

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**SİGARA İÇEN KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK
ENJEKTE EDİLEBİLİR PLATELETEN ZENGİN FİBRİNİN
TOPIKAL SUBGINGİVAL UYGULAMASININ KLİNİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

TUĞÇE ÇAĞIRAN GÜRBÜZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN

BOLU, AĞUSTOS - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tuğçe ÇAĞIRAN GÜRBÜZ tarafından hazırlanan “**SİGARA İÇEN KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK ENJEKTE EDİLEBİLİR PLATELETEN ZENGİN FİBRİNİN TOPIKAL SUBGİNGİVAL UYGULAMASININ KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 2/08/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR
Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/231 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

TUĞÇE ÇAĞIRAN GÜRBÜZ

ÖZET

**SİGARA İÇEN KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ
OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK ENJEKTE EDİLEBİLİR
PLATELETEN ZENGİN FİBRİNİN TOPIKAL SUBGİNGİVAL
UYGULAMASININ KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ
TUĞÇE ÇAĞIRAN GÜRBÜZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ BİLGE MERACI YILDIRAN)**

BOLU, AĞUSTOS - 2024

Bu klinik çalışmanın amacı, sigara içen kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT)'ye yardımcı olarak subgingival enjekte edilebilir plateletten zengin fibrin (İ-PRF) uygulamasının klinik periodontal parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı, sigara içen evre II/III periodontitisli 25 hasta dahil edildi. Bu bölünmüş ağız (split-mouth) çalışmada test grubuna COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulanırken kontrol grubuna COPT sonrası serum fizyolojik uygulandı. Her iki grupta subgingival İ-PRF/serum fizyolojik uygulaması 7. günde tekrarlandı. Başlangıçta ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda klinik periodontal parametreler kaydedildi.

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, sondlanabilir cep derinliği (SCD) 1. ve 3. ayda test grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Gingival indeks (Gİ) ve sondlamada kanama (SK) yüzdeleri 3. ayda test grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Turesky Modifikasyonu Quigley-Hein Plak İndeksi (TQHPİ) ve klinik ataşman kaybı (KAK) ölçümlerinde 1. ve 3. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte, 1. ve 3. ayda başlangıca göre SCD azalması ve klinik ataşman kazancı test grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$).

Çalışma sonucunda, sigara içen periodontitisli bireylerde COPT'ye ilave subgingival İ-PRF uygulamasının klinik periodontal sonuçları iyileştirebileceği görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELELER: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin, periodontitis, sigara içme

ABSTRACT

EVALUTION OF THE EFFECTS OF TOPICAL SUBGINGIVAL APPLICATION OF INJECTABLE PLATELET-RICH FIBRIN AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON CLINICAL PARAMETERS IN SMOKERS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

**SPECIALIZATION THESIS IN THE DEPARTMENT OF
PERIODONTOLOGY**

TUGCE CAGIRAN GURBUZ

**BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY FACULTY OF
DENTISTRY, DEPARTMENT OF PERIODONTOLOGY**

**(SUPERVISOR: DR. ASSISTANT PROFESSOR BILGE MERACI
YILDIRAN)**

BOLU, AUGUST 2024

The aim of this clinical study is to evaluate the effect of subgingival injectable platelet-rich fibrin (I-PRF) application on clinical periodontal parameters as an adjunct to non-surgical periodontal treatment (NSPT) in smokers with chronic periodontitis.

Twenty-five systemically healthy, smoker patients with periodontitis stage II/III were included in the study. In this split-mouth trial, subgingival I- PRF was applied to the test group in addition to NSPT, while saline was applied to the control group after NSPT. Subgingival I-PRF/saline application was repeated on the 7th day in both groups. Clinical periodontal parameters were recorded at baseline, 1st and 3rd months after the treatment.

When the data obtained from the study were evaluated, the probing pocket depth (PPD) was found to be statistically lower in the test group at the 1st and 3rd months ($p<0.05$). Gingival index (GI) and bleeding on probing (BOP) percentages were found to be significantly lower in the test group at 3 months ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in the Turesky Modified Quigley-Hein Plaque Index (TQHPI) and clinical attachment loss (CAL) at the 1st and 3rd months ($p>0.05$). However, compared to the baseline, PPD reduction and clinical attachment gain were significantly higher in the test group than in the control group at the 1st and 3th months ($p<0.05$).

As a result of the study, it was observed that subgingival I-PRF application adjunct to NSPT in smokers with chronic periodontitis may improve clinical periodontal outcomes. ($p<0.05$).

KEYWORDS: injectable platelet-rich fibrin, nonsurgical periodontal therapy, periodontitis, smoking

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
FOTOĞRAF LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Periodontal Hastalıklar ve Durumlar	3
2.1.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	3
2.1.2 Periodontal Hastalıkların Patogenezi	8
2.1.3 Periodontal Hastalıklar ve Sigara	10
2.1.4 Periodontal Hastalıkların Cerrahi Olmayan Tedavisi.....	13
2.1.5 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Kullanılan	
Terapötikler Yöntemler	15
2.2 Trombositten Zengin Kan Ürünleri ve Periodontal Tedavide Kullanım	
Alanları.....	18
2.2.1 Trombositten Zengin Plazma (PRP).....	19
2.2.2 Trombositten Zengin Fibrin (PRF).....	20
2.2.3 İleri Trombositten Zengin Fibrin(A-PRF).....	21
2.2.4 Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)	22
2.2.5 Titanyum Trombositten Zengin Fibrin (T-PRF)	22
2.2.6 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (İ-PRF).....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Çalışma Tasarımı ve Yönetimi	27
3.2 Klinik Periodontal Parametreler	28
3.2.1 Turesky Modifikasyonu Quigley-Hein Plak İndeksi (TQHPI)	29
3.2.2 Gingival İndeks (Gİ).....	29
3.2.3 Sondlamada Kanama (SK)	30
3.2.4 Sondlanabilir Cep Derinliği (SCD)	30
3.2.5 Klinik Ataşman Kaybı (KAK).....	30
3.3 İ-PRF'nin Hazırlanması.....	30

3.4 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi ve Subgingival İ-PRF/Serum Fizyolojik Uygulaması.....	33
3.5 İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1 Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler.....	37
4.2 Test ve Kontrol Gruplarına Ait Klinik Periodontal Parametreler.....	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	73



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Periodontal hastalık ve durumlar	4
Şekil 2.2 Gingival sağlık ve gingival hastalık/durumların sınıflandırması.....	5
Şekil 4.1 Çalışma grupları ve zamana göre plak indeksi ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	39
Şekil 4.2 Çalışma grupları ve zamana göre gingival indeks ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	40
Şekil 4.3 Çalışma grupları ve zamana göre sondalamada kanama ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	41
Şekil 4.4 Çalışma grupları ve zamana göre sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	43
Şekil 4.5 Çalışma grupları ve zamana göre klinik ataşman kaybı ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	44

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 Periodontitis evreleri	6
Tablo 2.2 Periodontitis dereceleri.....	7
Tablo 4.1 Katılımcılara ait demografik veriler, sigara kullanımı ve toplam diş sayısı verileri	36
Tablo 4.2 Zamana göre tüm ağız klinik periodontal ölçümlerin dağılımı ve karşılaştırılması	37
Tablo 4.3 Çalışma grupları ve zamana göre plak indeksi ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması	38
Tablo 4.4 Çalışma grupları ve zamana göre gingival indeks ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.5 Çalışma grupları ve zamana göre sondlamada kanama ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması	40
Tablo 4.6 Sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin çalışma grupları ve zamana göre dağılımı ve karşılaştırılması ile başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ay değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması	42
Tablo 4.7 Klinik ataşman kaybı ölçümlerinin çalışma grupları ve zamana göre dağılımı ve karşılaştırılması ile başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ay değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması	43

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1 Hastalardan kan alınması	31
Fotoğraf 3.2 INSTRASPIN,USA Santrifüj cihazı	32
Fotoğraf 3.3 İnsulin enjektöründe İ-PRF	32
Fotoğraf 3.4 Tüp içerisinde İ-PRF	32
Fotoğraf 3.5 46 nolu dişin mezial bölgesine İ-PRF uygulanması.....	34
Fotoğraf 3.6 36 nolu dişin mezial bölgesine serum fizyolojik uygulanması ...	34

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AIDS	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
aPDT	: Antimikrobiyal fotodinamik terapi
A-PRF	: İleri trombositten zengin fibrin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CGF	: Konsantre büyüme faktörü
COPT	: Cerrahi olmayan periodontal tedavi
C. rectus	: Campylobacter rectus
DEÇ	: Diş eti çekilmesi
DOS	: Diş eti oluğu sıvısı
ER:YAG	: Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
GI	: Gingival indeks
IGF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
İ-PRF	: Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin
KAK	: Klinik ataşman kaybı
L-PRF	: Lökositten ve trombositten zengin fibrin
mL	: Mililitre
MPT	: Mekanik periodontal tedavi
ND:YAG	: Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet
PDGF	: Trombosit kaynaklı epitelyal büyüme faktörü
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
Pİ	: Plak indeksi
P. intermedia	: Prevotella intermedia
P. micros	: Peptostreptococcus micros
PPP	: Trombositten fakir plazma
PRF	: Trombositten zengin fibrin

PRP	: Trombositten zengin plazma
SCD	: Sondlanabilir cep derinliği
SDD	: Sub-antimikrobiyal doz doksisisiklin
SK	: Sondlamada kanama
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü alfa
T-PRF	: Titanyum trombosit zengin fibrin
TQHPİ	: Tureskyb Modifikasyonu Quigley Hein Plak İndeksi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın hazırlanmasında bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN'a,

Bu çalışmayı gerçekleştirmemizde her türlü bilgi ve yardımlarıyla katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY'a ve Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR'a,

Bilgi ve deneyimleri hiç esirgmeden paylaştan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nuray ERCAN ve Dr. Öğr. Üyesi Esra ATEŞ YILDIRIM'a,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığımız, bana destek olan ve klinikte keyifle çalışmamı sağlayan, İlayda VAROL, Fatmanur Ezgi DOĞAN, Hatice Aysim LEYMUN ve Işıl YALÇIN'a,

Huzurlu ve sıkıntılı her anda yardımları ve dostluklarıyla yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili oda arkadaşlarım Utku BÖCÜOĞLU'na, Tuğba BULUT'a, Hilal KECEL'e ve Senem FİLİZ'e,

Tez çalışmam süresince özveri ve güleryüzle destek olan, yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin değerli personeli Tuba ENGİN ERTUNÇ, Fatma BURAN, Hamiyet ÖZCAN ve Emre ÖZER ile kliniğimizin değerli hemşireleri Elif HEZENCİ ve Dilara GEÇER'e,

Her zaman ve her konuda yanımda olan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, beni bugünlere getiren ve hayatım boyunca emeklerini esirgemeyen sevgili annem Gülsen ÇAĞIRAN'a, sevgili babam Ali ÇAĞIRAN'a, ablam Tuğba ÇAĞIRAN AKKUŞ'a, kardeşlerim Havvanur ÇAĞIRAN ve Fatmanur ÇAĞIRAN'a

Bu sürecin tüm zorluklarını benimle birlikte yaşayan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim çok sevgili eşim Göksel GÜRBÜZ'e ve ailesine teşekkürü borç bilirim.

1. GİRİŞ

Ağız bakımı eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT) ile çoğu periodontitis vakasında klinik başarı sağlanabilirken, özellikle derin cepler (5mm'yi aşan), furkasyon alanları ve kemik içi cepler gibi bölgelerde cerrahi periodontal tedavi olmadan tek başına mekanik temizlik ile subgingival biyofilmin tamamen yok edilmesini sağlamak zordur (1-4). Bu alanlarda erişim ve görüş sınırlı olduğundan anaerobik subgingival mikrobiyota tamamen uzaklaştırılamayabilir ve bu da enfeksiyonun yayılmasına ve doku kaybına neden olur (5, 6).

Sigara içmek, bakteri plağından sonra, periodontal hastalık için değiştirilebilir risk faktörlerinin en güçlüsüdür. Sigara, doğal ve adaptif immün yanıtları bozar. Literatürde sigara içen hastaların periodontal cep derinliğinde, patojenik bakteri sayısında, klinik ataşman ve kemik kaybında artışa daha yatkın olduğu bildirilmiştir (7, 8). Yapılan klinik çalışmaların sonucunda, sigara içen hastalarda subgingival patojenleri mekanik periodontal tedavi ile elimine etmenin ve onları kontrol altında tutmanın sigara içmeyen hastalara kıyasla daha zor olduğu kanıtlanmıştır (9, 10).

Sigaranın periodontal iyileşmeyi bozması nedeniyle, sigara içen bireylerde cerrahi periodontal tedavi ihtiyacını en aza indirmek, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işleminin etkinliğini arttırmak amacıyla COPT' ye ilave subgingival antimikrobiyal ajan uygulamasını içeren çeşitli yöntemler bildirilmiştir (5, 6, 11-14).

Trombosit konsantreleri, diş hekimliği uygulamalarında ve özellikle periodontoloji alanında kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan otojen materyallerdir. Bu materyaller, hastanın antekübital veninden alınarak kan alma tüpünde toplanan kanın özel olarak belirlenmiş olan dönme hızı ve sürede santrifüj edilmesi ile elde edilir (15-19). Trombosit konsantreleri ana nesilleri, trombositen zengin plazma (platelet rich plasma, PRP), trombositen zengin fibrin (platelet rich fibrin, PRF) ve konsantre büyüme faktörü (concentrated growth factor, CGF)'dür (15). Bu ana nesillerin yanı sıra enjekte edilebilir (injectable)-PRF (İ-PRF), titanyum PRF (T-

PRF) ve ileri (advanced)-PRF (A-PRF) gibi trombosit konsantreleri de tıp ve diş hekimliği uygulamalarında çeşitli kullanım alanları bulmuştur (20-24).

Plateletten zengin fibrin konsantreleri genellikle yoğun jel veya katı formdadır. Bunlar enjeksiyon için uygun olmadığından son zamanlarda enjekte edilebilir formda olan İ-PRF geliştirilmiştir (25). Güncel çalışmalar İ-PRF' nin hazırlandıktan/uygulandıktan 10-15 dakika sonra trombositler, lökositler, Tip I kolajen ve osteokalsin içeren dinamik bir jel haline gelerek büyüme faktörlerini içeren üç boyutlu bir fibrin ağı sağladığını ve 10 güne kadar ek büyüme faktörleri salınımı sağladığını göstermiştir (26).

Literatüre bakıldığında sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hastalara COPT'ye ilave olarak İ-PRF uygulanmış çalışmalarda klinik periodontal parametrelerde anlamlı sonuçlar bulunduğu gibi anlamlı fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur (27-32). Bilgimiz dahilinde çalışmamız sigara içen bireylerde COPT'ye ilave olarak subgingival İ-PRF uygulayan ilk çalışmadır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, sigara içen kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak subgingival İ-PRF uygulamasının klinik periodontal parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalıklar ve Durumlar

Periodontal hastalık, ağız boşluğundaki bakteriyel plak birikimi nedeniyle oluşan enflamatuvar bir durumdur. Bu hastalık, dişleri destekleyen dokuları etkileyerek diş eti çekilmesi, kemik kaybı ve diş kaybına yol açabilir (33).

Gingivitis, periodontal hastalığın en hafif formudur. Bu durum, diş etlerinin iltihaplanmasıyla karakterizedir ve dişlerin destek dokularını etkilemez. Genellikle diş etlerinde kızarıklık, şişlik ve diş eti kanaması gibi klinik belirtilerle kendini gösterir. Gingivitis geri dönüşümlü bir durum olup iyi ağız hijyeni alışkanlıklarının benimsenmesi ve düzenli diş fırçalama ile geri dönebilir. Bununla birlikte tedavi edilmeyen gingivitis geri dönüşümsüz yıkımların görüldüğü periodontitise ilerleyebilir (34).

Periodontitis, periodontal durumun diş eti iltihabının ötesine geçerek kronik, yıkıcı, geri dönüşü olmayan enflamatuvar bir hastalık durumuna ilerlemesidir. Bakteriler dokulara ve çevresindeki periodonsiyuma daha derin nüfuz edebilir. Periodontitiste periodontal doku yıkımı meydana gelir ve alveolar kemik kaybı ilerleyerek sonuçta diş kaybına neden olabilir (34-36).

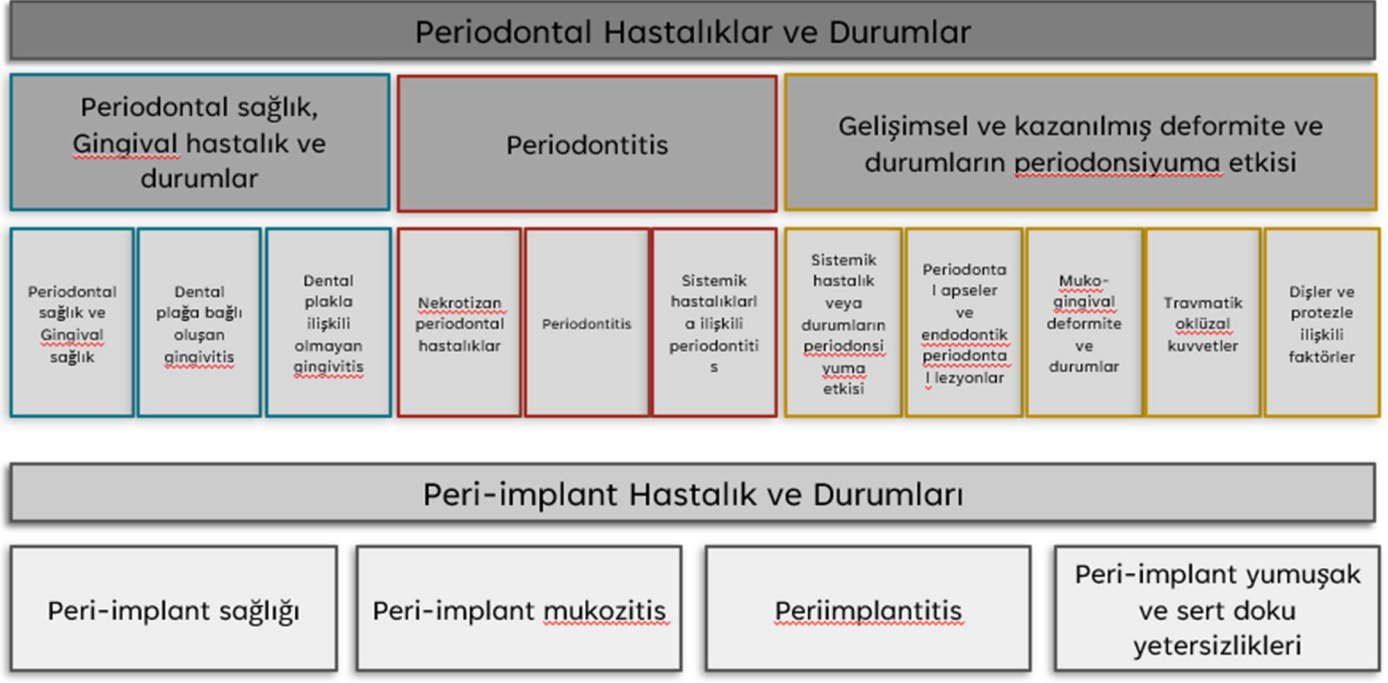
2.1.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Hastalık sınıflandırma sistemleri, klinisyenlere etiyoloji, patogeneze ve tedavi ile ilgili hastalıkları tanımlamak için kullanabilecekleri bir çerçeve sunar. Bu sistemler, hastanın etkili bir şekilde tedavi edilmesini kolaylaştırmak için bilginin organize edilmesine yardımcı olur. Ayrıca, bu sınıflandırma sistemleri, farklı yerlerdeki klinisyenlerin ve araştırmacıların ortak bir dil kullanarak iletişim kurmalarını sağlar (36).

