimleri dikkate alınarak oluşturulmuştur.

İlk lezyon, vasküler değişikliklerin ve dişeti oluğu sıvısının arttığı dönemdir. Bu değişikliklerin sonucunda hücre içi boşluklar artmaktadır. Adezyon molekülleri lezyon bölgesine polimorfonükleer nötrofillerin (PMN) göçünü sağlamaktadır. T lenfositler etkilenen bölgenin fibroblastlarını spesifik hale getirmektedir. Klinik olarak lezyonun bu aşaması hafiftir ve gözle farkedilmeyebilmektedir.

Bölgedeki kızarıklığın artmasıyla beraber erken lezyon safhasına geçilmiş olur. Polimorfonükleer nötrofiller bölgeye daha fazla geçmekte ve apoptoza uğrayan fibroblastları fagosite ederler. Bu geçişler nedeniyle oluşan kollajen liflerde oluşan bozulmalar daha fazla sızıntı oluşmasına neden olmaktadır. Marjinal bağ dokusundaki hücrelerin matrikslerinde bozulmalar vardır.

Yerleşik lezyonda ağırlıklı olarak plazma hücreleri ve lenfositler bulunmaktadır. Lökosit agregasyonu bulunmaktadır. B hücreleri hem bağlantı epitelyumunu hem de sulküler epitelyumu cep epitelyumuna dönüştürmektedir. Cep epiteli son derece geçirgen ve savunmasızdır. Klinik olarak, bu, dişeti dokularının hafifçe dokunulmasıyla beraber kanama olarak kendini göstermektedir.

Gelişmiş lezyon, biyofilm tabakasının cep içerisine ilerlemesi ile oluşur ve anaerobik bakterilerin çoğalması için bir alan oluşturur. Diş eti liflerinin kaybı, bağ dokusu ve alveolar kemiğin kaybı bu aşamanın ayırt edici özellikleridir. Bu aşamada konak mikrobiyal faktörlerden oldukça etkilenmektedir. Konak cevabına ve organizmaların kolonize olmasına bağlı olarak çeşitli değişiklikler olabilmektedir (60, 61).

1.9. Periodontitiste Ailesel Geçiş

Yapılan genetik çalışmalar, hastalığın kalıtsal boyutunu ortaya çıkarmıştır (40). Ailesel çalışmalarda bir veya birden fazla genin, bireylerde AP gelişmesine neden olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan 10 genetik özelliğin kalıtım şekli hakkında bilgi sağlayan segrasyon analizleri, kalıtımın otozomal dominant olabileceğini ortaya koymuştur (62). Linkage analizleri ise AP yatkınlığı için etkili genin kromozomsal lokasyonunu belirlemek için kullanılmıştır (34). İnsanlarda gözlenen fenotipik özellikler, genellikle çeşitli genetik ve çevresel faktörler sonucu gelişmektedir. Bu durum aynı zamanda pek çok hücrel faktörün dahil olduğu gram (-) bakteri ve

lipopolisakkaritlerine (LPS) karşı gelişen konak direnciyle gerçekleşmektedir. Genetik polimorfizm tüm bu immun enflamatuvar faktörler içerisinde yer almaktadır (40). Kornman ve ark. (63) 1997 yılında interlökin-1 α -889 lokasyonundaki polimorfizmi incelemişler ve 2. alele sahip kişilerde periodontitis görülme sıklığının 1. alele sahip kişilere göre 19 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

1.10. Periodontitiste Ayırıcı Tanı

Periodontal apseler, diş çevreleyen periodonsiyumda bulunan lokalize pürülan enfeksiyonlardır (64-66).

Endodontik lezyonlar, dişin kök kanalından kaynaklanan ve kökte bulunan kanallar yoluyla çevredeki periodonsiyuma yayılabilen ve periodontal kaynaklı gibi görünen lokalize enfeksiyonlardır (64-66).

Lösemi, diş etlerinde kanama ile dişeti büyümesi olarak ortaya çıkabilmekte ve diş eti iltihabı gibi periodontal hastalıkları taklit edebilmektedir (67).

Kalsiyum kanal blokörleri, immünoşüpresanlar ve antikonvülsanlar dahil olmak üzere bazı ilaçların yan etkisi, klinik olarak diş eti iltihabına benzeyebilen dişeti hiperplazisidir (68, 69).

Skuamöz hücreli karsinom, yaygın kemik kaybına ve mekanik ve farmakolojik tedavilere dirençli periodontitisi taklit eden bir periodontal hastalığa neden olabilmektedir (70, 71).

1.11. Evreleme

En son evreleme (stage) kılavuzları 2017 yılında yapılan workshopta yayınlanmıştır ve sınıflandırmayı periodontitisin evrelemesi ve derecelendirilmesine göre ayırmaktadır.

Evreleme gereken tedavinin ciddiyetine ve derecesine dayanmaktadır. Klinik ataçman kaybı, radyografik olarak gözlenebilen kemik kaybı ve diş kaybı gibi faktörlere bağlı olarak bir evre numarası verilmektedir.

Evre I: Başlangıç periodontitisi, gingivitis ve periodontitis arasında bir durumdur. Ataçman kaybının erken bulguları gözlemlenmektedir.

Evre II: Orta periodontitis, periodontitisin daha fazla ilerlemiş durumudur. Dişin destek dokularının (ataçman) kaybı gözlemlenmektedir.

Evre III: Ek diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis, periodontitisin daha fazla ilerlemiş durumudur. Dişin destek dokularının şiddetli kaybı gözlemlenmektedir. Köklerin ortasına kadar alveolar kemik kaybı ilerlemiştir. Kemik içi defektler, furkasyon problemleri, periodontal kaynaklı diş kaybı/eksfoliasyonu hikayesi, dişsiz

bölgelerde periodontal kaynaklı diş kaybının neden olduğu defektler izlenebilmektedir. Çoğunlukla çiğneme fonksiyonu henüz kaybolmamıştır.

Evre IV: Diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis, periodontitisin en fazla ilerlemiş durumudur. Dişin destek dokularının şiddetli kaybı gözlemlenmektedir. Köklerin apikaline kadar alveolar kemik kaybı bulunmaktadır. Kemik içi defektler, furkasyon problemleri, periodontal kaynaklı çoklu diş kaybı/eksfolyasyonu hikayesi, dişsiz bölgelerde periodontal kaynaklı diş kaybının neden olduğu defektler izlenebilmektedir. Ağızda kalan dişlerde artmış mobiliteler, sekonder oklüzal travma ve patolojik diş migrasyonları bulguları izlenmektedir. Dolayısı ile çiğneme fonksiyonu kaybı söz konusudur.

Derecelendirme (grade), sigara içme, tedaviye verdiği yanıt ve diyabetes mellitus gibi sistemik sağlığın etkisi, ailesel geçişin varlığı ile ilişkili risk faktörlerine ilişkin kanıtlara dayanarak hastalığın ilerleme hızını kategorize etmek için kullanılan bir ölçüdür (39, 72).

Derece A: düşük ilerleme hızı;

- Periodontal hastalığın bireysel ilerleme hızı yavaştır.
- Son 5 yıl içerisinde klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı yoktur.

Derece B: beklenen ilerleme;

- Periodontal hastalığın bireysel ilerleme orta düzeydedir.
- Son 5 yıl içerisinde klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı < 2 mm.

Derece C: yüksek ilerleme riski;

- Periodontal hastalığın bireysel ilerlemesi hızlıdır.
- Son 5 yıl içerisinde klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı > 2 mm.

1.12. Periodontitisin Prognozu

Periodontal hastalığın prognozu, hastalığın evresi ve derecesine, etyolojisine katkıda bulunan faktörlerin varlığına ve hastalığın tedavisine bağlıdır. Evre ne kadar yüksek ve derece daha hızlı ilerliyorsa, hastalığın prognozu o kadar kötü olmaktadır. Ek olarak, tütün kullanımı ve kontrolsüz diyabet gibi faktörler hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir.

Hastalığın prognozunu belirlemek için McGuire tarafından bir rehber geliştirildi. Bu rehber dişlerin bireysel olarak hayatta kalma oranını tahmin etmek için

kullanılmaktadır. Etyolojik faktörlerin tamamına dayanarak, her dişe iyi, orta, kötü, şüpheli veya umutsuz olarak nitelendirilen bir puan verilmektedir. Tüm vakalarda hastalığın başlangıç durumunun değerlendirmesi, periodontal tedaviyi takiben yeniden değerlendirme ve uzun süreli takibinde kullanılmalıdır. Kılavuz; hastanın yaşı, tıbbi durumu, ağız hijyeni durumu, sosyoekonomik durumu, kemik kaybının tipi ve dağılımı ve mevcut periodontal durum gibi faktörlerden faydalanmaktadır (73, 74).

1.13. Periodontitisin Komplikasyonları

1.13.1. Ağız İçi Komplikasyonlar

Periodontal hastalığın en belirgin ve doğrudan sonuçlarından biri, hastalığın ilerlemesi, dişlerin normal olarak sabitlenmesinde görevli periodontal ligament ve alveolar kemikten oluşan periodonsiyumun tahribatının artmasıyla ortaya çıkan diş kaybıdır. Diş etinde kızarıklık, ağrı, spontan kanamalar görülebilmektedir.

1.13.2. Sistemik Komplikasyonlar

Periodontal hastalık sadece oral dokuları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve düşük doğum ağırlıklı bebekler gibi gebelik komplikasyonları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla da bağlantılı olduğu gösterilmiştir (75).

Diyabetes mellituslu hastaların periodontal hastalık geliştirme riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, tip 2 diyabetli ve ciddi periodontal hastalığı olan hastalarda, periodontal hastalığı olmayan diyabetlilerden 3 kat daha fazla ölüm riski vardır. Bu ilişkinin karakteristik patolojik süreçlerinden bazıları, yara iyileşmesinde bozulma, konakçı yanıtları ve periodonsiyumun daha fazla parçalanmasıyla sonuçlanan kollajenolitik aktivitenin artmasını içermektedir. Ek olarak, kötü kontrol edilen diyabet, bu etkilerin şiddetinin artmasıyla ilişkilidir. Periodontal hastalığın hiperglisemi, bozulmuş glikoz toleransı ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğu bilindiğinden, periodontal hastalık insülin direncinin başlatıcısı olabilmektedir. Ayrıca insülin direncinin artmasıyla beraber oluşan hiperglisemi, periodontal hastalıktan sorumlu bakterilerin çoğalmasını arttırabilmekte ve böylece diyabetin şiddetini arttırmaktadır (55, 76-80).

Periodontal hastalık kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Daha önce de belirtildiği gibi, inflamasyonun temel biyobelirteci olan CRP, periodontal hastalığı olan hastalarda yükselmektedir. CRP ayrıca kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bir faktördür. Periodontal hastalıkta bulunan bakteri düzeyi ile ateroskleroz arasında doğrudan bir ilişki vardır (55, 81-84).

Periodontal hastalık ile ilişkili bir diğer önemli komplikasyon ise erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Maternal periodontal hastalık varlığı ile bebek doğum kilosu arasında anlamlı bir ilişki vardır. Periodontal hastalığın şiddeti arttıkça, bebek doğum ağırlığı düşme eğilimindedir (85-89).

1.14. Periodontitisin Tedavisi

Periodontal hastalığın tedavisi, konservatif seçeneklerle başlayıp gerekli görüldüğünde daha invaziv tedavi seçeneklerini kapsayan bir yaklaşımı içermektedir. Tüm periodontitis formları için tedavinin ilk aşaması, dişlerin sondlanıp ölçümlerinin kaydedilmesi ve supra/sub dental plak ve diş taşıyı uzaklaştırmak için kök yüzeyi düzleştirmesini içeren profesyonel bir diş temizliğidir. Bu diş temizliğinin önemli bir kısmı, hastanın evde uygulaması için hekim tarafından önerilen oral hijyen eğitimidir. Diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi tedavisinin tamamlanmasından sonra hasta, periodontal durumun yeniden değerlendirilmesi için diş hekimi randevusuna tekrar çağrılmalıdır. Bu kontrol seansında periodonsiyumun durumu genel olarak değerlendirilmekte ve hastalığın tutulum gösterdiği bölgelerin tespiti için sondlama derinlikleri kaydedilmektedir. Hastaya periodontitis tanısı konulursa, hastalık uygun koşullarda yeniden aktif hale gelebilecek kronik bir hastalık olduğu için hasta düzenli olarak diş hekimine gitmelidir (35, 36, 51).

Periodontal hastalığın tedavisinde en önemli nokta risk faktörlerinin tedavisidir.

Yetersiz oral hijyen periodontal hastalığın başlamasındaki en önemli risk faktörlerinden biridir. Kötü ve yanlış ağız hijyeni uygulamalarını önlemek, hastanın kendi oluşturduğu risk faktörlerini ortadan kaldırabilmektedir. Bu nedenle kişinin kendisinin uyguladığı oral hijyenin yanı sıra düzenli aralıklarla profesyonel bakım için diş hekimine gidilmelidir. Hastalara önerilen rutin oral hijyen; fırçalama, diş ipi kullanımı ve ağız çalkalama suyu kullanımı olmak üzere üç aşamalı günlük bir rejimdir. Profesyonel bakım için ise bir diş hekimine gidilmelidir ve hastalığın prognozunun değerlendirilmesi için hasta takipli bir programa uyulmalıdır (36, 51, 77).

Ele alınması gereken bir diğer önemli risk faktörü tütün kullanımıdır. Sigara içiminin sadece periodontal hastalık oluşturma riskini önemli ölçüde arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda mevcut hastalığın seyrini de olumsuz yönde etkilemektedir. Sigara içenlerde periodontal hastalık tedavisine önemli ölçüde daha düşük bir yanıt oluşmaktadır. Sigara kullanımı ile artan periodontal hastalık oranı sigarayı bırakma ile azalmaktadır (90-93).

Diyabetes mellitus periodontal hastalığın prognozu ile yakından ilişkilidir. Kontrol altında olmayan diyabetli hastalarda periodontitiste görülen yıkımı arttırabilmektedir. Kontrolsüz glikoz seviyeleri, hastanın şiddetli periodontal hastalığı varsa daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, periodontal tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için diyabet ve prediabetin yönetimi gerekmektedir (76, 77, 94).

Yapılan mekanik tedavilere cevap vermeyen kalıcı periodontal hastalık durumunda, antibiyotikler hastalığın şiddetine bağlı olarak hem lokal hem de sistemik olarak uygulanabilmektedir.

Klorheksidin glukonat, mekanik periodontal tedaviye ek olarak kullanılan yaygın bir antimikrobiyal ajandır. Genellikle ağız gargarası formunda uygulanır, fakat aynı zamanda jel, vernik ve subgingival çip olarak da kullanılabilir. Klorheksidin kullanımı, düzenli diş fırçalamaya ek olarak, diş plak oluşumunun azalmasını sağlar ve bu nedenle kronik periodontitis tedavisinde etkili olan yardımcı bir antimikrobiyal ajandır. Periodontal hastalık için klorheksidin çeşitli formları geliştirilmiştir (95-97).

Mekanik periodontal tedaviyi takiben kullanılan başka bir seçenek, mekanik debridman sonrasında rekürrens ceplere yerleştirilen minosiklin hidroklorürden oluşan yardımcı antimikrobiyal bir bileşiktir. Dental plak oluşumunu etkili bir şekilde azaltarak klorheksidine benzer etki göstermektedir (98).

Antibiyotikler, derin periodontal ceplerin varlığında lokal olarak kullanıldığı gibi nadiren de olsa sistemik olarak da kullanılmaktadır. Reçete edilen en yaygın antimikrobiyal ajanlar şunlardır: Tetrasiklinler, penisilinler, makrolidler, kinolonlar, sefalosporinler ve nitroimidazoller. Bu farmakolojik ajanlar etki biçimlerine göre değişmekte ve antibakteriyel direnci olanlar dahil olmak üzere bir dizi duyarlı mikroorganizması olan hastalara reçete edilmektedir. Bu tedavilere ek olarak, bu ajanların kullanımlarını daha da genişletmek için tek başlarına veya kombinasyon halinde reçete edilmektedirler (99-101).

Şiddetli periodontal hastalık vakaları genellikle periodonsiyum enfeksiyonlarının tedavisinde diş eti hastalıkları uzmanlarına yönlendirilmektedir. Yukarıda tarif edilen yöntemlere ek olarak, bir periodontal cebi etkili bir şekilde temizlemek ve / veya yıkıcı hastalık sürecinden kaybedilen kemik ve ataçmanı yeniden kazanmaya çalışmak için periodontal cerrahi tedavisi gerekmektedir. Periodontal cerrahi esnasında debritlemeye ek olarak trombosit konsantreleri kullanımı başarıyı arttırmaktadır.

Cebi ve ark. yaptıkları klinik çalışmada peri-implant defektlerin tedavisinde TZF kullanılmasının tek başına konvansiyonel flep cerrahisinin kullanılmasıyla kıyaslamada,

kemik defektinin tipinden bağımsız olarak fleple beraber TZF kullanımında daha iyi sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (102).

Shilbli ve ark. 2013'te yaptıkları çalışmalarında başarılı sonuç elde etmek için, kemik defektinin debridmanının ardından, defektin lazerle dezenfeksiyonunu sağlamışlardır. Ardından kanla karıştırılmış sentetik hidroksiapatitle doldurulmuş ve greftlenmiş bölge yumuşak doku infiltrasyonunu engellemek için TZF membranla kapatılmıştır. Büyüme faktörlerinin salınımından dolayı TZF membranının greft hemostazını koruduğu ve tedavi başarısına yardım ettiğini bildirilmiştir (103).

Agresif periodontitisli hastalarda açılı defektlere TZF membranları uygulandığında, periodontal cerrahiyi takiben 9. ayda sondlama derinliğinde ciddi azalma olduğu görülmüştür. Periodontal rejenerasyonu artırmak için açılı defektlerde TZF uygulanmasının rekonstrüktif tedavide etkili olabileceği rapor edilmiştir (104).

Teorik olarak kemik içi defektlerde TZF tek başına veya graft materyelleriyle beraber kombine kullanılmaktadır (105). TZF membranının solid materyel olması kemik içi defektlerde kolay manipülasyonunu sağlar. Aynı zamanda kemik içi defektler doldurulduktan sonra TZF membranlar koruyucu membran olarak da kullanılabilir. YDR membranlarıyla kıyaslandığında, TZF membranlar daha çabuk rezorpsiyona uğramakta, büyüme faktörleri ve diğer matriks proteinlerinin yavaş açığa çıkmasıyla beraber periost ve gingival dokuların uyarılmasını hızlandırmaktadır (106, 107).

1.15. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Periodontal tedavinin temel amacı, cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavilerden yararlanılarak hastalığın sebep olduğu yumuşak ve sert doku kaybını durdurmaktır. Cerrahi olmayan mekanik tedavi, diş yüzeyi temizliği (scaling) ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (root planning) işlemlerinden oluşmaktadır ve bu tedaviyle yumuşak ve sert doku kaybına sebep olan MDP'nin uzaklaştırılması hedeflenmektedir.

a) *Scaling*: Supragingival ve subgingival bölgedeki plak, diş taşı gibi eklentilerin elle veya sonik aletlerle uzaklaştırılması işlemidir (43).

b) *Root planning*: Subgingival bölgede periodontal cep içerisinde yerleşmiş diş taşının ve mikrobiyal plağın uzaklaştırılması ile birlikte, enfekte olan diş kök yüzeyindeki patolojik olarak değişikliğe uğramış sement ve dentin dokusunun da

uzaklaştırılıp daha temiz, düzgün, sert ve cilalı bir yüzey oluşturmak amacıyla uygulanan kazıma işlemidir (43).

Başlangıç periodontal tedavi periodontal cerrahi tedavinin ön hazırlığı olabileceği gibi veya hastalığın hafif seyrettiği durumlarda tek başına bir tedavi yöntemidir. Hastanın supra/subgingival lokal eklentileri uzaklaştırılarak biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyi oluşturulmaktadır. Plak birikimine sebep olan lokal etiyolojik faktörler ortadan kaldırılmaktadır. Hastanın rahatça temizleyebileceği düzgün ve retansiyon alanları daha az bir diş yüzeyi oluşturarak mikrobiyal dental plağın hastalık yapması engellenmektedir. BPT sonrası cebin yumuşak doku duvarındaki enfeksiyonun elemine olması ve bazen fizyolojik dişeti oluşunu oluşturacak yeni epitelyal ataçman oluşumu gözlemlenmektedir (3). Aynı zamanda bu seansta hastaya doğru oral hijyen eğitimiyle ilgili gerekli bilgiler verilmektedir (108, 109).

