**ADAKENT ÜNİVERSİTESİ**

 **DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

Prof.Dr. Atilla BERBEROĞLU

**YENİDEN YAPILANDIRICI PERİODONTAL CERRAHİ**

Periodontal tedavi sonucunda dokuların hasarı tamir edilmektedir ama asıl beklenti dokuları tam olarak hastalıktan önceki durumuna döndürmektir. Bu amaca en yakın tedavi şekli rejeneratif yaklaşımlarla elde edilmektedir. Bu nedenle çeşitli greft ve doku yönlendirilme teknikleri kullanılmaktadır. Günümüzde rejenerasyona yönelik olarak hücresel düzeyde işlev gören teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Bireyin kendi doğal dişleriyle; fonksiyon, rahat ve estetiğini en uygun sağlık koşullarında yaşam boyu sürdürmesini sağlamak periodontal tedavinin asıl amacıdır. Fakat her vakada uzun süreli ve istikrarlı bir sonuç alınamayabilir. Hücrelerin ve hücreler arası maddenin, yeni dokular ya da bölümler oluşturmak için çoğalması ve farklılaşmasına rejenerasyon adı verilmektedir. Rejenerasyonda yıkıma uğramış dokuya ait hücreler ya da bu hücrelerin öncüleri rol oynamaktadır. Periodontal tedaviyi takip eden iyileşme sürecinde, kök yüzeyine komşu yara bölgesinde çoğalan hücreler, oluşacak yeni dokunun tipini ve kalitesini belirlemektedir. Bu alandaki hücreler; epitel, bağ dokusu, alveol kemiği ve periodontal ligament gibi dört farklı yapıdan köken almaktadır. Periodontal rejenerasyona yönelik işlemlerle yeniden oluşturulacak tüm bu dokuların orijinal form ve fonksiyonlarını yeniden kazandırılmaya çalışılmaktadır. Bunun için gereken koşullar; defekt bölgesinde kaybedilmiş bağ dokusunun ve kemiğin rejenerasyonu, yeni sement oluşumu, açık kök yüzeyi üzerine bağ dokusu liflerinin tutunarak yeniden ataçmanın gerçekleşmesi ve keratinize doku ile alveol mukozası arasındaki uygun ilişkinin sağlanmasıdır. Periodontal hastalık nedeniyle açığa çıkmış kök yüzeyinde rejenerasyon sayesinde yeniden oluşan periodontal ligament liflerinin sement yüzeyine yapışmasıyla ile meydana gelen bu tutunma biçimine yeni ataçman adı verilmektedir. Aynı zamanda, kollajen fibrillerin bağlandığı yeni sement oluşumu da söz konusudur. Kemikiçi periodontal defektlerin tedavisinde rejeneratif tedavi ile yeni kemik oluşumu ve ataçman kazancı açısından çok başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Horizontal kemik kayıpları üzerinde de çalışmalar yapılmasına rağmen henüz bu tür olgularda belirgin gelişme kaydedilememiştir.

Periodontal terminolojiye göre

**Tamir.** Dokuda yapı ve fonksiyonun tam olarak restorasyonu olmaksızın gerçekleşen iyileşme olayıdır.

**Rejenerasyon.** Yaralanan veya kaybedilmiş dokunun tümüyle yenilenmesi ve rekonstrüksiyonudur.

**Reataçman.** Ataçmanın tekrarı. Daha önce canlı periodontal dokuların bulunduğu kök yüzeyine bağdokusunun yeniden bağlanması.

**Yeni ataçman.** Periodontal ligamentini kaybetmiş kök yüzeyi üzerine, orijinal ataçman aparatının bulunduğu yerde, bağdokusunun oluşturduğu ataçmandır. Burada kollajen fibrillerin bağlandığı yeni sement oluşumu da söz konusudur

Şekil: A) Patolojik periodontal cep, B) Tedavi sonrası, C) Rejenerasyon, D) Tamir, bağ dokusu ataçmanı yok, iyileşme uzun epitelyal ataçmanla sonuçlanmış. Oluşan yeni kemiği semente bağlayan fibriller yok.

***Periodontal rejenerasyon***; yeni alveol kemiği, yeni periodontal ligament ve yeni sement oluşumu ile beraber dokuların orijinal form ve fonksiyonlarını yeniden kazanması olarak tanımlanmaktadır. Bunun için gereken koşullar;

* Defekt bölgesinde kaybedilmiş bağ dokusunun rejenerasyonu
* Yeni sement oluşumu
* Kaybedilmiş kemiğin restorasyonu
* Açık kök yüzeyi üzerine bağ dokusu liflerinin tutunarak yeniden bağ dokusu ataçmanının gerçekleşmesi
* Keratinize doku ile alveol mukozası arasındaki uygun topografik ilişkinin sağlanması olarak sıralanır.