Periodontal hastalıklar ve durumların sınıflandırılması amacıyla günümüze kadar çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir (37-41). En güncel sınıflama sistemi 2017 yılında yapılan çalıştayda temelleri atılan ve Amerika Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından geliştirilen

periodontal hastalık sınıflandırma sistemidir (37, 40, 42, 43) (Şekil 2.1, Şekil 2.2, Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT HASTALIK VE DURUMLARININ SINIFLANDIRMASI-2017



Şekil 2.1 Periodontal hastalık ve durumlar

1. Periodontal sağlık A. Bozulmamış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik sağlık B. Azalmış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik gingival sağlık i. Stabil periodontitis hastası ii. Periodontitis olmayan hasta 2. Dental plağa bağlı gingivitis: bozulmamış periodonsiyum; periodontitis olmayan hastada azalmış periodonsiyum; başarılı bir şekilde tedavi edilmiş periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum. A. Yalnızca biyofilm ile ilişkili B. Sistemik veya lokal risk faktörleri ile modifiye edilmiş i. Sistemik risk faktörleri a) Sigara b) Hiperglisemi c) Beslenme ile ilişkili faktörler d) Farmakolojik ajanlar e) Cinsiyet steroid hormonları Puberte Menstrual siklus Hamilelik Oral kontraseptifler f) Hematolojik durumlar ii. Lokal risk faktörleri (predispoz edici faktörler) a) Dental plak biyofilmin retansiyonunu arttıran faktörler (düzensiz restorasyon kenarları gibi) b) Ağız kuruluğu C. İlaç ile ilişkili diş eti büyümesi	3. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar A. Genetik / gelişimsel bozukluklar i. Herediter gingival fibromatozis^a B. Spesifik enfeksiyonlar i. Bakteriyel kaynaklı a) Neisseria gonorrhoeae^a b) Treponema pallidum^a c) Mycobacterium tuberculosis^a d) Streptokokal gingivitis ii. Viral kaynaklı a) Coxsackie virüs (el-ayak-ve-ağız hastalığı)^a b) Herpes simplex I & II (primer veya rekürrent)^a c) Varicella zoster (chicken pox & shingles- V sinir)^a d) Molluscum contagiosum^a e) Human papilloma virüs (skuamoz hücreli papilloma; kondiloma aküminatum; verruka vulgaris; fokal epitelyal hiperplazi) iii. Fungal kaynaklı a) Kandidiyazis b) Diğer mikozlar, örneğin, histoplazmozis, aspergillozis C. İnflamatuvar ve immün durumlar i. Hipersensitivite reaksiyonları a) Kontakt alerji^a b) Plazma hücreli gingivitis^a c) Eritema multiforme^a ii. Deri ve müköz membranların otoimmün hastalıkları a) Pemfigus vulgaris^a b) Pemfigoid^a c) Liken planus^a d) Lupus eritematozus^a Sistemik lupus eritematozus Diskoid lupus eritematozus iii. Granüloatoz inflamatuvar lezyonlar (orofasiyal granüloatozlar) a) Crohn hastalığı^a b) Sarkoidoz^a	D. Reaktif süreçler i. Epulisler a) Fibröz epulis b) Kalsifiye fibroblastik granüloma c) Vasküler epulis (piyojenik granüloma) d) Periferik dev hücreli granüloma^a E. Neoplazmalar i. Premalign lezyonlar a) Lökoplaki b) Eritroplaki ii. Malign lezyonlar a) Skuamoz hücreli karsinom^a b) Lösemik hücre infiltrasyonu^a c) Lenfoma^a Hodgkin Non-Hodgkin F. Endokrin sistem, beslenme ile ilişkili ve metabolik hastalıklar i. Vitamin eksiklikleri^a a) Vitamin C eksikliği (skorbüt) G. Travmatik lezyonlar i. Fiziksel/mekanik travma a) Friksiyonel keratozis b) Mekanik travma ile ilişkili gingival ülserasyon d) Yapay yaralanma (kendi kendine zarar verme) ii. Kimyasal (toksik) yanık iii. Termal hasarlar a) Diş etinde yanık H. Gingival pigmentasyon i. Melanoplaki^a ii. İçicilerde melanozis iii. İlaç ile ilişkili pigmentasyon (antimalaryal ilaç, minosiklin) iv. Amalgam dövme ^a "a" ile işaretlenmiş durumlar, sistemik tutulumla ilişkilidir veya sistemik durumların oral belirtileridir; bu nedenle teşhis ve tedavide diğer sağlık uzmanları da yer alabilir.
---	---	--

Şekil 2.2 Gingival sağlık ve gingival hastalık/durumların sınıflandırması

Tablo 2.1 Periodontitis evreleri

Periodontitis evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En derin interdental KAK miktarı	1 – 2 mm	3 – 4 mm	≥ 5 mm	
	Radyografik kemik kaybı	Servikal üçlü (<%15)	Servikal üçlü (%15- %33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≤ 4	Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≥ 5
Tedaviyi zorlaştıran faktörler	Lokal faktörler	• Maksimum SD ≤ 4 mm • Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	• Maksimum SD ≤ 5 mm • Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Evre II 'ye ilave olarak: • SD ≥ 6 mm • Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm • Sınıf II veya III furkasyon tutulumu • Orta düzeyde kret defekti	Evre III'e ilave olarak: Kompleks rehabilitasyon gerektiren durumlar: • Çiğneme bozuklukları • Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥ 2) • Şiddetli kret defekti • Isırma kollapsı, drifting, flaring • Kalan diş sayısı 20' den az (10 karşılıklı çift)
Bölge ve yayılım	Hastalığın evre tanımına açıklayıcı faktör olarak ilave edilir.	Her bir evre için <i>lokalize</i> (etkilenen diş <%30), <i>generalize</i> , veya <i>molar/kesici paterni</i> olarak tanımlanır.			
KAK: klinik ataşman kaybı, SD: sondlama derinliği.					

Yeni sınıflandırma sisteminde periodontitis sınıflandırması, hastalığın şiddetini ve karmaşıklığını tanımlayan evre “stage” ve hastalığın ilerleme hızını gösteren derece “grade” sistemine dayanmaktadır. Periodontitis evresinin (evre I, II, III ve IV) belirlenmesinde ilk aşamada klinik ataşman kaybı (KAK) değerlendirilir. Eğer KAK verileri yoksa evre radyografik kemik kaybına göre belirlenir. Periodontal hastalığın şiddeti ele alınırken periodontal nedenli diş kaybı da değerlendirilir. Evre III ve evre IV arasındaki ayırım, öncelikle karmaşıklık faktörlerine dayanmaktadır. Hastalık durumunun karmaşıklığı belirlenirken sondlama derinlikleri, kemik kaybının paterni, furkasyon lezyonlarının varlığı, mevcut diş sayısı, diş mobilitesi, kret defektleri, çiğneme disfonksiyonları dikkate alınır (38) (Tablo 2.1).

Periodontitisin derecesi (derece A, B ve C) ise hastalığın ilerleme hızının ve ileriye dönük ilerleme riskinin analiz edilmesine yardımcı olur. Derecelendirmede

periodontitisin ilerlemesi, genel sağlık durumu, diyabetin kontrol düzeyi ve sigara kullanımı gibi hastaya özel risk faktörleri de değerlendirilir (38) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Periodontitis dereceleri

Periodontitis Derecesi			Derece A: Yavaş ilerleme hızı	Derece B: Orta ilerleme hızı	Derece C: Hızlı ilerleme hızı
Birincil kriterler	İlerlemenin Direkt Bulguları	<u>Longitudinal</u> (uzun dönem) veriler: (radyografik kemik kaybı veya CAL)	5 yıldan fazla sürede kayıp olmaması	5 yıldan fazla sürede kemik kaybının <2mm	5 yıldan fazla sürede kemik kaybının ≥2 mm
	İlerlemenin İndirekt Bulguları	% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25 - 1.0	>1.0
		<u>Vaka fenotipi</u>	Yoğun plak birikimine rağmen az yıkım	Yıkım, plak yoğunluğu ile orantılı	Yıkım, var olan plak ile orantısız olarak daha fazla; yıkım hızına ve erken yaşta görülmesine göre spesifik klinik hastalık modelleri düşünülür (ör., molar / incisor paterni; standart bakteriyel kontrol tedavilere beklenen yanıtın eksikliği)
Derece modifiyeleri	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diabet	Normal glikoz seviyesi/Diyabet tanısı yok	HbA1c<%7 Diyabetli hasta	HbA1c≥%7 Diyabetli hasta
Periodontitis in sistemik etki riski	<u>İnflamatuvar yük</u>	hsCRP	<1mg/L	1-3mg/L	>3mg/L
Biomarkerlar	CAL/kemik kaybı İndikatörleri	Tükürük, diş eti oluğu sıvısı, serum	?	?	?

2.1.2 Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Gingival dokularda plak birikimine yanıt olarak meydana gelen değişimler farklı çalışmalarda incelenmiştir (44). Bu değişimler histopatolojik, radyografik ve morfolojik özelliklerine göre başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş olmak üzere dört aşamada sınıflandırılmıştır (44).

Dişler üzerinde 2-4 günlük mikrobiyal plak birikimesini takiben gingival dokularda meydana gelen değişimler “başlangıç lezyonu” olarak adlandırılır. Yalnızca histolojik olarak gözlemlenebildiği için “subklinik gingivitis” olarak da bilinmektedir (45). Başlangıç lezyonunun ilk bulguları kapiller damarların genişlemesi ve kan akışının artmasıdır. Sulkustan dışarı diş eti oluğu sıvısı akışı gerçekleşir. Özellikle nötrofiller olmak üzere az sayıda lökosit gingival bağ dokusundan birleşim epiteline ve oradan sulkusa geçer. Başlangıç lezyonunda etkilenen dokular birleşim epitelinin bir kısmı, gingival sulkus epiteli ve bağ dokusunun en koronal kısmıdır. Bu aşamada perivasküler kollajen kaybı da söz konusudur. Plak birikiminin başlamasından 4-10 gün sonra “erken lezyon” gelişir. Bağ dokusu içinde yoğun lenfoid hücre infiltrasyonu görülür. Birleşim epiteli ve diş eti cebinde lökosit sayısı artar. Başlangıç lezyonuna göre bulunan bulgular artmıştır. Kollajen liflerde yıkım izlenir (46). Birleşim epiteli nötrofillerle infiltratordur ve birleşim epitelinde retepeg oluşumu izlenir (47). Sulkus ve birleşim epitelinin geçirgenliği artar, böylece bakteriyel ürünler diş eti dokularına daha kolay geçiş yapar (48). Bu aşamada klinik olarak sondlamada kanama ve diş eti oluğu sıvısı (DOS)’nda artış gözlemlenebilir (49). Dental plağın 2-3 haftalık birikimi sonucu “yerleşmiş lezyon” ortaya çıkar. Bu aşamada bağ dokusunda baskın hücreler plazma hücreleridir. Diş eti cebindeki plak birikimi devam ettikçe bağ dokusundaki iltihabi cevabın şiddeti de giderek artar. Yerleşik lezyonda bağ dokusunda önemli derecede yıkım söz konusudur, ancak henüz kemik kaybı yoktur. Bu safha “kronik gingivitis” olarak adlandırılır. Birleşim epiteli cep epiteline dönmektedir (44). Bu evrede klinikte renk ve kontur değişiklikleri de görülebilir (50). Tedavi edilmediği takdirde yerleşmiş lezyonu “ilerlemiş lezyon” takip eder (46). İlerlemiş lezyonda gingival sulkusun patolojik olarak derinleşmesi ve alveoler kemik rezorpsiyonu söz konusudur. Bu lezyonda da plazma hücreleri hakimiyetini sürdürür. Kollajen molekülleri ekstraselüler alanda denatüre edilip fibroblastlarca

fagosite edilecek olan küçük parçalara ayrılır (46). Lezyon ilerledikçe alveoler kemik kaybı da görünür hale gelir. Bu evrede kemik kaybı hem histolojik hem klinik olarak gözlenir (50).

Periodontal hastalığın oluşması için bakterilerin gerekli olmasının yanı sıra duyarlı bir konağa da ihtiyaç vardır. Plak bakterilerinin kronik varlığına yanıt olarak diş eti ve periodontal dokularda gelişen immün-enflamatuar yanıt, periodonsiyumun yapısal bileşenlerinin tahrip olmasına ve sonuçta periodontitisin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (51, 52).

Normal sağlıklı diş eti pembe rengi ve sıkı kıvamıyla karakterize edilir. Aproksimalde sağlıklı diş eti dokuları sağlamdır, hafif sondlamada kanama görülmez ve dişlerin arasındaki temas alanlarının altındaki boşluğu doldurur. Sağlıklı diş eti sıklıkla portakal kabuğu (stippling) görüntüsü sergiler ve yumuşak doku ile diş arasında bıçak sırtı şeklinde bir sonlanım bulunur (53).

Plak birikiminden 10-20 gün sonra bireylerin büyük çoğunluğunda diş eti iltihabının klinik belirtileri ortaya çıkar (54). Diş eti iltihabı, sondlamayla kanama, diş etinin kızarıklığı ve şişmesi olarak ortaya çıkar. Bu iltihap sonucu diş etinde stippling görüntüsü bozulur. Bu aşamada diş eti iltihabı eğer plak kaynaklı ise plak kontrol altına alındığında geri döndürülebilir.

Diş eti iltihabının erken evrelerinde klinik değişiklikler oldukça hafiftir. Ancak dokuların mikroskopik incelemesinde belirgin histopatolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler kan damarı ağındaki değişiklikleri içerir. Normalde kapalı olan birçok kılcal damar yatağının açık olduğu görülür. Serum transüdası ve kandaki proteinler şişmeye neden olur. Dokuya enflamatuar hücre ve lökosit akışı olur. Enflamatuar hücreler arasında lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller bulunur (55).

Periodontal biyofilmde, hem konak organizma hem de bakteriler, dokulara zarar veren proteolitik enzimler salgırlar. Bu enzimlerin etkisi altında, polimorfonükleer lökositler adı verilen bağışıklık hücreleri, dokulara çekici kimyasal maddelerin etkisiyle toplanır. Bu hücreler, süreklilik halinde dokuları etkileyen çeşitli enzimleri salgırlar. Ayrıca, biyofilm içinde bulunan yüzlerce hatta binlerce mikrobiyal antijen, bağışıklık sisteminin hem humoral (antikor aracılı) hem de hücrel tepkilerini harekete geçirebilir. Bu tepkiler genellikle

koruyucudur ancak yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin varlığında sürekli bir mikrobiyal mücadele durumunda hem yumuşak hem de sert dokuların parçalanmasıyla sonuçlanabilir (53).

Histolojik olarak, ilerleyici olmayan enflamatuvar odaklar genellikle T lenfositler ve makrofajlar tarafından domine edilir; bu da hücresel bağışıklık yanıtının hastalığı kontrol edebileceğini göstermektedir. Ancak, yıkıcı lezyonlarda B lenfositler ve plazma hücreleri daha baskın hale gelir, bu da humoral bağışıklığın her zaman etkili olmadığını düşündürülebilir (56).

Periodontal dokuların yıkımı ile birlikte periodontal cep oluştuğunda ve bakterilerle dolduğunda durum büyük ölçüde geri döndürülemez hale gelir. Tedavi sonrası enflamasyon çözülüp kemik ve bağ dokusunun bir kısmının yenilenmesi sağlanabilse de, kaybedilen diş desteğinin tamamen restore edilmesi imkansızdır. Yeterli şekilde tedavi edilmeyen aktif periodontitis ise diş kaybına neden olabilir (53).

2.1.3 Periodontal Hastalıklar ve Sigara

Periodontal hastalıklar hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen çok faktörlü durumlardır (7). Genel olarak periodontitis için risk faktörleri arasında sigara içme öyküsü (8, 9), genetik yatkınlık (57, 58), yaş (59), cinsiyet (59), stres (60, 61) ve diyetin (61, 62) yanı sıra diyabet (59, 63, 64), osteoporoz (65, 66), Down sendromu (67, 68) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) (67, 69) bulunur.

Sigara kullanımı periodontal hastalıklar için mikrobiyal dental plakta sonra en güçlü modifiye edilebilir risk faktörü olarak gösterilmektedir (67, 70). Sigara içen bireylerde periodontitis gelişme olasılığı sigara içmeyenlere göre çok daha yüksektir (71). Sigara, nötrofil fonksiyonu, antikor üretimi, fibroblast aktiviteleri, vasküler faktörler ve enflamatuvar mediatör üretimi dahil olmak üzere doğal ve adaptif immün yanıtları bozar. Fibroblastların kök yüzeylerine yerleşmesini ve yapışmasını olumsuz etkiler. Sigaranın içinde bulunan nikotin gingival fibroblastlarda Tip 1 kolajen ve fibronektin miktarını azaltır (72). Sigara içen bireylerde, potansiyel periodontal patojenler daha yüksek oranda bulunur (7, 8).

Prevotella intermedia (*P. intermedia*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) prevalansının sigara içenlerde, daha önce sigara içmiş olanlarla veya hiç sigara içmemiş kişilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Yapılan bir çalışmada sigara içmenin özellikle *T. forsythia*, *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *C. rectus* gibi periodontal patojenlerin sayısını arttırabileceği gösterilmiştir(74).

Sigaranın periodontal dokular üzerindeki zararlı etkileri klinik olarak farklı şekillerde görülebilir. Sigara içen hastalarda periodontal hastalığın tipik enflamatuvar semptomları olan kızarıklık, kanama ve ödem gibi belirtiler genellikle hastalık sürecinde daha az belirgin olabilir veya hiç ortaya çıkmayabilir. Bu durumun nikotinin periferik kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olmasından kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir. Literatür bulguları sigara içmenin diş eti iltihabı ve diş eti kanaması belirtilerini azaltırken hastalık duyarlılığını arttırdığını ve böylece periodontal hastalığın erken dönem belirtilerini maskelediğini göstermektedir (75). Bununla birlikte sigara içen bireylerde sigarayı bıraktıktan sonra diş eti kanaması, diş eti kan akışı ve diş eti oluğu sıvı akışının sigara içmeyen bireylerdeki seviyelere kadar arttığı ve normal seviyelere ulaştığı bildirilmiştir (71). Kanlanma ve bağışıklık yanıtlarını etkileyerek enflamasyonun hafif semptomlarını baskılayan sigara, diğer yandan kemik dokusunu olumsuz etkileyerek kemik kaybına neden olabilir. Bunların sonucunda periodontal cep oluşumu ve diş kaybı görülebilmektedir (71).

Sigara kullanımının konak enflamatuvar ve bağışıklık tepkileri üzerinde çeşitli etkiler yarattığı bildirilmiştir (76). Sigara içmek periferik beyaz kan hücrelerinin sistemik sayılarının artmasına ve fonksiyonunun değişmesine, proenflamatuvar sitokinlerin salınmasına, T lenfositlerin ve makrofajların hücre aracılı bağışıklık yanıtı üzerinde immünosüpresif etkilere, dolaşımdaki immünglobulinlerin seviyelerinin azalması ile hümmoral bağışıklık sisteminde değişikliklere ve belirli antijenlere karşı antikor üretiminin depresyonuna sebep olabilir. Bu değişimler bağışıklık tepkisinin azalması, enfeksiyon riskinin ise artması ile ilişkilendirilmiştir (76, 77). Yapılan bir çalışmada sigaranın oksidatif stres aracılı doku hasarına yol açarak konak yanıtını bozduğu rapor edilmiştir (78).

Sigaranın iyileşme, anjiyogenez ve fibroblast fonksiyonu üzerinde de olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (79).

Sigara kullanımının periodontal tedavi ve diğer oral cerrahi müdahaleler üzerine oldukça güçlü olumsuz etkileri bulunmaktadır. Sigara içmenin periodontal sağlık üzerindeki negatif etkileri tedavi yanıtlarını etkileyebilir ve oral sağlık üzerinde ciddi sonuçlar doğurabilir (71). Yapılan klinik çalışmaların sonucunda, sigara içen hastalarda subgingival patojenleri mekanik periodontal tedavi ile elimine etmenin ve onları kontrol altında tutmanın sigara içmeyen hastalara kıyasla daha zor olduğu kanıtlanmıştır (9, 10). Cerrahi olmayan tedaviyi takiben hem sigara içen hem de içmeyen bireylerde plak seviyesinde azalma görülmesine rağmen, cep derinliğindeki azalmanın sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (80). Tedavi yaklaşımına bakılmaksızın, destekleyici periodontal tedaviden 2 yıl sonra sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre tedavi sonuçlarının daha stabil olduğu bulunmuştur (81). Yapılan başka bir çalışmada COPT'den 6 ay sonra sigara içen bireylerde içmeyenlere kıyasla cep derinliğinde azalmanın daha az olduğu görülmüştür. Sigara içen bireylerde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*)'ın yok edilmesi daha zor olmasına rağmen mikrobiyolojik yanıtlarda önemli bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte 6. ayda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile değerlendirildiğinde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* ve *T. forsythia* gibi periodontal patojenlerin sigara içenlerde daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Sigara içen bireylerde subgingival gram negatif bakterilerin sigara içmeyen bireylere kıyasla daha hızlı rekolonize oldukları bildirilmiştir (82).

Sigara içmenin flep ameliyatı (83-85), mukogingival cerrahi (86, 87), rejeneratif prosedürler (88, 89) ve implant cerrahileri (90, 91) gibi periodontal cerrahi tedavilerin sonuçlarını da olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Sigara içmeyenlerde sigara içenlerle karşılaştırıldığında periodontal cerrahi teknikleri takiben kemik içi defektlerin tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur (92-95). Sigaranın doku rejenerasyonu üzerinde negatif etkileri olduğu ve kemik içi defektlerin tedavisini olumsuz etkileyen faktörler arasında yer aldığı bildirilmiştir. Bu sebeple rejenerasyon vakalarını içeren çalışmalarda günde 10 adetten az sigara kullanımı kriteri kullanılmaktadır (89, 96, 97).