Badersten ve ark.'nın ileri periodontitisli 16 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların kendi başına veya hekim tavsiyeleri üzerine geliştirdikleri oral hijyenin tek başına klinik parametreler üzerinde yeterince etkili olmadığı görülmüştür (110). Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmasıyla klinik parametrelerde anlamlı iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Supragingival plağın uzaklaştırılmasıyla azalmış plak ve düşük gingival indeks skorları sağlanmıştır. Buna bağlı olarak gingivitiste görülen enflamasyon belirtilerinin azaltmaya yardımcı olabildiği belirtilmiştir. Oral hijyen uygulamasıyla beraber SRP (scaling and root planing) işlemi sonrası erişkin periodontitisli bireylerin cep derinliğinde azalma ve klinik ataçmanda artış sağlanmaktadır (111). Ancak yapılan bazı çalışmalarda, sadece BPT nin klinik olarak ataçman seviyesinde istenilen düzeyde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (110, 112). Guerrero ve ark.'nın sistemik olarak sağlıklı GAP'lı bireylerde yaptıkları bir çalışmada tek başına uygulanan BPT'nin klinik parametreler üzerine etkisi incelenmiştir (8). BPT uygulanmış ve değerlendirmeler 2. ve 6. ay sonunda yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, tek başına uygulanan BPT'nin GAP tedavisinde klinik parametreler üzerine etkilerinin olumlu ancak yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Xajigeorgiou ve ark.'nın 2006 da bir çalışmada da, sadece BPT uygulamasının GAP'lı hastaların tedavisinde yeterli olmadığı belirtilmiştir (14).

1.16. İlave Ajanlar ile Birlikte Uygulanan Başlangıç Periodontal Tedavi

Sert ve yumuşak dokuda meydana gelen küçük defektler dokunun kendini tamir edebilme yeteneği ile onarılabilirken büyük defektlerin onarımı için çeşitli greft ve

rejenerasyon potansiyeli olan biyomateriyallere gereksinim vardır. Derin periodontal ceplerin tedavisinde genellikle büyük miktarda rejenerasyon gerekmektedir. Bu gibi durumlarda kullanılabilir, çevre dokuyu uyararak sert ve yumuşak doku oluşumunu sağlayan biyomateriyaller üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

BPT uygulaması ile yeterli bakteri eliminasyonundan sonra öncelikli amaç kaybedilen periodontal dokuların yeniden oluşturulmasıdır. BPT ile beraber klinik parametrelerde önemli derecelerde iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ancak sonuçlar tam bir rejenerasyon için yetersiz kalmaktadır. BPT ile beraber rejenerasyon potansiyel özelliği yüksek ve antibakteriyel etkinliğe de sahip biyomateriyallerin kullanımı yaygınlık kazanmıştır.

1.17. Trombositler ve Trombosit Konsantreleri

Trombositler megakaryositlerin sitoplazmik fragmanlarıdır (bir tür beyaz kan hücresi), kemik iliğinde oluşur ve yaklaşık 2 mm çapında yuvarlak veya oval şeklindedirler (113-115). Glikoprotein reseptör yüzeyine sahip trilaminar hücre zarına sahiptirler. Hücre zar yapıları; iki kat fosfolipit ve kolesterolden oluşmuştur. Trombositlerin çekirdekleri yoktur ancak mitokondri, mikrotübüller ve granüller (α , δ ve λ) gibi organeller ve yapılar içermektedirler (116, 117). Yaklaşık 50 trombosit başına 80 granül, her biri bir birim zar tarafından bağlanır ve megakaryosit olgunlaşması sırasında oluşmaktadır. α -granüller yaklaşık 200 ila 500 nm çapındadır ve çoğu hemostaz ve / veya doku iyileşmesinde temel bir role sahip olan 30'dan fazla biyoaktif protein içermektedir (118, 119). Trombosit sitoplazması, uyarıcı agonistlerin alımı ve efektör sekresyonlarının boşaltılması için etkili yüzey alanını arttıran açık, kanaliküler bir sistem içermektedir. Submembran bölgesi, morfolojik değişikliklere aracılık eden aktin ve miyozinin mikrofilamentlerini içermektedir (117). Bu hücreler bir trikarboksilik asit döngüsüne sahiptir ve glikolitik ve heksoz monofosfat şant yolları vasıtasıyla glikoz kullanmaktadır. Fonksiyonları metabolik aktiviteleriyle yakından bağlantılıdır. Trombositler intravasküler olarak bulunur ve dalakta yoğunlaşır (115). Kandaki normal trombosit konsantrasyonu yaklaşık 140.000 ile 400.000 trombosit / mm^3 'tür. Bunlar, retikuloendotelyal sistemin makrofajları tarafından alınmadan önce ortalama 10 gün boyunca dolaşımda kalmaktadır (115, 117).

Trombosit konsantreleri, otolog olması sayesinde periodontal rejeneratif tedavide kullanımı artmıştır. Trombositler aktive edildiklerinde α -granüllerinden salınan çeşitli

büyüme faktörlerinin varlığı sayesinde rejeneratif potansiyele sahiptirler. Bu durum cerrahi periodontal tedaviden sonra yara iyileşmesini desteklemekte, anti-inflamatuvar özellikleri ile postoperatif ağrı ve şişliği azaltmaktadır (15). Ayrıca Yeaman ve ark. yaptıkları bir çalışmada antibakteriyel potansiyellerinin de olduğunu bildirmişlerdir (120). TZIP, TZF ve türleri (Leucocyte and TZF (L-TZF), Advanced-TZF (A-TZF), TZF, e-TZF), KBF ve OFY trombositlerin farklı oranlardaki konsantreleridir. Bu trombosit konsantreleri araştırmacılar tarafından tam kanın farklı devirlerde farklı sürelerde santrifüje edilmesiyle oluşmaktadır.

1.18. Trombositten Zengin Plazma

Birinci kuşak, otolog kandan elde edilen bir trombosit konsantresidir (121, 122). Doğal bir kan pıhtısında % 95 kırmızı kan hücresi, % 5 trombosit ve % 1'den daha az beyaz kan hücresi bulunurken, TZIP'de % 95 trombosit, % 4 kırmızı kan hücresi, ve yaklaşık % 1 beyaz kan hücresi bulunmaktadır (123). Trombositlerin alfa granüllerinin aktivasyonu ile salınan ve ardından doku rejenerasyon sürecini düzenleyen 300'den fazla biyolojik olarak aktif molekül bulunmaktadır (124, 125). Aktive trombositlerden salınan faktörler, çeşitli hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks (ECM) etkileşimlerini etkileyen haberciler ve düzenleyiciler olarak görev yapmaktadır (126-128). TZIP'de trombositler tarafından birçok büyüme faktörü ve proinflamatuvar sitokin salınmaktadır. Salınan büyüme faktörleri arasında; epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF- 1 ve IGF- 2) bulunmaktadır (129, 130). Ayrıca matriks metalloproteinazlar 2,9 ve interlökin- 8 salınımı vardır (131, 132). Bu biyoaktif moleküller, kemik rejenerasyonu, yara iyileşmesi, saçların yeniden oluşumu, sinir yenilenmesi, diyabetik yaraların tedavisi gibi rejeneratif tıbbın farklı uygulamalarında önemli roller oynamaktadır. TZIP ilk uygulama gününde pik seviyeye ulaşan 7 günlük büyüme faktörü salınımı göstermektedir (133). Trombositten zengin plazma, tek başına veya greft materyalleri ile karıştırılarak kullanılmaktadır (134). TZIP kullanımının, diş çekimi sonrası alveol soketinde yumuşak doku iyileşmesini geliştirdiği ve çenenin inatçı bifosfanat ile ilişkili osteonekroz tedavisinde, kemiğin debridmanı sonrası kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca periodontal cerrahi ve implant ameliyatlarında ümit verici sonuçlar göstermiştir (135). TZIP kullanımının, dental implantların etrafındaki kemik oluşumunu

pozitif etkilediği bildirilmiştir (136). TZP'nin kemik greftleri ile birlikte kullanılması greftlerin kullanım özelliklerinin iyileştirilmesi ve yeni oluşturulan kemiğin miktarının ve kalitesinin arttırılması açısından olumlu sonuçlar vermiştir (137).

Trombosit açısından zengin plazma (TZP), hücre temelli tedavi ve doku mühendisliğinde biyoaktif bir yapı iskelesi olarak kullanılmaktadır (138).

Büyüme faktörleri içermesine rağmen TZP'nin yara bölgesinde büyüme faktörü salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Aynı zamanda sıgır trombini ve diğer biyokimyasal ajanların kullanımını içeren karmaşık üretim protokolü TZP kullanımını sınırlamıştır (139).

TZP'nin potansiyel yararları literatürde değişken olmuştur. Bazı yazarlar TZP kullanımının doku iyileşmesinde ve kemik oluşumunda belirgin iyileşmeler bildirmiş olsalar da bazı yazarlar bu iyileşmeyi gözlemlememişlerdir (26, 140). Bu nedenle, TZP'deki sınırlamalar, TZF adı verilen yeni ve teknik olarak hazırlanması daha kolay, tamamen otolog bir fibrin matriksinin keşfedilmesini sağlamıştır.

1.19. Trombositten Zengin Fibrin ve Türleri

Fransa'da Choukroun ve ark. (141) tarafından 2001 yılında geliştirilen, otojen, canlı biyomateryal olan bir trombosit konsantresidir. Venöz kanın antikoagülan içermeyen steril cam tüplerde veya cam kaplı plastik tüplerde 2700-3000 rpm'de (yaklaşık olarak 400g kuvveti) 10-12 dk santrifüje edilmesiyle elde edilmektedir. Herhangi bir biyolojik ajan olmaksızın otojen periferik kanın santrifüjlenmesini içeren basitleştirilmiş bir protokol kullanılarak yapıldığından ikinci nesil trombosit konsantreleri olarak kabul edilmektedir. Otolog olarak elde edilen kan örneği, 10 mL'lik antikoagülsüz cam kaplı plastik tüplere veya cam tüplere alınmaktadır ve bekletilmeden 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenmektedir (142). Santrifüjlenen kan; en üstte aselüler bir plazma, ortada TZF pıhtısı ve altta kırmızı bir korpüskül tabanından oluşan katman olmak üzere 3 katmana ayrılmaktadır (143).

TZF, tetra molekül yapısında polimerize edilmiş bir fibrin matriksinden oluşan yoğun bir fibrin iskelesidir (144). Sitokinleri, trombositleri, lökositleri ve dolaşımdaki kök hücrelerini içermektedir (141).

TZF, periferik kandaki trombositlerin %97'sini ve lökositlerin %50'sinden fazlasını içermektedir (145). Trombositler ve lökositler, aktive edildiklerinde sitokinleri serbest bırakarak kemik rejenerasyonunu desteklemektedir (141, 146). TZF'deki başlıca

büyüme faktörleri, kemik morfogenetik protein-1 (BMP-1), transforme edici büyüme faktörü-1 (TGF- β 1), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleridir (IGF'ler) (146, 147). TGF- β 1, kollajen ve fibronektin sentezini uyararak yeni kemik oluşumunu desteklemektedir (148). Kollajen kemiğin önemli bir bileşenidir, fibronektin ise sinyal yolunu düzenleyerek hücre adezyonunu ve göçünü arttırmaktadır. Bu yolla osteojenik farklılaşmayı teşvik etmektedir (149, 150). VEGF, anjiyogenezi etkiler; bu nedenle iskelet gelişimi için gereklidir (151). BMP-1, hücre dışı matriks birikiminde rol oynamaktadır (152). PDGF'lerin ve IGF-I'nın osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı bildirilmiştir (153, 154).

TZF'nin üç boyutlu yapısı, osteogenez için elverişli bir mikro ortam sağlamaktadır. TZF içerisindeki liflerin eşkenar bağ yapısı, hücre göçüne ve sitokinlerin bağlanmasına yardımcı olan ince ve esnek bir fibrin ağı oluşturmaktadır (155). TZF'deki bol fibronektin (156) hücre adezyonunu artırır; *in vitro* deneysel çalışmada, insan osteoblastlarının, diğer hücre dışı matriks proteinlerine kıyasla fibronektine daha yüksek derecede yapışmaya sahip olduğunu göstermiştir (157). Altındaki TZF'nin fibrin matriksi yeniden şekillendiğinde, sitokinler kademeli olarak salınmaktadır (146). Bu, büyüme faktörlerinin yoğun ve sürekli olarak salınmasını sağlar ve bu nedenle kemik oluşumu sırasında hücre proliferasyonunu arttırmaktadır (158). *In vitro*, TZF kemik oluşumu sırasında hücrelerde proliferasyonu, farklılaşmayı, göçü ve mineralizasyonu sağlamaktadır. Birçok prelinik ve klinik çalışmada, tek başına TZF veya diğer kemik greft materyalleri ile kombine edilmiş TZF kemik rejenerasyonunu teşvik ettiği görülmüştür.

TZP'ye göre avantajları; tamamen otojen olması, 7. günde pik seviyeye ulaşan 21 gün süren büyüme faktörü salınımı, hazırlanması ve uygulanması basit, biyokimyasal modifikasyon gerektirmemesi (sığır trombin veya antikoagülan gerekli değildir), ilişkili immün reaksiyonun olmaması, ilişkili enfeksiyonun olmaması, anti-inflamatuar etkisinin olması ve minimum maliyet gerektirmesidir. Doğal kan pıhtısı ve TZP ile arasındaki fark ise TZF'nin daha homojen ve stabil olmasıdır (159, 160). TZF'nin bildirilen sınırlamaları azdır ve dehidrasyona bağlı büzülme ile yapısal bütünlüğünü kaybedebileceği için hazırlandıktan sonra hemen kullanılması gerekmektedir (161). Saklama sırasında lökositler biyolojik özelliklerini olumsuz şekilde değiştirmekte ve bakteriyel kontaminasyon meydana gelmektedir (162).

TZF'nin farklı klinik uygulamaları önerilmiştir. Simonpieri ve ark. (159), tarafından tüm alveolar kemiğin yeniden şekillendirilmesini ve diş eti hacminin ve peri-implant kemiğin restorasyonunu “Doğal kemik rejenerasyonu” kavramı olarak nitelendirmişlerdir. Chang ve Zhao (163) periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde TZF ile olumlu klinik sonuçlar göstermişlerdir. Klinik çalışmalarda, maksiller sinüs tabanı yükseltme ve sinüs membran perforasyonunu kapatmada umut verici sonuçlar elde edildi (164). TZF ve sert doku grefti kombinasyonu, kemik yerine geçen maddenin hacmini azaltmakta ve anjiyogenez özelliği ile revaskülarizasyonu iyileştirmektedir. Simonpieri ve ark. (159) immediat implantlarla birkaç TZF tabakası kullanıldığında iyi klinik sonuçlar kaydetmişlerdir.

Literatürde, henüz tam olgunlaşmamış daimi dişlerin pulpa revaskülarizasyon tedavilerinde, kanser cerrahisi sonrası rekonstrüksiyonda, serbest dişeti greftinin donör sahasının yara iyileşmesinde (165), üçüncü molarların cerrahi bölgelerinde osteitis riskini azaltmada olmak üzere birçok alanda uygulamalarının bulunduğunu bildirmektedir (166, 167). Büyük ameliyatlar için özel çoklu santrifüj tüpleri kullanılarak yüksek miktarlarda L-TZF üretilebilmektedir (25). Yeni elde edilen TZF, uzun süre boyunca önemli miktarda protein birikimini sağlayarak, yüksek miktarlarda büyüme faktörü salınımı yapmaktadır (133). Gassling ve ark. TZF'nin hücre proliferasyonu için bir yapı iskelesi olarak kollajenden üstün özelliklere sahip olduğunu ve kemik dokusu için gerekli büyüme faktörlerinin TZF membranları ile temin edilebileceğini bildirmiştir (25).

Trombositten zengin fibrinin osteoblastların ve gingival/periodontal ligament fibroblastlarının hücre proliferasyonunu uyarabildiği ve oral epitel hücrelerinin büyümesini baskılayarak periodontal rejenerasyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (168).

Ehrenfest ve ark. trombosit konsantrilerini içerdikleri fibrin ve lökosit miktarlarına göre aşağıdaki dört kategoride sınıflandırmıştır:

- saf trombosit açısından zengin plazma (P-TZP)
- lökosit ve trombosit açısından zengin plazma (L-TZP)
- saf trombosit açısından zengin fibrin (P-TZF)
- lökosit ve trombosit bakımından zengin fibrin (L-TZF) (133)

TZF'nin bileşenlerini iyileştirmek veya uygulama sırasında bazı problem ve sınırlamaların üstesinden gelmek için A-TZF, e-TZF ve T-TZF olmak üzere farklı tiplerde TZF üretilmiştir.

TZF'nin bileşenleri ve yapısı, farklı bir merkezkaç kuvveti kullanılarak değiştirilebilmektedir (169). Santrifüj kuvvetini düşürerek, gelişmiş TZF (A-TZF) ve enjekte edilebilir TZF (e-TZF) üretilmektedir. A-TZF, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını teşvik edebilen ve kemik rejenerasyonunu teşvik etmek için daha fazla büyüme faktörü salmakta ve daha fazla nötrofil bulundurmaktadır (170, 171). Kanın santrifüjlenmesi sırasında cam tüplerdeki silika partiküllerinin oluşturduğu sağlığa zararlı etkilerini önlemek için Tunalı ve ark. 2014 yılında venöz kanı 10 ml'lik *grade IV* titanyum antikoagülan içermeyen tüplerde 12 dk süreyle 2800 rpm'de santrifüjleyerek T-TZF'yi elde etmişlerdir. T-TZF, TZF'ye göre daha sıkı ve daha kalın bir fibrin yapısına, daha uzun büyüme faktörleri salınımı süresine ve dokuda daha uzun rezorpsiyon süresine sahiptir (172). E-TZF, TZF'den daha düşük stabiliteye sahiptir ve esas olarak kemik biyomateryallerinin kullanımını kolaylaştırmaktadır. E-TZF, kemik greftleri arasındaki bağlanma kuvvetini arttırabilmekte ve kullanılan biyomateryallere elastikiyet kazandırmaktadır.

Son yıllarda TZF'nin antikoagülan içeren maddeler kullanmak zorunda kalmadan TZP gibi tek başına veya çeşitli biyomalzemelerle kombine kullanılabilen sıvı (enjekte edilebilen) formülasyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla 2014 yılında Joseph Choukroun tarafından yeni bir trombosit konsantresi olan e-TZF elde edilmiştir. e-TZF, kanın düşük devirde (700 rpm, 60 G) santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Bu konsantre, TZF'nin enjekte edilebilen formu olup enjeksiyondan bir kaç dk sonra polimerize olmaktadır. İçeriğinde; beyaz kan hücreleri, trombositler ve bunların yanı sıra dolaşımdaki kök hücreleri ve endotel hücreleri bulunmaktadır. Bu nedenle, bir trombosit konsantresi olmaktan çok, bir "kan konsantresi" olarak adlandırılmaktadır (18, 19).

1.20. Konsantre Büyüme Faktörü

KBF ilk olarak 2005 yılında Sacco tarafından rapor edilmiştir. Aynı zamanda TZF türevleri veya Sacco'nun TZF'si olarak da adlandırılmıştır (20, 173). KBF de diğer trombosit konsantrelerinin elde edilmesindeki gibi venöz kanın santrifüjlenmesi ile üretilmektedir. KBF, venöz kandaki hücreleri ayırmak için kontrollü ve dönüşümlü

hızlarda (2700 rpm de 2 dk, 2400 rpm de 4 dk, 2700 rpm de 4 dk, 3000 rpm de 3 dk) çalışan özel bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Fibrinojenin fibrine dönüşümünü teşvik etmede sabit santrifüjlemeye göre hızlanma ve yavaşlama arasında programlanmış geçişler yaparak santrifüjlenmesi daha başarılı sonuçlar vermektedir (174). Fibrin ağının yüksek gerilme kuvvetine sahip olması, büyüme faktörlerinin proteolizden korunmasını sağlamaktadır (175). Dönüşümlü santrifüj kuvvetleri, santrifüj tüpü ile daha fazla çarpışma şansı sağlamakta ve bu da daha fazla trombosit rüptürüne ve büyüme faktörü salınımına neden olabilmektedir (176). Teorik olarak, KBF, kompozisyon ve etkinlik açısından üstün potansiyel sergilemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu santrifüj işlemi TZF'den daha büyük, daha yoğun, daha zengin bir fibrin oluşturduğu için daha iyi bir rejeneratif kapasite sağlamaktadır (177). KBF, TZF gibi erken nesil trombosit konsantrasyonlarından daha yüksek gerilme dayanımına sahiptir, daha fazla büyüme faktörü salınımı sağlar, daha yüksek viskozite ve adheziv özellik göstermektedir (178, 179). KBF'nin histolojik analizinin yapıldığı bir çalışmada, anjiyogenez ve doku remodelasyonunda yer alan fibroblast ve endotelial hücrelerin göçü için bir çeşit iskelet yapısı sağlayabilen; trombositleri, lökositleri ve dolayısıyla büyüme faktörlerini içeren fibrin ağ yapısında olduğu görülmüştür (180).