Rejenerasyon sonucu açığa çıkmış kök yüzeyinde yeni oluşan periodontal ligament liflerinin yeni oluşan sement yüzeyine tutunması ile meydana gelen tutunma biçimine ***yeni ataçman*** adı verilmektedir. Burada kollajen fibrillerin bağlandığı yeni sement oluşumu da söz konusudur. Literatürde, rejenerasyonun sağlanabilmesi için birçok yöntem tanımlanmış olsa da her koşulda ve her zaman rejenerasyonun elde edilebilmesi henüz mümkün olmamaktadır. Bu durumda meydana gelen periodontal iyileşme olayına tamir adı verilmektedir. Tamir ile kaybedilen dokuların form ve fonksiyonu yeniden kazandırılamasa da sağlıklı periodontal koşullar uzun süre idame ettirilebilmektedir. Tamir olayı sonrası ortaya çıkan ataçman türü ***reataçman*** olarak isimlendirilmektedir. Reataçman oluşumu ise histolojik olarak uzun birleşim epiteli ile gerçekleşir.

Periodontal rejenerasyonu hücresel düzeyde incelediğimizde daha da karmaşık bir olaylar zinciri ile karşılaşırız. Ataçman aparatını oluşturacak hücreler belirli bir düzen içerisinde prolifere olup ve farklılaşmaya başlarlar. Gelişim sırasında periodontal dokuları oluşturan kök hücrelerinin bir bölümü periodontal ligamentte kalır. Bunlar yara iyileşmesinde de büyüme sırasında izlenen bir dizi olayın benzerini oluşturabilirler.

Doku rejenerasyonunda üç anahtar elemana gereksinim duyulur:

1-**Matriks görevi gören yapılar**. Poröz, absorbe edilebilen, süngerimsi materyaller, membranlar, tüpler ve nanopartiküller.

2- **Hücreler (otojen veya allojenik).** Doku tipine göre farklılaşan hücreler, yetişkin, fetal ve embriyonik kök hücreleri ile diğer hücre tipleri

3- **Regülatörler**. Büyüme faktörleri ve bunların genleri, büyüme inhibitörlerinin antagonistleri, mekanik yükleme, hidrostatik basınç, sıvı akışı, şok dalgaları ve ultrason, elektromekanik radyasyon.

Matriks görevi gören elemanlar rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan materyaller olarak iki kısımda incelenmektedir. Rezorbe olabilenler doğal ve sentetik polimerler ile doğal mineral yapılardır. Polilaktik asit ve poliglikolik asit sentetik polimerlere; kollajen, kollajen-glikozaminoglikan kopolimer, fibrin ve kitosan doğal polimerlere ve inorganik kemik matriksi de doğal mineral yapılara örnek olarak gösterilebilir. Rezorbe olmayan veya yavaş rezorbe olan matriks yapılar ise sentetik polimerler (ePTFE) ve sentetik seramiklerdir (CaPO4).

Matriks işlevi görecek olan “ideal” yapının özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

1) Hücre penetrasyonu, dağılımı ve proliferasyonuna kolaylık sağlamalı

2) Kültür ortamının permeabilitesine izin vermeli

3) Yerleştirildiğinde in vivo olarak vaskülarize olabilmeli

4) Osteoblastik hücre fenotipinin korunmasına izin vermeli

5) Yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olmalı

6) Uygun hız ve yöntemle degrade olabilmeli ve tamamen istenen dokuya dönüşebilmeli

7) Üç boyutlu yapısı kolay hazırlanabilmeli

İdeal bir matriks yapısı rejenerasyon sürecinde; osteokondüktif etki, bariyer etkisi, kendi üzerinde hücrelerin migrasyon ve proliferasyonu için uygun ortam sağlama ve bölgedeki integrin ve diğer hücre reseptörleri ile etkileşerek hücre fonksiyonlarını regüle edici fonksiyon görme gibi birçok rol üstlenebilir.

Doku rejenerasyonu için ikinci anahtar eleman; otojen ve allojen parankimal hücreler ile kemik iliği stroma hücreleri gibi uygun yapıların bulunmasıdır. Rejeneratif yaklaşımlarda hücrelerin defekt bölgesine enjekte edilir ya da implante edilecek matriks üzerine yerleştirilir, ancak; bu hücrelerden allojenik olanlar hastalık geçişi ve immün cevap oluşumuna yol açabilmektedir. Otojen olanlar ise hücre için verici sahaya ihtiyaç duymaktadır. Son dönemlerde adından sıkça bahsedilen kemik iliği stroma hücreleri (kök hücre) ise birçok doku tipi için prekürsör olarak kullanılabilmektedir. Ancak bu hücrelerin farklılaşma süreçleri ve in vivo olarak meydana getirecekleri biyolojik etkiler ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Son zamanlarda doğal mineral ve sentetik polimer matrikslerin üzerine kemik hücrelerinin yerleştirildiği üç boyutlu materyallerin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkileri üzerinde çalışılmaktadır.