2.1.4 Periodontal Hastalıkların Cerrahi Olmayan Tedavisi

Periodontal hastalığın cerrahi olmayan ilk tedavisi, hem supragingival hem de subgingival diş plağının ve diş taşlarının, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile profesyonel olarak uzaklaştırılmasını içerir. Bununla birlikte hastada mevcut risk faktörlerinin araştırılması ve yönetilmesi de periodontal tedavinin önemli bir parçasıdır. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin amacı enflamasyonu kontrol etmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hastanın uzun vadede sağlıklı, fonksiyonel bir şekilde yaşamını sürdürmesine yardımcı olacak koşulları yaratmaktır (35). Klinik sonuçlar büyük ölçüde uygulayıcının deneyimine, hastanın evde ağız bakımı alışkanlıklarını uygulama becerisi ile motivasyonuna ve tedavi tamamlandıktan sonra önerilen periodontal bakım randevularına uyumuna bağlıdır (98, 99).

Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri el aletleri ve sonik/ultrasonik aletler kullanılarak gerçekleştirilir (35). El aletleri, supragingival ve subgingival diş taşı, plak ve lekelerin uzaklaştırılması için kullanılan, genellikle bir veya iki kesici kenara sahip keskin aletlerdir. Yaklaşık 25.000-30.000 devir/dakika hızında titreşen ultrasonik araçlar ise su akışıyla birlikte kullanılarak dişlerdeki yapışmış kalıntıları gidermek için tasarlanmıştır.

Supragingival diş taşlarının temizliğinde kullanılan el aletlerinden biri kazıyıcı (skaler)'dir. Skalerin ucu sivri ve üçgen olup kesici kenar ile boyun arasında 90°'lik açı bulunmaktadır. El aleti dışında sonik ve ultrasonik cihazlarla da supragingival diş taşı uzaklaştırılabilir. Sonik ve ultrasonik kazıyıcıların titreşim frekansları farklıdır. Ultrasonik kazıyıcılar, diş taşlarını uzaklaştırmak için daha yaygın olarak tercih edilir. Bu cihazlar, genellikle piezoelektrik ve magnetostüktif cihazlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Diş taşları, su soğutması altında piezoelektrik kazıyıcıların yan kenarıyla etkili bir şekilde uzaklaştırılır. Ultrasonik kazıyıcılar, el aletlerine kıyasla çok daha hızlı bir diş taşı temizliği sağlarlar. Ayrıca kullanımları kolaydır ve yıkayıcı özellikleriyle dikkat çekerler. Ancak bazı durumlarda hastada hafif ağrı veya hassasiyet hissi oluşturabilirler.(98)

Subgingival diş taşının giderilmesinde hem manuel hem de ultrasonik enstrümantasyon kullanılır (100, 101). Manuel enstrümantasyon periodontal

küretler kullanılarak gerçekleştirilir. Skalerlere kıyasla, küretler daha ince bir yapıya sahiptirler. Derin ceplerde iyi bir adaptasyon sağlarlar ve subgingival alanda oluşturdıkları travma minimaldir. Küretler, Gracey ve Universal küretler olmak üzere ikiye ayrılır. Gracey küretler bölgeye özel modifikasyonlara sahip iken, Universal küretler tüm yüzey ve bölgeler için kullanılabilir (102). Her iki enstrümantasyon türünün de sondlanabilir cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondlama kanama gibi periodontal klinik parametrelerde karşılaştırılabilir iyileşme sağladıkları bildirilmiştir (103, 104).

Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi tamamlandıktan sonra, bağ dokusunun yeterli şekilde iyileşmesi ve yeniden değerlendirme için 4-6 haftalık bir süre gerekir. Kontrol randevusunda, tanısal klinik ölçümler tekrarlanır ve başlangıç tedavisinin etkinliği değerlendirilir. Artık enflamasyon ve periodontal cep mevcut değil ise hasta periodontal bakım programına alınır (35).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, yardımcı tedaviler olsun veya olmasın, periodontitis için etkili bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte cerrahi olmayan periodontal tedavinin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavide diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme için kullanılan periodontal küretler yaklaşık 5,5 mm sondlama derinliğine kadar ulaşabilir (105). Plak ve diş taşı içermeyen bir yüzeyin oluşturulabileceği ortalama sondlanabilir cep derinliği <4 mm'dir. Bununla birlikte, orta (4-6 mm) ve derin (>6 mm) ceplerde küretlerin etkinliği azalır ve diş taşı içermeyen bir yüzey elde etme olasılığı düşer (105).

Derin periodontal ceplerin dışında furkasyon alanları ve kemik içi cepler gibi bölgelerde cerrahi periodontal tedavi olmadan tek başına mekanik temizlik ile subgingival biyofilmin tamamen yok edilmesini sağlamak zordur (1-3). Bu alanlarda erişim ve görüş sınırlı olduğundan anaerobik subgingival mikrobiyota tamamen uzaklaştırılamayabilir ve bu da enfeksiyonun yayılmasına ve doku kaybına neden olur (5, 6). Bu durumlarda açık flep debridmanı, cep eliminasyonu cerrahisi veya rejeneratif periodontal prosedürler gibi çeşitli cerrahi yaklaşımlara başvurulabilir.

2.1.5 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Kullanılan Terapötikler Yöntemler

Periodontal tedavi sonuçlarını iyileştirmek için cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak çeşitli yardımcı uygulamalar önerilmiştir. Lokal ilaç uygulaması, lazer tedavisi, fotodinamik terapi, probiyotikler, klorheksidin, sistemik antibiyotikler ve konak modülasyon ajanları bu amaçla kullanılan terapötik yöntemlerden bazılarıdır (35, 106).

Lokal olarak uygulanan yardımcı ilaçlar arasında jel, çip veya fiber dağıtım sistemi kullanılarak doğrudan periodontal cebe yerleştirilen minosiklin ve doksisisiklin gibi antibiyotikler veya klorheksidin gibi antimikrobiyaller bulunur. Yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, COPT'ye ek olarak minosiklin mikrokürelerinin uygulanması tek başına COPT ile kıyaslandığında klinik ataşman seviyesinde 0.24 mm daha fazla kazanç olduğu bildirilmiştir (107). İlave olarak, derin ve rezidüel cebi olan dişlerde yardımcı lokal antimikrobiyal maddelerin kullanılmasını öneren başka sistematik derlemede de tetrasiklin liflerinin, sürekli salınan doksisisiklin ve minosiklinin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak subgingival uygulanmasının sondaanabilir cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancında anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (108).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkilerini güçlendirmek için diş taşların ablasyonu, ceplerin debridmanı ve bakterisidal etkileri nedeniyle Er:YAG lazer, Nd:YAG lazer veya diyet lazer kullanılmaktadır. Yayınlanmış bir meta-analizde COPT ile düşük seviyeli lazer uygulanması sonucu sondaanabilir cep derinliğindeki değişimler değerlendirildiğinde 1-2 aylık süreçte yalnızca COPT ile kıyaslandığında kısa vadeli bir üstünlük gösterdiği, ancak 3-6 aylık takipte sonuçların benzer olduğu rapor edilmiştir (109).

Periodontal tedavide kullanılan yardımcı yöntemlerden bir diğeri fotodinamik antimikrobiyal terapi (aPDT)' dir. Fotodinamik antimikrobiyal terapi olarak bilinen lazer fotonlarının ek bir uygulaması, ışık enerjisini emerek kimyasal reaksiyonları başlatır ve serbest oksijen radikalleri üretir (110). Bu serbest oksijen radikalleri, hücrel nekroz ve oksidatif stres nedeniyle periodontal ceplerdeki bakterilerin ölümüne yol açar. Çalışmalar, aPDT'nin bakterisidal etkiye sahip olmasıyla birlikte periodontal dokular üzerinde antienflamatuvar bir etkisi olduğunu

da bildirmiştir (111, 112). Yapılan bir meta-analizde COPT'ye ek olarak aPDT uygulanan hastalarda yalnızca COPT uygulanan hastalara kıyasla 3 aylık takipte cep derinliğinde anlamlı bir azalma görüldüğü bildirilmiştir (111).

Sağlığa faydalı canlı mikroorganizmalar olan probiyotikler, COPT'ye ek olarak kullanılabilir. Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında patojenik türlerin yapışmasını önler ve bakteriyel artışı engeller. Probiyotikler oral patojenlerle rekabet ederek ağız boşluğundaki mikrobiyal dengeyi korurlar. Probiyotik türleri çoğunlukla *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* cinsine aittir (113). Tükürüğün pH'nı düşürme, plak oluşumunda yer alan bakterilerin plak oluşturmalarını önleme ve dişlere bağlanmak için diğer organizmalarla rekabet etmek şeklinde etki gösterirler (114). Yapılan bir meta-analizde, COPT'ye ek olarak probiyotik uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancında artış olduğu sonucuna varılmıştır (115).

Cerrahi olmayan periodontal tedavide en yaygın kullanılan kimyasal ajan klorheksidindir. Klorheksidin, periodontal hastalığın tedavisinde etkili olan geniş spektrumlu bir antibakteriyel maddedir (116). Katyonik bir bis-biguanid olan klorheksidin, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Klorheksidin yavaşça salınır, bakteriyostatik ve bakterisidal etkiye sahip olup ceplerin tekrar patojen bakteriler tarafından kolonize olmasını önler (117). Yapılan çalışmalarda subgingival klorheksidin uygulanan periodontal ceplerin klorheksidin uygulanmayan ceplere göre daha sık hale geldiği ve bu bölgelerde klinik ataşman kazancının arttığı rapor edilmiştir (118-120).

Sistemik antibiyotikler COPT ile birlikte kullanılabilir. Sistemik antibiyotik uygulamalarında antibiyotiğin tipi, dozu, süresi ve başlanma zamanı açısından farklılık gösteren çeşitli rejimler önerilmiştir. Tipik olarak geniş spektrumlu bir antibiyotik, tek başına veya gram negatif bakterileri hedef alan antibiyotiklerle kombinasyon halinde, 1-3 hafta süreyle olağan yetişkin doz aralığında kullanılır (121). Kronik periodontitis tedavisinde farklı sistemik antibiyotik rejimlerini değerlendiren üç sistematik incelemede, amoksisilin ve metronidazol kombinasyonunun en güçlü kombinasyon olduğu ve sondlama derinliği ve klinik ataşman düzeyinde daha belirgin klinik iyileşmelerle sonuçlandığı bildirilmiştir (122, 123).

Konak modülasyon tedavisi, konak-bakteri etkileşiminin konak tarafını desteklemek anlamına gelir. Konak modülasyon tedavisinin hedefi, konak cevabını düzenleyerek enflamatuvar yanıtı modüle etmek, bozulan proenflamatuvar/antienflamatuvar dengeyi sağlamak ve konağa zarar verebilecek yıkıcı ürünlerin oluşumunu önlemek veya azaltmaktır. Konak modülasyonunda sistemik ve lokal uygulamalar mevcuttur. Sistemik uygulamalar arasında araşidonik asit metabolitlerini inhibe eden ajanlar, bifosfanatlar ve sub-antimikrobiyal doz doksisisiklin (SDD) uygulamaları bulunur (124, 125). SDD kullanıldığında konak cevabı hedeflenir. Azalmış doz nedeniyle SDD antimikrobiyal özelliklere sahip değildir ve ilacın etki mekanizması yalnızca matriks metalloproteinazların inhibisyonu yoluyla (126). SDD ile diş taşı temizleme ve kök yüzeyi düzleştirme kombinasyonunu içeren çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, SDD uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancında artış daha fazla bulunmuştur (127).

Sigara kullanımının periodontal hastalık ve periodontal tedaviler üzerine olumsuz etkileri sebebiyle, sigara kullanan bireylerin periodontal tedavisinde biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılmasına ek olarak yardımcı yöntemlerin ve antimikrobiyallerin geliştirilmesi periodontolojide önemli çalışma alanlarından biridir (128). Sigara içen hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave olarak etkinliği incelenen lokal uygulanan yöntem ve ajanlardan bazıları fotodinamik terapi, hyalüronik asit, lokal simvastatin, koenzim Q10 ve %1 aledronat jeldir (129-133) Bu çalışmalardan birinde Rao ve ark. kronik periodontitisli sigara içen bireylere COPT'ye ek olarak lokal simvastatin uygulamıştır (130). Simvastatin uygulanan hastalarda plasebo jel uygulanan hastalara kıyasla cep derinliği azalmasında, klinik ataşman kazancında ve kemik içi defekt dolumunda önemli bir artış olduğu bulunmuştur (130). Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik periodontitisli sigara içen bireylere COPT'ye ek olarak lokal %1 aledronat jel uygulanmıştır (132). Aledronat jel uygulanan hastalarda plasebo jel uygulanan hastalara kıyasla cep derinliği azalmasında, klinik ataşman kazancında ve kemik dolumunda önemli bir artış bulunmuştur (132). Sigara içen hastalarda COPT'ye ek olarak antimikrobiyal fotodinamik tedavi uygulanan 2 farklı klinik çalışmada ise, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmeye ek olarak

antimikrobiyal fotodinamik tedavi uygulanmasının tek başına diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmeye göre ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (129, 131). Vajawat ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 12 sigara içen ve 12 sigara içmeyen periodontitis hastasına split-mouth olarak hyaluronik asit jel ve plasebo jel uygulamıştır (133). Sigara içen grupta 1. ve 3. ayda test bölgelerinde kontrol bölgelerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla klinik ataşman kazancı görülmüştür. Her iki grupta da test bölgelerinde 1.ayda *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* kolonilerinde anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür (133). Raut ve arkadaşları 40 sigara içen hastadan 20 hastaya yalnızca COPT diğer 20 hastaya ise COPT'ye ek olarak lokal Koenzim Q10 uygulamıştır (134). SCD ve KAK ortalamalarına ve Modifiye Sulkus Kanama İndeksi'ne bakıldığında 1. ve 3. ayda test grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler bulunmuştur (134).

2.2 Trombositten Zengin Kan Ürünleri ve Periodontal Tedavide Kullanım Alanları

Yaraları kapatmak ve iyileşmeyi arttırmak için kandan elde edilen ürünlerin kullanımı ilk kez 40 yıl önce tanımlanan ve konsantre fibrinojenden üretilen fibrin yapıştırıcıların kullanımıyla başlamıştır (135). Günümüzde Tisseel (Baxter, ABD) gibi insan plazmasından hazırlanan fibrin yapıştırıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Otolog fibrin yapıştırıcılar kontaminasyon riskini önlemek için iyi bir seçenek olarak kabul edilseler de, üretim protokollerinin karmaşıklığı ve maliyeti kullanımlarını oldukça sınırlandırmaktadır (136).

İyileşmeyi arttırmak ve fibrin yapıştırıcıların yerini almak için Whitman ve ark. tarafından tanımlanan trombosit konsantrelerinin kullanımı, son on yılda önemli ölçüde araştırılmıştır (137). Otolog trombosit konsantreleri; trombositler, lökositler, interlökin (IL)-1 β , IL-4, ve IL-6 gibi sitokinler, matriks yeniden yapılanması ve anjiyogenezi sağlayan ve hücre proliferasyonunu uyarabilen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-AB, dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β)-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi önemli büyüme faktörlerini yüksek miktarlarda içerir.

2.2.1 Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Trombosit açısından zengin plazma (PRP), bazal değerin üzerinde trombosit konsantrasyonuna sahip otolog periferik kanın işlenmiş sıvı fraksiyonudur. 1997 yılında Whitmen ve arkadaşları tarafından tanımlanan PRP, otolog kanın trombin ve kalsiyum klorür ile birlikte santrifüj edilerek bir “trombosit jeli” oluşturulmasıyla hazırlanır. PRP hazırlanırken ksenojenik trombin ve antikoagülan eklenir (137).

PRP tedavileri 30 yılı aşkın süredir çeşitli endikasyonlar için kullanılmakta ve bu da otolog PRP'nin rejeneratif tıptaki potansiyeline büyük ilgi gösterilmesine neden olmaktadır (138). Bununla birlikte PRP hazırlanırken ksenojenik trombin ve antikoagülan eklenir. PRP kullanımının bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Trombinin varlığı kemik onarımı sırasında hücre göçünü engelleyebilir (139). Trombinin kaynağı ekzojen (sığır) olduğundan, sığır süngerimsi ensefalopati gibi bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları gelişme riski olabilir (140). Ayrıca, kullanılan sığır trombini, faktör V ve XI'e karşı antikor üretimine yol açarak pıhtılaşma bozukluğu riskini artırabilir. Bu durumda, hastanın bağışıklık sistemi, dışarıdan gelen trombinle reaksiyona girebilir (141). Bu kısıtlamalar nedeniyle yeni otolog trombosit konsantreleri arayışına girilmiş ve santrifüj süreleri ve hızı değiştirilerek farklı trombosit konsantreleri bulunmuştur (137-143).

PRP'nin çeşitli periodontal tedavi sonuçları üzerine etkisi yapılan çalışmalarda incelenmiştir. PRP ve ksenojenik greft kombinasyonu, tek başına yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile karşılaştırıldığında kemik içi defektlerin tedavisinde etkili bulunmuştur (144, 145). Aynı zamanda PRP sinüs yükseltme prosedürlerinde (146), alveolar soket koruma tekniklerinde (147), kök kapama prosedürlerinde (21), periodontal kemik içi ve furkasyon defektlerinde (148) ve alveolar kret defektlerinde (21) rejeneratif süreci destekleyen yardımcı bir prosedür olarak tanımlanmıştır.

2.2.2 Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

Trombositten zengin fibrin elde edilirken kan herhangi bir antikoagülan eklenmeden kan alınır ve hemen santrifüj edilir. Daha sonra doğal bir pıhtılaşma süreci meydana gelir ve kanda herhangi bir eksojen materyale (antikoagülan, trombin veya kalsiyum klorür gibi) gerek kalmadan lökosit ve trombosit bakımından zengin fibrin (L-PRF) elde edilir (135).

Choukroun PRF'si olarak bilinen L-PRF, Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen basit ve ucuz bir tekniktir (149). Doğal konsantre herhangi bir antikoagülan veya jelleştirici madde olmadan üretildiğinden ikinci nesil trombosit konsantresi olarak geçmektedir (150). L-PRF eldesi için venöz kan kuru cam tüplerde toplanır ve 2700 rpm (dakikadaki devir sayısı)'de 12 dakika santrifüj edilir. Antikoagülanların yokluğunda trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hemen tetiklenir (151). Bu nedenle santrifüjlemeden sonra üç katman oluşur: kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu taban katmanı, asellüler plazmanın (trombositten fakir plazma, PPP) bulunduğu üst katman ve PRF pıhtısının bulunduğu orta katman. PRF pıhtısı, toplanan kandaki trombositlerin ve lökositlerin çoğunun yoğunlaştığı karmaşık üç boyutlu bir yapıya sahip güçlü bir fibrin matriksi oluşturur (150, 152). İki gazlı bez arasında bastırıldığında, güçlü bir zar haline gelir. Bu otolog biyomateryal ağız içinde (153), çene-yüz cerrahisinde (154, 155) kulak burun boğaz bölgesindeki tedavilerde (156) ve plastik cerrahide (157) kullanılmaktadır.

PRF'nin rejenerasyon kapasitesi, anjiyogenez potansiyeline bağlıdır. PRF çeşitli sitokinleri ve VEGF, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF), TGF- β 1 ve PDGF gibi büyüme faktörlerini taşıyabilen 3 boyutlu fibrin matrisidir. Bu büyüme faktörleri yenilenme sürecinde önemli rol oynar. Ayrıca PRF, anjiyogenez sırasında endotel hücreleri ile fibrin, fibronektin ve vitronektin arasındaki etkileşimi sağlayan $\alpha v \beta 3$ integrini eksprese eder. PRF, anjiyogenezdeki etkilerinin yanı sıra dolaşımdaki kök hücrelerin toplanmasında da rol oynar. Chouckroun ve ark. PRF'nin immünolojik faydaları olduğu da bildirilmiştir. Enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması da mevcuttur. PRF'nin bu özellikleri PRF kullanılan tekniklerde ameliyat sonrası enfeksiyonların daha az görülmesine yardımcı olabilir (152, 154).

Periodontolojide L-PRF kemik içi defektlerde (158, 159), furkasyon defektlerinde (160, 161), sinüs yükseltme prosedürlerinde(162-164), sinüs membran perforasyonlarının kapatılmasında (165), kök yüzeyi kapama tedavisinde (166, 167), soket koruma prosedürlerinde (168, 169), serbest diş eti greftinin donor bölgesinin kapatılmasında (170, 171), üçüncü molar dişlerin cerrahisinde (172), taze çekim soketlerine implant yerleşimi ile birlikte(173) ve kemik greftleriyle kombine (22) olarak birçok uygulamada kullanılmaktadır.