1.21. Otolog Fibrin Yapıştırıcı

Otolog fibrin yapıştırıcı, büyüme faktörleriyle zenginleştirilmiş bir trombosit konsantresidir. Kemik grefti matriksi olarak kullanıldığında 'yapışkan kemik' yani '*sticky bone*' olarak adlandırılmaktadır. Sohn tarafından 2010 yılında tanıtılmıştır (177). OFY; 20-60 cc'lik venöz kanın antikoagülan içermeyen tüplere alınarak 2400-2700 rpm'de çalışan bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) 2 dk boyunca santrifüjlenmesiyle elde edilmektedir ve bunun sonucunda alttaki katman kırmızı kan hücreleri ve üstteki katman OFY olmak üzere iki katman oluşmaktadır. Polimerizasyon süresi yaklaşık 15 dk sürmektedir.

OFY bir enjektör yardımıyla toplanmaktadır. Partiküllü kemik grefti ile karıştırılarak polimerizasyon için 5-10 dk dinlendirilmektedir. Bu da greftin defektlerdeki adaptasyonunu ve stabilizasyonunu kolaylaştıran '*Sticky Bone*' oluşumunu sağlamaktadır. *Sticky bone* sarı renkli bir kütle olup, kemik greftlerin birbirine yapışmasını sağlayan polimerize olmuş OFY'den oluşmaktadır. Kütlenin OFY içeriği

sayesinde fibrin ağına hapsolmuş biyolojik olarak katılaşmış kemik grefti olan *sticky bone*, titanyum mesh ve blok kemik prosedürlerine alternatif olarak tanıtılmıştır (181).

1.22. Farklı Trombosit Konsantrelerinin Diş Hekimliğinde Kullanımı

Özellikle TZP ve TZF olmak üzere çeşitli trombosit konsantreleri göğüs cerrahisi, ortopedi, spor hekimliğinde, kalp ve damar cerrahisi, dermatoloji, dahiliye gibi tıpta pek çok alanda klinik kullanıma girmiştir (50, 182). Günümüzde diş hekimliğinde de kullanımı oldukça yaygınlaşmaktadır. Bu kan ürünleri eski yıllardan beri kullanılmaktadır. Son zamanlarda; tüpün tipi, hazırlama yöntemi, santrifüj süresi ve biçimine bağlı olarak KBF, OFY ve e-TZF gibi yeni ürünler elde edilmiştir. Bu ürünler çeşitli ülkelerde farklı terimlerle adlandırılmaktadır.

Son yıllarda TZP, rejeneratif tıpta kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Doku onarımına büyük katkı sağlayabilecek şekilde, yara iyileşmesini etkileyen büyüme faktörlerini içermektedir. Cerrahi operasyonlarda TZP kullanılması, yumuşak doku iyileşmesini ve kemik dokusunun yenilenmesini artırırken kanamayı azaltmaktadır. Ayrıca, rejenerasyon tedavisinin maliyeti TZP kullanılarak düşürülebilmektedir (183). TZP tıp alanında, özellikle rejeneratif diş hekimliğinde, rejeneratif endodonti (pulpotomi, apikal cerrahi ve apeksifikasyon), periodontoloji (kemik içi periodontal defektlerin tedavisi ve periodontal plastik cerrahi) ve oral ve maksillofasiyal cerrahi (diş çekimler, yumuşak doku ve kemik dokusu cerrahisi ve implant cerrahisi) de kullanılmaktadır (184, 185). TZP birçok dental rejenerasyon prosedüründe kullanılmış ve umut verici sonuçlar vermiştir. TZP'nin eksojen uygulanmasıyla yara iyileşmesi sırasında, otolog trombositlerin periodontal yaralara teması, lokal büyüme faktörü konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Büyüme faktörlerinin konsantrasyonun artmasıyla periodontal dokuların homeostazı üzerinde düzenleyici etkiler sağlanır ve periodontal yumuşak ve sert dokuların yanıtları iyileşmektedir (186, 187).

KBF'nin fibrin yapısında yoğun ve çeşitli büyüme faktörleri ve proinflatuvar sitokinler bulunmaktadır. Bu fibrin yapı; fibrinojen, faktör XIII ve trombinin birbirilerine yapışarak kümelenmesi sayesinde yüksek bir kohezyon oluşturmaktadır. Faktör XIIIa'nın trombin ile aktive olarak, fibrinin pıhtı yapısında oluşmasını sağlamaktadır (188). Bu yapı sayesinde plazmine karşı koruma sağlayarak, daha yüksek fibrin gerilme kuvveti ve daha iyi stabilite sağlamaktadır. Tek başına katı formu bir membran veya dolgu materyali olarak kullanılabildiği gibi enjekte edilebilir formu da

kemik greft materyalleri ile karıştırılarak *sticky bone* şeklinde kullanılabilir (181, 189-194).

Diş hekimliğinde KBF; periodontitis ve periimplantitis tedavisinde; normal diş çekiminde alveol soketi korumada (195), keratinize yumuşak doku kalınlığını arttırmada, gömülü dişlerin çekimi sonrası soket korumada, implant osseointegrasyonunun geliştirilmesinde, çekim sonrası implant yerleştirilmesinde, kist çıkarıldıktan sonra ve apikal rezeksiyon sonrası rezidüel kemiği korumada, oroantral açıklığın tedavisinde, sinüs tabanı elevasyonunda (174, 192), çenede kemik kaybı sonrası greftlerle birlikte kullanımı, alveoler sırt augmentasyonunda (196, 197), sinir parestezilerinin tedavisinde (198), dişeti çekilmelerinin tedavisinde (199), postoperatif ağrının azaltılmasında ve oral dokularda estetiği sağlamak gibi klinik ve cerrahi birçok alanda kullanılabilir. Konsantre büyüme faktörü otojen kandan elde edildiği için, herhangi bir immünolojik reaksiyona veya enfeksiyona yol açmamaktadır. Düşük pH'ya sahiptir. İşlem boyunca herhangi kimyasal bir madde kullanılmadığı için tamamıyla sterilizedir. KBF, diğer kan ürünlerine göre enflamasyonun, kanamanın ve ağrının daha az olmasını sağlamaktadır. KBF'nin TZP ve TZF'ye göre rejenerasyon kapasitesinin yüksek olmasının nedeni içeriğinde CD34 kök hücrelerin bulunmasıdır. KBF'de normal kanda bulunan trombosit miktarının 5 katından da fazladır. Normal kandaki trombosit miktarı milimetrede 150.000/400.000'dir. TZP'de ise bu miktar, milimetrede 500.000/700.000'i geçmemektedir. Hastaların ve hekimin bu biyomateryali daha çok tercih etme sebeplerinden biri ise, maliyetinin sentetik biyomateryallere göre çok daha ucuz olmasıdır. Şimdiye kadar, KBF ile ilgili herhangi bir dezavantaj bildirilmemiştir.

Işık ve ark.'nın 2020 yılında yayınladığı çalışmada, cerrahi işlemlerinde KBF ve L-TZF kullandıkları, KBF materyalinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirdikleri toplam 104 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; yara kenarlarının primer olarak kapatılamadığı durumlarda, sert ve yumuşak doku cerrahilerinde ve çekim soketlerinde alternatif bir dolgu materyali ve membran olarak kullanılabildiğini göstermişlerdir (200).

Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (e-TZF), Fransa'da Joseph Chouckroun'un tarafından geliştirilen ve enjekte edilebilme özelliği olan trombositten zengin bir fibrin ürünüdür. E-TZF; partiküler kemik greft materyalleri ile birleştirilerek (jelöz kemik grefti - *sticky bone*) veya dişeti ve deri gibi dokuların içerisine direk

enjekte edilerek kullanılabilir. E-TZF, her iki şekilde de klinikte kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Albilia ve ark.'nın (201), 2018'de yaptıkları bir çalışmada temporomandibular eklem disfonksiyonu ve ağrısı tedavisinde e-TZF kullanmışlardır. 12 ay boyunca ağrıda ve disfonksiyonda azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Xie ve ark.'nın (202), lateral maksiller sinüs membranı yükseltme operasyonunda e-TZF'nin kemik greftine ek bir katkısı olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında; e-TZF'nin iyileşme süresini etkin bir şekilde kısalttığını ve osteogenezi arttırdığını bildirmişlerdir.

Tunalı ve ark. (203), e-TZF'nin oral liken planusun eroziv lezyonları üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, ağrı ve lezyon boyutundaki değişiklikler açısından e-TZF ve kortikosteroid grubu arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Sistemik ve lokal yan etkileri olan kortikosteroid enjeksiyonları yerine e-TZF enjeksiyonunun kullanılabileceği bildirilmiştir.

Gode ve ark. (204), rinoplastide kullanılan kıkırdığın sağkalımı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma grubuna kıkırdak ve e-TZF, kontrol grubunda ise sadece kıkırdak uyguladılar. Ultrasonda kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla kıkırdak greft kalınlığında kayıp gözlenmiştir. e-TZF'nin kullanılan kıkırdığın canlılığını artırarak veya şeklini koruyarak postoperatif rezorpsiyon oranını azaltmada başarılı olduğu gözlemlenmiştir.

Turer ve ark. (205), bağ dokusu grefti ile beraber koronale kaydırılan flep uygulanan hastalarda ek olarak e-TZF uygulamasının etkisini değerlendirmişlerdir. e-TZF'nin keratinize doku genişliğini arttırmada olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

2010 yılında Sohn ve arkadaşları enjekte edilebilir bir trombosit konsantrasyonu geliştirmişlerdir. 20-60cc venöz kanı 2400- 2700 rpm'de 2 dakika santrifüje ederek 'Otolog Fibrin Yapıştırıcı' (OFY) elde etmişlerdir ve bunu kemik greftleriyle karıştırarak greftin defektlere daha kolay adaptasyonunu sağlayan ve defektlerde daha stabil kalmasını sağlayan 'Sticky Bone' materyalini rapor etmişlerdir (177).

Kızıltoprak ve ark.'nın (206), OFY ve e-TZF'nin palatal yara iyileşmesi ve postoperatif morbidite değerlendirmesini yaptıkları çalışmada; AFG'nin i PRF'den daha

iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bunun nedeni, trombosit konsantrelerindeki fibrin ağ yapısının içeriği ve yoğunluğundaki farklılıklardan kaynaklandığını rapor etmişlerdir.

1.23. Farklı Trombosit Konsantrelerinin Rejeneratif Periodontal Tedavilerde Kullanımı

Periodontal dokuların rejenerasyonunda en önemli faktör, yara iyileşmesi sürecinde görev alan hücrelerin yara alanına göç etmesini sağlamaktır. Son zamanlarda periodontal rejenerasyonu sağlamak üzere hem taşıyıcı olarak hem de hücreleri uyatarak yara bölgesine çekmesinde görev alan biyolojik, sentetik veya doğal materyaller; otojen hücreler, büyüme faktörleriyle ve aracı moleküller ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Doğal yara iyileşmesinde temel rol oynayan büyüme faktörlerin ve sitokinlerin ana kaynağı trombositlerdir. Trombositler yara iyileşmesini başlatan büyüme faktörlerini ve sitokinleri içermenin yanı sıra pıhtıyı şekillendirerek lokal kan ve lenf kaybını da önlemektedir.

Periodontal rejenerasyon için önemli bir kriter, periodontal ligament hücrelerinin göç edebildiği bir yara boşluğunun korunmasıdır. Trombositlerin TZP'de salgıladığı büyüme faktörlerinin potansiyelini göstermesi için bu boşluğu sağlayan bir ortama ihtiyaç vardır. Bariyer membranlar kullanılarak yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, periodontal rejenerasyonda periodontal ligament hücrelerinin göçü için yeterli alan sağlar ve uzun bağlantı epitelinin oluşumunu önler (207). TZP, sınırlı alan sağlama potansiyeline sahip olduğundan, esas olarak kemik greftleri ile kombinasyon halinde kullanılmıştır (208). Yayınlanmış çeşitli sistematik derlemelerde gösterildiği gibi TZP'nin periodontal rejeneratif prosedürlerdeki terapötik etkinliği, klinik faydalarına dair önceki kanıtlara rağmen, önemli etkilerden sıfır etkilere kadar değişen tartışmalı sonuçlar göstermektedir (209, 210). Bhardwaj ve ark. (211), kemik greftine TZP eklenmesinin, periodontal kemik içi defektlerinin tedavisinde faydalı görüldüğünü bildirdi. Başka bir vaka raporunda, yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda bir kemik allogreftine TZP ekleyerek kemik içi defektleri tedavi edildi ve klinik ataçman kazancında ve kemik dolumunda önemli gelişmeler gözlemlendi (212). Kemik içi defektlerin tedavisinde periodontal rejenerasyon için TZP'nin etkinliği ile ilgili olarak, bir meta-analiz, TZP'nin klinik ve radyografik sonuçlar açısından bazı yararlı etkiler sunabileceği sonucuna varmıştır (213). Bir başka sistematik derlemede, TZP'nin periodontal defektlerde ve dişeti çekilmesinde rejeneratif uygulamalardaki etkisi değerlendirildi. TZP'nin kemik içi defektleri için greft tedavilerine ek olarak avantajlı

bir şekilde kullanılabileceği, ancak dişeti çekilmesi için kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır (214).

Günümüzde TZF, periodontolojide ve özellikle mukogingival cerrahi uygulamalarında çok sık kullanılmaktadır. TZF' nin periodontal plastik cerrahide ikinci bir cerrahi alan gerektirmemesi, kolay uygulanabilir olması, otolog doğası sayesinde herhangi bir yan etkisinin olmaması ve travmatik olmasından dolayı hekim ve hasta toleransı açısından önemli avantajlara sahiptir (215). Dişeti çekilmelerinin tedavisinin temel amacı etyolojisini ortadan kaldırarak kök yüzeyinin örtülmesidir. Bu amaç doğrultusunda, çeşitli flep teknikleri kullanılarak, açık kök yüzeyi kapatılmaya çalışılmaktadır. Çoğu zaman palatinalden alınan bağ dokusu grefti veya serbest dişeti grefti gibi matür yumuşak dokular kök yüzeyine yerleştirilerek dişeti kalınlığı ve miktarı arttırılmaktadır. Bu gibi operasyonlarda TZF membran haline getirilerek, bağ dokusu grefti yerine, çeşitli periodontal flep teknikleri ile birlikte kullanılabilmektedir (199, 216, 217).

Tunalı ve ark. yaptıkları bir çalışmada endodontik-periodontal kombine kemik içi defekti bulunan 51 yaşındaki bir erkek hastada TZF membran ve otojen kemik grefti kullanmışlardır. Plak indeksi, sondlamada kanama, gingival indeks, mobilite, klinik ataçman seviyesi ve sondlanan cep derinliği gibi klinik parametreler tedavi başlangıcı ve ameliyat sonrası 3. ayda kaydedilmiştir. 3. ayda yapılan klinik ve radyografik incelemede sert ve yumuşak dokuda artış gözlemlendiğini ve 6 mm klinik ataçman kazancı sağlandığını bildirmişlerdir (172).

2004 yılında Griffin & Cheung, 'trombosit greft konsantresi' ismini verdikleri TZP ve kollajen içeren sünger şeklindeki kombinasyonu dişeti çekilmesinin tedavisinde uygulamışlar ve klinik olarak başarılı sonuçlar almışlardır. Bu iki araştırmacının yaptıkları başka bir çalışmada ise trombosit greft konsantresini ve BDG uygulamasını bilateral, Miller I ve II dişeti çekilmesine sahip 15 bireyde karşılaştırmışlar ve 8. ayda BDG ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Araştırmacılar trombosit greft konsantresi uygulanan grupta alınan estetik sonuçların diğer gruba göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Son yaptıkları çalışmada ise BDG ve TZP'yi kombine olarak diş kök yüzeyi kapatılması için uygulamışlar ve yalnız BDG'nin uygulandığı grupla karşılaştırmışlardır. Altı aylık takip süresi sonucunda TZP'nin kök kapanmasında BDG'ye ilave katkısı olmadığını saptanmıştır. Ancak TZP/BDG kombinasyonunun

uygulandığı grupta daha fazla keratinize doku kazancı ve daha kısa sürede yara iyileşmesi meydana gelmiştir (218-220).

Birçok çalışma, TZF'nin sinüs tabanı yükseltme cerrahisi, periodontal kemik içi defektlerin tedavisi ve furkasyon kusurlarının tedavisinde yararlı etkilerini bildirmiştir (21, 23, 24).

Jankovic ve ark. yaptıkları çalışmada, TZF'yi koronel yönlü flaplerde kullanmışlar ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (191).

KBF'nin dişeti çekilmelerinin tedavisinde kullanıldığının araştırıldığı bir çalışmada koronale pozisyone flep (KPF) ile birlikte KBF uygulamasını sadece KPF uygulamasına göre kıyaslanmıştır. Yapılan postoperatif 6. aydaki değerlendirmede, KBF uygulamasının dişeti kalınlığında ve keratinize doku miktarında artış sağladığı ancak kök kapama miktarına etki etmediği bildirilmiştir (199).

Literatüre bakıldığında OFY, e-TZF ve KBF gibi yeni nesil trombosit konsantreleriyle ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu gözlemlendi. Ayrıca evre III, derece C periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde enjekte edilebilir trombosit konsantrasyonlarının kullanıldığı herhangi bir çalışmanın olmadığını belirlendi. Bu çalışmada evre III, derece C periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde enjekte edilebilir trombosit konsantrasyonlarının (OFY, e-TZF, KBF) klinik parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu randomize, kontrollü, klinik çalışma; İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Dişlerde mobilité, dişetlerinde kanama, alveolar kemikte kayıp, ağız kokusu, diştaşı varlığı, dişeti çekilmesi gibi problemler ile başvuran hastalar kaydedildi. Detaylı sistemik ve dental anamnezleri ile klinik ve radyolojik muayeneleri sonucu evre III, derece C periodontitis tanısı konan hastalardan, bu problemlerin tedavisi için başlangıç periodontal tedavisi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrollü, rastgele dağılımlı, bölünmüş ağız çalışma modelini kullanmak için periodontitis teşhisi konan her hastanın her iki çenesi orta hattın ikiye bölünerek bir tanesi kontrol kadranı olmak üzere dört bölgeye ayrıldı. Sağ, sol, alt ve üst tarafta her dört işlemin de aynı sayıda olabilmesi için kapalı bir randomizasyon kullanıldı. Ayırma işlemi sıralı olarak numaralandırılmış kapalı zarflar ile gerçekleştirildi (221, 222). Bilgisayarda hazırlanmış bir rastgele liste aracılığıyla atanma dizisi oluşturuldu. Uygulamaları içeren kapalı zarflar her hasta için bağımsız bir araştırmacı (MA) tarafından bilgisayar destekli randomizasyon tablosu kullanılarak (www.randomizer.org/Copyright © 1997–2011) rastgele dört gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam alındı. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışmamız için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2020/113 protokol kodu (Ek-2) ile onay alındı.

1.24. Hasta Seçimi

Çalışma yaşları 25 ile 45 arasında değişmekte olan 10'u (%55,6) kadın ve 8'i (%44,4) erkek olmak üzere toplam 18 evre III, derece C periodontitis teşhisi konan hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $36,72 \pm 8,08$ 'dir.

1.25. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

1.25.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 18- 45 yaş arası hastalar
- İyi oral hijyen
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- Sigara kullanmaması
- Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması

- Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olması

1.25.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 45 yaş üzeri hastalar
- Sistemik rahatsızlığı bulunan hastalar (diabet, hipertansiyon, radyoterapi/kemoterapi vb.)
- Sigara ve alkol kullananlar
- Hamilelik ve emzirme
- Kötü oral hijyen
- Düzenli şekilde kontrole gelmeyen hastalar
- Antikoagülan kullanan hastalar

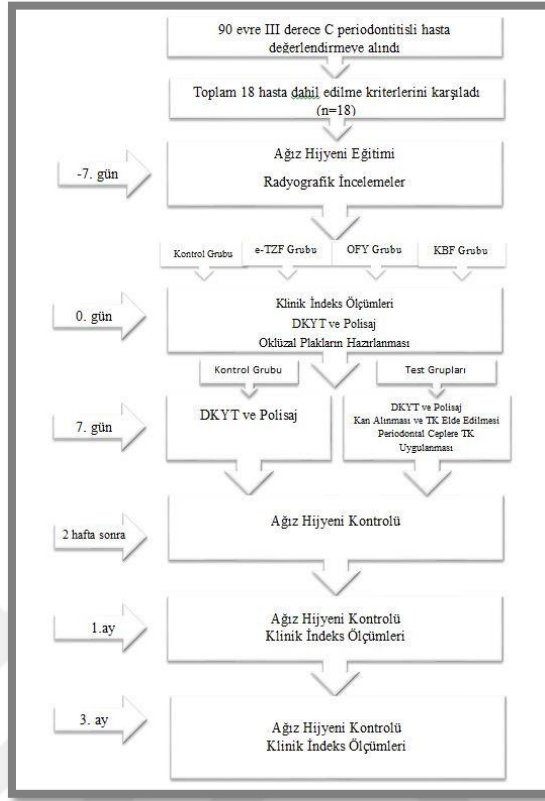
1.26. Araştırmacı Kalibrasyonu

Çalışma başlamadan önce, klinik parametre ölçümleri 5 hasta üzerinde, aynı araştırmacı (NÇ) tarafından 1 hafta arayla tekrarlanarak ölçümler arası güvenilirlik için Intraclass Korelasyon Katsayısı (ICC)>0.98 seviyesinde bulundu (223).