Rejenerasyondaki üçüncü kritik eleman ise çözünebilir düzenleyiciler olarak belirtilmektedir. Bunlar da farklılaşmadan sorumlu kemik morfojenetik proteinleri (BMP) ile polipeptid büyüme faktörleridir. Periodontal rejenerasyon hedefine yönelik güvenilir ve istikrarlı sonuçlar ortaya çıkartacak tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi hastaların yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayacaktır. Periodontal rejenerasyonu sağlamaya yönelik tedaviler içinde en etkili yöntem, yara iyileşmesinde rol alacak hücrelerin uygun bir taşıyıcı ve biyolojik aracı moleküller ile birlikte hedef bölgelere uygulanması prensibine dayanan doku mühendisliği yaklaşımlarıdır.

**Rejeneratif tekniklerin başarısını etkileyen faktörler**

1. Plak kontrolü
2. Periodonsiyumu etkileyen sistemik durumlar
3. Diş ve dokuların travmaya maruz kalması
4. Kök preparasyonu
5. Yaranın kapatılması
6. Yumuşak dokunun durumu
7. Operasyon sonrası ve uzun süreli bakım fazı

Prichard, kemik içi defektlerin tedavisine 1957 yılında ilk dikkat çeken araştırıcıdır. Defektin morfolojisi ve iyi bir debridmanın önemini vurgulamıştır. Günümüze kadar uygulanan konvansiyonel debridman ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden sonra bir miktar yeni kemik oluşumu sağlanmaktadır. Bununla beraber, dişeti epitelinin rejenerasyon yeteneği tüm oral yumuşak dokularda olduğu gibi çok hızlı olduğundan iyileşme sırasında süratle apikale doğru ilerleyerek diğer dokuların rejenerasyonunu önlemektedir. Rejenerasyona yönelik birçok yöntem tanımlanmış olsa da her koşulda ve her zaman istenen sonuca ulaşmak henüz mümkün olmadığından bu durumdaki periodontal iyileşme olayına tamir adı verilmektedir. Tamir ile kaybedilen dokuların form ve fonksiyonu yeniden kazandırılamasa da sağlıklı periodontal koşullar uzun süre idame ettirilebilmektedir. Tamir olayı sonrası ortaya çıkan ataçman türü reataçman olarak isimlendirilmektedir. Histolojik olarak reataçman oluşumu uzun birleşim epiteli ile gerçekleşmektedir. Periodontal tedavi sonucunda dokuların hasarı tamir edilmektedir ama asıl beklenti dokuları tam olarak hastalıktan önceki durumuna döndürmektir. Bu amaca en yakın tedavi şekli rejeneratif yaklaşımlarla elde edilmektedir. Bu nedenle çeşitli greft ve doku yönlendirilme teknikleri kullanılmaktadır. Günümüzde rejenerasyona yönelik olarak hücresel düzeyde işlev gören teknikler üzerinde çalışılmaktadır.

**Küretaj:** Subgingival küretaj

**Eksizyonel yeni ataçman işlemleri (Open Curettage)** Yukna tarafından ortaya atılan bu teknikte; subgingival küretajdan farklı olarak cep epiteli insizyon yoluyla elimine edilir. İyi bir cerrahi küretajdan sonra kök düzeltmesi yapılır. Flap operasyonundan farklı olarak da periost elevatörüyle flap kaldırılmaya çalışılmaz. Böylelikle cerrahi travmanın kemikteki rezorptif etkisi minimuma indirilirken, subgingival küretajdaki kapalı alan yerine, cerrahi bölgesine direkt erişim avantajı sağlanır. İnterdental sütürlerle işlem bitirilir. Yeni ataçmanın amaçlandığı 3 mm ve daha az periodontal ceplerin varlığında bu teknik kullanılmaz. Adı geçmesine rağmen, yapılan araştırmalar bu tekniğin yeni ataçman oluşturduğunu (epitelin apikale migrasyonu olmaksızın) kanıtlayamamışlardır.

**Rekonstruktif Kemik Cerrahisi**

Otojen kemik greftleri osteojeniktirler ve farklılaşmamış mezanşimal hücrelerin bulunmadığı ortamda kemik oluşturabilirler. Bu oluşum üç farklı evrede gerçekleşir.

Evre 1.Osteogenezis. Canlı kalan hücreler → Osteoid. Greft materyali içinde canlı kalan hücrelerin yeni kemik oluşturabilmesi.