2.2.3 İleri Trombositten Zengin Fibrin(A-PRF)

Son zamanlarda trombosit fibrin konsantrelerinin hazırlanmasına yönelik protokoller "düşük hızlı santrifüjleme konsepti" teorisine göre değiştirilmiştir. Bu protokollerden en yenisi A-PRF yöntemidir. 208 g bağıl santrifüj kuvveti ile 8 dakika santrifüjleme ile elde edilen A-PRF preparatında, daha yüksek santrifüj kuvveti (708 g) ile daha uzun sürede (12 dakika) elde edilen L-PRF'ye göre daha yaygın olan fibrin ağında daha fazla sayıda trombosit ve lökosit bulunur. Oluşturulan A-PRF fibrin matriksi, L-PRF ile karşılaştırıldığında, sıkışan trombositler ve bağışıklık hücreleri için daha fazla alan sağlayan ve dolayısıyla büyüme faktörlerinin daha yüksek ve daha uzun süreli salınımına izin veren daha gözenekli ve homojen bir yapı gösterir (174, 175). A-PRF üretiminde g kuvvetindeki azalma sonucu hücresel yenilenmeye yardımcı olan sitokinlerin ve osteoblastik farklılaşmaya yardımcı olan monositlerin düzeyleri artar. PRF'deki lökositler nekrotik kalıntıların ortadan kaldırılmasına ve böylece defekt bölgesindeki enfeksiyonu önlenmesine yardımcı olur (142).

A-PRF periodontal tedavide diş eti çekilmelerinde (176, 177), kemik içi defektlerde (178, 179), kemik greftleri ile kombine şekilde veya greft üzerine membran olarak rejeneratif prosedürlerde (180) ve implant cerrahisinde (181) kullanılmaktadır.

2.2.4 Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

Konsantre büyüme faktörü 2006 yılında Sacco ve ark. tarafından geliştirilmiştir (25). CGF, PRF'ye benzer bir şekilde üretilmekle birlikte kullanılan santrifüj hızı farklıdır. Bozkurt ve arkadaşlarının tarif ettiği gibi, antikoagülan eklenmeyen cam kaplı plastik tüplere alınan venöz kan CGF cihazı kullanılarak santrifüj edilir. Santrifüjleme 30 saniye hızlanma, 2 dakika 2700 rpm, 4 dakika 2400 rpm, 4 dakika 2700 rpm, 3 dakika 3000 rpm ve 36 saniye yavaşlama şeklinde gerçekleştirilir (182).

İşlem sonunda dört katman elde edilir: Bu katmanlar aşağıdan yukarıya doğru trombosit zengin pıhtı katmanı, büyüme faktörü ve kök hücre katmanı (CGF), buffy coat (fibrin blok) katmanı ve PPP katmanı (182).

CGF, PRF ile karşılaştırıldığında, daha yoğun ve daha zengin bir büyüme faktörü fibrin matriksi içerir. Ayrıca CGF, büyüme faktörlerinin birbirine sıkı sıkıya bağlı olduğu 3 boyutlu bir fibrin ağına sahiptir. Fibrin yapısı, doğal olarak oluşan kan pıhtısındaki fibrin yapısına benzer ve fibrin ağ yapısı oluşturabilen geniş gözeneklere ve iyi esnekliğe sahiptir (143). Bu yapı yara iyileşmesine yardımcı olan büyüme faktörlerinin yavaş salınmasını sağlar (143, 183). Otolog büyüme faktörlerinin CGF tarafından belirli bir süre içinde kademeli olarak salınması, sert ve yumuşak doku onarımında çok önemli bir rol oynayabilir (184-186).

Periodontolojide CGF diş eti çekilmelerinde (176, 182), yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda (187), implant cerrahisinde (188, 189), temporomandibular bozukluklarda (190), çekim soketlerinde (191), gömülü üçüncü molar cerrahisinde (192), furkasyon defektlerinde (193, 194) ve kemik içi defektlerde (178, 195-197) kullanılmaktadır.

2.2.5 Titanyum Trombosit Zengin Fibrin (T-PRF)

O' Connell ve ark.'nın silika kaplı cam tüplere alınan kanın silika ile etkileşime girdiğini öne sürmeleri üzerine Tunalı ve ark. 2013 yılında daha biyoyumlu bir malzeme olan titanyumu kullanarak silikanın potansiyel olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya çalışmıştır (198, 199). T-PRF, antekübital venden

toplanan kanın antikoagülan içermeyen grade IV steril titanyum tüplere alınarak 2800 rpm’de 12 dakika santrifüj edilmesi ile elde edilir. Santrifüj sonrası tüpte en üstte asellüler plazma, ortada fibrin, altta ise kırmızı kan hücreleri olmak üzere üç katman oluşur (200).

T-PRF örnekleri, L-PRF örnekleriyle karşılaştırıldığında sürekli bütünlüğe ve oldukça organize bir ağ yapısına sahiptir. Titanyum tüplerin trombositleri aktive etmede cam tüplerden daha etkili olması sebebiyle T-PRF daha kalın fibrin dokusu ve daha uzun emilim süresine sahiptir (200).

T-PRF diş eti çekilmeleri (201, 202), kemik içi defektler (203), damak yara iyileşmesi (204), sinüs yükseltme (205), endo-perio lezyonlar (206) ve periodontal iyileşme (207) gibi çeşitli tedavi seçeneklerinde kullanılmıştır.

2.2.6 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (İ-PRF)

Trombositten zengin fibrin konsantreleri genellikle yoğun jel veya katı formdadır. Ancak bu formülasyonlar enjeksiyon için uygun değildir. Bu amaçla yakın geçmişte enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (İ-PRF) geliştirilmiştir (25). İ-PRF antikoagülan içermeyen 10 ml(mililitre)’lik plastik tüplere alınan kanın 700 rpm’de 3 dakika santrifüjü ile elde edilir. Santrifüj sonrası tüpte bulunan üst sıvı tabakası enjektöre çekilerek İ-PRF olarak kullanılır (18).

Güncel çalışmalar, İ-PRF'nin hazırlandıktan/uygulandıktan 10-15 dakika sonra trombositler, lökositler, Tip I kolajen ve osteokalsin içeren dinamik bir jel haline gelerek büyüme faktörlerini içeren üç boyutlu bir fibrin ağı sağladığını ve 10 güne kadar ek büyüme faktörleri salınımı sağladığını göstermiştir (26). Diğer trombosit konsantrelerine kıyasla daha yavaş ve daha kısa süreli santrifüj ile elde edildiğinden İ-PRF'de daha fazla sayıda büyüme faktörü konsantrasyonuna sahip rejeneratif hücreler daha yaygındır (18). Bu durum lökosit sayısında artışa ve uyarılmış büyüme faktörlerinin salınımına yol açar. Artmış lökosit ve trombosit sayısı İ-PRF nin antimikrobiyal aktivitesinin artmasına katkı sağlar (208, 209). İ-PRF diğer trombosit konsantrelerine kıyasla fibroblast göçünü ve PDGF, TGF- β ve kolajen1 ekspresyonunu daha fazla indükler. Bu özellikleri İ-PRF'nin gelecekte

doku yenilenmesini uyarabilen biyoaktif bir ajan olarak kullanımına dair umut vericidir. (18)

Yapılan çalışmalarda İ-PRF'nin bağışıklık hücrelerinin yanıtını etkilediği, ko-stimülatör moleküllerin ve enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu değiştirerek dendritik hücre olgunlaşmasını ve M1 (proenflamatuar tip) makrofaj polarizasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (210). İ-PRF'nin antimikrobiyal ve antibiyofilm özellikleri de çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir (208, 209, 211, 212). Yapılan bir in-vitro çalışmada, İ-PRF, PRF ve PRP'nin *P. gingivalis* ve *A.actinomycescomitans* büyümesi üzerine etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve İ-PRF nin *P. gingivalis* ve *A.actinomycescomitans*'ın büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. PRF ve PRP ye kıyasla İ-PRF'nin *P.gingivalis* üzerinde daha yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (209).

Mevcut özelliklerin yanı sıra elde edilmesinin ve uygulamasının kolay olması İ-PRF'yi diş hekimliği uygulamalarında tercih edilen bir materyal haline getirmiştir (213, 214). İ-PRF rejeneratif diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte enjekte edilebilir bir biyomalzeme olarak çeşitli biyomoleküller için taşıyıcı görevinde veya çeşitli klinik uygulamalar için diğer biyomalzemelerle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır (215).

İ-PRF ince diş eti fenotiplerlerinde (13, 216, 217), diş eti çekilmelerinde (218-220), kök yüzey modifikasyonunda (221), kemik içi defektlerde (222-224) ve furkasyon defektlerinin tedavisinde (225), ortodontik diş hareketlerinde (226, 227) periodontal rejenerasyon (228, 229) işlemlerinde ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak (27-29, 230) kullanılmaktadır.

Aydinyurt ve ark. (230) deneysel periodontitis modeli oluşturdukları çalışmalarında sıçanları 3 gruba ayırmış ve ilk gruba yalnızca COPT, ikinci gruba COPT'ye ek olarak İ-PRF, üçüncü gruba ise yalnızca İ-PRF uygulamıştır. Subgingival İ-PRF üçüncü gruba ise yalnızca İ-PRF uygulanmıştır. İ-PRF uygulamaları 1,3 ve 7. günlerde insulin iğnesi kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sonunda gruplar arasında kemik rezorpsiyonu, enflamasyon, kemik hacmi, kemik düzeyleri (mesial/distal) ve IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , VEGF değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, kemik mineral yoğunluğunda farklılık görüldüğü ve en yüksek değerlerin üçüncü grupta en düşük değerlerin ise birinci grupta bulunduğu

bildirilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, deneysel periodontitiste İ-PRF uygulamasının kemik kaybını azaltmada, enflamatuvar süreci ve sitokinleri COPT kadar etkili olduğu, bunula birlikte İ-PRF uygulamasının COPT'ye ilave herhangi bir katkısının gözlenmediği belirtilmiştir (230). Vuckovic ve ark.'nın yapmış olduğu klinik çalışmada 5 mm'den derin periodontal cebi olan 24 periodontitis hastasına COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulanmıştır. Split-mouth tasarımlı çalışmada başlangıçta ve 3. ayda periodontal klinik parametreler ölçülmüş ve değerlendirilmiştir. Sondlamada kanama (SK) yüzdeleri değerlendirildiğinde 3 ay sonra test grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla azalma görüldüğü ve SCD ve KAK ortalamalarının test grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunduğu rapor edilmiştir (29). Albonni ve ark. COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulamasını 5 mm'den derin cebe sahip 15 periodontitis hastası üzerinde yapmıştır. Çalışma split-mouth olup 3 aylık takip yapılmıştır. Çalışma sonunda değerlendirilen periodontal klinik ölçümlerde test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (28). Torumtay Cin ve ark.'nın yaptığı çalışmada 5 mm'den derin periodontal cebe sahip 17 periodontitis hastasına COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulanmıştır. Split-mouth tasarlanmış ve 6 ay takipli bu çalışmada SK yüzdeleri, plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ortalamalarında gruplar arası kıyaslamada anlamlı bir fark bulunmazken 1.,3. ve 6. aylarda cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı ortalamalarının test grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Biyokimyasal belirteçler incelendiğinde ise VEGF seviyelerinin test grubunda tedavi sonrası 14. günde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu, TNF- α seviyelerinin test grubunda 7. ve 14. günlerde kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunduğu, IL-10 düzeylerinin ise test grubunda tedaviden 14 gün sonra kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçların, derin periodontal ceplerde COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF enjeksiyonunun klinik periodontal sonuçları iyileştirebileceğine ve İ-PRF'nin DOS'da VEGF ve IL-10 seviyelerini arttırıp TNF- α seviyelerini azaltarak enflamasyon sürecinde azalmaya ve onarım fazına girişe işaret ettiği bildirilmiştir. (27).

Periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde subgingival İ-PRF uygulamasının tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, sigara içen periodontitis hastalarında COPT' ye ilave olarak subgingival İ-PRF uygulamasının periodontal parametreler üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada, İ-PRF'nin antimikrobiyal, antienflamatuar ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin, konak immün yanıtının ve subgingival mikrobiyomun olumsuz etkilendiği sigara içen periodontitisli bireylerde periodontal iyileşmeye katkı sağlayacağı hipotezinden yola çıkılarak, sigara içen evre II/III periodontitisli bireylerde COPT'ye ilave subgingival İ-PRF uygulamasının periodontal klinik parametreler üzerinde etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Yönetimi

Bu tek merkezli, randomize, kontrollü, split-mouth çalışmaya Eylül 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontitis tanısı ile yönlendirilmiş ve periodontal tedavi ihtiyacı olan toplam 35 sigara içen hasta dahil edildi. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Tarih 20.06.2023, Karar 2023/201)

Çalışma için gereken minimum örneklem boyutunun belirlenmesi için benzer çalışmalar incelenerek, ana hipotez doğrultusunda uygulanacak istatistiksel yöntemlere göre en yüksek örneklem boyutu hesabı dikkate alındı. “G. Power-3.1.9.2“ program kullanılarak %95 güven düzeyinde örneklem büyüklüğü hesaplandı (231). Analiz sonucunda $\alpha=0,05$, standardize etki büyüklüğü daha önce yapılan çalışmadan (29) klinik ataşman kaybı (KAK); $1,07\pm0,44$ ve $1,48\pm0,55$) $0,8232$ olarak elde edildi ve $0,80$ teorik güç ile grup başı minimum örneklem hacmi 25 olarak hesaplandı. Gözlemlerde oluşabilecek kayıplar düşünüldüğünde elde edilmesi gereken minimum örneklem hacminin %30'undan fazla gözlem ($7,58$ gözlem) elde edilmesi kararı alınmış ve grup başı minimum örneklem hacmi 35 olarak belirlenmiştir.

Hastaların klinik ve radyografik muayenesi yapılarak üçüncü azı dişleri hariç tüm dişler değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler tedaviye başlamadan önce mevcut periodontal durumları, uygulanacak tedavi ve işlemler hakkında bilgilendirildi. Çalışmanın amacı ve içeriği hastalara anlatıldı ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formları alındı. (EK-1)

Çalışmaya,

- 20 ile 65 yaş arası,
- sistemik bir hastalığı olmayan,
- en az 20 doğal dişi bulunan,
- kontralateral her iki yarım çenede, periodontitisten etkilenmiş, KAK $\geq$ 2 mm, SCD $\geq$ 5 mm olan ve furkasyon tutulumu olmayan en az iki premolar ve/veya molar dişi olan,
- en az 5 yıldır günde 10 adetten daha fazla sigara içen,
- evre II-III periodontitis (26) hastaları dahil edildi.

Son 6 ayda antibiyotik ilaç kullanmış olan, son 3 ayda antienflamatuar ilaç kullanmış olan, son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olan, trombosit fonksiyon ve pıhtılaşma bozuklukları olan, doğal pıhtılaşma sürecine etki eden ilaç kullanan, periodontal durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan bireyler ile emziren ve hamile kadınlar çalışma dışında tutuldu.

3.2 Klinik Periodontal Parametreler

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerine uygun bireylerde öncelikle Turesky Modifikasyonu Quigley-Hein Plak İndeksi (TQHPİ), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama (SK), sondlanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) ölçümleri yapıldı. Ölçümler çalışma öncesinde kalibre olmuş uygulanan tedavi türüne göre kör, tek bir araştırmacı (BMY) tarafından Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı ve hasta formuna kaydedildi. Periodontal klinik ölçümler kontrol seanslarında (T1: 1. ay, T2: 3. ay) tekrarlandı.

Araştırmacı kalibrasyonu için çalışmaya dahil edilmemiş 5 periodontitisli hastada 24 saat ara ile SCD, KAK ve Gİ ölçümleri yapıldı. SCD ve KAK için sınıf içi korelasyon katsayıları “intraclass correlation coefficient” (sırasıyla 0.888-0.950, 0.980-0.991) ve Gİ için Cohen’s kappa değeri ($\kappa=0.806$) kabul edilebilir düzeydeydi.

3.2.1 Turesky Modifikasyonu Quigley-Hein Plak İndeksi (TQHPI)

TQPHİ değerlendirilirken plağın varlığını saptamak için plak boyayıcı ajan (Hager Werken Mira-2-Ton) ile plak boyama yöntemi kullanıldı. Tüm dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerinde dental plağın diş yüzeyinde kapladığı alan değerlendirilerek plak indeksi ölçüldü ve bulunan değerlerin matematiksel orantısı alınarak bireyin ortalaması alınarak plak indeksi değeri bulundu (232). Plak indeksi şu şekilde skorlandı:

- 0: Plak yok.
- 1: Diş eti kenarlarında birbirinden bağımsız plak adacıkları var.
- 2: Diş eti kenarında ince bant şeklinde plak var.
- 3: Diş yüzeyinin 1/3'ünü aşmayan plak var.
- 4: Diş yüzeyinin 2/3'ünü aşmayan plak var.
- 5: Diş yüzeyinin 2/3'ünü aşan plak var.

3.2.2 Gingival İndeks (Gİ)

Bütün dişlerin 4 bölgesindeki (bukkal, lingual/palatal, mezial, distal) enflamasyon değerleri ölçüldü ve her bir dişe ait Gİ ortalaması belirlendi. Tüm değerlerin toplamı toplam diş sayısına bölünerek bireylere ait Gİ ortalaması hesaplandı (233). Değerlendirme aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı:

- 0: Sağlıklı diş eti.
- 1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondlamada kanama yok.
- 2: Orta derecede enflamasyon, diş eti parlak, kırmızı ve ödemli, sondlamada kanama vardır.
- 3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem var, ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

3.2.3 Sondlamada Kanama (SK)

Her dişin 6 bölgesinde (bukkal ve palatal yüzeylerin mezial, orta ve distal noktalarında) diş eti oluğu hafifçe sondlandıktan sonra ilgili alanda 10 saniye içerisinde kanama oluyorsa “+”, kanama olmuyorsa “-” olarak kaydedildi. Kanama görülen alanların toplamının değeriendirilen toplam bölge sayısına bölünmesi ile elde edilen sayı 100 ile çarpılarak kanama görülen alanların yüzdesi hesaplandı (234).

3.2.4 Sondlanabilir Cep Derinliği (SCD)

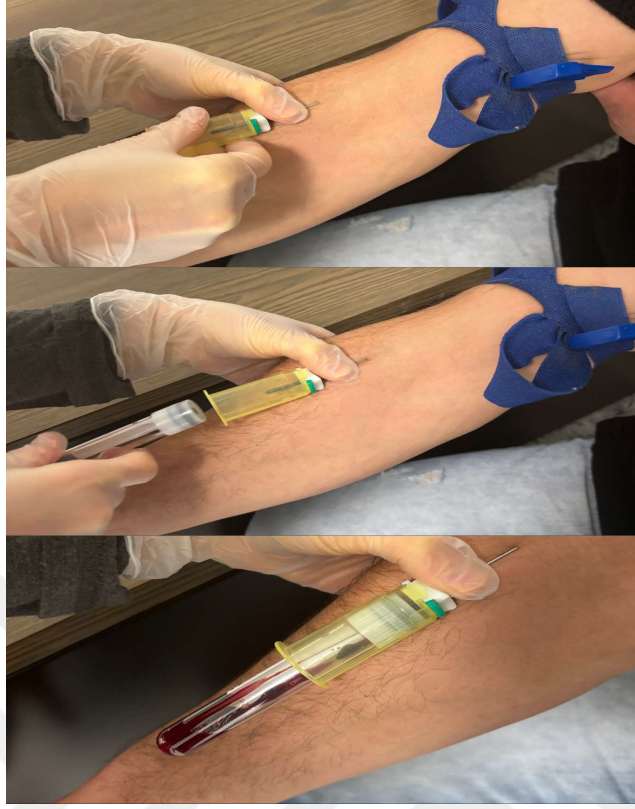
SCD ölçümleri, her dişin 6 bölgesinden (bukkal ve palatal yüzeylerin mezial, orta ve distal noktalarında), hafif sondlama ile hissedilen cep tabanı ve serbest diş eti kenarı arası mesafe ölçülerek hesaplandı. Ölçüm esnasında sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Daha sonra tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her bir dişe ve hastaya ait değerieler belirlendi.

3.2.5 Klinik Ataşman Kaybı (KAK)

KAK ölçümleri, her dişin 6 bölgesinden (bukkal ve palatal yüzeylerin mezial, orta ve distal noktalarından) gerçekteştirildi. Tüm dişlerin mine-sement sınırı ile sondlanabilir sulkus/cep tabanı arasındaki mesafe periodontal sond kullanılarak ölçüldü. Ölçülen değerielerin ortalamaları alınarak her bir hastaya ait KAK düzeyleri belirlendi.