1.27. Çalışma Protokolü

Çalışma planı Şekil 3.2’de gösterilmektedir. Araştırmaya dahil edilen bireylerin periodontal tedavileri ve klinik ölçümleri tek bir hekim (NÇ) tarafından yapıldı. Çalışma planının -7. gününde tüm hastalara oral hijyen eğitimi verildi. Hem model hem de hasta ağızında *Modifiye Stilmann* yöntemiyle diş fırçalama gösterildi. Her hastaya günde üç kez dişlerini yumuşak veya orta sertlikte bir fırça yardımıyla gösterilen şekilde fırçalamaları gerektiği söylendi (43, 224, 225). Buna ilave olarak, ara yüz temizliği için dişler fırçalandıktan sonra günde iki kez diş ipi ve uygun boyutlarda arayüz fırçası kullanımı tavsiye edildi. Tedavi öncesinde ağız içi fotoğraflar alındı ve klinik ölçümler kaydedildi. Bu çalışmada her hasta için özel olarak hazırlanan oklüzal plaklar üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece SD ölçümlerinin her seferinde aynı noktalardan aynı sond açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin artırılması amaçlandı (226). Tüm ağızı kapsayan başlangıç periodontal tedavi 0. ve 7. günlerde olmak üzere toplam 2 kez yapıldı. Hastalardan 3. seansta venöz kanlar alınıp çeşitli kan ürünleri elde edildi. Bu kan ürünleri cep derinliği 5 mm ve üzeri olan bölgelere bir enjektör yardımıyla uygulandı. 2 haftada bir hastalar kontrol amaçlı çağrıldı ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi yapıldı. Periodontal tedavileri bittikten 1ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Klinik ölçümler yapıldı. ağız hijyeni

eğitimi ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi tekrarlandı. Ağız içi fotoğraflar kaydedildi. Aynı işlemler 3. ayda da tekrarlandı.



Şekil 3.1. Çalışma Planı

Hastaların çeneleri her biri yarım çene olacak şekilde 4 kadrana ayrıldı;

1.27.1. Kontrol Kadranı

Hastaların çenelerinin bu kadrana sadece mikrobiyal dental plağı ve lokal eklentilerin uzaklaştırılmasını amaçlayan, supra/sub gingival diş taşı temizliği yapıldı. Patolojik cebin olduğu bölgelere subgingival küretaj yapıldı.

1.27.2. OFY Uygulanan Kadran

Bu bölgeye sub/supra gingival eklentilerin uzaklaştırılması ve küretaj işlemine ek olarak OFY uygulandı. Tedavi öncesinde klinik parametreler kaydedildi. Periodontal tedavileri bittikten 1ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Klinik ölçümler yapıldı. Ağız hijyeni eğitimi verildi ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi tekrarlandı. Ağız içi fotoğraflar kaydedildi. Aynı işlemler 3. ayda da tekrarlandı.

1.27.3. KBF Uygulanan Kadran

Bu bölgeye sub/supra gingival eklentilerin uzaklaştırılması ve küretaj işlemine ek olarak KBF uygulandı. Tedavi öncesinde klinik parametreler kaydedildi. Periodontal

tedavileri bittikten 1ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Klinik ölçümler yapıldı. Ağız hijyeni eğitimi verildi ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi tekrarlandı. Ağız içi fotoğraflar kaydedildi. Aynı işlemler 3. ayda da tekrarlandı.

1.27.4. e-TZF Uygulanan Kadran

Bu bölgeye sub/supra gingival eklentilerin uzaklaştırılması ve küretaj işlemine ek olarak e-TZF uygulandı. Tedavi öncesinde klinik parametreler kaydedildi. Periodontal tedavi bittikten 1ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Klinik ölçümler yapıldı. Ağız hijyeni eğitimi verildi ve gerekli görüldüğü durumlarda polisaj işlemi tekrarlandı. Ağız içi fotoğraflar kaydedildi. Aynı işlemler 3. ayda da tekrarlandı.

1.28. Örneklem Sayısının Belirlenmesi

Yapılan güç analizinde $\alpha = 0,05$, $1-\beta$ (güç) = 0,80 alındığında, periodontitis hastalarında cep derinliğinin kontrol grubuna göre trombosit konsantreleri verilen gruplardaki ortalama değişimin 1,5 mm olabilmesi için her bir gruptan en az 14'er hasta alınması gerektiği hesaplanmıştır (223, 227-229).

1.29. Klinik İndeksler ve Ölçümler

Çalışmada kullanılacak klinik indeks ve ölçümlerin belirli bir standartta ve doğru bir şekilde kaydedilebilmesi için ölçümler belirli bir düzen içinde yapıldı. Bu çalışmada her hasta için özel olarak hazırlanan oklüzal plaklar üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece SD ölçümlerinin her seferinde aynı noktalardan aynı sond açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin artırılması amaçlandı (226). Çalışma periyodu boyunca 0. günde ve tedavi bitiminden 3 ay sonra yapılan ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedildi. Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve periodontal sond (PCP UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanıldı. Ayrıca hastanın ağızındaki tüm eksik dişler bu kayıt formlarında belirtildi.

1.29.1. Plak İndeksi (Silness ve Loe)

Supragingival MDP miktarını belirlemek için Silness ve Loe (230) tarafından geliştirilen plak indeksi (PI) kullanıldı. Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki MDP boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi. Üst ve alt çene üçüncü molar dişler hariç ağızdaki mevcut tüm dişlerin mezial, fasiyal, distal ve lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyindeki MDP miktarına göre 0 ile 3 arasında indeks değerleri verildi.

Plak indeksine göre:

0: Dişeti kenarında MDP yok

1: Dişeti kenarında MDP gözle zor seçilmektedir. Sond ile muayenede sondun ucunda MDP gözlenmektedir.

2: Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde MDP vardır. MDP henüz interdental bölgeyi tamamen doldurmamıştır.

3: Dişeti kenarında, cep içerisinde ve koronale doğru yoğun MDP birikimi vardır. Aynı zamanda komşu diş yüzeyinde de çok miktarda MDP vardır. MDP İnterdental bölgeyi tamamen doldurmuştur.

1.29.2. Gingival İndeks (Löe ve Silness)

Dişin fasiyal, distal, mezial ve lingual bölgelerinde dişetin inflamasyon durumuna bakılmaktadır. 0 ile 3 arası skor verilmektedir. Aynı zamanda cep içerisinde sond gezdirildiğinde dişetin kanama durumu da değerlendirilmektedir (231).

Skor Kriterler

0: Sağlıklı dişetini,

1: Hafif inflamasyon, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak cebin sondlanması esnasında kanama olmadığını,

2: Orta derecede inflamasyon bulguları, ödem, kızarıklık ve sondlama esnasında kanama varlığını,

3: Şiddetli inflamasyon, ödem varlığı, belirgin kızarıklık ve sondlama esnasında ve spontan kanama varlığını göstermektedir.

1.29.3. Sondlamada Kanama

Sondlamada sonrasında ilk on saniye içerisinde kanama var yada yok şeklinde değerlendirilmiştir (232).

1.29.4. Sondlama Derinliği

Periodontal sond cep içerisine yerleştirildi ve cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek SD belirlendi. Dişlerin bukkal, lingual, distal ve mezial noktalarından ölçüm yapıldı.

1.29.5. Klinik Ataçman Seviyesi

Uygulanan tedavi yöntemlerinin ataçman seviyesine etkilerini değerlendirmek amacıyla KAS ölçümleri yapıldı. Mine-sement sınırı referans alınarak mine-sement

sınırı ile cep tabanının en apikali arasındaki mesafe, KAS olarak kaydedildi. Bu ölçüm tüm dişlerin mezial, bukkal, distal, lingual olmak üzere 4 noktadan elde edildi.

1.30. Klinik İşlemler

1.30.1. Başlangıç Periodontal Tedavi

Çalışmaya dahil edilen hastalara ilk olarak, hastalığın esas etkeni olan MDP ve oral hijyen hakkında bilgi verildi. Başlangıç periodontal tedaviden 7 gün önce *Modifiye Stilmann* tekniğine göre diş fırçalama, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretilti (225). Çalışmanın 0. ve 7. günlerinde olmak üzere toplam 2 seans detetraj, polisaj ve sub/supra gingival küretaj işlemi uygulandı (233, 234). Bu işlemler ultrasonik cihazlar (Woodpecker Ultrasonic Scaler UDS-P, Çin) ve *Gracey* küretlerle (Hu-Friedy, Chicago, IL) gerçekleştirildi. Bu dönemde hastaların MDP uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı ve ağız hijyenlerinin iyi seviyede olması sağlandı. BPT dahilinde, oklüzal travmaya neden olabilecek erken temas noktaları saptanıp, ortadan kaldırıldı.

1.30.2. Trombosit Konsantrlerinin Elde Edilmesi ve Uygulanması

1.30.2.1. OFY'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastanın antekübital fossasından alınan 9 ml venöz kan antikoagülan içermeyen tüpe (Vacuette® Tube, Greiner Bio-One, Türkiye) aktarıldı. Sohn ve ark. tavsiye ettiği protokolde, tüpte toplanan venöz kan özel bir santrifüj cihazında (PC-O2, Process for PRF, Nice, France) 2700 rpm'de (yaklaşık 692 g) 2 dk boyunca santrifüjlenerek tüpün alt kısmında kırmızı kan hücreleri birikerek tüpün üst kısmında OFY elde edildi (Şekil 3.3)(181). Tüpün üst kısmında bulunan OFY bir enjektör yardımıyla toplandı. Polimerizasyon başlamadan rezidüel ceplerin içerisine 20 ml'lik enjektör yardımıyla enjekte edildi. Sonrasında hastaya gerekli önerilerde bulunularak kontrol randevusu verildi.



a) PC-O2 (Process for PRF, Nice, France) santrifüj cihazı. b) Tam kanın santrifüj sonrası OFY'nin tüp içerisindeki görünümü. c) Polimerize olmadan bir enjektöre alınması görünümü. d) OFY'nin enjekte edileceği periodontal cebin sond ile kontrolü e) OFY'nin donör bölgeye uygulanırken görünümü.

Şekil 3.2. OFY'nin elde edilmesi.

1.30.2.2. e-TZF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastanın antekübital fossasından alınan 10 ml venöz kan antikoagülan içermeyen tüpe (Hema&Tube® Plain, Türkiye) aktarıldı. Toplanan venöz kan Wend ve ark. kullandığı protokoldeki G kuvveti baz alınarak 2300 rpm'de (yaklaşık 241 g) 3 dk boyunca santrifüj cihazında (PC-O2, Process for PRF, Nice, France) santrifüjlenerek; alttaki katman kırmızı kan hücreleri ve üstteki katman e-TZF olacak şekilde iki katman elde edildi (Şekil 3.4)(18). Tüpün üst kısmında bulunan e-TZF bir enjektör yardımıyla toplandı. Polimerizasyon başlamadan rezidüel cep içerisine uygulandı. Sonrasında hastaya gerekli önerilerde bulunularak kontrol randevusu verildi.



a) PC-O2 (Process for PRF, Nice, France) santrifüj cihazı. b)Antekübital bölgeden venöz kanın alınması c) Tam kanın tüp içerisinde görünümü d) Polimerize olmadan bir enjektöre alınması e) e-TZF'nin enjekte edileceği periodontal cebin sond ile kontrolü f) e-TZF'nin donör bölgeye uygulanırken görünümü.

Şekil 3.3. e-TZF'nin elde edilmesi.

1.30.2.3. KBF' nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastanın antekübital fossasından alınan 10 ml venöz kan antikoagülan içermeyen tüpe (Hema&Tube® Plain, Türkiye) aktarıldı. Toplanan venöz kan dönüşümlü ve kontrollü hızlarda çalışan bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) (2700 rpm de 2 dk, 2400 rpm de 4 dk, 2700 rpm de 4 dk, 3000 rpm de 3 dk) santrifüj edilmesiyle elde edildi. Altta kırmızı kan hücreleri katmanı ve üstte enjekte edilebilir KBF olacak şekilde iki katman elde edildi (Şekil 3.5)(175). Tüpün üst kısmında bulunan KBF bir enjektör yardımıyla toplandı. Polimerizasyon başlamadan rezidüel cep içerisine uygulandı. Sonrasında hastaya gerekli önerilerde bulunularak kontrol randevusu verildi.



a) Medifuge (Silfradent, İtalya) santrifüj cihazı. b) Tam kanın santrifüj öncesi tüp içerisindeki görünümü. c) KBF'nin enjekte edileceği periodontal cebin sond ile kontrolü d) Polimerize olmadan bir önce enjektördeki görünümü. e) KBF'nin donör bölgeye uygulanırken görünümü.

Şekil 3.4. KBF 'nin elde edilmesi.

1.30.3. Trombosit Konsantrelerinin Uygulanması Sonrası Bakım

Enjeksiyon sonrasında hastalara yalnızca ağrı varlığında kullanmaları için parasetamol içerikli analjezik reçete edildi. Ayrıca hastalara yeme içme önerileri gibi dikkat etmeleri gereken durumlar sözlü ve yazılı olarak anlatıldı. Herhangi bir olumsuz durum varlığında hastanın hekime kolayca ulaşabileceği iletişim numaraları verildi.

1.30.4. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası

BPT'leri tamamlanan kontrol ve test gruplarındaki hastaların ağız hijyeni seviyeleri çalışma süresi boyunca iki haftada bir kontrol edildi. Tedavi bitiminden 4 ve 12 hafta sonra tüm klinik indeks ve ölçümler tekrarlandı. Çalışma süresi bitiminde, gerekli görüldüğü durumda hastaların periodontal cerrahi tedavileri yapıldı.

1.30.5. Ölçümlerin Tekrarlanabilirliği

Periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılan klinik parametrelerden biri SD'deki ve KAS'daki değişimdir. Bu çalışmada her hasta için özel olarak hazırlanan oklüzal plaklar üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece SD ve KAS ölçümlerinin her seferinde aynı noktalardan aynı sond açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin arttırılması amaçlandı (226).

1.30.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanılmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tamhane's T2 ve Tukey HDS testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlayan Ölçümlerle varyans analizi ve farklılığa neden olan dönemin tespitinde Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma; yaşları 25 ile 45 arasında değişmekte olan, 10'u (%55,6) kadın ve 8'i (%44,4) erkek olmak üzere toplam 18 hastanın 144 dişi üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaşları ortalaması $36,72 \pm 8,08$ 'dir. 72 dişin (%50) sondlama cep derinliği 5-6 mm arasındayken, 72'sinin (%50) 7 mm'nin üzerindedir. Çalışma 36'sı (%25) Kontrol, 36'sı (%25) OFY, 36'sı (%25) KBF ve 36'sı (%25) e-TZF olmak üzere 4 grup altında incelenmiştir.

Tablo 4.1. Gruplar arasında ve grup içinde sondlama derinliği skorlarının değerlendirilmesi

Sondlama derinliği	Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p ¹
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	6,17±1,05	6,34±1,13	6,91±1,02	6,31±1,07	0,021*
Tedavi sonrası 1.ay	5,09±1	4,83±1,07	5,11±0,75	4,94±0,79	0,508
Tedavi sonrası 3.ay	4,62±0,93	4,12±1	4,32±0,74	4,48±0,92	0,104
p ²	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 1.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi sonrası 1.ay-3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

¹Oneway Anova Test ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ³Bonferroni test *p<0,05

Gruplar arasında tedavi öncesi sondlama derinliği düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,021; p<0,05). Kontrol grubunun tedavi öncesi SD değerleri, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,021; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1. ve 3.aydaki SD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol, OFY, KBF ve e-TZF gruplarında; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay SD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır

($p:0,001$; $p<0,05$). Tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1. ve 3.ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.ayda görülen SD düşüşleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,05$).

Tablo 4.2. Gruplar arasında ve grup içinde klinik ataçman seviyesi skorlarının değerlendirilmesi

Klinik ataçman seviyesi	Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p^1
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Tedavi öncesi	6,83 $\pm$ 1,14	6,98 $\pm$ 1,21	6,98 $\pm$ 0,81	6,55 $\pm$ 0,93	0,250
Tedavi sonrası 1.ay	6,29 $\pm$ 1,11	6,1 $\pm$ 1,1	6,11 $\pm$ 0,76	5,84 $\pm$ 0,93	0,285
Tedavi sonrası 3.ay	5,91 $\pm$ 1,03	5,59 $\pm$ 1,11	5,27 $\pm$ 0,79	5,21 $\pm$ 0,82	0,007*
p^2	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 1.ay p^3	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 3.ay p^3	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi sonrası 1.ay-3.ay p^3	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

¹Oneway Anova Test ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ³Bonferroni test * $p<0,05$

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay klinik ataçman seviyesi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay KAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p:0,007$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 3.ay KAS değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,022$; $p_2:0,011$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay KAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol, OFY, KBF ve e-TZF gruplarında; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3.ay KAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1. ve 3.ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3. ayda görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$; $p<0,05$).

Tablo 4.3. Gruplar arasında ve grup içinde plak indeksi skorlarının değerlendirilmesi

Plak indeksi	Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p ¹
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	1,11±0,19	1,13±0,21	1,28±0,16	1,33±0,21	0,001*
Tedavi sonrası 1.ay	1,2±0,24	1,21±0,28	1,36±0,14	1,34±0,14	0,001*
Tedavi sonrası 3.ay	1,26±0,3	1,26±0,26	1,48±0,17	1,53±0,18	0,001*
p²	0,015*	0,010*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 1.ay p³	0,057	0,139	0,024*	1,000	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 3.ay p³	0,011*	0,007*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi sonrası 1.ay-3.ay p³	0,290	0,406	<0,001*	<0,001*	

¹Oneway Anova Test ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ³Bonferroni test *p<0,05

Gruplar arasında tedavi öncesi plak indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,05). Kontrol grubunun ve OFY grubunun tedavi öncesi Pİ değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p₁:0,002; p₂:0,001; p<0,05), (p₁:0,007; p₂:0,001; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,05). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay Pİ değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p₁:0,008; p₂:0,020; p<0,05). OFY grubunun tedavi sonrası 1.ay Pİ değerleri, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,035; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay Pİ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,05). Kontrol grubunun tedavi sonrası 3.ay Pİ değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p₁:0,002; p₂:0,000; p<0,05). OFY grubunun tedavi sonrası 3.ay Pİ değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p₁:0,001; p₂:0,001; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol, OFY, KBF ve e-TZF gruplarında; Tedavi öncesi, işlem sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay Pİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,015$; $p<0,05$). Tedavi öncesi Pİ değerlerine göre işlem sonrası 3.ayda görülen artış anlamlıyken ($p<0,011$; $p<0,05$), tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$). Tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Gruplar arasında ve grup içinde gingival indeks skorlarının değerlendirilmesi

Gingival indeks	Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p ¹
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	2,12±0,22	2,14±0,28	2,32±0,21	2,23±0,19	0,001*
Tedavi sonrası 1.ay	1,17±0,36	1,15±0,35	1,4±0,25	1,29±0,27	0,003*
Tedavi sonrası 3.ay	0,85±0,39	0,77±0,34	0,83±0,22	0,76±0,25	0,502
p ²	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 1.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi sonrası 1.ay-3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

¹Oneway Anova Test ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

³Bonferroni test * $p<0,05$

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay gingival indeks düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). KBF grubunun tedavi öncesi Gİ değerleri, Kontrol ve OFY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1<0,002$; $p_2<0,007$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay Gİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay gingival indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,003$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; KBF grubunun tedavi sonrası 1.ay gingival indeksi değerleri, Kontrol ve OFY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1<0,017$; $p_2<0,006$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında işlem sonrası 1.ay gingival indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Gruplar arasında ve grup içinde sondlamada kanama skorlarının değerlendirilmesi

Sondlamada kanama	Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p ¹
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	0,97±0,07	0,99±0,04	1±0	1±0	0,002*
Tedavi sonrası 1.ay	0,64±0,2	0,55±0,23	0,63±0,22	0,62±0,24	0,292
Tedavi sonrası 3.ay	0,51±0,18	0,44±0,19	0,38±0,13	0,38±0,12	0,002*
p²	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 1.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası 3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Tedavi sonrası 1.ay-3.ay p ³	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

¹Oneway Anova Test ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ³Bonferroni test *p<0,05

Gruplar arasında tedavi öncesi sondlamada kanama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,002; p<0,05). Kontrol grubunun tedavi öncesi SK değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,001; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay SK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,002; p<0,05). Kontrol grubunun tedavi sonrası 3.ay SK değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p₁:0,009; p₂:0,005; p<0,05). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay SK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda, OFY grubunda, KBF grubunda ve e-TZF grubunda; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay SK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,05). Tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001; p<0,05). Tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Tablo 4.6. Gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi

		Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Cep derinliği (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-1,09±0,54	-1,52±0,58	-1,8±0,51	-1,37±0,35	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,56±0,71	-2,23±0,82	-2,59±0,54	-1,83±0,45	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,47±0,35	-0,71±0,44	-0,79±0,48	-0,46±0,39	0,001*
Klinik ataçman seviyesi (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,54±0,37	-0,88±0,45	-0,87±0,5	-0,71±0,31	0,002*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-0,92±0,49	-1,38±0,75	-1,71±0,43	-1,33±0,42	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,38±0,38	-0,51±0,41	-0,84±0,42	-0,63±0,33	0,001*
Plak indeks	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	0,09±0,22	0,08±0,23	0,08±0,17	0,02±0,22	0,438
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	0,15±0,28	0,14±0,25	0,2±0,18	0,2±0,21	0,477
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	0,06±0,2	0,06±0,23	0,12±0,11	0,19±0,17	0,007*
Gingival indeks	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,95±0,36	-1±0,37	-0,92±0,28	-0,93±0,21	0,744
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,27±0,38	-1,38±0,38	-1,49±0,24	-1,46±0,21	0,012*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,32±0,23	-0,38±0,24	-0,57±0,22	-0,53±0,16	0,001*
Sondlamada kanama	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,33±0,2	-0,43±0,22	-0,37±0,22	-0,38±0,24	0,223
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-0,46±0,18	-0,55±0,2	-0,62±0,13	-0,62±0,12	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,13±0,16	-0,11±0,15	-0,25±0,15	-0,24±0,19	0,001*

Oneway Anova Test * $p<0,05$

Gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki ve 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,002$; $p_2:0,000$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki ve 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,003$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki ve 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). KBF grubunun tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, kontrol ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,007$; $p_2:0,004$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,002$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,004$; $p_2:0,006$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,016$; $p_2:0,000$; $p_3:0,001$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,002$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; KBF grubunun tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, Kontrol ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,002$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,034$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında

tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,007$; $p<0,05$). E-TZF grubunun tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre işlem sonrası 3.aydaki değişim miktarları, Kontrol ve OFY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,024$; $p_2:0,046$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,012$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,023$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,002$;

$p_2:0,019$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,000$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,017$; $p_2:0,031$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,003$; $p_2:0,005$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3. aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Cep derinliği 5-6 mm olanlarda gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi

Cep Derinliği 5-6 mm		Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Cep derinliği (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,92±0,47	-1,31±0,41	-1,7±0,63	-1,09±0,12	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,26±0,53	-1,85±0,53	-2,43±0,66	-1,61±0,13	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,34±0,26	-0,54±0,35	-0,73±0,54	-0,52±0,16	0,018*
Klinik ataçman seviyesi (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,44±0,33	-0,75±0,4	-0,77±0,58	-0,72±0,08	0,043*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-0,75±0,46	-1,13±0,62	-1,46±0,43	-1,19±0,36	0,001*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,31±0,39	-0,38±0,32	-0,69±0,52	-0,47±0,32	0,028*
Plak indeksi	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	0,08±0,18	0,09±0,21	0,13±0,19	0,17±0,16	0,451
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	0,13±0,21	0,2±0,16	0,25±0,16	0,33±0,14	0,009*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	0,05±0,15	0,12±0,18	0,12±0,1	0,16±0,22	0,312
Gingival indeks	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-1,07±0,36	-1,05±0,4	-1,11±0,29	-1,02±0,25	0,886
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,35±0,36	-1,4±0,36	-1,59±0,2	-1,5±0,16	0,066
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,29±0,21	-0,35±0,24	-0,48±0,13	-0,48±0,13	0,003*
Sondlamada kanama	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,44±0,17	-0,57±0,15	-0,53±0,17	-0,56±0,09	0,029*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-0,54±0,17	-0,66±0,18	-0,68±0,15	-0,7±0,1	0,016*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,11±0,11	-0,09±0,13	-0,15±0,09	-0,14±0,08	0,309

Oneway Anova Test * $p < 0,05$

Cep derinliği 5-6 mm olanlarda;

Gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$; $p < 0,05$). KBF grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları, Kontrol ve OFY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,005$; $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır

($p < 0,001$; $p < 0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,012$; $p_2:0,001$; $p < 0,05$). KBF grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,043$; $p_2:0,001$; $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,018$; $p < 0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,002$; $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,043$; $p < 0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,018$; $p_2:0,014$; $p_3:0,034$; $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre işlem sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, TZF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,000$; $p_2:0,033$; $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır

($p:0,028$; $p<0,05$). KBF grubunun tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,025$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,009$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,005$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,003$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre işlem sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,010$; $p_2:0,014$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi sondlamada kanama değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,029$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SK değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,007$; $p_2:0,012$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,016$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,024$; $p_2:0,013$; $p_3:0,003$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Sondlama Cep derinliği 7 mm üzerinde olanlarda gruplar arasında çalışma parametrelerinde zamana göre görülen değişimlerin değerlendirilmesi

Cep Derinliği 7 mm üzeri		Kontrol grubu	OFY grubu	KBF grubu	e-TZF grubu	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Cep derinliği (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-1,25±0,56	-1,72±0,66	-1,9±0,35	-1,66±0,28	0,002*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,85±0,77	-2,6±0,91	-2,76±0,34	-2,05±0,55	0,000*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,6±0,39	-0,88±0,47	-0,86±0,41	-0,39±0,52	0,005*
Klinik ataçman seviyesi (mm)	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,65±0,38	-1±0,48	-0,98±0,4	-0,7±0,44	0,023*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,09±0,46	-1,64±0,79	-1,97±0,25	-1,48±0,43	0,000*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,45±0,37	-0,64±0,45	-0,99±0,23	-0,78±0,27	0,000*
Plak indeksi	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	0,1±0,26	0,08±0,26	0,04±0,14	-0,14±0,16	0,006*
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	0,16±0,35	0,08±0,32	0,16±0,18	0,08±0,19	0,662
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	0,06±0,25	0±0,25	0,12±0,13	0,22±0,11	0,011*
Gingival indeks	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,84±0,33	-0,95±0,35	-0,74±0,1	-0,84±0,11	0,113
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-1,18±0,38	-1,36±0,4	-1,39±0,24	-1,43±0,26	0,121
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,35±0,26	-0,41±0,25	-0,66±0,26	-0,59±0,17	0,001*
Sondlamada kanama	Tedavi sonrası 1.ay- Tedavi öncesi	-0,22±0,16	-0,3±0,19	-0,21±0,13	-0,19±0,18	0,262
	Tedavi sonrası 3.ay- Tedavi öncesi	-0,38±0,16	-0,43±0,14	-0,56±0,07	-0,54±0,08	0,000*
	Tedavi sonrası 3.ay-1.ay	-0,16±0,19	-0,13±0,17	-0,35±0,14	-0,34±0,21	0,000*

Oneway Anova Test * $p < 0,05$

Cep derinliği 7 mm üzerinde olanlarda;

Gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,002$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,002$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). KBF grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası

3.aydaki değişim miktarları, Kontrol ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,001$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,005$; $p<0,05$). E-TZF grubunun tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,009$; $p_2:0,015$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SD değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,023$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,015$; $p_2:0,024$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,035$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$). KBF grubunun tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, Kontrol ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,002$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0,001$; $p_2:0,022$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi

sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,013$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay KAS değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,006$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, Kontrol, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0,016$; $p_2:0,040$; $p_3:0,011$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,011$; $p<0,05$). e-TZF grubunun tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, OFY grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,017$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Pİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ değerlerine göre tedavi sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak

anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p_1:0,001$; $p_2:0,018$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları, KBF grubundan istatistiksel olarak anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p:0,018$; $p<0,05$). Dięer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay Gİ deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi űncesi SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 1.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi űncesi SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi űncesi SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p_1:0,001$; $p_2:0,005$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi űncesi SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p_1:0,010$; $p_2:0,045$; $p<0,05$). Dięer gruplar arasında tedavi űncesi SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$; $p<0,05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası 1.ay SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p_1:0,012$; $p_2:0,016$; $p<0,05$). OFY grubunun tedavi sonrası 1.ay SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamli düzeyde dűřűk bulunmuřtur ($p_1:0,003$; $p_2:0,004$; $p<0,05$). Dięer gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay SK deęerlerine gűre tedavi sonrası 3.aydaki deęiřim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde trombosit konsantrlerinin periodontal ceplerde kullanımının giderek daha çok ilgi çeken ancak sınırlı sayıdaki araştırmaların sonuçlarının henüz net olmaması sebebiyle yeni araştırmalara açık bir konudur. Bu çalışmada; evre III, derece C periodontitis olan hastalarda BPT'ye ilave uygulanan trombosit konsantrileri'nin etkinliği klinik yönden araştırıldı. Ayrıca farklı trombosit konsantrilerinin klinik parametreler üzerindeki etkileri karşılaştırıldı.

Periodontal hastalıklara bağlı olarak yıkıma uğrayan dokuların rejenerasyonunu sağlamak, mevcut patolojik cepleri ortadan kaldırmak, gelişen enfeksiyonu elemine etmek, dişeti iltihabı sonucu oluşan hasta şikâyetlerini ortadan kaldırmak, sert ve yumuşak doku kaybını önlemek, estetik problemleri düzeltmek ve dişlerde oluşan mobilitayı azaltmak periodontal tedavinin temel amaçlarıdır (235-237).

Dünyada en yaygın rastlanan hastalıklardan biri olan periodontitis, diş kayıplarının diş çürüğünden sonraki en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Periodontitis kaynaklı oluşan enfeksiyon ve enflamatuvar durumun ortadan kaldırılması ağız ve diş sağlığının yanı sıra bireyin sistemik sağlığı açısından da önemlidir (238). Periodontitis genç erişkinlerde görülüp hızlı ilerleyerek erken yaşta estetik ve fonksiyon kaybına neden olursa ayrı bir periodontitis formunu oluşturmaktadır (38). Bu form etiyolojik faktörler, hastalığın ilerleme hızı, yıkımın şiddeti, tedaviye yanıt ve genetik yatkınlık kriterleri açısından diğer periodontal hastalıklardan önemli farklılıklar göstermektedir (239, 240).

Periodontal tedavide altın standart olarak kabul edilen temel basamak BPT'dir. Bu başlangıç tedavinin basamakları ağız hijyeni eğitimi ve mekanik tedaviyi içermektedir. Bu tedaviyle dişe bağlanan periodontal ligamentler için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyi hazırlanmaktadır. Cebin yumuşak doku duvarında iyileşme sağlanmaktadır ve yeni ataçman oluşumu gözlemlenmektedir (241, 242). Aynı zamanda, ağızda sağlıklı fizyolojik bir flora oluşturularak enfeksiyon kontrolü sağlanmaktadır. Periodontal hastalıkların tedavisinde, sadece mekanik işlemlerle uygulanan BPT'nin etkinliğini arttırmak ve kaybolan destek dokuların yeniden oluşturulması amacıyla hem antimikrobiyal hem de rejenerasyon sağlayan yaklaşımlar gündeme gelmiştir (243-245). BPT'nin antimikrobiyal ve rejenerasyon potansiyeli olan materyallerle desteklenmesiyle uygulanan tedavinin etkisi artmaktadır (246). Günümüzde kullanılan bu materyaller hastanın kendi dokularından elde edilen

kullanımı en çok tercih edilen trombosit konsantreleridir. Enflamasyon ve doku tamiri birbirini takip eden fizyolojik bir süreçtir. İkinci nesil trombosit konsantreleri bu fizyolojik sürecin temel basamaklarında görev alan hücrelerin salınımını yaparak savunma mekanizmasında immün mediyatörler olarak görev almaktadırlar (180, 247).

Bu çalışmanın hasta grubunu evre III, derece C periodontitis olan bireyler oluşturdu. Bu hastaların standart tedavisinde sadece mekanik işlemleri içeren BPT uygulamasıyla, varolan enflamasyon ortadan kaldırılmakta ve kanamanın görülmediği sıkı kıvamlı bir dişeti elde edilmektedir. Ancak, yaygın periodontal yıkımın görüldüğü bu hastalarda kaybedilen dokuların yeniden kazanılması amacıyla rejeneratif potansiyeli yüksek materyallerle tedavisi gereklidir. Derin periodontal ceplerin varlığı, furkasyon bölgelerine ulaşma güçlüğü ve mikroorganizmaların dişeti dokusuna ve kök yüzeyine invaze olması gibi faktörler nedeniyle, BPT'nin başarısı olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Her ne kadar kök yüzeylerinin mekanik debridmanın yanı sıra antibiyotik kullanımı klinik başarıyı arttırsa da periodontal hastalıklı bölgelerde kaybedilen dokuların kazanılması açısından beklenen yanıtı verememektedir. (248). Periodonsiyumun yumuşak dokularını oluşturan epitel, bağ dokusu; sert dokusunu oluşturan kemik dokularının rejenerasyonunda trombosit konsantrelerinin kullanımının periodontitisli hastaların tedavisinde başarıyı arttıran bir unsur olarak yer almaktadır.

Hasta seçim kriterlerine uygunluk açısından 90 evre III, derece C periodontitis olan hastalar muayene edildi. Araştırmaya 18 hasta dahil edildi. Bütün hastalar çalışmayı tamamladı. Çalışma grupları 18 hastanın her iki çenesi dört kadrana bölünerek *split mouth* şeklinde oluşturuldu. Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış benzer çalışmalar değerlendirilip power analizi yapılmıştır. Bu çalışmada yer alan hastalarda belli sayıda dişin mevcut olmasına dikkat edildi. Her hastada klinik değerlendirmeler tüm ağızda; SD=5-6 mm ve SD $\geq$ 7 mm olan tüm periodontal bölgelerin ortalaması alınarak ayrı ayrı gerçekleştirildi. Başlangıçta klinik indeks değerlerinin gruplar arasında benzer olmasına dikkat edilmesine rağmen kontrol grubunda sondlama derinliklerinin başlangıç değerleri diğer çalışma gruplarından farklı olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda da, başlangıç klinik değerlerinin kontrol grubu hariç diğer gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edildi.

Sigara, günümüzde periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigaranın periodontal dokular üzerine etkisini değerlendiren klinik çalışmalarda, sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın, kaybedilen diş

sayısının, antibiyotik gereksiniminin ve derin ceplerde periodontal patojen bakteri miktarının arttığı, bununla birlikte periodontal yıkımın şiddetlendiği ve periodontal tedavi sonucunda SD değişiminin ve ataçman kazancının azaldığı gösterilmiştir (90, 249). Bu nedenlerle, çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içmeyen bireyler arasından seçilmesine özen gösterildi.

Kontrol kadranına sadece el ve ultrasonik aletler kullanarak lokal eklentilerin uzaklaştırılmasını amaçlayan mekanik tedavi uygulandı (3). BPT'nin uygulanma seansları ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Detetraj ve sub/supra küretaj işlemi, her seans sadece yarım çeneye yapılabildiği gibi tek seansta tüm çenelere uygulanabilmektedir. Aynı zamanda tüm dişlere birkaç seans veya sadece tek seans tüm dişlere uygulanabilmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, her seansta sadece yarım çeneye uygulanan mekanik tedavinin subgingival bakterilerin kontrolünde daha az etkili olduğu ve buna bağlı olarak da klinik parametrelerde yeterli kazanç sağlanamadığı gösterilmiştir. Her seansta tüm dişlere uygulanan mekanik tedavinin subgingival bakteri yükünün azaltılması ve klinik iyileşme için daha uygun bir ortam yaratmasına daha etkili olduğu gösterilmiştir (243, 250, 251). Bu nedenle bu çalışmada da derin SD değerlerine sahip hastaların tüm dişlerine bir hafta arayla 2 kez aynı seansta DKYT işlemi uygulandı.

Test grubu kadranlarına, mekanik BPT'ye ilave olarak enjekte edilebilir trombosit konsantreleri uygulandı. Evre III, derece C periodontitis hastalarında, mekanik BPT'nin klinik parametrelerde yeterli sonuçlara ulaşmadığı (252), sistemik yada lokal uygulanan antibiyotiklerle desteklense bile klinik kazanımlar açısından sonuçların uzun süreli korunamadığı bildirilmiştir. Kök yüzeylerinin el aletleriyle tekrarlanan SRP tedavileri sayesinde bakterilerin ortamdan uzaklaştırılabilmektedir. Ancak daha sonra yeterince periodontal rejenerasyonun sağlanamadığı bilinmektedir (253). Periodontal enfeksiyona yol açan etkenlerin yok edilmesinin ardından kaybedilen dokuların yeniden kazanılması için farklı trombosit konsantrasyonlarının kullanımı son yıllarda rejeneratif periodontal terapilerde kendine bir yer edinmeye başlamıştır.

Teknolojideki son gelişmelerin katkısıyla, enfeksiyon kontrolü sonrasında periodontal rejenerasyonun arttırılması amaçlı, invaziv olmayan yeni bir yaklaşım ağız hastalıklarının tedavisinde ön plana çıkmaktadır (254-256). Trombosit konsantrelerini kullanım yöntemi, rezidiüel ceplere yüksek konsantrasyonda büyüme faktörlerinin ve çeşitli sitokinlerin salımını sağlayan ve sonuçta yumuşak ve sert dokuda (TGF- β ,

PDGF, FGF, VEGF ve IGF kemik iyileşmesinde ve yumuşak doku iyileşmesinde etkisi olan büyüme faktörlerini salınımını yaparak) iyileşmenin hızlanması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemin, uygulama bölgesinde çevre dokularda herhangi bir yan etkiye yol açmamasının yanında bir miktar antibakteriyel etki oluşturması nedeniyle de kalan mikroorganizmaların rejenerasyon esnasında çoğalması da zorlaşmaktadır. Bu işlem lokal olarak uygulandığı için periodontitis gibi lokal enfeksiyonların tedavisinde sistemik uygulamalara olan ihtiyacı ortadan kaldırılabilmektedir.

Kemik rejenerasyonu prosedürlerine genellikle periodontal cep varlığında, sinüs yükseltme operasyonlarında, alveolar kret arttırımında, diş çekimi sonrası soket korumada, immediat implant cerrahisinde ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik dolgu maddelerinin (sentetik, ksenojenik ve allojenik malzemeler v.b) bu tür defektleri tedavi etmek için osteokondüktif / osteoindüktif özelliğe sahip olmaları beklenmektedir (257, 258). Kemik rejenerasyon prosedürlerinin performansı, kemik iyileşmesinin fizyolojik mekanizmalarında yer alan TGF- β gibi büyüme faktörleri kullanılarak daha da artırılabilir (259). Trombositler, bahsedilen büyüme faktörü gibi birçok iyileşmede rol alan büyüme faktörlerini doğal olarak depolamakta ve etkinleştirildikten sonra serbest bırakmaktadır. Bu durum, kemik rejenerasyonu için trombosit konsantrlerinin (TK'ler) kullanılması fikrini akla getirmiştir (26, 260). TK'ler, plazma çözeltilisinde yüksek konsantrasyonlarda trombosit içeren tam kan türevleridir. Doku rejenerasyonu prosedürleri içerisinde nispeten basit, uygun maliyetli bir tedavi yöntemi olarak önerilmişlerdir (261). TK'ler, tendon veya bağ dokusu onarımı gibi yumuşak dokuları içeren veya mukozal iyileşmenin başarısı için anahtar rol üstlenmektedirler (262-264). Ayrıca, TK'lerin bildirilen antibakteriyel, analjezik, antiinflamatuvar vb. özelliklere sahip olması tedavi esnasında nihai klinik sonuçlara dolaylı olarak katkıda bulunabilmektedir (265-267). Ayrıca TK'ler özellikle kemik rejenerasyonu için kullanılmıştır.