3.3 İ-PRF’nin Hazırlanması

İ-PRF eldesi için asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak hastaların entekübital veninden bölümümüzde çalışan hemşireler tarafından kan alındı. Venöz kan 9 ml hacimli düz plastik boş kan alma tüplerine (Vacusera 16x100 mm) toplandı. (Fotoğraf 3.1)

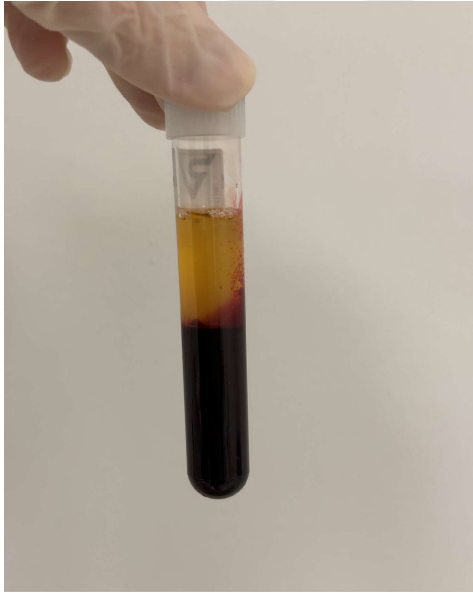


Fotoğraf 3.1 Hastalardan kan alınması

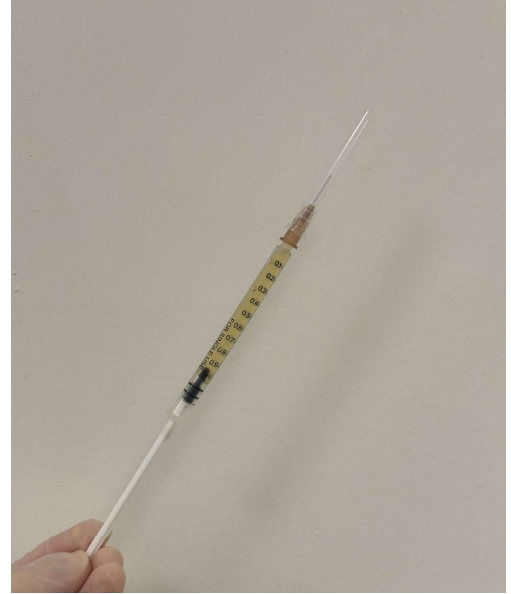
Toplanan kan örneği santrifüj cihazında (INSTRASPIN,USA) 700 rpm de 3 dakika santrifüj edildi. (Fotoğraf 3.2) Tüpler cihaz içerisine karşılıklı yerleştirilerek denge sağlandı. Santrifüj sonrası tüpün üst kısmında kalan sıvı tabaka subgingival uygulama için insulin enjektörüne (Insu/Light 1 ml) alındı. (Fotoğraf 3.3 ve 3.4)



Fotoğraf 3.2 INSTRASPIN,USA Santrifüj cihazı



Fotoğraf 3.4 Tüp içerisinde İ-PRF



Fotoğraf 3.3 İnsulin enjektöründe İ-PRF

3.4 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi ve Subgingival İ-PRF/Serum Fizyolojik Uygulaması

Hastaların periodontal tedavisi tek bir araştırmacı (TÇ) tarafından gerçekleştirildi. İşlem yapılacak bölgelere lokal anestezi yapıldıktan sonra ultrasonik cihaz (Woodpecker, UDS-P LED) ve Gracey küretler (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) kullanılarak tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi uygulandı. Kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan bölgelerde artıkların uzaklaştırılması amacıyla serum fizyolojik ile subgingival irrigasyon yapıldı. Sonrasında dişlere polisaj işlemi uygulandı. Tüm ağzın cerrahi olmayan periodontal tedavisi 24 saat içinde tek veya iki seansta tamamlandı.

Kök yüzeyi düzleştirmesi sonrası, kontralateral iki yarım çenede periodontal yıkımın en şiddetli olduğu ikişer adet premolar ve/veya molar diş bölgesi belirlendi. Yarım çenelerden birindeki diş bölgelerine subgingival İ-PRF uygulanırken diğer yarım çenedeki bölgelere serum fizyolojik uygulaması yapıldı. İ-PRF uygulanacak bölgelerin seçimi için her hastada kapalı zarf yöntemi ile rastgele olarak bölge ataması yapıldı. Uygulama öncesi ilgili dişler rulo pamuk ile izole edildi ve pamuk pelet ile kurutuldu. Subgingival İ-PRF uygulaması için santrifüj sonrası insülin enjektörüne alınan İ-PRF, 29 gauge iğne ucu hafifçe periodontal cep içerisine yerleştirildi ve İ-PRF diş eti kenarına ulaşana kadar (sulkustan dışarıya doğru taşana kadar) periodontal cep içerisine enjekte edildi (Fotoğraf 3.5). Subgingival serum fizyolojik uygulaması için, insülin iğnesi serum fizyolojik ile dolduruldu ve 29 gauge iğne ucu hafifçe periodontal cep içerisine yerleştirildi. Serum fizyolojinin diş eti kenarından taşıdığı görülene kadar periodontal cep içerisine enjekte edildi (Fotoğraf 3.6).



Fotoğraf 3.5 46 nolu dişin mezial bölgesine
Î-PRF uygulanması



Fotoğraf 3.6 36 nolu dişin mezial bölgesine
serum fizyolojik uygulanması

Subgingival Î-PRF/serum fizyolojik uygulaması sonrası, Î-PRF'nin jel haline gelene kadar ağız sıvılarıyla sulkustan uzaklaşmasını engellemek amacıyla uygulama yapılan bölgelerin izolasyonu korunarak 10 dakika beklenildi. İşlem sonrası hastalara en az 30 dakika su dahil hiçbir şey içmemeleri ve yememeleri konusunda talimatlar verildi. Hastalar uygun oral hijyen uygulamaları (diş fırçalama ve arayüz temizliği) hakkında bilgilendirildi ve günlük ağız bakımlarını yapmaları yönünde motive edildi. Hastalara 7 gün sonraya 2. seans Î-PRF/serum fizyolojik uygulaması için randevu verildi. Bu seansta daha önce uygulama yapılan bölgelere tekrar subgingival Î-PRF/serum fizyolojik uygulaması yapıldı, oral hijyen kontrol edilip hastalar tekrar bilgilendirildi. Hastalar 1. ve 3. aylarda tekrar çağrılarak periodontal klinik ölçümler tekrarlandı ve oral hijyen motivasyonu verildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilen tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum) verildi. İstatistiksel analizin ilk adımı olarak normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma sahip bağımsız iki grubun arasındaki farkların incelenmesinde Bağımsız Örneklem T testi; varsayım karşılanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma

sahip bağımlı üç grubun arasındaki farkın incelenmesinde Friedman testi yapıldı. Farkı yaratan grup ya da grupların ortaya çıkartılması için Post Düzeltilmiş Bonferroni testleri kullanıldı. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 20 ile 65 yaş arası, dahil edilme kriterlerine uyan 35 hasta ile başlandı. İkinci seans İ-PRF uygulamasına gelmeyen 3 hasta, 1. ay kontrolüne gelmeyen 5 hasta ve 3. ay kontrol seansına gelmeyen 1 hasta olmak üzere toplamda 10 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışma toplam 25 gönüllü periodontitisli bireyin katılımıyla tamamlandı. Split-mouth tasarımlı bu çalışmada, test grubundaki toplam 50 bölgeye subgingival İ-PRF uygulaması, kontrol grubundaki toplam 50 bölgeye plasebo olarak subgingival serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Katılımcıların 3 aylık takip sürecinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ve subgingival İ-PRF uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyon ve istenmeyen durum gözlenmedi. Elde edilen klinik parametreler gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmada yer alan bireylere ait yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve toplam diş sayısı verileri Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1 Katılımcılara ait demografik veriler, sigara kullanımı ve toplam diş sayısı verileri

Yaş	Ort. $\pm$ S.S.	44,16 $\pm$ 7,73
	Medyan	45,00
	Min.-Maks.	24,00-58,00
Sigara kullanımı	Ort. $\pm$ S.S.	18,28 $\pm$ 3,32
	Medyan	20,00
	Min.-Maks.	10,00-25,00
Toplam diş sayısı	Ort. $\pm$ S.S.	24,96 $\pm$ 2,64
	Medyan	25,00
	Min.-Maks.	20,00-29,00
Cinsiyet		
Kadın	n (%)	8 (32,00)
Erkek		17 (68,00)

Ort $\pm$ S.S.: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Katılımcıların %32’si kadın ve %68’i erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 44,16 $\pm$ 7,73 olarak hesaplanmıştır. Kişiler ortalama 18,28 $\pm$ 3,32 adet sigara tüketmektedir. Kişilerin toplam diş sayısı ortalaması 24,96 $\pm$ 2,64’tür.

4.1 Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler

Hastalardan alınan başlangıç ve COPT sonrası 1. ve 3. aydaki tüm ağız klinik periodontal ölçümlerin zamana bağlı karşılaştırılmaları Tablo 4.2’de toplu olarak verildi.

Tablo 4.2 Zamana göre tüm ağız klinik periodontal ölçümlerin dağılımı ve karşılaştırılması

		T0	T1	T2	P
PI	Ort. ±S.S.	2,26±0,59	0,42±0,38	0,31±0,19	<0,001*
	Medyan	2,26 ^a	0,32 ^b	0,27 ^b	
	Min.-Maks.	0,98-3,30	0,09-1,99	0,02-0,8	
GI	Ort. ±S.S.	1,46±0,47	0,23±0,19	0,15±0,09	<0,001*
	Medyan	1,46 ^a	0,21 ^b	0,16 ^b	
	Min.-Maks.	0,46-2,54	0,00-0,88	0,00-0,32	
SK (%)	Ort. ±S.S.	52,07±25,65	8,08±5,32	6,42±4,00	<0,001*
	Medyan	45,33 ^a	8,00 ^b	6,67 ^b	
	Min.-Maks.	22,22-100,00	0,00-19,44	0,00-14,88	
SCD	Ort. ±S.S.	3,13±0,59	2,14±0,27	2,12±0,30	<0,001†
	Medyan	3,17 ^a	2,11 ^b	2,08 ^b	
	Min.-Maks.	1,95-4,48	1,59-2,69	1,45-2,73	
KAK	Ort. ±S.S.	3,21±0,64	2,33±0,48	2,31±0,50	<0,001*
	Medyan	3,21 ^a	2,20 ^b	2,23 ^b	
	Min.-Maks.	1,95-4,75	1,59-3,92	1,48-3,94	

*: Friedman testi, †: Tekrarlı Ölçümler ANOVA testi, p<0,05

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, PI: Turesky Modifikasyonu Quigley Hein Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, SCD: Sondlanabilir Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataşman Kaybı, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Tüm klinik ölçümler için yapılan testlere göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,001). Her bir klinik ölçümde T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir.

4.2 Test ve Kontrol Gruplarına Ait Klinik Periodontal Parametreler

İşlem yapılan diş bölgelerine ait başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki TQHPİ değerleri Tablo 4.3’te verildi.

Tablo 4.3 Çalışma grupları ve zamana göre plak indeksi ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması

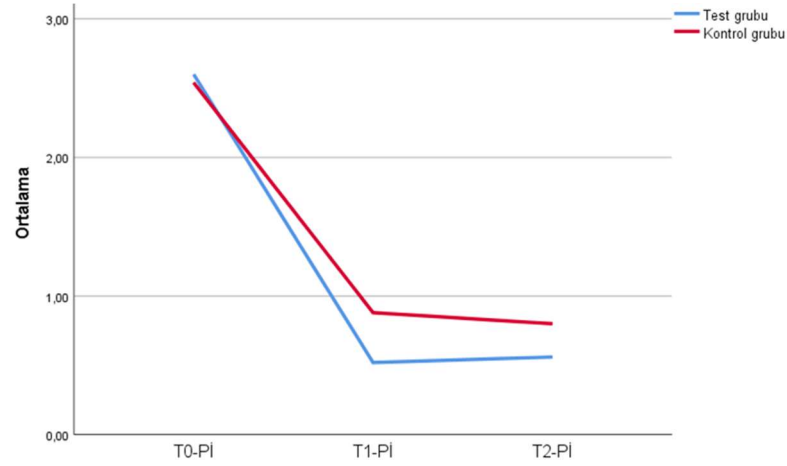
		Test grubu	Kontrol grubu	p
T0	Ort. $\pm$ S.S.	2,60 $\pm$ 0,83	2,54 $\pm$ 0,73	0,788 [‡]
	Medyan	2,50 ^a	2,50 ^a	
	Min.-Maks.	1,00-5,00	1,00-4,00	
T1	Ort. $\pm$ S.S.	0,52 $\pm$ 0,95	0,88 $\pm$ 0,98	0,090 [#]
	Medyan	0,00 ^b	0,50 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-4,00	0,00-3,50	
T2	Ort. $\pm$ S.S.	0,56 $\pm$ 0,73	0,80 $\pm$ 0,80	0,254 [#]
	Medyan	0,00 ^b	0,50 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-2,00	0,00-2,00	
P		<0,001[*]	<0,001[*]	

‡: Bağımsız Örneklem T testi, #: Mann Whitney U testi, *: Friedman testi, p<0,05

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, Ort $\pm$ S.S.: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Her bir ölçüm zamanı için yapılan analizler sonucunda çalışma gruplarına göre plak indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir (p>0,05). Deney ve kontrol gruplarında zamana göre plak indeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,05). Deney grubu için yapılan Bonferroni testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir (p<0,001 ve p<0,001). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. Kontrol grubu için yapılan Bonferroni testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir (p<0,001 ve p<0,001). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir.



Şekil 4.1 Çalışma grupları ve zamana göre plak indeksi ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

İşlem yapılan diş bölgelerine ait başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki Gİ değerleri Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4 Çalışma grupları ve zamana göre gingival indeks ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması

		Test grubu	Kontrol grubu	p
T0	Ort. ±S.S.	1,90±0,25	1,88±0,30	0,951 [#]
	Medyan	2,00 ^a	2,00 ^a	
	Min.-Maks.	1,00-2,00	1,00-2,00	
T1	Ort. ±S.S.	0,28±0,60	0,6±0,72	0,061 [#]
	Medyan	0,00 ^b	0,00 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-2,00	0,00-2,00	
T2	Ort. ±S.S.	0,08±0,28	0,4±0,58	0,017[#]
	Medyan	0,00 ^b	0,00 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-1,00	0,00-2,00	
P		<0,001[*]	<0,001[*]	

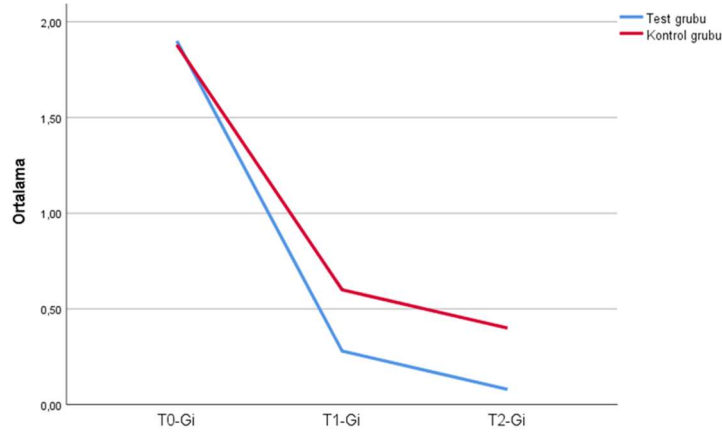
#: Mann Whitney U testi, *: Friedman testi, p<0,05

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

T2 zamanı için yapılan analiz sonucunda çalışma gruplarına göre gingival indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubun ölçümleri deney grubunun ölçümlerinden yüksektir. T0 ve T1 zamanlarında çalışma gruplarına göre gingival indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir (p>0,05). Deney ve kontrol gruplarında zamana göre gingival indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir (p<0,05). Deney grubu için yapılan Bonferroni

testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. Kontrol grubu için yapılan testlere göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir ($p<0,001$ ve $p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir.



Şekil 4.2 Çalışma grupları ve zamana göre gingival indeks ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

İşlem yapılan diş bölgelerine ait başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki sondlamada kanama yüzdeleri Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4.5 Çalışma grupları ve zamana göre sondlamada kanama (%) ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırılması

		Test grubu	Kontrol grubu	p
T0	Ort. ±S.S.	90,00±25,00	90,00±25,00	1,000 [#]
	Medyan	100,00 ^a	100,00 ^a	
	Min.-Maks.	0,00-100,00	0,00-100,00	
T1	Ort. ±S.S.	10,00±25,00	28,00±32,53	0,020[#]
	Medyan	0,00 ^b	0,00 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-100,00	0,00-2,00	
T2	Ort. ±S.S.	4,00±13,84	20,00±28,87	0,017[#]
	Medyan	0,00 ^b	0,00 ^b	
	Min.-Maks.	0,00-50,00	0,00-100,00	
P		<0,001[*]	<0,001[*]	

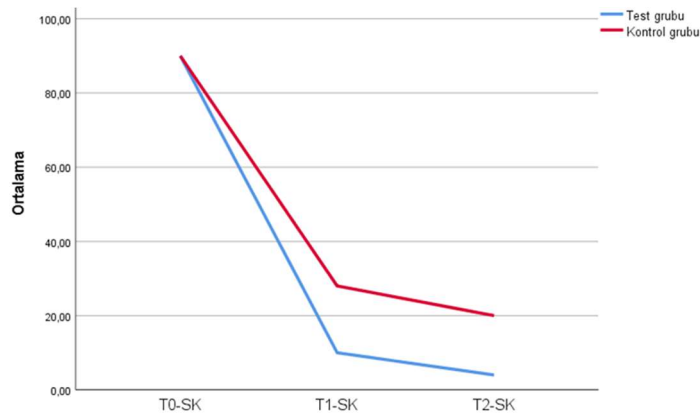
#: Mann Whitney U testi, *: Friedman testi, $p<0,05$

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

T1 ve T2 zamanı için yapılan analiz sonucunda çalışma gruplarına göre sondlamada kanama ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar

belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubun ölçümleri deney grubunun ölçümlerinden yüksektir. T0 zamanında çalışma gruplarına göre sondalamada kanama ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Deney ve kontrol gruplarında zamana göre sondalamada kanama ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubu için yapılan testlere göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. Kontrol grubu için yapılan testlere göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir ($p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir.



Şekil 4.3 Çalışma grupları ve zamana göre sondalamada kanama ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

İşlem yapılan diş bölgelerine ait başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki sondalama cep derinlikleri Tablo 4.6'da verildi.

Tablo 4.6 Sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin çalışma grupları ve zamana göre dağılımı ve karşılaştırılması ile başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ay değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması

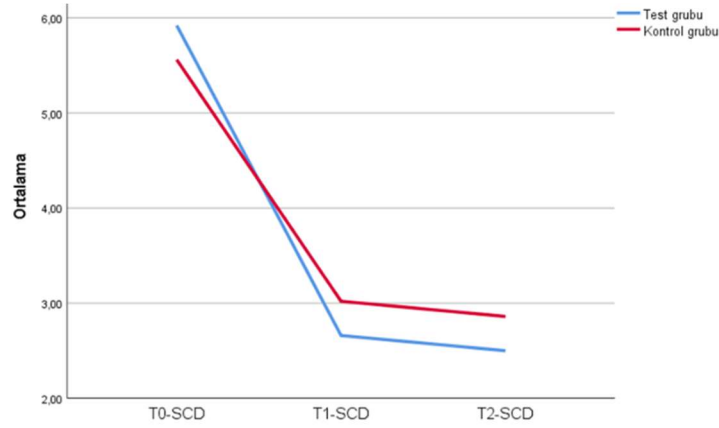
		Test grubu	Kontrol grubu	p
T0	Ort. ±S.S.	5,92±1,12	5,56±1,10	0,067 [#]
	Medyan	5,50 ^a	5,00 ^a	
	Min.-Maks.	5,00-9,50	5,00-10,00	
T1	Ort. ±S.S.	2,66±0,83	3,02±1,04	0,118 [#]
	Medyan	2,50 ^b	3,00 ^b	
	Min.-Maks.	2,00-4,50	1,00-5,50	
T2	Ort. ±S.S.	2,50±0,69	2,86±0,77	0,038[#]
	Medyan	2,50 ^b	2,50 ^b	
	Min.-Maks.	1,50-4,50	1,50-5,00	
P		<0,001[*]	<0,001[*]	
Δ T0-T1	Ort. ±S.S.	3,26±0,91	2,54±0,79	0,001[#]
	Medyan	3,00	2,50	
Δ T0-T2	Ort. ±S.S.	3,42±0,80	2,70±0,89	<0,001[#]
	Medyan	3,00	2,50	

#: Mann Whitney U testi, *: Friedman testi, p<0,05

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, Δ T0-T1 : Başlangıç-1. Ay Arası Değişim, Δ T0-T2: Başlangıç-3. Ay Arası Değişim, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

T2 zamanı için yapılan analiz sonucunda çalışma gruplarına göre sondlanabilir cep derinliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (p<0,05). Kontrol grubun ölçümleri deney grubunun ölçümlerinden yüksektir. T0 ve T1 zamanlarında çalışma gruplarına göre sondlama cep derinliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir (p>0,05). Deney ve kontrol gruplarında zamana göre sondlanabilir cep derinliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir (p<0,05). Deney grubu için yapılan Benforrini testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,001). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. Kontrol grubu için yapılan Benforrini testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir (p<0,001). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. T0-T1 ve T0-T2 SCD ölçümlerindeki değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,05). T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarında SCD test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla azalmıştır.