Tsay ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, büyüme faktörlerinin salınım süresinin uzunluğuna bağlı olarak, kemik iyileşme süresinin azaldığını tespit etmişlerdir (158). Steenvoorde ve ark., basit veya kompleks yara iyileşmesinde bir trombosit konsantresi kullanarak tedavi ettikleri yaklaşık 550 hastayı kapsayan çalışmalarında trombosit konsantresinin iyileşme üzerine çok etkili olduğunu ve hiçbir yan etki göstermediği sonucuna varmışlardır (268). Yapılan çalışmaların sonuçlarına paralel olarak, bu çalışmanın sonuçları da hiçbir yan etki göstermeksizin periodontal ceplerde trombosit

konsantrelerinin kullanımının yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Laboratuvar çalışmalarını takiben trombosit konsantrelerinin etkinliğinin araştırılması, deneysel periodontitis oluşturulan hayvanlarda yapılan çalışmalarla devam etmiştir. Bu çalışmaların sonucunda TK'nin, deneysel periodontitiste dişetinde kızarıklık ve sondlamada kanama gibi periodontal enflamasyon belirtilerinde iyileşmeye, periodontopatojen mikroorganizma sayısında ve alveol kemiği kaybında azalmaya ve hatta kemik ve yumuşak dokuda kazanç elde edilmesini sağladığı belirtilmiştir. Bununla beraber, TK'lerinin elde edilmesi tekniklerinin basitliği ve uygulama kolaylığından da bahsedilmiştir (261).

Kontrollü klinik çalışmaların azlığı nedeniyle, TK'nin periodontal ceplerin tedavisinde başarılı bir rejeneratif periodontal terapi olarak BPT sonrası tek başlarına kullanımının klinikte yer alıp almayacağı yada hangi TK'nin en çok tercih edilmesi gerektiği henüz netlik kazanmamıştır. Çok sayıdaki klinik çalışmalarda TK'nin çoğunlukla bir biyomateryalle (kemik greftleri gibi) beraber kullanılarak kronik veya agresif periodontitisli hastalarda BPT sonrası tedaviye ek olarak kullanıldığı görülmektedir.

Bu çalışmaların çoğunda farklı klinik parametreler üzerine TK'nin pozitif etkileri vurgulanırken Shah ve ark. 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada TZF veya kemik greft materyali (DDKKA) kullanılarak kemik içi defektlerinin tedavisini karşılaştıran bir çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (269).

Panda ve ark. kemik içi defekt rejenerasyonu için bir bariyer membran ile kombinasyon halinde TZF'nin kullanımının istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar sağladığını bulmuşlardır (270). Özetle birçok çalışma TZF kullanımının, tek başına kemik grefti kullanımına kıyasla, kemik içi defektlerinde istatistiksel olarak daha üstün periodontal onarım sağladığını ve ayrıca kemik içi defektlerin periodontal rejenerasyonunda kullanılan kemik greftleri veya kolajen bariyer membranları gibi rejeneratif biyomateryaller ile kombine kullanılabileceğini göstermiştir. SD ve KAS kazançlarının azaldığını gösteren yaygın TZF kullanımına rağmen, insanlarda gerçek histolojik periodontal rejenerasyonu göstermek için hiçbir histolojik bulgunun kullanılmadığını belirtmek gerekir. Bu nedenle, TZF'yi biyomateryal olarak kullanan

onarımına karşı kemik içi defekt rejenerasyonunu karakterize etmek için gelecekteki araştırmalar gerekli olmaya devam etmektedir.

Mekanik tedaviyi takiben periodonsiyumdaki iyileşme ve olgunlaşma 9-12 ay devam edebilmektedir (110, 271). Ancak sondlama derinliğinde azalma ve ataçman kazancı açısından en önemli değişiklikler ilk 6-8 haftalık dönemde gerçekleşmektedir (246, 272). BPT'nin etkinliğini inceleyen klinik araştırmalarda değerlendirme süresi 2 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir (271, 273-276). BPT sonrası dokuların iyileşmesi ve bu iyileşmenin takibi için gerekli olan süre, hastanın tekrarlayan gereksiz tedaviye maruz kalmasına sebep olacak kadar kısa olmaması gerekmektedir. Bunun yanı sıra kontrol randevuları arasındaki mesafe periodontal mikrofloranın patojenitesinin artmasına sebep olacak kadar da uzun olmamalıdır (246). Yapılan araştırmalar sonucunda takip ve kontrol randevuları arasındaki zaman aralığı 4-8 hafta olmalıdır (246, 277, 278). Mekanik DKYT işlemini takiben kök yüzeyinde bağlantı epitelinin tamamlanması 1 ile 2 hafta içinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle periodonsiyumun bu işleme verdiği cevabı değerlendirmek için de 2 hafta beklenmelidir. Yapılan çalışmalara göre trombosit konsantrelerinin büyüme faktörlerinin salınımı 21. günden sonra minimum seviyede olmaktadır. Tüm bu bulgulara dayanarak bu çalışmada BPT sonrası yeniden değerlendirme için en az 4 haftalık iyileşme süresi beklendi. Değerlendirmeler 3. ayda tekrarlandı. BPT sonrası yapılan yeni bir değerlendirmede SD=5-6 mm ve SD $\geq$ 7mm olan periodontal cep bölgeleri ayrı ayrı gözden geçirildi (279-281). Rezidüel cepler, BPT'ye ek olarak kısmen antibakteriyel etkinliği olan ve rejenerasyon potansiyeli yüksek olan trombosit konsantrelerinin kullanılması gibi cerrahi olmayan yöntemlerle (282, 283) elimine edilebilmektedir. Periodontal ceplerin cerrahi olmayan tedavisi ile ilgili çalışmaların azlığı, bu konuyu araştırmaya yönlendirmektedir (284-286).

Literatürde trombosit konsantrelerinin antimikrobiyal etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Badade ve ark. 2016'da yaptıkları bir çalışmada, hızlı ilerleyen periodontitis ile ilişkilendirilen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın trombosit konsantreleri tarafından inhibe edildiği görülmüştür (29). TZP, TZF ve e-TZF'nin antimikromiyal etkilerinin değerlendirildiği bir in-vitro çalışmada, e-TZF'nin antimikrobiyal gücünün diğer trombosit konsantrelerine kıyasla en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (30). Ancak bu çalışmada trombosit konsantrasyonlarının antibakteriyel özelliklerini karşılaştıramamakla beraber hastanın oral hijyen

davranışlarını da göz önünde bulundurularak klinik parametrelerde e-TZF'nin bu yönden bir üstünlüğünü gözlemleyemeyiz. Bu çalışmanın sonuçlarına göre bütün klinik parametrelerde iyileşme görülmüştür.

Bu araştırmada, hastaların ağız hijyeni seviyesini belirlemek ve supragingival MDP miktarını değerlendirmek amacıyla yararlanılan klinik periodontal parametrelerden birisi Pİ'dir. Periodontal hastalıkların primer etiyolojisi MDP'dir. Bu nedenle MDP'nin ağız ortamından uzaklaştırıldıktan sonra hastaların da yeterli seviyede bir ağız hijyenini sağlaması ve koruması gerekmektedir. Uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için MDP'nin etkinliğinin en az düzeyde olması gerekmektedir (287). Bu indeksin kullanılmasıyla, supragingival plak miktarı görsel açıdan kalitatif olarak ölçülmektedir. Periodontal hastalıkların patogeneğinde en büyük rolü subgingival plak üstlenmektedir. Bununla birlikte supragingival plak periodontitisin başlamasında, gelişiminde ve subgingival plağın mikrobiyal içeriği üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (288). Bu nedenlerden dolayı supragingival plak varlığının ve miktarının klinik olarak ölçülmesi gereklidir. Bu çalışma planı dahilinde -7. günde tüm hastalara modifiye *Stilman* fırçalama yöntemi hem model üzerinde hem de hasta ağızında gösterilerek öğretildi. Sabah, öğle ve akşam olmak üzere günde 3 kez hastaların dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları tavsiye edildi. Diş ipi veya ara yüz fırçası kullanarak interproksimal alanların temizliğinin yapılması istendi. Çalışma süresince hastaların ağız hijyenlerinin yeterli seviyede olup olmadığı iki haftada bir kontrol edildi.

Bu çalışmada başlangıçta gruplar arasında işlem öncesi plak indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Kontrol kadranının tedavi öncesi plak indeksi değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmasına ve OFY grubunun tedavi öncesi plak indeksi değerleri, KBF ve e-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Başlangıçta bütün kadranlarda yüksek olan Pİ, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir. Bu durum tüm hastaların tedavi işlemleri sonrasında ideal ağız hijyenini sağladıklarını ve çalışma süresince koruduklarını göstermektedir. Hastalara verilen oral hijyen eğitiminin ve her kadrana uygulanan detraj ve polisaj işlemlerinin etkisiyle, hastaların ağız hijyeni gerekliliklerini başarılı bir şekilde uyguladıkları görülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda bütün bölgelerde supragingival MDP miktarında gruplar arasında işlem öncesi başlangıç skorları göz önünde bulundurularak plak indeksi

değerlerine göre işlem sonrası 1. aydaki ve 3. aydaki değişim miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Anlamlı bir farkın tespit edilememesi, ağız hijyen gerekliliklerini tam ve doğru yerine getiren hastalarda farklı trombosit konsantrasyonlarının uygulanmasının, supragingival MDP birikimi üzerinde ilave etkisinin olmadığından kaynaklanıyor olabilir. Bu bulgu, benzer çalışmaların plak skoru bulgularıyla uyumludur.

Araştırmamızda dişeti sağlığı ve hastalığının klinik olarak değerlendirilmesinde Gİ kullanıldı. Bu indeks ile papiller ve marjinal dişetinin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler ile sondlama sonrası dişeti kanaması belirlenmektedir (289). Dişeti enflamasyonunu objektif olarak değerlendirmektedir. Sond ile dişin 4 yüzeyinde yapılan muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre (+) veya (-) değerlerin verildiği SK (290) ölçümünün ve yine dişin 4 yüzeyinin muayenesinden sonra dişetinin renk, kıvam, ödem ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verilen bir indekstir (231). Bütün kadrantlarda Gİ değerlerinde başlangıça kıyasla anlamlı azalmalar olduğu görüldü. Elde edilen bu olumlu değişim, bütün dişlere BPT'nin uygulanması sonrası dişeti iltihabının azalmasından dolayı beklenen bir sonuçtur (291). Grupların tedavi öncesiyle sonrası arasındaki tüm ağız Gİ değişimleri değerlendirildiğinde 1. aydaki değişim miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak gruplar arasında işlem sonrası 3. aydaki değişim miktarları açısından anlamlı farklılık bulunmaktadı. Kontrol grubunun işlem öncesi gingival indeks değerlerine göre işlem sonrası 3.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu bulgu TK'nin bir miktar antibakteriyel özellik taşımasıyla değerlendirilebilir. Ayrıca 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olması da KBF'nin uzun dönemde enflamasyon üzerinde daha etkilidir denilebilir. Ya da haastaların oral hijyen davranışları etkiliyor olabilir. Farklı periodontal hastalık gruplarında TK'nin tek başına veya BPT ile birlikte kullanıldığı bir araştırma bulunmadığından bu çalışmanın sonuçlarıyla doğrudan karşılaştırılamadı.

Periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılan klinik parametrelerden biri SD'ndeki değişimdir. SD periodontal sond kullanılarak dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki ölçülebilen mesafeyi ifade etmektedir. Bu çalışmada her hasta için özel olarak hazırlanan oklüzal plaklar üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece SD ölçümlerinin her seferinde aynı noktalardan aynı sond açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin artırılması amaçlandı (226) ve

oluşturulan sabit referans noktalarıyla periodontal sondun konumu ve uygulama açısına bağlı oluşabilecek istenmeyen sonuçlar giderildi. Bu çalışmada kontrol grubunda tüm ağız SD değerleri başlangıça kıyasla tedaviden 4 hafta sonra ortalama 1,09 mm ile anlamlı azalma gösterdi. Kontrol ve test gruplarında tedavi öncesinde ağız hijyeni eğitiminin verilmiş olması ve mekanik olarak supragingival ve subgingival eklemlerin uzaklaştırılması, biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin elde edilerek SD değerlerindeki azalmaların sağlanması beklenen bir sonuçtur. Nitekim, GAP'lı hastalarda yapılan çalışmalarda sadece BPT uygulaması ile tüm ağız SD'deki azalmanın 0,40 mm ile 1,02 mm arasında olduğu bildirilmiştir (8, 14, 292, 293). Bu çalışmanın tüm ağız SD değişimi bulguları, ilgili literatürlerde bahsedilen değer aralıkları ile uyumludur. Bu çalışmada, başlangıç SD değerlerinin ≥ 7 mm olduğu bölgelerde, SD değişimi daha yüksekti. GAP'lı hastalara klasik BPT uygulayan Guerrero ve ark. (8), çalışmalarında tüm ağız SD değişiminin 0,8 mm, SD=4-6 mm olan bölgelerde 1,2 mm ve SD ≥ 7 mm olan bölgelerde 2,1 mm olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki SD azalması ile ilgili bulguları literatürle uyum göstermektedir (8, 14, 292). Bu çalışmada gruplar arasında işlem öncesi cep derinliği değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Kontrol grubunun işlem öncesi cep derinliğinin 1. ve 3. aylardaki değişim miktarlarına göre OFY ve KBF gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. E-TZF grubunun işlem öncesi cep derinliği değerlerine göre işlem sonrası 1. ve 3. aylardaki değişim miktarları, KBF grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar gösteriyor ki KBF uygulanan kadranda diğer kadranslara göre cep derinliklerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür. Bu sonuç TK ile ilgili yapılan çalışmalarda KBF nin rejenerasyon potansiyelinin diğer TK'den yüksek olmasıyla açıklanabilmektedir. Bu çalışmanın tüm ağız SD değişimi bulguları, BPT uygulanan çalışmaların bildirdiği değer aralıkları içinde yer almaktadır (11, 294). Ancak yapılan çalışmaların bu çalışmadan farkı, genellikle kronik periodontitisli hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Kontrol grubuna benzer şekilde test gruplarında da, başlangıçta SD değerinin yüksek olması tedavi sonunda daha fazla SD'de azalmayı beraberinde getirmiştir. Literatürde evre III, derece C periodontitis'li hastalarda BPT'ye ilave olarak TK'yi uygulayan bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle bu çalışmanın bulguları başka bir çalışmayla doğrudan karşılaştırılamadı.

Sohn ve ark.'nın sinüs augmentasyonunda KBF'yi dolum materyali olarak kullandıkları bir çalışmalarının histolojik incelemesinde dental implant çevresinde yeni kemik oluşumunun sağlandığını görmüşlerdir. Aynı zamanda, Sohn ve ark. başka bir çalışmalarında da, augmentasyon bölgesinde bariyer membran olarak KBF kullanmışlardır (181). Araştırmacılar, KBF fibrin materyali ile doku iyileşmesinin hızlandırıldığını ve kemik kaybının azaltıldığını belirtmişlerdir (192). Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, KBF fibrin materyalinin kullanıldığı kadrarlarda üç aylık takip sürecinde klinik parametrelerdeki iyileşme diğer kadrarlardan daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda, KBF fibrin materyalinin, ataçman kazancını olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Bu nedenle, KBF'nin yumuşak doku iyileşmesini hızlandırma potansiyeli diğer TK'lerine alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Masukin ve ark. yapmış oldukları çalışmada, KBF fibrinini içeriğindeki VEGF- β 1 ve pro-enflamatuar sitokin oranının TZP ve TZF'ye göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (295). Ayrıca doğal olarak gelişen enflamasyonun zararlı ve yıkıcı etkilerinin trombosit konsantrisi kullanımı ile azaltılabileceğini gözlemlemişlerdir (155, 295). Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, OFY, e-TZF ve KBF'nin kullanıldığı bölgelerde üç ayda herhangi bir enflamasyon varlığını işaret eden klinik bir bulguyla karşılaşılmamıştır. Trombosit konsantrileri, hastanın kendi kanından elde edildiği için alerjik reaksiyona sebep olmamaktadır.

Periodontal tedavinin klinik başarısının değerlendirilmesinde SD ile ilgili sonuç ve yorumların ataçman seviyesi ile ilgili bulgularla birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar vermektedir. İltihabi hücre infiltrasyonu ve sayıca artmış kapiller içeren dişeti bağ dokusunun yerini, tedavi sonrasında kollajen fibrillerden zengin, iltihabi hücrelerden fakir, iyi organize olmuş bir bağ dokusu almaktadır. Aynı zamanda önceden cep epiteli olan doku yerini tedavi sonrasında uzun bağlantı epiteline bırakarak diş kök yüzeyine yapışmaktadır (1, 296, 297). Böylece, hem uzun bağlantı epitelinin oluşması hem de dişeti bağ dokusundaki kollajen fibrillerin artışı klinikte SD azalması ve ataçman kazancı ile sonuçlanmaktadır (296, 298). SD'deki değişimin ataçman kazancının yoluyla olması tedavi sonrasında elde edilen cep içindeki iyileşmeyi ve diş ile dişetinin adaptasyonunu yansıtmaktadır. Bu nedenle ataçman seviyesi ölçümleri, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır (291). Mine-sement sınırının belirlenebildiği yerden oklüzal plaklar üzerinden işaretlenen yerlerden

tekrarlı ölçümler yapılmıştır (226). Periodontal sondun cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku direnci bölgesi olarak tanımlanan cep tabanı ile sabit plaklar üzerinde belirlenmiş mine-sement sınırı arasındaki mesafe, ataçman seviyesi olarak ölçüldü. KAS'daki negatif yöndeki değişim ataçman kazancı olarak değerlendirildi. Gruplar arasında işlem öncesi klinik ataçman seviyesi değerlerine göre işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Kontrol grubunun işlem öncesi klinik ataçman seviyesi işlem sonrası 1.aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun işlem öncesi klinik ataçman seviyesi değerlerine göre işlem sonrası 3.aydaki değişim miktarları, TK uygulanan kadrardan düşük bulunmuştur. Ataçman seviyesi değişimi en çok KBF uygulanan kadranda gözlemlenmiştir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. KBF'nin daha fazla büyüme faktörü ihtiva ettiği bilgisinden yola çıkarak bu sonuç beklenmekteydi. Yapılan klinik çalışmalarda, sadece BPT uygulanan GAP'lı hastalarda, tüm ağız ataçman kazancının 0,2 mm ile 0,8 mm arasında olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın tüm ağız klinik ataçman kazancı bulguları, bahsedilen değer aralıklarını sağlayarak ve bazı durumlarda daha iyi sonuçlar elde edilerek ilgili literatürlerle benzerlik göstermektedir (8, 14, 292). Bu çalışmada başlangıç SD değerlerinin ≥ 7 mm olduğu bölgelerdeki ataçman kazancı tüm ağız ataçman kazancından daha fazladır. Guerrero ve ark.'nın (8), GAP'lı hastalara BPT uyguladıkları çalışmalarında ataçman kazancının tüm ağızda 0,5 mm, SD 4-6 mm olan bölgelerde 0,8 mm ve $SD \geq 7$ mm olan bölgelerde 1,3 mm olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz bulgular, başlangıç SD değeri arttıkça tedavi sonrasında elde edilen ataçman kazancının da arttığı bilgisiyle uyumludur (8, 14, 292). Tüm ağız ataçman kazancına bakıldığında; kontrol grubuna (ortalama 0,54 mm ataçman kazancı) göre yüksek ataçman kazancı sağlanmıştır. Tüm ağızda elde edilen ataçman kazancı sırasıyla OFY kadranda ortalama 0,88, KBF uygulanan kadranda ortalama 0,87, e-TZF uygulanan kadranda ise ortalama 0,71 mm'lik ataçman kazancı elde edilerek başlangıç değerlere göre anlamlı bir kazanç sağlanmıştır. Periodontitis'li hastalarda BPT'ye ek olarak TK'leri uygulayan herhangi bir klinik çalışma olmaması nedeniyle doğrudan karşılaştırma yapılamadı. Ancak test grupları kendi içinde karşılaştırılabilir (294). Ama yine bu çalışmanın tüm ağız ataçman kazancı bulgularının ilgili literatürlerde bahsedilen değer aralıkları içinde yer aldığı görülmektedir. Ceplerin 5-6 mm olduğu bölgelerde kontrol grubunda ortalama 0,44, OFY kadranda ortalama 0,75, KBF kadranda

ortalama 0,77, e-TZF uygulanan kadranda ortalama 0,72 ataçman kazancı elde edilmiştir. TK uygulanan kadrarlarda anlamlı derecede yüksek ataçman kazancı elde edilmiştir. Bu çalışma kapsamında, hem tüm ağız hem de SD=5-6 mm olan bölgelerin ataçman kazancının iki grupta benzer olduğu ve aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı görüldü. Bu çalışmanın klinik ataçman kazancı bulguları, TK'lerinin kullanımının birbirilerine göre anlamlı bir üstünlük sağlamamakla beraber ilave katkısının olduğunu gösterdi. Mekanik periodontal tedavinin bir sonucu olarak SD ve KAS'da değişiklikler meydana gelmektedir. Ancak, her iki parametrede görülen bu değişiklikler eşit olarak oluşmamaktadır. İki parametre değerleri arasındaki bu fark, dişeti kenarı seviye değişikliğidir (291). Bu değişiklik, tedavi sonrasında oluşan doku büzülmesi ile dişeti kenarının apikale doğru yer değiştirmesine ve ataçman kazancına bağılı olarak ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periodontitisin başlangıç periodontal tedavisi sonrası OFY, KBF, e-TZF'nin periodontal ceplere uygulanmasının klinik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirildiği ve TK'lerinin kendi aralarında etkinlik derecelerini karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında;

1. Periodontitis tedavisinde TK'nin yardımcı olarak uygulanmasının avantajları olduğuna dair kanıtlar elde ettik.
2. Kontrol ve test kadrantlarına uygulanan tedavi işlemleri klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağladığı bulundu.
3. Test grupları arasında farklı zamanlarda farklı parametrelerde anlamlı farklılıklar tespit edildi.
4. Gruplar arasında tedavi sonrası 1. ve 3.ayda SD açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.
5. KBF ve e-TZF gruplarında tedavi sonrası 3.ay KAS değerlerinde ve tedavi sonrası 1. ay Pİ değerlerinde anlamlı düzeyde iyileşmeler görülmüştür.
6. KBF grubunun tedavi sonrası 1.ay Gİ değerleri, Kontrol ve OFY gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
7. Kontrol grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki ve 3. aydaki değişim miktarları, OFY ve KBF gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. e-TZF grubunun tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları, KBF grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında tedavi öncesi SD değerlerine göre tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki değişim miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.
8. OFY ve KBF gruplarında; KAS değerlerindeki tedavi sonrası 1.aydaki değişim miktarları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
9. Kontrol grubunun tedavi sonrası 3.aydaki KAS değerlerindeki değişim miktarları diğer gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
10. Mekanik debridmana ilave olarak kullanılan TK'nin, tek başına uygulanan mekanik debridmana oranla daha iyi klinik gelişmeler gösterdiği sonucuna vardık. Bununla beraber KBF konsantresinin daha iyi klinik sonuçlar sağladığını gözlemledik.

11. TK ile ilgili bu yöntem klinikte yaygın olarak kullanılabilir ve gelecekte periodontitis bağılı oluşan defektlerin tedavisinde güvenilir bir ilave rejeneratif potansiyeli yüksek uygulama olabilir.
12. TK, orta ve derin periodontal ceplerin tedavisinde cerrahi olmayan ve cerrahi periodontal mekanik tedaviye yardımcı olarak veya idame döneminde periodontal tedaviyi destekleyici olarak uygulanabilir.
13. Periodontitis tedavisine yardımcı olarak kullanılan bu TK'lerinin birbirilerine göre üstünlüklerinin olduğunu destekleyen yeterli klinik verilere henüz ulaşamamıştır.
14. Bu çalışmanın mevcut klinik parametrelerin sonuçları arasındaki tutarsızlık, test grupları, tedavi şartları ve hastaların oral hijyen davranışlarındaki farklılığa bağlanabilir. Bu nedenle, bu tedavi yaklaşımının optimal şartlarının belirlenmesi için daha fazla *in vivo* ve klinik çalışmalar gereklidir.
15. TK'nin yararlı etkilerinin ve birbirilerine göre avantajlarının gösterilebilmesi için daha fazla klinik çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS, A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 2018. 89:1-8.
2. Fine DH, AG Patil, Loos BG, Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2018. 45:95-111.
3. Ishikawa I, Baehni P, Nonsurgical periodontal therapy–where do we stand now? *Periodontology*, Denmark, Blackwell Munksgaard, 2000, 2004. 36(1):9-13.
4. García-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW, Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*, 2015. 81:112-21.
5. Loh QL, Choong C, Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. *Tissue Engineering*, Part B: Reviews, 2013. 19(6): 485-502.
6. Zedde P, Cudoni S, Giachetti G, Manunta ML, Masala G, Brunetti A, Manunta AT, Subchondral bone remodeling: comparing nanofracture with microfracture. An ovine in vivo study. *Joints*, 2016. 4(2):87.
7. Dirikan Ş, Agresif periodontitisli bireylerde nötrofil fonksiyonları ve mikrobiyolojik incelemelerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim dalı, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, 2002.
8. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS, Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005. 32(10):1096-107.
9. Uğurlu ÖG, Periodontal hastalıklar bireylerde serbest oksijen radikalleri, Tumor Necrosis Factor-alfa ve nötrofil fonksiyonlarının incelenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim dalı, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, 2005.
10. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmüller W, Kleber BM, Friedmann A, Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive

- antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2007. 34(10):880-91.
11. Yilmaz S , Kut B, Gursoy H, Kuru BE, Noyan U, Kadir T, Er: YAG laser versus systemic metronidazole as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy: a clinical and microbiological study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2012. 30(6):325-30.
 12. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP, Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2001. 72(9):1241-5.
 13. Van Winkelhoff A, Van ST, Graaff JD, The role of black-pigmented Bacteroides in human oral infections. *Journal of Clinical Periodontology*, 1988. 15(3):145-55.
 14. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A, Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006. 33(4):254-64.
 15. El-Sharkawy H, Kantarci A, Dedy J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Dyke TEV, Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*, 2007. 78(4):661-9.
 16. Yeaman MR, The role of platelets in antimicrobial host defense, in *Platelets*, 2019, Boston, Elsevier,523-46.
 17. Mourão CFdAB, Valiense H, Melo ER, Maurão NBMF, Maia MDC, Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2015. 42(6):421-3.
 18. Miron RJ, Kobayashi MF, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J, Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 2017. 21(8):2619-27.
 19. Choukroun J, Advanced PRF, & i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract*, 2014. 1(1):3.
 20. Corigliano M, Sacco L, Baldoni E, CGF-una proposta terapeutica per la medicina rigenerativa. *Odontoiatria*, 2010. 1:69-81.

21. Sharma A, Pradeep A, Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 2011. 82(12):1705-12.
22. Thorat M, Pradeep A, Pallavi B, Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011. 38(10):925-32.
23. Sharma A, Pradeep A, Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 2011. 82(10):1396-403.
24. Mazor Z, Horowitz RA, Corso MD, Prasad HS, Rohrer MD, Ehrenfest DMD, Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *Journal of Periodontology*, 2009. 80(12):2056-64.
25. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Açil Y, Wiltfang J, Becker ST, Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clinical Oral Implants Research*, 2010. 21(5):543-9.
26. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR, Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1998. 85(6):638-46.
27. Agarwal A, ND Gupta, Platelet-rich plasma combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of noncontained human intrabony periodontal defects: a randomized controlled split-mouth study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2014. 34(5).
28. Kanakamedala A, Ari G, Sudhakar U, Vijayalakshmi R, Ramakrishnan T, Emmadi P, Treatment of a furcation defect with a combination of platelet-rich fibrin (PRF) and bone graft-a case report. *Endodontic Practice Today*, 2009. 3(2).
29. Badade PS, Mahale SA, Panjwani AA, Vaidya PD, Warang AD, Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin. *Indian Journal of Dental Research*, 2016. 27(3):300.

30. Karde PA, Sethi KS, Mahale SA, Khedkar SU, Patil AG, Joshi CP, Comparative evaluation of platelet count and antimicrobial efficacy of injectable platelet-rich fibrin with other platelet concentrates: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2017. 21(2):97.
31. Weinberger BW, An introduction to the history of dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Mosby ST Lewis, Vol. 514. 1948:100
32. Williams, RC, Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*, 1990. 322(6):373-82.
33. Shaw JH, Causes and control of dental caries. *New England Journal of Medicine*, 1987. 317(16):996-1004.
34. Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J, Host–parasite interactions in periodontal disease. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2003. 4:186-231.
35. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW, Periodontal diseases. *The Lancet*, 2005. 366(9499):1809-20.
36. Kinane D, Stathopoulou P, Papapanou P, Periodontal Diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, Article No. 17038, 2017.
37. Highfield J, Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 2009. 54:11-26.
38. Armitage GC, Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 1999. 4(1):1-6.
39. Papapanou PN, Sanz M, Budunelli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS, Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 2018. 89:173-82.
40. Lindhe J, Lang NP, Karring T, *Clinical periodontology and implant dentistry*. Blackwell Munksgaard Copenhagen Vol. 4. 2003,148-55.

41. Armitage GC, Cullinan MP, Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology*, Denmark, Blackwell Munksgaard, 2000, 2010. 53:12-27.
42. Black G, Chronic suppurative pericementitis. *A work on special dental pathology*, 1st edn, Chicago, Medico-Dental Publishing Co, 1915:158-84.
43. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th ed. St. Louis, Missouri, 2012.
44. Dörfer C, Antimicrobials for the treatment of aggressive periodontitis. *Oral Diseases*, 2003. 9:51-3.
45. Ishikawa I, Kawashima Y, Oda S, Iwata T, Arakawa S, Three case reports of aggressive periodontitis associated with *Porphyromonas gingivalis* in younger patients. *Journal of Periodontal Research*, 2002. 37(5):324-32.
46. Yıldırım DTT, Filiz A, Agresif periodontitis. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011. 2011(4):15-23.
47. Mombelli A, Meier C, On the symmetry of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001. 28(8):741-5.
48. Karakuş A, Tüfekçi Z, Atalay Z, Agresif periodontitis vakasında kombine periodontal, ortodontik ve implant destekli protetik tedavi. *Hacettepe Univ Dis Hek Fak Derg*, 2007. 31:52-7.
49. Mısırlıoğlu M, Görgün S, The Frequency of Apa I and Taq I Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg (Clinical Dentistry and Research)*, 2007. 31(2):79-84.
50. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandeeaten E, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK, Rapidly progressive periodontitis: a distinct clinical condition. *Journal of Periodontology*, 1983. 54(4):197-209.
51. Ridgeway EE, Periodontal disease: diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2000. 12(3):79-84.
52. Borrell LN, JD Beck, Heiss G, Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. *American journal of Public Health*, 2006. 96(2):332-9.

53. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E, Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 1986. 13(5):431-440.
54. Ereş G, Sarıbay A, Akkaya M, Periodontal treatment needs and prevalence of localized aggressive periodontitis in a young Turkish population. *Journal of Periodontology*, 2009. 80(6):940-4.
55. Borgnakke WS, Does treatment of periodontal disease influence systemic disease? *Dental Clinics*, 2015. 59(4):885-917.
56. Smalley J, Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Advances in Dental Research*, 1994. 8(2):320-328.
57. Eggert, FM, McLeod MH, Flowerdew G, Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *Journal of Periodontology*, 2001. 72(9):1210-20.
58. Kamath KP, Mishra S, Anand PS, Smokeless tobacco use as a risk factor for periodontal disease. *Frontiers in Public Health*, 2014. 2:195.
59. Page RC, Schroeder HE, Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory investigation; *a journal of technical methods and pathology*, 1976. 34(3):235-49.
60. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE, Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology*, Denmark, Blackwell Munksgaard, 2000, 2014. 64(1):57-80.
61. Kang W, Hu Z, Ge S, Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation*, China, SpringerLink 2016. 39(5):1842-52.
62. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE, Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 1994. 65:521-9.
63. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovine FSd, Newman MG, Pirk FW, Wilson Jr TG, Higginbottom FL, Duff GW, The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1997. 24(1):72-7.

64. Berlacher MD, Vieth JA, Heflin BC, Gay SR, Antczak AJ, Tasma BE, Boardman HJ, Singh N, Montel AH, Kahaleh MB, Worth RG, FcgammaRIIa ligation induces platelet hypersensitivity to thrombotic stimuli. *The American Journal of Pathology*, 2013. 182(1):244-54.
65. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M, Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018. 45:78-94.
66. Herrera D, Alonso B, Arriba L, Crus IS, Serrano C, Sanz M, Acute periodontal lesions. *Periodontology*, Denmark, Blackwell Munksgaard, 2000, 2014. 65(1):149-77.
67. Lim HC, Kim CS, Oral signs of acute leukemia for early detection. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 2014. 44(6):293-9.
68. Nyska A, Shemesh M, Tal H, Dayan D, Gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers: mode of action. *Medical hypotheses*, 1994. 43(2):115-8.
69. Umeizudike KA, Olawuyi AB, Umeizudike TI, Olusegun-Joseph AD, Bello BT, Effect of calcium channel blockers on gingival tissues in hypertensive patients in Lagos, Nigeria: A pilot study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 2017. 8(4):565.
70. Bornstein MM, Andreoni C, Meier T, Leung YY, Squamous cell carcinoma of the gingiva mimicking periodontal disease: a diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2018. 38:253-9.
71. Gupta R, Debnath N, Nayak PA, Khandelwal V, Gingival squamous cell carcinoma presenting as periodontal lesion in the mandibular posterior region. *Case Reports*, 2014. 2014:2013202511.
72. Babay N, Alshehri F, Al Rowis R, Majors highlights of the new 2017 classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *The Saudi Dental Journal*, 2019. 31(3):303.
73. Martinez-Canut P, Llobell A, A comprehensive approach to assigning periodontal prognosis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018. 45(4):431-9.

74. Ioannou, AL, Kotsakis GA, Hinrichs JE, Prognostic factors in periodontal therapy and their association with treatment outcomes. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 2014. 2(12):822.
75. Mawardi HH, Elbadawi LS, Sonis ST, Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Medical Journal*, 2015. 36(2):150.
76. Nazir MA, Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 2017. 11(2):72.
77. Douglass CW, Risk assessment and management of periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association*, 2006. 137:27-32.
78. Kidambi S, Patel SB, Diabetes mellitus: considerations for dentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 2008. 139:8-18.
79. Babu SS, Mathew S, Kalarikkal N, Thomas S, Radhakrishnan EK, Antimicrobial, antibiofilm, and microbial barrier properties of poly (epsilon-caprolactone)/cloisite 30B thin films. *3 Biotech*, 2016. 6(2):249.
80. Ship JA, Diabetes and oral health: an overview. *The Journal of the American Dental Association*, 2003. 134:4-10.
81. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, Deliargyris EN, Vrotsos I, Stefanadis C, Madianos PN, Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *Journal of Dentistry*, 2011. 39(12):849-54.
82. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, JacobsJr DR, Sacco RL, Papapanou PN, Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*, 2005. 111(5):576-82.
83. Joshipura K, Ritchie C, Douglass C, Strength of evidence linking oral conditions and systemic disease. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, Jamesburg, NJ: 1995, Supplement, 2000(30):12-23
84. Schure R, Costa KD, Rezaei R, Lee W, Laschinger C, Tenenbaum HC, McCulloch CA, Impact of matrix metalloproteinases on inhibition of mineralization by fetuin. *Journal of Periodontal Research*, 2013. 48(3):357-66.

85. Lopez NJ, Silva ID, Ipinza J, Gutierrez J, Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *Journal of Periodontology*, 2005. 76:2144-53.
86. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD, Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 2006. 77(12):2011-24.
87. Piscoya MDBdV, Ximenes RAdA, Silva GMd, Jamelli SR, Coutinho SB, Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. *Clinics*, 2012. 67(1):27-33.
88. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD, Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107(1):29-36.
89. Turton M, Africa CW, Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *International Dental Journal*, 2017. 67(3):148-56.
90. Bergström J, Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 2004. 92(1):1-8.
91. Hilgers K, Kinane D, Smoking, periodontal disease and the role of the dental profession. *International Journal of Dental Hygiene*, 2004. 2(2):56-63.
92. Haber J, Kent RL, Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of Periodontology*, 1992. 63(2):100-6.
93. Haber J, Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. *Compendium (Newtown, Pa.)*, 1994. 15(8):1002.
94. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Dutra Oliveira AMS, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR, Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *Journal of Periodontology*, 2013. 84(5):595-605.
95. Pietruska M, Paniczko A, Waszkiel D, Pietruski J, Bernaczyk A, Efficacy of local treatment with chlorhexidine gluconate drugs on the clinical status of periodontium in chronic periodontitis patients. *Adv Med Sci*, 2006. 51(7):162-5.

96. Kumar AJ, Reddy BR, Chava VK, Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 2014. 5(2):268.
97. Jhinger N, Kapoor D, Jain R, Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis. *Indian Journal of Dentistry*, 2015. 6(1):20.
98. Lu HK, Chei CJ, Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 2005. 40(1):20-7.
99. Blair FM, Chapple IL, Prescribing for periodontal disease. *Primary Dental Journal*, 2014. 3(4):38-43.
100. Leszczyńska A, Buczek P, Pietruska M, Periodontal pharmacotherapy—an updated review. *Advances in medical sciences*, 2011. 56(2):123-31.
101. Barca E, Cifcibasi E, Cintan S, Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 2015. 49(3):55.
102. Hamzacebi B, Oduncuoglu B, Alaaddinoglu EE, Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2015. 35(3).
103. Shilbli J, Blay A, Tunchel S, Roth L, Nardagam G, Cassoni A, Rodrique JA, Treatment of peri-implantitis using L-PRF and ER, CR: YSGG laser in the esthetic zone: Longitudinal aspects. *Complex Situations on Implant Dentistry: Specialized Clinical Solutions*. Eds: EHO Rosetti and WC Bonachela, 2013:147-64.
104. Sambhav J, Rohit R, Ranjana M, Shalabh M, Platelet rich fibrin (Prf) and β -tricalcium phosphate with coronally advanced flap for the management of grade-II furcation defect. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 2014. 24(3):269-72.
105. Del Corso M, Mazor Z, Rutkowski JL, Dohan Ehrenfest DM, The use of leukocyte-and platelet-rich fibrin during immediate postextractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *Journal of Oral Implantology*, 2012. 38(2):181-7.
106. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G, Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a

gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 2009. 27(1):63-9.

107. Dohan Ehrenfest DM, How to optimize the preparation of leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 2010. 110(3):275-8.
108. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P, An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontology 2000*, 2004. 36(1):35-44.
109. Drisko CH, Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 2001. 25:77.
110. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J, Effect of nonsurgical periodontal therapy: I. Moderately advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 1981. 8(1):57-72.
111. Hämmerle CH, Joss A, Lang NP, Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *Journal of Clinical Periodontology*, 1991. 18(4):233-9.
112. Listgarten M, Hellden L, Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 1978. 5(2):115-32.
113. Guyton AC, Physiology of the human body 1979: *Saunders Limited*.
114. Tischler M, Platelet rich plasma: the use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *New York State Dental Journal*, 2002. 68(3):22.
115. Conley C, Hemostasis. *Medical Physiology*. St. Louis: Mosby, 2004:1137-46.
116. Marx RE, Platelet concentrate: a strategy for accelerating and improving bone regeneration. *Bone Engineering*, 2000:447-53.
117. Welsh WJ, Autologous platelet gel: clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Derm*, 2000. 11:13.
118. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT, Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*, 2004. 91(01):4-15.
119. Harrison P, Cramer EM, Platelet α -granules. *Blood Reviews*, 1993. 7(1):52-62.

120. Tang Y-Q, Yeaman MR, Selsted ME, Antimicrobial peptides from human platelets. *Infection and Immunity*, 2002. 70(12):6524-33.
121. Marques FP, McNeill Ingham SJ, Forgas A, da Silveira Franciozi CE, Sasaki PH, Abdalla RJ, A manual method to obtain platelet rich plasma. *Acta Ortopedica Brasileira*, 2014. 22(2):75-7.
122. Whitman DH, Berry RL, Green DM, Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1997. 55(11):1294-9.
123. Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P, Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg*, 2009. 7(2):82-9.
124. Nurden AT, Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*, 2011. 105(S 06):13-33.
125. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E, Platelets and wound healing. *Frontiers in bioscience: A Journal and Virtual Library*, 2008. 13: 3532.
126. Rozman P, Bolta Z, Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenereologica Alpina Panonica et Adriatica*, 2007. 16(4):156.
127. Everts PA, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overdevest EP, Box HAM, Zundert A, Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 2006. 38(2):174.
128. De Lima J, Carmo KB, Practical pain management in the neonate. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2010. 24(3):291-307.
129. Beasley L, Einhorn T, Role of growth factors in fracture healing. *Skeletal Growth Factors*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:311-22.
130. Bhanot S, Alex JC, Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surgery*, 2002. 18(1):27-34.
131. Andia I, Abate M, Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine*, 2013. 8(5):645-58.

132. Rodriguez IA, Growney Kalaf EA, Bowlin GL, Sell SA, Platelet-rich plasma in bone regeneration: engineering the delivery for improved clinical efficacy. *BioMed Research International*, 2014. 2014.
133. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T, Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 2009. 27(3):158-67.
134. Wolter TP, Pallua N, Authors reply on the comment to “Platelet rich Plasma in burns” by Curinga et al. *Burns*, 2010. 6(36):945.
135. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F, Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014. 2014.
136. Georgakopoulos I, Tsantis S, Georgakopoulos P, Korfiatis P, Fanti E, Martelli M, Costaridou L, Petsas T, Panayiotakis G, Martelli FS, The impact of Platelet Rich Plasma (PRP) in osseointegration of oral implants in dental panoramic radiography: texture based evaluation. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2014. 11(1):59.
137. Kumar KJ, Rao JB, Kumar BP, Mohan AP, Patil K, Parimala K, A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2013. 12(4):387-94.
138. Cervantes J, Perper M, Wong LL, Eber AE, Villasante Fricke AC, Wikramanayake TC, Jimenez JJ, Effectiveness of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature. *Skin Appendage Disorders*, 2018. 4(1):1-11.
139. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI, Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2003. 18(1).
140. Anitua E, Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *International journal of Oral and maxillofacial Implants*, 1999. 14(4):529-35.

141. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3):56-60.
142. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3):37-44.
143. Agrawal M, Agrawal V, Platelet rich fibrin and its applications in dentistry-A review article. *National Journal of Medical and Dental Research*, 2014. 2(3):51.
144. Ehrenfest DMD, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyt M-P, Charrier J-B, In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 108(3):341-52.
145. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B, Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 2010. 81(4):546-55.
146. Dohan, DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3):45-50.
147. Castro AB, Cortellini S, Andy T, Li X, Nelson P, Wim T, Marc Q, Characterization of the Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin Block: Release of Growth Factors, Cellular Content, and Structure. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2019. 34(4).
148. Ignatz RA, Massague J, Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *Journal of Biological Chemistry*, 1986. 261(9):4337-45.

149. Bachman H, Nicosia J, Dysart M, Barker TH, Utilizing fibronectin integrin-binding specificity to control cellular responses. *Advances in Wound Care*, 2015. 4(8):501-11.
150. Marie PJ, Hay E, Saidak Z, Integrin and cadherin signaling in bone: role and potential therapeutic targets. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2014. 25(11):567-75.
151. Zelzer E, McLean W, Ng Y-S, Fukai N, Reginato AM, Lovejoy S, D'Amore PA, Olsen BR, Skeletal defects in VEGF120/120 mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis. *Development*, 2002. 129(8):1893-904.
152. Kessler E, Takahara K, Biniaminov L, Brusel M, Greenspan DS, Bone morphogenetic protein-1: the type I procollagen C-proteinase. *Science*, 1996. 271(5247):360-2.
153. Piche J, Graves D, Study of the growth factor requirements of human bone-derived cells: a comparison with human fibroblasts. *Bone*, 1989. 10(2):131-8
154. Hock JM, Centrella M, Canalis E, Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology*, 1988. 122(1):254-60.
155. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3):51-5.
156. Gassling V, Hedderich J, Açıllı Y, Purcz N, Wiltfang J, Douglas T, Comparison of platelet rich fibrin and collagen as osteoblast-seeded scaffolds for bone tissue engineering applications. *Clinical Oral Implants Research*, 2013. 24(3):320-8.
157. Gronthos S, Stewart K, Graves SE, Hay S, Simmons PJ, Integrin expression and function on human osteoblast-like cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997. 12(8):1189-97.
158. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H, A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 108(5):707-13.

159. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012. 13(7):1231-56.
160. Patel J, Deshpande N, Shah M, Dave D, Shah C, Shah S, PRF-from self to self. *Res Rev J Dent Sci*, 2013. 1:30-4.
161. Dohan DM, Del Corso M, Charrier J-B, Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 2007. 5(103):587-93.
162. Gupta V, Bains BK, Singh GP, Mathur A, Bains R, Regenerative potential of platelet rich fibrin in dentistry: Literature review. *Asian J Oral Health Allied Sci*, 2011. 1:23-8.
163. Chang YC, Zhao JH, Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian Dental Journal*, 2011. 56(4):365-71.
164. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso Md, Ehrenfest DD, Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent*, 2009. 1(6):21-30.
165. Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS, Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2014. 18(3):399.
166. Hoaglin DR, Lines GK, Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International Journal of Dentistry*, 2013. 2013.
167. Reyes M, Montero S, Cifuentes J, Zarzar E, Extraction technique and surgical use of the plasma rich in growth factors (PRGF): Update. *Rev Dent Chile*, 2002. 93:25-8.
168. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, Luan X, Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *BioMed Research International*, 2013. 2013.

169. Kubesch A, Barbeck M, Al- Maawi S, Orlowska A, Booms PF, Sader RA, Ghanaati S, A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo. *Platelets*, 2019. 30(3):329-40.
170. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*, 2014. 40(6):679-89.
171. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J, Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *Journal of Periodontology*, 2017. 88(1):112-21.
172. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E, In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013. 51(5):438-43.
173. Kawase T, Tanaka T, An updated proposal for terminology and classification of platelet-rich fibrin. *Regenerative Therapy*, 2017. 7:80.
174. Kim J-M, Sohn DS, Bae MS, Moon JW, Lee JH, Park IS, Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. *Implant dentistry*, 2014. 23(2):168-74.
175. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Rezzani R, Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 2011. 74(8):772-7.
176. Chen Y, Cai Z, Zheng D, Lin P, Cai Y, Hong S, Wu D, Inlay osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor application and simultaneous short implant placement in severely atrophic maxilla. *Scientific reports*, 2016. 6(1):1-8.
177. Sohn D, Lecture titled with sinus and ridge augmentation with CGF and AFG. *in Symposium on CGF and AFG*. Tokyo. 2010.
178. Sohn D-S, The effect of concentrated growth factors on ridge augmentation. *Dental Inc.*, Sep/Oct, 2009:34-40.

179. Sohn D, Moon JW, Moon YS, Park JS, Jung HS, The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implant*, 2009. 38(1):25-38.
180. Bernardi S, Mummolo S, Tecco S, Continenza MA, Marzo G, Histological characterization of Sacco's concentrated growth factors membrane. *Int J Morphol*, 2017. 35:114-9.
181. Sohn D-S, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC, Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in Implant Dentistry. *J Implant Adv Clin Dent*, 2015. 7:11-29.
182. Orban B, Weinmann JP, Diffuse atrophy of the alveolar bone (periodontosis). *The Journal of Periodontology*, 1942. 13(1):31-45.
183. Suchetha A, Lakshmi P, Bhat D, Mundinamane DB, Soorya KV, Bharwani GA, Platelet concentration in platelet concentrates and periodontal regeneration- unscrambling the ambiguity. *Contemporary Clinical Dentistry*, 2015. 6(4):510.
184. Huang Y, Bornstein MM, Lambrichts I, Yu HY, Politis C, Jacobs R, Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities. *International Journal of Oral Science*, 2017. 9(1):1-9.
185. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G, Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*, 2013. 10(1):23.
186. Yamada Y, et al., A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2006. 26(4).
187. Dereka X, Markopoulou C, Vrotsos I, Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 2006. 24(4):260-7.
188. Silver FH, Wang M-C, Pins GD, Preparation and use of fibrin glue in surgery. *Biomaterials*, 1995. 16(12):891-903.

189. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Chouckroun J, Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 2017. 21(6):1913-27.
190. Qiao J, Duan J, Zhang Y, Chu Y, Sun C, The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. *Future science OA*, 2016. 2(4).
191. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Barrie Kenney E, Camargo P, Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2012. 32(2):165.
192. Sohn D-S, Heo JU, Kwak DH, Kim DE, Kim JM, Moon JW, Park IS, Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dentistry*, 2011. 20(5):389-95.
193. Forabosco A, Gheno E, Spinato S, Garuti G, Forabosco E, Consolo U, Concentrated growth factors in maxillary sinus floor augmentation: A preliminary clinical comparative evaluation. *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry*, 2018. 1(1):2.
194. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD, The relevance of Chouckroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dentistry*, Schweden, 2009. 18(2):102-11.
195. Ayoub AH, Belal SM, Clinical and Radiographic Evaluation of Socket Preservation Using Autologous Concentrated Growth Factors Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone): A Case Report. *EC Dental Science*, 2016. 5:1128-35.
196. Yang LM, Liu ZZ, Chen SP, Xie C, Wu B, The study of the effect of Concentrated Growth Factors (CGF) on the new bone regeneration of immediate implant. in *Advanced Materials Research*. 2015. Trans Tech Publ. 500-2
197. Agarwal A, Gupta ND, Jain A, Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2016. 74(1):36-43.

198. Veis A, Barlas I, Georgakopoulos I, Poutachidis I, Barlas S, Treatment of paresthesia of the inferior alveolar nerve with implant removal and concentrated growth factors. a case report. *Clinical oral implants research*, 2014. 25.
199. Bozkurt Doğan Ş, Öngöz Dede F, Ballı U, Atalay EN, Durmuşlar MC, Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015. 42(9):868-75.
200. Işık G, Özden Yüce M, Özgül S, Günbay S, Günbay T, Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Retrospektif çalışma. *EÜ Dişhek Fak Derg*, 2020; 41_1: 1-10
201. Albilia JB, Herrera-Vizcanio C, Weisleder H, Choukroun J, Ghanaati S, Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio®*, 2018, 38(5):292-304.
202. Hui XIE, Yong-fu XIE, Qin LIU, Ling-yan SHANG, Min-zhen CHEN, Bone regeneration effect of injectable-platelet rich fibrin (I-PRF) in lateral sinus lift: A pilot study. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2019. 28(1):71.
203. Tunali M, Ozsağır Z, Unver T, Sağlam E, Alinca SB, Toprak A, A new treatment approach for patients with oral lichen planus; I-PRF. *Journal of Clinical Periodontol*, 2018. 45:84-5.
204. Gode S, Öztürk A, Berber V, Kışmalı E, Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. *Facial Plastic Surgery*, 2019. 35(04):393-6.
205. Ucak Turer O, Özcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoğlu G, Haytac MC, Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2020. 47(1):72-80.
206. Kızıltoprak M, Uslu MÖ, Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 2020. 24:4549-61.

207. Demir B, Şengün D, Berberoğlu A, Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 2007. 34(8):709-15.
208. Karring T, Regenerative periodontal therapy. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2000. 2(4):101-9.
209. Carlson NE, Roach Jr RB, Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 2002. 133(10):1383-6.
210. Saleem M, Pisani F, Zahid FM, Georgakopoulos I, Pustina-Krasniqi T, Xhajanka E, Almasri M, Adjunctive platelet-rich plasma (PRP) in infrabony regenerative treatment: a systematic review and RCT's meta-analysis. *Stem Cells International*, 2018. 2018.
211. Kaushick BT, Jayakumar ND, Padmalatha O, Varghese S, Treatment of human periodontal infrabony defects with hydroxyapatite+ β tricalcium phosphate bone graft alone and in combination with platelet rich plasma: a randomized clinical trial. *Indian Journal of Dental Research*, 2011. 22(4):505.
212. de Obarrio JJ, Arauz-Dutari JJ, Chamberlain TM, Croston A, The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology--case reports. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2000. 20(5).
213. Roselló-Camps À, Monje A, Lin GH, Khoshkam V, Chavez-Gatty M, Wang HL, Hernandez-Alfaro F, Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2015. 120(5):562-74.
214. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R, Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 2011. 82(8):1100-11.
215. Bouchard P, Malet J, Borghetti A, Decision-making in aesthetics: Root coverage revisited. *Periodontology 2000*, 2001. 27(1):97-120.
216. Aleksić Z, Jankovic S, Dimimtrijevic B, Divnic-Resnik T, Milinkovic I, Lekovic V, The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, 2010. 138(1-2):11-8.

217. Rajaram V, Thyegarajan R, Balachandran A, Aari G, Kanakamedala A, Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2015. 19(6):665.
218. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD, Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *Journal of Periodontology*, 2006. 77(12): p. 2070-9.
219. Cheung WS, Griffin TJ, A comparative study of root coverage with connective tissue and platelet concentrate grafts: 8-month results. *Journal of Periodontology*, 2004. 75(12):1678-87.
220. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J, Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *Journal of Periodontology*, 2007. 78(4):601-10.
221. Cairo F, Barbato L, Tonelli P, Batalocco G, Pagavino G, Nieri M, Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for buccal soft tissue augmentation at implant site. A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017. 44(7):769-76.
222. Nazaroğlu K, Çelik TZ, Şirali A, Sezer U, Kök Yüzey Örtülmesinin Asellüler Dermal Matris ile Tedavisi. 2018.
223. Andrade R, Espinoza M, Gomez EM, Espinoza JR, Cruz E, Intra-and inter-examiner reproducibility of manual probing depth. *Brazilian Oral Research*, 2012. 26(1):57-63.
224. Poyato-Ferrera M, Segura-Egea J, Bullón-Fernández P, Comparison of modified Bass technique with normal toothbrushing practices for efficacy in supragingival plaque removal. *International Journal of Dental Hygiene*, 2003. 1(2): 110-4.
225. Yılmaz HG, Mekanik Plak Kontrol Yöntemleri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 5(1):791-7.
226. Clark DC, Quee TC, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautar-Lemay C, Gruchy K, Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *Journal of Periodontology*, 1987. 58(2): 115-8.

227. Rosalem W, Rescala B, Teles RP, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM, Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings. *Journal of Periodontology*, 2011. 82(7):979-89.
228. Qiao J, An N, Ouyang X, Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets*, 2017. 28(8):774-8.
229. Pradeep A, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB, Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 2012. 83(12):1499-507.
230. Silness J, Løe H, Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964. 22(1):121-35.
231. Løe H, Silness J, Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1963. 21(6):533-51.
232. Ainamo J, Bay I, Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 1975. 25(4):229-35.
233. Gusberti F, Syed S, Lang N, Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1988. 15(6):353-9.
234. Mousquéegs T, Listgarten MA, Phillips RW, Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *Journal of Periodontal Research*, 1980. 15(2):144-51.
235. Cortellini P, Bowers GM, Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 1995. 15(2).
236. Anderegg CR, Metzler DG, Nicoll BK, Gingiva thickness in guided tissue regeneration and associated recession at facial furcation defects. *Journal of Periodontology*, 1995. 66(5):397-402.

237. Cortellini P, Bissada NF, Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 2018. 89:204-13.
238. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Gladowski PA, Bramson JB, Blum JJ, Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *American Journal of Preventive Medicine*, 2014. 47(2):166-74.
239. Schenkein HA, Van Dyke TE, Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontology 2000*, 1994. 6(1): 7-25.
240. Tonetti MS, Mombelli A, Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*, 1999. 4(1):39-52.
241. Haffajee A, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr RL, Socransky SS, The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 1997. 24(5):324-34.
242. Lavanchy DL, Bickel M, Baehni P, The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 1987. 14(5):295-9.
243. Cobb CM, Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Annals of Periodontology*, 1996. 1(1):443-90.
244. Socransky SS, Haffajee AD, Effect of therapy on periodontal infections. *Journal of Periodontology*, 1993. 64:754-9.
245. Aimetti M, Nonsurgical periodontal treatment. *The International Journal of Esthetic Dentistry*, 2014. 9(2):251.
246. Segelnick SL, Weinberg MA, Reevaluation of initial therapy: When is the appropriate time? *Journal of Periodontology*, 2006. 77(9):1598-601.
247. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonaghJ, Dvorak AM, Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. Laboratory investigation; *A Journal of Technical Methods and Pathology*, 1987. 57(6):673-86.

248. Walker CB, Gordon JM, Magnussen I, Clark WB, A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *Journal of Periodontology*, 1993. 64:772-81.
249. Darby I, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF, Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005. 32(2):200-6.
250. Bollen CM, Morgardini C, Papaioannou W, Steenberghe DV, Quirynen M, The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches Clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998. 25(1):56-66.
251. Quirynen M, Teughels W, Van Steenberghe D, Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006. 33(1):49.
252. Flemmig TF, Millian E, Karch H, Klaiber B, Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998. 25(5):380-7.
253. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockman E, A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2001. 72(3):275-83.
254. Vohra F, Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Ghanem A, Sergis K, Javed F, Role of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016. 13:139-47.
255. Garcez AS, Ribeiro MS, Tegos GP, Nunez SC, Jorge AOC, Hamblin MR, Antimicrobial photodynamic therapy combined with conventional endodontic treatment to eliminate root canal biofilm infection. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 2007. 39(1):59-66.
256. Wilson M, Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2004. 3(5):412-8.

257. AlGhamdi AS, Shibly O, Ciano SG, Osseous grafting part II: xenografts and alloplasts for periodontal regeneration--a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2010. 12(2):39-44.
258. AlGhamdi AS, Shibly O, Ciano SG, Osseous grafting part I: autografts and allografts for periodontal regeneration--a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2010. 12(2):34-8.
259. Carlson E, Bone grafting the jaws in the 21st century: the use of platelet-rich plasma and bone morphogenetic protein. *The Alpha Omegan*, 2000. 93(3):26.
260. Intini G, The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*, 2009. 30(28):4956-66.
261. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P, The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets*, 2013. 24(3):173-82.
262. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS, A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 2011. 21(4):344-52.
263. Moraschini V, Barboza E, Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015. 44(5):632-41.
264. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchon A, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernandez G, Cabarcos EL, Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *Journal of Clinical Periodontology*, 2010. 37(10):943-51.
265. Drago L, Bortolin M, Vassena C, Taschieri S, Del Fabbro M, Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiology*, 2013. 13(1):47.
266. Navani A, Li G, Chrystal J, Platelet rich plasma in musculoskeletal pathology: A necessary rescue or a lost cause. *Pain Physician*, 2017. 20(3):345-56.
267. Al-Hamed FS, Tawfik MA-M, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ, Efficacy of platelet-rich fibrin after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017. 75(6):1124-35.

268. Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam C, Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *Journal of Wound Care*, 2008. 17(2):60-3.
269. Shah M, Patel J, Dave D, Shah S, Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2015. 19(1):56.
270. Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozatti M, Mortellaro C, Gallesio G, Taschieri S, Del Fabbro M, Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin to barrier membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2016. 27(3):691-6.
271. Morrison E, Ramfjord S, Hill R, Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *Journal of Clinical Periodontology*, 1980. 7(3):199-211.
272. Thomas M, Mealey B, Formulating a periodontal diagnosis and prognosis. *Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants*. St. Louis: Elsevier Mosby, 2004:173-99.
273. Periodontology AAo, Proceedings of the world workshop in clinical periodontics 1989: *American Academy of Periodontology*.
274. Egelberg J, Current Facts on Periodontal Therapy: Q & A 1999: *OdontoScience*.
275. Diaz J, Lopez IA, Carmona R, Miron IJ, Luna MY, Linares C, Short-term effect of heat waves on hospital admissions in Madrid: Analysis by gender and comparison with previous findings. *Environ Pollut*, 2018. 243(Pt B):1648-56.
276. Plemons J, Eden B, Nonsurgical therapy. *Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants*. St. Louis: Elsevier Mosby, 2004: p. 237-62.
277. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B, Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, 1984. 11(3):193-207.
278. Mousquéegs T, Listgarten MA, Stoller NH, Effect of sampling on the composition of the human subgingival microbial flora. *Journal of Periodontal Research*, 1980. 15(2):137-43.

279. Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, Alves De Lima LAP, Moreira Lotufo RF, Pannuti CM, Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011. 38(7):637-43.
280. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zwahlen M, Lang NP, Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 2008. 35(8):685-95.
281. McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J, Laurell L, Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *Journal of clinical Periodontology*, 2006. 33(2):141-50.
282. Yilmaz S, Efeoğlu E, Noyan U, Kuru B, Kiliç AR, Kuru L, The evolution of clinical periodontal therapy. *Journal of Marmara University Dental Faculty*, 1994. 2(1):414-23.
283. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP, Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 2013. 62(1):218-31.
284. Acar NN, Noyan Ü, Kuru L, Kadir T, Kuru B, Adjunctive systemic use of beta-glucan in the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Pathogenesis and Treatment of Periodontitis*, 2012:167-82.
285. Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan Ü, Argun D, Kadir T, Effect of galium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 2002. 30(1):60-6.
286. Greenstein G, Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *The Journal of the American Dental Association*, 2000. 131(11):1580-92.
287. Lowenguth, RA, Greenstein G, Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 1995. 9(1):14-22.

288. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V, Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *Journal of Periodontology*, 1990. 61(9):579-84.
289. Kalkwarf KL, Kaldahl WB, Patil KD, Molvar MP, Evaluation of gingival bleeding following 4 types of periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 1989. 16(9):601-8.
290. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE, Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 1986. 13(6):590-6.
291. Adriaens PA, Adriaens LM, Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontology 2000*, 2004. 36(1):121-45.
292. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Marinho V, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, Croucher RE, Marcenes W, Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome, 2006, Wiley Online Library.
293. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK, Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *Journal of Periodontology*, 1996. 67(2):93-102.
294. Andersen R, Loebel N, Hammond D, Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *Journal of Clinical Dentistry*, 2007. 18(2):34.
295. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, Nakata K, Uematsu K, Su C-Y, Kawase T, Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent*, 2016. 2(1):19.
296. Caton JG, Zander HA, The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *Journal of Periodontology*, 1979. 50(9):462-6.

297. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R, Seymour G, Somerman M, Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of periodontology*, 1999. 4(1):38.
298. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M, Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *Journal of Periodontology*, 1980. 51(5):264-9.



EKLER

EK - 1. Özgeçmiş

İlkokul ve ortaokul eğitimimi Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulunda, lise eğitimimi Adıyaman Fatih Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime 2011 yılında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde başladım ve 2016 yılında mezun oldum. 2017 yılında Siirt Ağız ve Diş Sağlığı Merkezinde göreve başladım. 2017 yılında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.



EK-2. Etik Kurul Kararı