Şekil 4.4 Çalışma grupları ve zamana göre sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

İşlem yapılan diş bölgelerine ait başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aydaki klinik ataşman kaybı Tablo 4.7’de verildi.

Tablo 4.7 Klinik ataşman kaybı ölçümlerinin çalışma grupları ve zamana göre dağılımı ve karşılaştırılması ile başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ay değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması

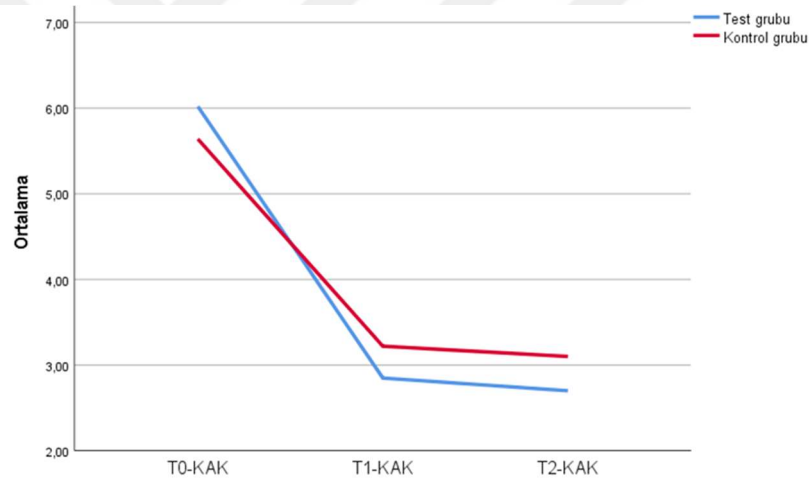
		Test grubu	Kontrol grubu	p
T0	Ort. ±S.S.	6,02±1,12	5,64±1,11	0,064 [#]
	Medyan	5,50 ^a	5,00 ^a	
	Min.-Maks.	5,00-9,50	5,00-10,00	
T1	Ort. ±S.S.	2,87±0,90	3,22±1,24	0,197 [#]
	Medyan	2,50 ^b	3,00 ^b	
	Min.-Maks.	2,00-5,00	1,00-7,00	
T2	Ort. ±S.S.	2,70±0,72	3,10±1,00	0,125 [#]
	Medyan	2,50 ^b	3,00 ^b	
	Min.-Maks.	1,50-4,50	1,50-6,00	
P		<0,001[*]	<0,001[*]	
Δ T0-T1	Ort. ±S.S.	3,17±0,90	2,42±0,69	0,001[#]
	Medyan	3,00	2,50	
Δ T0-T2	Ort. ±S.S.	3,32±0,78	2,54±0,80	0,001[#]
	Medyan	3,00	2,50	

#: Mann Whitney U testi, *: Friedman testi, p<0,05

Küçük harflendirme zamana göre farklılığı göstermektedir

(T0: Başlangıç, T1: 1. ay, T2: 3. ay, Δ T0-T1 : Başlangıç-1. Ay Arası Değişim, Δ T0-T2: Başlangıç-3. Ay Arası Değişim, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Her bir ölçüm zamanı için yapılan analizler sonucunda çalışma gruplarına göre klinik ataşman kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir ($p>0,05$). Deney ve kontrol gruplarında zamana göre klinik ataşman kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubu için yapılan Benforrini testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. Kontrol grubu için yapılan Benforrini testlerine göre T0 ile T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0,001$). T0 ölçümleri T1 ve T2 ölçümlerinden yüksektir. T0-T1 ve T0-T2 KAK ölçümlerindeki değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarında KAK test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla azalmıştır.



Şekil 4.5 Çalışma grupları ve zamana göre klinik ataşman kaybı ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

5. TARTIŞMA

Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma, sigara içen periodontitisli bireylerde COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulamasının klinik periodontal parametreler üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Split-mouth tasarlanan bu çalışmada COPT sonrası İ-PRF uygulanan bölgelerde kontrol bölgelerine kıyasla Gİ ile SK yüzdelerinin daha düşük olması ve SCD azalması ile klinik ataşman kazancının daha fazla olması, sigara içen periodontitisli bireylerde COPT'de İ-PRF kullanımının ilave faydalar sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Periodontal hastalıkların tedavisini değerlendiren çalışmalarda genellikle paralel ve split-mouth tasarımlar kullanılır. Split-mouth tasarımının temel amacı, denekler arasındaki farklılıklarla ilgili tüm bileşenleri tedavi karşılaştırmalarından çıkarmaktır. Yaş, cinsiyet, sistemik durum, sigara sayısı ve konak yanıtı gibi durumların standardizasyonunu sağlayarak daha etkili bir değerlendirme sunmaktadır. Periodontal hastalık hastanın ağzında her bölgeyi eşit şiddette etkileyebilir. Simetrik ve eşit sayıda etkilenen bölge mevcut olduğunda split-mouth tasarım yapılabilir (235). Ayrıca paralel tasarıma kıyasla daha az hasta sayısına ihtiyaç duyulmaktadır (236). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada örneklem boyutunun daha küçük olması sebebiyle ve standardizasyonun sağlanması amacıyla split-mouth tasarımı tercih edildi.

Klinik çalışmalarda hasta seçimi çalışma sonuçlarını üzerinde oldukça etkilidir. Sistemik hastalık varlığı periodontal tedaviye yanıtı bozduğundan bu çalışmaya sistemik olarak sağlıklı bireyleri dahil edildi (237). Subgingival floraya ve enflamatuar yanıt üzerine etkileri olması sebebiyle, son 6 ayda antibiyotik kullanmış ve son 3 ayda antienflamatuar ilaç kullanmış olan bireyler çalışma dışında tutuldu (238, 239).

Sigara kullanım süresi ve adedi periodontal hastalık şiddeti ve tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir (240). Literatürde sigara içen bireyler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda bireylerin 5 yıldır günde en az 10 adet sigara içme kriterinin olduğu görülmektedir (130, 131, 134). Güncel periodontal hastalık sınıflamasında da sigaranın etkisi değerlendirilirken günde 10 adet ile sınırlandırılmıştır (241). Bu bilgilere dayanarak bu çalışmada son 5 yıldır günde en az 10 adet sigara içen hastalar dahil edildi.

Kontrol seansları ve aralıkları klinik çalışmaların sonuçlarını etkileyen önemli parametrelerdendir. COPT sonrası iyileşmede 1. hafta sonunda doku büzülmesiyle birlikte 1-2 mm'lik diş eti çekilmesi sonucu cep azalması görülür. Sonraki 3 haftalık süreçte ise ataşman kazancı sonucu cep azalması görülür. Sonuç olarak dokuların yeniden düzenlenmesi ve iyileşmesi için 4-6 haftalık sürenin gerekli olduğu belirtilmektedir (242). Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi sonucu periodontitis ile ilişkili subgingival mikrofloranın bileşenleri baskılansa da periodontal patojenler 3. ayda rekolonize olarak tekrar başlangıç seviyelerine dönebilmektedir (98). Literatürde periodontal iyileşmenin 3. ayda tamamlandığı ve 3. ayda yeniden değerlendirmenin periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yeterli olacağı bildirilmiştir (103). Bu nedenle mevcut çalışmada, COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF/serum fizyolojik uygulaması sonrası 1. ve 3. aylarda periodontal klinik ölçümler tekrarlandı.

Çalışmalarda potansiyel yanlılık kaynakları uygun şekilde kontrol edilmediği takdirde deneylerin sonuçları kasıtlı veya kasıtsız olarak bozulabilmektedir. Çalışmanın gücünü ve güvenilirliğini arttırmak için yanlılığı ortadan kaldırmak gerekmektedir. Bu sebeple randomizasyon ve körleme gibi teknikler kullanılmaktadır (243). Bu amaçla bu çalışmada test ve kontrol grupları hastalara COPT yapıldıktan sonra ve kapalı zarf yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Böylece hekimin tedavi esnasında yanlı davranmasının önüne geçilmiştir.

Hawthorne Etkisi, bir bireyin davranışındaki gözlemlenme farkındalığından kaynaklanan bir değişikliği tanımlamak için kullanılır (244). Mevcut çalışmada hastanın İ-PRF uygulanan tarafı bilmesi davranışlarında (diş fırçalama ve arayüz temizliği gibi) farklılığa sebep olabileceğinden, test grubundaki dişlere insulin enjektörü ile İ-PRF uygulanırken, kontrol grubundaki dişlere de plasebo olarak yine insulin enektörü kullanılarak serum fizyolojik uygulanmıştır.

Periodontal hastalık, ataşman kaybı ve alveol kemiğinin tahribatıyla sonuçlanan periodontal doku hastalığıdır. Periodontal hastalıkta ana etiyolojik etken mikrobiyal dental plakıdır. Hastada mevcut etiyolojik faktör ortadan kaldırılmazsa yıkım devam ederek diş kaybıyla sonuçlanabilir (245).

Periodontal hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde bakteriyel plak birikimi önemli rol oynar. Bu nedenle plak kontrolü periodontal hastalığın tedavisinin en önemli kısmını oluşturmaktadır (246). Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren COPT periodontitis tedavisinde ilk aşama olup altın standart olarak kabul edilmektedir (247). COPT el aletleri ve sonik/ultrasonik aletler ile yapılır (247). Periodontal hastalığa yatkın bireylerde ve ulaşılması güç derin periodontal ceplerde COPT başarılı bir şekilde yapılmış olsa da yeterli olmayabilir. Bu alanlarda subgingival mikrobiyata tamamen uzaklaştırılamayabilir ve buna bağlı olarak enflamasyonun devamı ile doku yıkımı devam edebilir (98). Bu gibi durumlarda subgingival mikrobiyata üzerinde daha etkili olabilmek ve daha kolay elimine edebilmek için COPT'ye ek olarak terapötik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler cerrahi periodontal tedaviye olan ihtiyacı azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir (248, 249). Tüm ağız terapi (99), lazer tedavisi (250), fotodinamik terapi (110), probiyotikler (115), konak modülasyonu (124), sistemik antibiyotikler(122), lokal salınımlı antimikrobiyal ajanlar (99), airflow uygulamaları (251) ve trombosit konsantreleri (28, 29) bunlardan bazılarıdır. Literatürde çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte, henüz bu yöntemlerden hiçbirinin diğerlerine göre üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Bu sebeple COPT'ye ek olarak uygulanacak tedavi yöntemleri günümüzde periodontoloji alanındaki en ilgi çekici araştırma konularından biri olmaya devam etmektedir.

COPT'ye ek olarak trombosit konsantrelerinin kullanımının araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır (27-32). Trombosit konsantreleri PDGF, TGF-B, VEGF, EGF (epidermal büyüme faktörü) ve IGF-1 gibi çeşitli büyüme faktörleri içerirler. Bu faktörler, aktive edilmeleri üzerine yerel bölgede salınır, trombosit konsantrelerine antienflamatuar özellikler kazandırır ve böylece lokal iyileşmeyi desteklerler (25, 26, 150). Yapılan çalışmalarda, COPT'ye ilave olarak L-PRF membran haline getirilerek cep içerisine yerleştirilerek uygulanmış ve periodontal klinik parametreler üzerine etkisi incelenmiştir (252-254). Bununla birlikte, L-PRF katı, jel formda olduğundan periodontal cep içerisine uygulanması zordur. Bu nedenle bu çalışmada klinik uygulaması daha kolay olan enjekte edilebilir sıvı forma sahip İ-PRF uygulaması tercih edildi. Uygulama kolaylığının yanı sıra, diğer trombosit konsantrelerine kıyasla daha yavaş ve daha kısa süreli santrifüj ile elde edildiğinden İ-PRF'de daha fazla sayıda büyüme faktörü konsantrasyonuna sahip

rejeneratif hücrelerin daha fazla olması da diğer bir tercih edilme sebebidir (18, 255).

Literatürde İ-PRF'nin COPT'ye etkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (27-29, 230). Aydınuyurt ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada deneysel periodontitis oluşturulmuş 24 sıçan 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki sıçanlara yalnızca mekanik periodontal tedavi (MPT), 2. gruptaki sıçanlara MPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF ve 3. gruptaki sıçanlara yalnızca İ-PRF uygulanmıştır. İlgili gruplarda İ-PRF uygulaması 1., 3. ve 7. günlerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda tek başına İ-PRF uygulamasının kemik kaybını azaltmada ve enflamasyonu düzenlemede MPT kadar etkili olduğu bulunmakla birlikte, MPT'ye ek İ-PRF uygulamasının ilave bir katkısı belirlenememiştir (230). Torumtay Cin ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada COPT'ye ek olarak İ-PRF uygulanmasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini değerlendirmiştir. Bu split-mouth çalışmaya periodontitis evre 3 ve derece B tanısı almış olan 17 hasta dahil edilmiştir ve hastaların 6 aylık takibi yapılmıştır. Çalışma sonucunda COPT'ye ek olarak İ-PRF uygulanan grupta 1, 3 ve 6 aylık takiplerde SCD, KAK ve diş eti çekilmesi (DEÇ) değerleri yalnızca COPT yapılan gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bununla birlikte İ-PRF uygulamasının DOS VEGF ve IL-10 seviyelerini arttırdığı ve TNF-a seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar İ-PRF'nin antienflamatuvar etkinliğini destekler niteliktedir (27). Vuckociv ve ark. 5 mm'den büyük periodontal cebe sahip 24 kronik periodontitis hastasına COPT'ye ek olarak İ-PRF uygulamıştır. Çalışma split-mouth yapılmış ve hastalar 3 aylık süre ile takip edilmiştir. Üçüncü ayda İ-PRF uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla KAK ve SCD anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (29). Albonni ve arkadaşlarının yapmış olduğu split-mouth çalışmada periodontitis evre 2 ve derece B/C olan 15 hastaya COPT'ye ek olarak İ-PRF uygulanmış ve 3 aylık takip yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde her iki grupta da 3 aylık takipte SCD, KAK, SK gibi klinik parametrelerde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arası karşılaştırmada periodontal klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (28).

Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak subgingival İ-PRF uygulanan çalışmaların büyük çoğunluğunda İ-PRF uygulaması tek seans

yapılmıştır (27-29, 31, 32). Khallaf ve ark. yaptıkları çalışmada 6 mm'den derin periodontal cebi olan 20 bölgeye COPT'ye ek proksikam jel, başka 20 bölgeye ise COPT'ye ek İ-PRF uygulamıştır. İ-PRF uygulaması 3 ay boyunca 2 haftada bir tekrarlanmıştır (30). Aydınur ve ark.'nın sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturdukları çalışmada ise MPT sonrası İ-PRF uygulamasının 1., 3. ve 7. günlerde yapıldığı bildirilmiştir. Güncel çalışmalar, İ-PRF'nin büyüme faktörlerini içeren üç boyutlu bir fibrin ağı sağladığını ve 10 güne kadar ek büyüme faktörleri salınımı sağladığını göstermiştir (26). Bu nedenle bu çalışmada, birinci seanstan 7 gün sonra subgingival İ-PRF uygulaması tekrar edildi.

COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulanmış olan literatürdeki tüm çalışmalar sigara içmeyen hastalar ile yürütülmüştür (27-32). Sigara içmek bakteri plağından sonra, periodontal hastalık için değiştirilebilir risk faktörlerinin en güçlüsüdür. Sigara, nötrofil fonksiyonu, antikor üretimi, lökosit oluşumu, sitokin ve kemokin ekspresyonu, fibroblast aktiviteleri, vasküler faktörler ve enflamatuar mediatör üretimi dahil olmak üzere doğal ve adaptif immün yanıtları bozar. Sigara içen bireylerde, potansiyel periodontal patojenler daha yüksek oranda bulunur (8, 256). Yapılan çalışmalarda sigara içen hastaların periodontal cep derinliğinde, patojenik bakteri sayısında, klinik ataşman ve kemik kaybında artışa daha yatkın olduğu bildirilmiştir (256, 257) Yapılan klinik çalışmaların sonucunda, sigara içen hastalarda subgingival patojenleri mekanik periodontal tedavi ile elimine etmenin ve onları kontrol altında tutmanın sigara içmeyen hastalara kıyasla daha zor olduğu kanıtlanmıştır (9, 10) Sigaranın periodontal iyileşmeyi bozması nedeniyle, sigara içen bireylerde cerrahi periodontal tedavi ihtiyacını en aza indirmek, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işleminin etkinliğini arttırmak amacıyla COPT'ye ilave subgingival antimikrobiyal ajan uygulamasını içeren çeşitli yöntemler bildirilmiştir (129, 130, 132, 258). Mevcut çalışmada sigara içen periodontitisli bireylerde COPT ile birlikte subgingival İ-PRF kullanımının tedavi sonuçları üzerindeki etkisinin periodontal klinik parametreler üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda sigara içen bireylerden alınan kandan elde edilen İ-PRF COPT'ye ilave olarak kullanıldı. Genel sağlığı olumsuz etkilediği bilinen sigara kullanımının, pek çok tedavi prosedüründe kullanılan trombosit konsantreleri üzerine etkileri de merak konusu olmuş ve çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Rios

ve ark. sigara içmenin L-PRF'den biyomolekül salınımı üzerine etkilerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda sigara içenlerden ve içmeyenlerden elde edilen L-PRF pıhtılarından membranlardan ve eksudalardan yara iyileşmesiyle ilgili benzer biyomolekül salınımı bulunmuştur (259). Sirirangarajan ve ark. ise 34 sigara içen 26 sigara içmeyen bireyi dahil ettikleri çalışmalarında sigaranın trombosit zengin fibrin üzerine etkilerini incelemiştir. Araştırma sonunda kırmızı ve beyaz kan hücreleri sayısı arasında her iki grupta da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elektron mikroskobu sonuçlarına göre uzun süreli sigara içiminin membran lif mimarisinin kalınlığı ve düzenini etkilediği, trombosit aktivasyonu üzerinde bir etkisi olabileceği ancak bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (260). Das ve ark. 1. grup 60 sistemik olarak sağlıklı birey, 2. grup 60 ağır tütün içicisi, 3. grup 60 kontrolsüz tip 2 diabet hastası içeren toplam üç grupta A-PRF'nin kalitesini değerlendirmiştir. Tütün içen grupta A-PRF membranda daha yüksek oranda gevşek fibrin ağı bulunduğu ve bu ağ yapısının dağınık şekilde olduğu sonucuna varmışlardır. Mevcut etkilerine rağmen yine de tütün içenlerde gelişmiş periodontal iyileşme sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (261). Sigara kullanımının İ-PRF üzerine etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Periodontal dokulardaki yıkımın ve periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde çeşitli periodontal klinik ölçümler kullanılmaktadır (262). TQHPİ diş yüzeylerinde plak varlığı ve miktarı hakkında, Gİ ve SK yüzdeleri ise enflamasyon varlığı hakkında, SCD dişlerde periodontal hastalık varlığı ve derecesi hakkında, KAK da periodontitis sonucu dişlerdeki yıkım miktarı hakkında bilgi verir (55, 232). Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen bireylerin başlangıç periodontal durumlarının ve COPT sonrası tedavi başarısının objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla tüm ağız ve test/kontrol bölgelerine ait TQHPİ, Gİ, SK, SCD ve KAK ölçümleri başlangıç, 1. ve 3. ay zaman dilimlerinde kaydedildi. Bu çalışma sigara içen hastalarda COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulamasının periodontal klinik parametreler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışma olduğundan, çalışmanın sonuçları sigara içmeyen hastalara COPT'ye ilave İ-PRF uygulaması yapılmış çalışmaların sonuçları ile tartışıldı.

Çalışmamızda diş yüzeyindeki plak miktarını belirlemek amacıyla TQHPİ skorları incelenmiştir. TQHPİ verileri zamana göre değerlendirildiğinde test ve

kontrol olmak üzere her iki grupta da 1. ve 3. ayda başlangıca göre anlamlı bir şekilde azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar COPT ve oral hijyen motivasyonunun çalışma boyunca hastaların oral hijyenini sağlamakta başarılı olduğunu kanıtlamaktadır. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise başlangıç, 1. ve 3. ay için anlamlı bir fark bulunmamıştır. Albonni ve ark.'nın (28) sigara içmeyen periodontitisli bireylerde COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulamasının etkilerini inceledikleri çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde TQHPİ skorlarında her iki grupta da 3 aylık takipte zamana bağlı anlamlı azalma olurken gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya benzer başka bir çalışmada Vuckovic ve ark. (29) çalışmamızdan farklı olarak Silness Loe Pİ (245) değerlendirmiştir. Benzer şekilde zamana göre değerlendirildiğinde 3. ayda Pİ değerleri başlangıca kıyasla anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ancak gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Torumtay Cin ve ark. (27) Silness Loe Pİ ve çalışmamıza benzer şekilde Pİ ortalamasında gruplar arası kıyaslamada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Rakhevar ve ark. split-mouth tasarlanmış çalışmalarında 10 periodontitis hastasına COPT'ye ek İ-PRF uygulamıştır. Altıncı haftada Silness Loe Pİ ortalamaları değerlendirildiğinde çalışmamızdan farklı olarak test grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (263).

Çalışmamızda diş etindeki enflamasyon derecesini klinik olarak belirlemek amacıyla Gİ ve SK yüzdeleri değerlendirilmiştir. Grup içi değerlendirmelerde her iki grupta da başlangıç Gİ ortalamaları ve SK yüzdeleri 1.ay ve 3.ay ölçümlerinden yüksektir ve bu sonuç anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar sigara içen bireylerde COPT ve oral hijyen motivasyonunun diş eti enflamasyonunu azalttığını desteklemektedir. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında 3. ayda İ-PRF uygulanan grupta Gİ skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. 1. ayda Gİ ortalamalarına bakıldığında test grubundaki Gİ ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmekle birlikte sonuç anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arası SK yüzdeleri değerlendirildiğinde 1. ve 3. ayda test grubu SK yüzdeleri kontrol grubu SK yüzdelerinden anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır. Çalışmamıza benzer tasarıma sahip fakat sigara içmeyen bireylerin dahil edildiği Torumtay Cin ve ark.'nın (27) yapmış olduğu çalışmada da grup içi karşılaştırıldığında başlangıç Gİ ortalamaları 1.ay, 3.ay ve 6. aya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak gruplar arası değerlendirilmeye

bakıldığında ise anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, Vuckovic ve ark. (29) yapmış oldukları çalışmada her iki grupta da 3. ayda SK yüzdelерinin başlangıca göre ve test grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer yandan Torumtay Cin ve ark. (27) ve Albonni ve ark. (28) yapmış olduğu çalışmalarda başlangıç SK yüzdelерinin kontrol seanslarına göre her iki grup için de daha yüksek olduğu, kontrol seanslarında gruplar arası SK yüzdelерinin ise benzer olduğu bulunmuştur. Khallaf ve ark. 6 mm'den derin periodontal cebi olan 20 bölgeye COPT'ye ek proksikam jel, başka 20 bölgeye ise COPT'ye ek İ-PRF uygulamıştır. Bu uygulamalar COPT'den 2 hafta sonra uygulanıp 3 ay boyunca 2 haftada bir tekrarlanmıştır. Dördüncü ve 8. haftalarda İ-PRF grubunda SK yüzdesi anlamlı olarak daha fazla düşmüştür (30). Çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı olarak sigara içen bireyler ile yürütölmüş olması, örneklem büyüklüğünün daha fazla olması ve çalışmamızda İ-PRF uygulamasının 2 kere yapılmış olmasının farklı sonuçların elde edilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre sigara içen periodontitisli bireylerde COPT'ye ilave subgingival İ-PRF uygulamasının gingival enflamasyonu azaltmada faydalı olabileceği söylenebilir. İ-PRF uygulanan grupta daha düşük Gİ ve SK yüzdesi görölmesinde İ-PRF'nin antienflamatuar ve antimikrobiyal etkilerinin rolü olabilir. Zhang ve ark. İ-PRF'nin periodontitis ve makrofaj M1 polarizasyonu patofizyolojisinde yer alan dendritik hücre aktivasyonunu baskıladığını, enflamatuar uyarıyı tetikleyen Toll benzeri reseptör 4 (TLR4)'ü ve NF-κB sinyal yolunda anahtar faktör olan protein fosfataz 6'yı inhibe ettiğini bulmuşlardır (210) Sigara içmeyen periodontitisli bireylerde COPT'ye ilave İ-PRF uygulaması yapılan bir çalışmada İ-PRF'nin DOS VEGF ve IL-10 seviyelerini arttırdığı, TNF-a seviyelerini azalttığı ve sonuç olarak enflamasyonu hafiflettiği gösterilmiştir (27). Yapılan bir in-vitro çalışmada İ-PRF'nin antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*'ın büyümesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (209). Çalışmamızda İ-PRF uyguladığımız grupta klinik iyileşmenin daha olumlu olmasında İ-PRF'nin antimikrobiyal özelliklerinin de etkisi olabilir. İ-PRF'nin bahsedilen özelliklerinin sigara içen bireylerde enflamasyonun azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmekle birlikte, sigara içen bireylerde COPT ile birlikte İ-PRF uygulamasının DOS ve diş eti dokularında proenflamatuar-antienflamatuar

sitokin seviyeleri ve patojenik bakteriler üzerindeki etkilerinin incelendiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda periodontitisin seviyesini ve periodontal yıkımın şiddetini tespit etmek için SCD ve KAK ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonunda başlangıç SCD ve KAK ortalamalarının her iki grup için de 1. ve 3.aya kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar sigara içen periodontitisli bireylerin tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte oral hijyen motivasyonunu içeren COPT'nin etkili olduğunu desteklemektedir (71) Gruplar arası değerlendirme yapıldığında birinci ayda SCD ve KAK ortalamalarının test grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmekle birlikte anlamlı farklılık bulunmamıştır. Üçüncü ay SCD ortalamalarına bakıldığında ise test grubunda anlamlı olarak daha düşük SCD ortalaması görülmüştür. 3. ayda test grubunda KAK ortalamasının daha düşük olduğu görülmekle birlikte bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Başlangıç-1.ay ve başlangıç-3.ay zaman aralıklarında SCD ortalamaları test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır. Başlangıç-1.ay ve başlangıç-3.ay zaman aralıklarında test grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. Albonni ve ark. (28)'nin yapmış olduğu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde her iki grupta da SCD ve KAK ortalamasının 3. ayda başlangıca göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise 3. ay SCD VE KAK ortalamalarının benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Vuckovic ve ark. (29) ve Torumtay Cin ve ark. (27) yapmış olduğu çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak 3. ayda test grubunda kontrol grubuna kıyasla SCD ve KAK ortalamalarının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Torumtay Cin ve ark. çalışmamızdan farklı olarak klinik ölçümleri 6.ayda tekrar değerlendirmiş ve test grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük SCD ve KAK ortalamaları bildirmiştir. Amin ve ark. yaptıkları çalışmada 5 mm'den derin cebi olan dişleri 3 gruba ayırarak 1. gruba COPT'ye ek PRP 2. gruba COPT'ye ek İ-PRF ve 3. gruba ise yalnızca COPT uygulayarak periodontal klinik parametreleri değerlendirmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde SCD ortalamalarında en yüksek azalma İ-PRF grubunda ikinci PRP grubunda en az ise yalnızca COPT grubunda bulunmuştur (264). Elarif ve ark. yapmış oldukları çalışmada 5 mm'den derin cebi olan 39 hastayı 3 gruba ayırmıştır. Birinci grupta COPT'ye ek İ-PRF

2.grupta COPT'ye ek diyet lazer ve indosiyanin yeşili 3.gruba ise yalnızca COPT uygulanmıştır. Çalışma sonucunda İ-PRF grubunda daha fazla SCD azalması bulunmuş olup diğer gruplarla kıyaslandığında *P.gingivalis* yüzdesinde daha fazla anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuç İ-PRF'nin antimikrobiyal etkinliğini de desteklemektedir (32). Khallaf ve ark. yapmış olduğu çalışmada 4., 8. ve 12. haftalar değerlendirildiğinde SCD ve KAK ortalamalarında çalışmamıza benzer şekilde İ-PRF grubunda daha fazla azalma görülmüştür (30). Shunmuga ve ark. tip 2 diyabeti olan evre III derece C periodontitis hastalarından test grubuna COPT'ye ek İ-PRF kontrol grubuna yalnızca COPT uygulamıştır. Hastalara 6 aylık takip yapılmıştır. Her iki grupta da SCD ve KAK değerlendirildiğinde başlangıca göre azalma görülmüştür. Ancak gruplar arası değerlendirildiğinde SCD ve KAK ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (265). Mazloum ve ark. yapmış oldukları çalışmada 1. grupta COPT'ye ek olarak hyalüronik asit, ikinci grupta COPT 'ye ek olarak kırmızı İ-PRF ve üçüncü grupta yalnızca COPT uygulamıştır. Birinci ve ikinci grupta üçüncü gruba kıyasla SCD ve KAK ortalamalarında anlamlı daha fazla azalma görülmüştür ancak birinci ve ikinci grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (31). Rakhevar ve ark. 10 periodontitis hastasına COPT'ye ek split-mouth İ-PRF uygulamıştır. Altıncı haftada SCD ve KAK ortalamaları değerlendirildiğinde test grubunda anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür (263). Çalışmamızda İ-PRF uygulanan gruptaki SCD azalmasının ve klinik ataşman kazancının daha yüksek olduğunun bulunması, İ-PRF'nin antimikrobiyal (32, 209), antienflamatuvar (27, 210) ve periodontal doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini gösteren daha önceki çalışmaları periodontal doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini gösteren daha önceki çalışmaları (266) destekler niteliktedir. İ-PRF uygulamasının sigara içen periodontitisli bireylerde COPT'ye ilave olarak kullanılması gingival enflamasyonu azaltarak ve sigaranın iyileşme üzerine olumsuz etkilerini hafifleterek periodontal tedavi sonrası periodontal iyileşmeye katkı sağladığı söylenebilir.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Sigara kullanımı öyküsünün hastaların kendi ifadeleri üzerinden değerlendirilmesi ve tükürük/serum kotinin seviyelerinin incelenmemesi çalışmanın limitasyonlarından biridir. Çalışmamızda İ-PRF subgingival olarak uygulanmış olsa da split-mouth tasarımı dolayısıyla İ-PRF'nin ağız sıvılarıyla kontrol bölgelerini de etkilemiş olma ihtimali

Çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Sigaranın periodontal sağlık ve tedaviye yanıt üzerindeki etkileri doza bağlı olduğundan (83, 267) İ-PRF uygulamasını takiben periodontal iyileşmenin aynı zamanda tütüne maruz kalma düzeylerine de bağlı olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu alışmada İ-PRF'nin COPT sonuçları üzerindeki etkileri periodontal klinik parametreler üzerinden yalnızca klinik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın 3 aylık kısa takip süresine ve nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması da limitasyonlarından sayılabilir. Tedavi sonuçlarının radyolojik, histolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal yöntemler ile incelendiği daha uzun takip süreli ve daha geniş popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tek merkezli, randomize, split-mouth tasarımı bu klinik çalışmada sistemik olarak sağlıklı sigara içen evre II/III periodontitisli 25 hastada COPT'ye ek olarak test bölgelerine subgingival İ-PRF, kontrol bölgelerine ise serum fizyolojik uygulandı. Hastalardan başlangıç, 1. ay ve 3. ayda TQHPİ, Gİ SK yüzdesi, SCD ve KAK ölçümleri kayıt edildi. Elde edilen bulgulara göre;

1. Tüm ağız periodontal klinik parametreler zamana göre değerlendirildiğinde 1. ve 3. ayda başlangıca kıyasla TQHPİ, Gİ, SK yüzdesi, SCD ve KAK değerlerinde iyileşme görüldü.
2. Test ve kontrol bölgelerine ait periodontal klinik parametreler zamana göre değerlendirildiğinde 1. ve 3. ayda başlangıca kıyasla TQHPİ, Gİ, SK yüzdesi, SCD ve KAK ortalamaları daha düşüktü.
3. Başlangıç, 1. ay ve 3. ayda TQHPİ her iki grupta da benzerdi.
4. Test grubunda kontrol grubuna kıyasla 3. ayda Gİ, 1 ve 3. ayda SK yüzdeleri anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
5. SCD ortalamaları 3. ayda test grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu.
6. Başlangıç, 1. ay ve 3. ay KAK ortalamaları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
7. Başlangıç-1.ay ve başlangıç-3.ay arası değişimler değerlendirildiğinde, SCD ve KAK ortalamalarının test grubunda anlamlı düzeyde daha fazla azaldığı görüldü.
8. COPT'ye ek olarak subgingival İ-PRF uygulaması herhangi bir komplikasyona veya istenmeyen duruma sebep olmamıştır.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, periodontal yıkım riski açısından önemli bir hasta grubu olan sigara içen periodontitis hastalarında, otojen bir materyal olan ve klinik ortamda kolaylıkla elde edilebilen ve uygulanabilen İ-PRF'nin hastalarda herhangi bir rahatsızlığa veya istenmeyen bir duruma neden olmadan ve yüksek maliyetler gerektirmeden COPT'ye ek olarak kullanılabileceği, enflamasyonun azalmasına ve klinik iyileşmeye katkı sağlayabileceği söylenebilir. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma, sigara içen bireylerde COPT'de subgingival İ-PRF uygulanan ilk çalışmadır. Sigara içen bireylerin periodontal tedavilerinde subgingival İ-PRF

uygulamasının uzun dönem etkilerini klinik, histolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle inceleyen, daha geniş hasta popölasyonunda yapılmış, çok merkezli, randomize, kontrollü klinik ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
2. Rateitschak-Pluss EM, Schwarz JP, Guggenheim R, Duggelin M, Rateitschak KH. Non-surgical periodontal treatment: where are the limits? An SEM study. *J Clin Periodontol.* 1992;19(4):240-4.
3. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. *J Periodontol.* 1978;49(1):1-8.
4. Lindhe J, Lang NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. *Clinical periodontology and implant dentistry.* Chichester, West Sussex ; Ames, Iowa: Wiley Blackwell;; 2015.
5. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol.* 1994;65(7):685-91.
6. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD009376.
7. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000.* 2007;44:178-94.
8. Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol.* 1992;63(2):100-6.
9. Van der Velden U, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Van Winkelhoff AJ, et al. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol.* 2003;30(7):603-10.
10. Feres M, Bernal M, Matarazzo F, Faveri M, Duarte PM, Figueiredo LC. Subgingival bacterial recolonization after scaling and root planing in smokers with chronic periodontitis. *Aust Dent J.* 2015;60(2):225-32.
11. Bogren A, Teles RP, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *J Periodontol.* 2008;79(5):827-35.
12. Kasaj A, Chiriachide A, Willershausen B. The adjunctive use of a controlled-release chlorhexidine chip following treatment with a new ultrasonic device in supportive periodontal therapy: a prospective, controlled clinical study. *Int J Dent Hyg.* 2007;5(4):225-31.
13. Ozsagır ZB, Sağlam E, Sen Yılmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):489-99.
14. Cosyn J, Princen K, Miremadi R, Decat E, Vaneechoutte M, De Bruyn H. A double-blind randomized placebo-controlled study on the clinical and microbial effects of an essential oil mouth rinse used by patients in supportive periodontal care. *Int J Dent Hyg.* 2013;11(1):53-61.
15. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets.* 2017;28(8):774-8.
16. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(6):1913-27.
17. Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank.* 2013;14(3):453-63.

18. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619-27.
19. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(1):83-99.
20. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Monfort G, de Hingh IH. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1163-72.
21. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1207-30.
22. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. 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. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1231-56.
23. Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW, Horn M, et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1196-206.
24. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 2017;5(5):159-71.
25. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*. 2017;88(1):112-21.
26. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu 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. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1):72-80.
27. Torumtay Cin G, Lektumur Alpan A, Cevik O. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin on clinical and biochemical parameters in non-surgical periodontal treatment: a split-mouth randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1):46.
28. Albonni H, El Abdelah A, Al Hamwi M, Al Hamoui WB, Sawaf H. Clinical effectiveness of a topical subgingival application of injectable platelet-rich fibrin as adjunctive therapy to scaling and root planing: a double-blind, split-mouth, randomized, prospective, comparative controlled trial. *Quintessence Int*. 2021;52(8):676-85.
29. Mila Vučković, Nikolić N, Jelena Milašin, Vladan Đorđević, Iva Milinković, Jasminka Asotić, et al. The effect of injectable platelet rich fibrin use in the initial treatment of chronic periodontitis. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*. 2020.
30. Khallaf NT, Sabra RS, Ghoraba SM, Attia MAS. Piroxicam gel versus injectable platelet rich fibrin in the treatment of stage III periodontitis. *Tanta Dental Journal*. 2024;21(1):36-46.
31. MAZLOUM T, Amhaz GS, Abdullah GH, ABOELSAAD N. Efficiency of hyaluronic acid versus red injectable platelet-rich fibrin (I-PRF) in treatment of stage III periodontitis: Randomized controlled clinical trial. *International Arab Journal of Dentistry (IAJD)*. 2023;14(2):5-12.
32. Hussein R, Kheir El Din N. Comparison between antimicrobial photodynamic therapy and injectable platelet rich fibrin as an adjunct to non-surgical periodontal treatment (a randomized controlled clinical trial with microbiological assessment). *Egyptian dental journal*. 2022;68(4):3273-83.
33. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol* 2000. 2002;29:7-10.
34. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.

35. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
36. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009;54 Suppl 1:S11-26.
37. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
38. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S82.
39. Lang NP, Karring T, editors. *Proceedings of the 1st European workshop on periodontology* 1994.
40. Lang NP, Soslone WA, Greenstein GR, Cochran DL, Corbet EF, Meng H-x, et al. Consensus Report: Necrotizing Periodontal Diseases. *Annals of Periodontology*. 1999;4:78-.
41. Lang NP, Bartold PM, Cullinan MP, Jeffcoat MK, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4:53-.
42. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S68-S77.
43. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
44. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116-51.
45. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodontal Res*. 1973;8(1):1-10.
46. 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.
47. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update*. 2004;31(10):570-2, 4-8.
48. Seymour GJ, Powell RN, Aitken JF. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol*. 1983;54(9):522-8.
49. Amato R, Caton J, Polson A, Espeland M. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a nonbleeding state. *J Periodontol*. 1986;57(2):63-8.
50. Fiorellini JP, Kim DM, Uzel NG, editors. *Clinical Features of Gingivitis* 2012.
51. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990;17(10):714-21.
52. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 1986;13(6):590-6.
53. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8-20.
54. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontal Res*. 1994;29(3):168-73.
55. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol* (1930). 1965;36:177-87.

56. Yamazaki K, Yoshie H, Seymour GJ. T cell regulation of the immune response to infection in periodontal diseases. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):889-96.
57. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997;14:202-15.
58. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res.* 2000;35(2):102-7.
59. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994;65(3):260-7.
60. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol.* 1999;70(7):711-23.
61. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, et al. Exploratory Case-Control Analysis of Psychosocial Factors and Adult Periodontitis. *J Periodontol.* 1996;67 Suppl 10S:1060-9.
62. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000;71(8):1215-23.
63. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62(2):123-31.
64. Lamster IB, Lalla E. Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):146-9.
65. Reddy MS. Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):214-7.
66. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197-208.
67. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):54-64.
68. Genco RJ, Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1993;2:98-116.
69. Lamster IB, Grbic JT, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D, Reynolds HS, Zambon JJ. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis.* 1997;3 Suppl 1:S141-8.
70. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1041-9.
71. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology.* 2004;92(1):1-8.
72. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:180-95.
73. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):377-88.
74. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(5):666-71.
75. Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontal Res.* 1987;22(6):513-7.
76. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2206-16.
77. Finklea JF, Hasselblad V, Riggan WB, Nelson WC, Hammer DI, Newill VA. Cigarette smoking and hemagglutination inhibition response to influenza after natural disease and immunization. *Am Rev Respir Dis.* 1971;104(3):368-76.

78. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000. 2020;84(1):45-68.
79. Raulin LA, McPherson JC, 3rd, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol*. 1988;59(5):318-25.
80. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 1986;13(4):319-23.
81. Angst PDM, Finger Stadler A, Mendez M, Oppermann RV, van der Velden U, Gomes SC. Supportive periodontal therapy in moderate-to-severe periodontitis patients: A two-year randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019;46(11):1083-93.
82. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997;24(5):324-34.
83. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol*. 1996;67(7):675-81.
84. Preber H, Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol*. 1990;17(5):324-8.
85. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol*. 2001;72(1):43-9.
86. Miller PD, Jr. Root coverage with the free gingival graft. Factors associated with incomplete coverage. *J Periodontol*. 1987;58(10):674-81.
87. Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S8-S1.
88. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*. 1995;22(3):229-34.
89. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2002;29(4):317-25.
90. Kumar A, Jaffin RA, Berman C. The effect of smoking on achieving osseointegration of surface-modified implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17(6):816-9.
91. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res*. 1997;76(10):1667-74.
92. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol* 2000. 2000;22:22-43.
93. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2012;83(2):143-55.
94. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, et al. Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S105-7.
95. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S77-104.
96. Cortellini P, Stalpers G, Mollo A, Tonetti MS. Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):915-24.
97. Schincaglia GP, Hebert E, Farina R, Simonelli A, Trombelli L. Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. *J Clin Periodontol*. 2015;42(6):557-66.
98. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*. 1996;1(1):443-90.

99. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2001;25:77-88.
100. Axelsson P, Lindhe J, Nystrom B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol*. 1991;18(3):182-9.
101. Breininger DR, O'Leary TJ, Blumenshine RV. Comparative effectiveness of ultrasonic and hand scaling for the removal of subgingival plaque and calculus. *J Periodontol*. 1987;58(1):9-18.
102. Kamath DG, Umesh Nayak S. Detection, removal and prevention of calculus: Literature Review. *Saudi Dent J*. 2014;26(1):7-13.
103. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984;11(1):63-76.
104. Torfason T, Kiger R, Selvig KA, Egelberg J. Clinical improvement of gingival conditions following ultrasonic versus hand instrumentation of periodontal pockets. *J Clin Periodontol*. 1979;6(3):165-76.
105. Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol*. 1986;13(3):205-10.
106. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol*. 2018;26(3):229-42.
107. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(7):508-24 e5.
108. Matesanz-Perez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(3):227-41.
109. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2017;52(1):8-20.
110. Rajesh S, Koshi E, Philip K, Mohan A. Antimicrobial photodynamic therapy: An overview. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(4):323-7.
111. Azaripour A, Dittrich S, Van Noorden CJF, Willershausen B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(2):407-23.
112. Braham P, Herron C, Street C, Darveau R. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms. *J Periodontol*. 2009;80(11):1790-8.
113. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016;43(6):520-30.
114. Lee Y, Yoon Y, Choi KH. Probiotics-Mediated Bioconversion and Periodontitis. *Food Sci Anim Resour*. 2021;41(6):905-22.
115. Ausenda F, Barbera E, Cotti E, Romeo E, Natto ZS, Valente NA. Clinical, microbiological and immunological short, medium and long-term effects of different strains of probiotics as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis. Systematic review with meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:62-103.
116. Kumar AJ, Ramesh Reddy BV, Chava VK. Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):268-72.
117. Brex MC, Liechti T, Widmer J, Gehr P, Lang NP. Histological and clinical parameters of human gingiva following 3 weeks of chemical (chlorhexidine) or mechanical plaque control. *J Clin Periodontol*. 1989;16(3):150-5.
118. Szulc M, Zakrzewska A, Zborowski J. Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dent Med Probl*. 2018;55(3):333-42.

119. Bansal V, Gupta R, Dahiya P, Kumar M, Samlok JK. A clinico-microbiologic study comparing the efficacy of locally delivered chlorhexidine chip and diode LASER as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019;9(1):67-72.
120. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000.* 1997;15:55-62.
121. Slots J, Research S, Therapy C. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 2004;75(11):1553-65.
122. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2015;50(3):294-314.
123. Rabelo CC, Feres M, Goncalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(7):647-57.
124. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res.* 2021;100(8):798-809.
125. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000.* 2020;84(1):14-34.
126. Chang KM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Evans RT, Klausen B, Murray PA, et al. Tetracyclines inhibit *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss in rats by a non-antimicrobial mechanism. *J Periodontal Res.* 1994;29(4):242-9.
127. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71(4):521-32.
128. van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Antibiotics in periodontics: right or wrong? *J Periodontol.* 2009;80(10):1555-8.
129. Queiroz AC, Suaid FA, de Andrade PF, Novaes AB, Jr., Taba M, Jr., Palioto DB, et al. Antimicrobial photodynamic therapy associated to nonsurgical periodontal treatment in smokers: microbiological results. *J Photochem Photobiol B.* 2014;141:170-5.
130. Rao NS, Pradeep AR, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2013;58(2):156-62.
131. de Melo Soares MS, D'Almeida Borges C, de Mendonça Invernici M, Frantz FG, de Figueiredo LC, de Souza SLS, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations.* 2019;23(8):3173-82.
132. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(3):243-9.
133. Vajawat M, Rao DPC, Kumar GSV, Rajeshwari KG, Hareesha MS. Local delivery of hyaluronic acid as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis in smokers and non-smokers: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2022;26(5):471-7.
134. Raut CP, Sethi KS, Kohale B, Mamajiwala A, Warang A. Subgingivally delivered coenzyme Q10 in the treatment of chronic periodontitis among smokers: A randomized, controlled clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019;9(2):204-8.
135. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-67.
136. Gible JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion.* 1990;30(8):741-7.
137. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294-9.

138. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
139. Karp JM, Sarraf F, Shoichet MS, Davies JE. Fibrin-filled scaffolds for bone-tissue engineering: An in vivo study. *J Biomed Mater Res A.* 2004;71(1):162-71.
140. Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(5):645-53.
141. Landesberg R, Moses M, Karparkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(9):1116-7.
142. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014;40(6):679-89.
143. Fang D, Long Z, Hou J. Clinical Application of Concentrated Growth Factor Fibrin Combined With Bone Repair Materials in Jaw Defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(6):882-92.
144. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res.* 2002;37(4):300-6.
145. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol.* 2002;73(2):198-205.
146. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: a systematic literature review: Part II. *Implant Dent.* 2010;19(2):145-57.
147. Simon D, Manuel S, Geetha V, Naik BR. Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma--a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research.* 2004;15(4):133-6.
148. Pradeep AR, Shetty SK, Garg G, Pai S. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and Peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol.* 2009;80(1):62-71.
149. Choukroun JA, Fabien and Schoeffler, Christian and Vervelle, APRF and others. Une opportunit  en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie.* 2001;42(55):e62.
150. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-5.
151. David M. Dohan MDC, Jean-Baptiste Charrier. 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;103(5):587-93.
152. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-44.
153. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e56-60.
154. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):299-303.
155. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(5):572-9.

156. Choukroun JI, Braccini F, Diss A, Giordano G, Doglioli P, Dohan DM. [Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: A new opportunity in facial liposstructure (Coleman's technique) and tympanoplasty?]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2007;128(1-2):27-32.
157. Braccini F, Dohan DM. [The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposstructure (Coleman's technique): preliminary results]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2007;128(4):255-60.
158. Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):925-32.
159. Pradeep AR, 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. *J Periodontol*. 2012;83(12):1499-507.
160. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2011;82(10):1396-403.
161. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res*. 2013;48(5):573-81.
162. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(1):77-83.
163. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009;80(12):2056-64.
164. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*. 2011;20(1):2-12.
165. Toffler M, Toscano N, Holtzelaw 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.
166. Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, Piattelli A, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2020;24(8):2543-57.
167. Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T. Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(1):66-71.
168. Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013;12(1):11-6.
169. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1088-94.
170. Gatti F, Iorio-Siciliano V, Scaramuzza E, Tallarico M, Vaia E, Ramaglia L, et al. Patient-reported outcome measures of leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) or hemostatic agent application at palatal donor sites after free gingival graft harvesting: a randomized controlled clinical trial. *Quintessence Int*. 2023;54(5):408-17.
171. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016;87(2):103-13.
172. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent*. 2013;2013:875380.

173. Mohan SP, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan SS. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 2):S126-S30.
174. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, et al. 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.
175. El Bagdadi K, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orłowska A, Dias A, et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(3):467-79.
176. Ongoz Dede F, Bozkurt Dogan S, Celen K, Celen S, Deveci ET, Seyhan Cezairli N. Comparison of the clinical efficacy of concentrated growth factor and advanced platelet-rich fibrin in the treatment of type I multiple gingival recessions: a controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(2):645-57.
177. Anegundi RV, Shenoy SB, Chandran T, Pampani P. Clinical efficacy of subepithelial connective tissue graft and A-PRF in the treatment of gingival recession. *Quintessence Int.* 2023;54(2):134-41.
178. Lei L, Yu Y, Han J, Shi D, Sun W, Zhang D, et al. Quantification of growth factors in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factors and their clinical efficacy as adjunctive to the GTR procedure in periodontal intrabony defects. *J Periodontol.* 2020;91(4):462-72.
179. Csifo-Nagy BK, Solyom E, Bogнар VL, Nevelits A, Dori F. Efficacy of a new-generation platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):580.
180. Tan KS. Erbium-doped yttrium aluminum garnet laser and advanced platelet-rich fibrin+ in periodontal diseases: Two case reports and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2022;10(33):12337-44.
181. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent.* 2009;18(3):220-9.
182. Bozkurt Dogan S, Ongoz Dede F, Balli U, Atalay EN, Durmuslar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015;42(9):868-75.
183. Wang L, Wan M, Li Z, Zhong N, Liang D, Ge L. A comparative study of the effects of concentrated growth factors in two different forms on osteogenesis in vitro. *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1039-48.
184. Tabatabaei F, Aghamohammadi Z, Tayebi L. In vitro and in vivo effects of concentrated growth factor on cells and tissues. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(6):1338-50.
185. Stanca E, Calabriso N, Giannotti L, Nitti P, Damiano F, Stanca BDC, et al. Analysis of CGF Biomolecules, Structure and Cell Population: Characterization of the Stemness Features of CGF Cells and Osteogenic Potential. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
186. Calabriso N, Stanca E, Rochira A, Damiano F, Giannotti L, Di Chiara Stanca B, et al. Angiogenic Properties of Concentrated Growth Factors (CGFs): The Role of Soluble Factors and Cellular Components. *Pharmaceutics.* 2021;13(5).
187. Marchetti E, Mancini L, Bernardi S, Bianchi S, Cristiano L, Torge D, et al. Evaluation of Different Autologous Platelet Concentrate Biomaterials: Morphological and Biological Comparisons and Considerations. *Materials (Basel).* 2020;13(10).
188. Chen H, Zhou L, Wu D, Zhang J, Zheng Y, Chen Y. Osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor and simultaneous implant placement with or without bone grafting: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022;51(8):1078-84.

189. Lokwani BV, Gupta D, Agrawal RS, Mehta S, Nirmal NJ. The use of concentrated growth factor in dental implantology: A systematic review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2020;20(1):3-10.
190. Wang F, Sun Y, He D, Wang L. Effect of Concentrated Growth Factors on the Repair of the Goat Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(3):498-507.
191. Li S, Yang H, Duan Q, Bao H, Li A, Li W, et al. A comparative study of the effects of platelet-rich fibrin, concentrated growth factor and platelet-poor plasma on the healing of tooth extraction sockets in rabbits. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):87.
192. Ozveri Koyuncu B, Isik G, Ozden Yuce M, Gunbay S, Gunbay T. Effect of concentrated growth factor (CGF) on short-term clinical outcomes after partially impacted mandibular third molar surgery: A split-mouth randomized clinical study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(2):118-23.
193. Huidrom E, Srivastava V, Meenawat A, Srivastava A, Khan YS, Shahni R. Evaluation of the efficacy of concentrated growth factor along with bovine-derived xenograft and collagen membrane in the treatment of Degree II mandibular molar furcation defect - A clinicoradiographic study. *J Indian Soc Periodontol.* 2022;26(2):130-6.
194. Qiao J, Duan JY, Chu Y, Sun CZ. [Effect of concentrated growth factors on the treatment of degree II furcation involvements of mandibular molars]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017;49(1):36-42.
195. Lee HM, Shen EC, Shen JT, Fu E, Chiu HC, Hsia YJ. Tensile strength, growth factor content and proliferation activities for two platelet concentrates of platelet-rich fibrin and concentrated growth factor. *J Dent Sci.* 2020;15(2):141-6.
196. Qiao J, Duan J, Zhang Y, Chu Y, Sun C. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. *Future Sci OA.* 2016;2(4):FS136.
197. Xu Y, Qiu J, Sun Q, Yan S, Wang W, Yang P, et al. One-Year Results Evaluating the Effects of Concentrated Growth Factors on the Healing of Intrabony Defects Treated with or without Bone Substitute in Chronic Periodontitis. *Med Sci Monit.* 2019;25:4384-9.
198. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(5):587; author reply -93.
199. Tunali M, Ozdemir H, Kucukodaci Z, Akman S, Firatli E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(5):438-43.
200. Tunali M, Ozdemir H, Kucukodaci Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int.* 2014;2014:209548.
201. Ozkan Sen D, Oncu E. Splith mouth randomized control trial comparison of T-PRF and subepithelial connective tissue graft in the treatment of maxillar multiple gingival recessions. *J Esthet Restor Dent.* 2023;35(3):449-56.
202. Uzun BC, Ercan E, Tunali M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1345-54.
203. Pirebas HG, Hendek MK, Kisa U, Yalim M, Erdemir EO. Effect of titanium-prepared platelet-rich fibrin treatment on the angiogenic biomarkers in gingival crevicular fluid in infrabony defects of patients with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(1):69-75.
204. Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(7):558-64.
205. Olgun E, Ozkan SY, Atmaca HT, Yalim M, Hendek MK. Comparison of the clinical, radiographic, and histological effects of titanium-prepared platelet rich fibrin to allograft materials in sinus-lifting procedures. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(4):e12347.
206. Ustaoglu G, Ugur Aydin Z, Ozelci F. Comparison of GTR, T-PRF and open-flap debridement in the treatment of intrabony defects with endo-perio lesions: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e117-e23.

207. Arabaci T, Albayrak M. Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *J Periodontol.* 2018;89(3):255-64.
208. 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. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21(2):97-101.
209. Kour P, Pudakalkatti PS, Vas AM, Das S, Padmanabhan S. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standard Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(Suppl 2):S325-S30.
210. Zhang J, Yin C, Zhao Q, Zhao Z, Wang J, Miron RJ, et al. Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(1):61-8.
211. 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 Microbiol.* 2013;13:47.
212. Jasmine S, A T, Janarthanan K, Krishnamoorthy R, Alshatwi AA. Antimicrobial and antibiofilm potential of injectable platelet rich fibrin-a second-generation platelet concentrate-against biofilm producing oral staphylococcus isolates. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(1):41-6.
213. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1153-62.
214. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):410-22.
215. Farshidfar N, Jafarpour D, Firoozi P, Sahmeddini S, Hamedani S, de Souza RF, et al. The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Jpn Dent Sci Rev.* 2022;58:89-123.
216. Alan R, Ercan E, Firatli Y, Firatli E, Tunali M. Innovative i-PRF semisurgical method for gingival augmentation and root coverage in thin periodontal phenotypes: a preliminary study. *Quintessence Int.* 2023;54(9):734-43.
217. Manasa B, Baiju KV, Ambili R. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for gingival phenotype modification: a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(6):3275-83.
218. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(1):50-4.
219. Eren G, Tervahartiala T, Sorsa T, Atilla G. Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions. *J Periodontal Res.* 2016;51(4):481-8.
220. Kapa BP, N KS, G VG, Mehta DS. Coronally Advanced Flap Combined With Sticky Bone and i-PRF-Coated Collagen Membrane to Treat Single Maxillary Gingival Recessions: Case Series. *Clin Adv Periodontics.* 2022;12(3):147-51.
221. Izol BS, Uner DD. A New Approach for Root Surface Biomodification Using Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit.* 2019;25:4744-50.
222. Alshoiby MM, Fawzy El-Sayed KM, Elbattawy W, Hosny MM. Injectable platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft compared to demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects of patients with stage-III periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(7):3457-67.
223. Lei L, Yu Y, Ke T, Sun W, Chen L. The Application of Three-Dimensional Printing Model and Platelet-Rich Fibrin Technology in Guided Tissue Regeneration Surgery for Severe Bone Defects. *J Oral Implantol.* 2019;45(1):35-43.
224. Sitamahalakshmi K, Krishna Bingi S, Krishna Kumar G, Bhuvanesh Y, Keerthi Sai S, Parkavi S. Rejuvenation of bone volume with CGF and i-PRF in intra-osseous defects. *Bioinformation.* 2024;20(1):85-90.

225. Ahuja A, Ahuja V, Saha A, Singhal A, Priya T, Bhattacharjee A. Effectiveness of Gelatin Sponge Along with i-PRF in Endodontically Involved Tooth with Grade II Furcation Defects: A Clinical and Radiographic Study. *J Contemp Dent Pract.* 2022;23(12):1199-202.
226. Karakasli K, Erdur EA. The effect of platelet-rich fibrin (PRF) on maxillary incisor retraction rate. *Angle Orthod.* 2021;91(2):213-9.
227. Cagli Karci I, Baka ZM. Assessment of the effects of local platelet-rich fibrin injection and piezocision on orthodontic tooth movement during canine distalization. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;160(1):29-40.
228. Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health.* 2015;7(4):32-7.
229. Pullishery F, Hussein Alattas M, Roshdy Abdelrasoul M, Fouad Hassan A, Abdelhamid Ahmed Derbala D, Hashir S. Effectiveness of i-PRF in periodontal regeneration - A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J.* 2024;36(2):214-21.
230. Aydinyurt HS, Sancak T, Taskin C, Basbugan Y, Akinci L. Effects of injectable platelet-rich fibrin in experimental periodontitis in rats. *Odontology.* 2021;109(2):422-32.
231. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd Edition ed. New York:1988.
232. Quigley GA, Hein JW. Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc.* 1962;65:26-9.
233. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.
234. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
235. Hujoel PP, DeRouen TA. Validity issues in split-mouth trials. *J Clin Periodontol.* 1992;19(9 Pt 1):625-7.
236. Zhu H, Zhang S, Ahn C. Sample size considerations for split-mouth design. *Stat Methods Med Res.* 2017;26(6):2543-51.
237. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000.* 2003;32:11-23.
238. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(1):15-23.
239. Jeffcoat MK, Page RC, Reddy MS, Wannawisute A, Waite PD, Palcanis KG, et al. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of periodontal research.* 1991;26 5:415-21.
240. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995;22(10):743-9.
241. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S159-S72.
242. Caton J, Proye M, Polson A. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. *J Periodontol.* 1982;53(7):420-4.
243. Bernalov A, Wicke K, Castagne V. Blinding and Randomization. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;257:81-100.
244. Elston DM. The Hawthorne effect. *J Am Acad Dermatol.* 2021.
245. 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. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):431-45.

246. Deas DE, Moritz AJ, Sagun Jr. RS, Gruwell SF, Powell CA. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontology* 2000. 2016;71(1):128-39.
247. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29(s2):22-32.
248. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2012;27(3):661-73.
249. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmuller 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. *J Clin Periodontol*. 2007;34(10):880-91.
250. Darby I. Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009;54 Suppl 1:S86-95.
251. Petersilka GJ. Subgingival air-polishing in the treatment of periodontal biofilm infections. *Periodontol* 2000. 2011;55(1):124-42.
252. Narendran N, Anegundi RV, Shenoy SB, Chandran T. Autologous platelet-rich fibrin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy-A follow up clinical pilot study. *Wound Repair Regen*. 2022;30(1):140-5.
253. Al-Rihaymee S, Sh Mahmood M. The efficacy of non-surgical platelet-rich fibrin application on clinical periodontal parameters and periostin level in periodontitis: Clinical trial. *J Cell Mol Med*. 2023;27(4):529-37.
254. Ozcan E, Saygun I, Kantarci A, Ozarslanturk S, Serdar MA, Ozgurtas T. The effects of a novel non-invasive application of platelet-rich fibrin on periodontal clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta and collagen-1 levels: A randomized, controlled, clinical study. *J Periodontol*. 2021;92(9):1252-61.
255. 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.
256. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol*. 2004;75(2):196-209.
257. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol* 2000. 2007;43:267-77.
258. de Melo Soares MS, D'Almeida Borges C, de Mendonca Invernici M, Frantz FG, de Figueiredo LC, de Souza SLS, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(8):3173-82.
259. Rios S, Alvarez S, Smith PC, Saez CG, Andrade C, Pinto N, et al. Smoking habits do not affect biological responses induced by leucocyte and platelet-rich fibrin in periodontal ligament cells. *J Oral Pathol Med*. 2023;52(2):169-80.
260. Srirangarajan S, Sindhu V, Rao RJ, Prabhu S, Rudresh V. Effect of Cigarette Smoking on Morphologic Characteristics of Two Different Platelet-Rich Fibrin Membranes: A Scanning Electron Microscopic Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2020;35(2):275-80.
261. Das N, Amaranath BJJ. Qualitative Analysis of Modified Advanced-Platelet-Rich Fibrin Buffy Coat among Diabetic Patients and Tobacco Smokers with Chronic Periodontitis: A Cell Block Cytology Study. *Contemp Clin Dent*. 2022;13(2):173-82.
262. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S44-S67.
263. Rakhewar P, Jannawar P, Chacko NL, Patil S, Saxena S. An evaluation of clinical effects of i-PRF as an adjunctive to non-surgical periodontal therapy versus non-surgical periodontal therapy alone in treatment of chronic periodontitis patients—a split mouth randomized controlled clinical trial. *IOSR J Dent Med Sci*. 2021;20(09):11-8.

264. Amin AE, Elkady M. Comparison between PRP vs iPRF as an adjunct therapy in Infra-bony Pocket treatment. *Al-Azhar Journal of Dental Science*. 2022;25(4):485-93.
265. Shunmuga PD, Tadeipalli A, Parthasarathy H, Ponnaiyan D, Cholan PK, Ramachandran L. Clinical evaluation of the combined efficacy of injectable platelet-rich fibrin along with scaling and root planing in the non-surgical periodontal therapy of stage III and grade C periodontitis patients having type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Clin Adv Periodontics*. 2023.
266. Lektemur Alpan A, Torumtay Cin G, Kizildag A, Zavrak N, Ozmen O, Arslan S, et al. Evaluation of the effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in wound healing and growth factor release in rats: a split-mouth study. *Growth Factors*. 2024;42(1):36-48.
267. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol*. 1999;26(1):49-55.