Evre 2. Osteoindüksiyon. Kemik morfojenik proteinleri (BMP) salınımı. Transplante greftin özellikle kortikal mineral matriksinden derive olan BMP’ler sayesinde yeni kemik oluşumunu indükleyerek mediyatör rolü oynamasıdır.

Evre 3. Osteokondüksiyon. İnorganik matris - Boşluk doldurucu. Greftin alıcı kemikten gelen vasküler, perivasküler invazyona ve hücresel infiltrasyona izin veren, bir matriks görevini üstlenmesidir. Daha sonra konak kemik hücreleri grefti rezorpsiyon yoluyla remodele ederler.

Birinci evre; proliferasyon ve osteogenezis yoluyla yeni osteoid oluşumundan sorumlu canlı kalan transplante edilmiş kemik hücrelerini kapsar. Bunların transplantasyondan sonraki en aktif dönemleri dördüncü haftadır. En fazla canlı kalabilenler, taze otojen süngerimsi kemik hücreleridir. Ayrıca, başarılı bir greft için erken devrede oluşan vaskülarizasyon çok önemlidir.

İkinci evredeki kemik gelişimi osteoindüksiyon kavramıyla benzeşir. Blok greft işleminden iki hafta sonra başlar ve 6 hafta- 6 ay arasında zirve noktasına ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalır. Konağın bağdokusu hücreleri grefti işgal etmeye başlar. Konak kemik hücreleri ise grefti rezorpsiyon yoluyla remodele ederler. Transplante kemiğin- özellikle kortikal-, mineral matriksinden derive olan BMP ler, yeni kemik oluşumunda mediyatör rolü oynar ve hem osteogenezis, hem de osteoindüksiyona izin verirler.

**Periodontal Kemik Greftleri**

Periodontal kemik kaybının karşılanması ve yeni kemik oluşumunu sağlamak üzere kemik grefti ve kemiğin yerini tutabilecek maddelerin kullanılması düşüncesi çok eskilere dayanmaktadır. İlk bilineni Hegedus’un (1923) tibiadan alınan otojen kemik ile ileri piyorenin tedavi edilmeye çalışıldığı altı olguluk rapordur. Daha sonra Melcher (1962) sığır kemiğinden elde ettiği inorganik materyali klinik olarak kullanarak kemik kaybını yavaşlattığını bildirmiştir ve aynı yıl Patur ve Glickman da bu sonuçlara katılmışlardır. Osteoktemi ve osteoplasti sırasında elde edilen kortikal kemik yongalarını kullanarak tek ve iki duvarlı defektlerin tedavisinde uzun süreli başarı sağlanmıştır. Günümüzde, flep operasyonuna ek olarak uygulanan kemik greftlerinin belirgin şekilde klinik başarıyı arttırdığı gösterilmiştir. Genel olarak greftler; otojen, nonvital kemik ve osteokondüktif materyaller olarak sınıflandırmaktadır.

**Otojen Greftler**. Periodontal kemik grefti cerrahisi sırasında ilk akla gelen, rejeneratif potansiyeli yüksek hücreler içeren intraoral kaynaklı otojen kemik greftleridir. Bu vital greftler osteojeniktirler ve farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin bulunmadığı ortamda kemik oluşturabilirler. Periodontal tedavide altın standart sayılan otojen greftler aynı zamanda osteoindüksiyon ve osteokondisyon özelliklerine de sahiptirler.

Otojen kemik ağız içi ve ağız dışı bölgelerden elde edilebilir. Mandibulanın uç kısmı, gövdesi ya da ramus bölgesinden veya simfizden blok halinde intraoral kemik almak mümkün olmaktadır. Büyük blok greftler periodontal cerrahiden çok implant öncesi augmentasyon amacıyla kullanılmaktadır. Daha küçük hacimde grefte ihtiyaç olduğunda; maksiller tüber bölgesi, zigoma, toruslar, kret düzeltmesi sırasında veya çekim soketlerinden veyahut implant hazırlığı sırasında ortaya çıkan kemik parçalarının toplanması ile elde edilen materyal kullanılabilmektedir. Öte yandan bunları sağlayabilmek için bir verici sahaya ve ikinci bir operasyona gerek duyulmaktadır. Bu nedenle diğer yöntemlere göre daha invaziv işlemlerdir. Ayrıca, ağız içinde kemik alınabilecek bölgelerin az olması, olanların da yetersizliği ve greft alınırken potansiyel implant sahalarının ortadan kaldırılma olasılığı gibi dezavantajları da söz konusu olmaktadır.

Kemik greftlerinin rejeneratif potansiyeli 3 temel mekanizma tarafından yönetilir. İdeal greft materyali şu özellikleri sağlamalıdır:
(1) Vasküler invazyon ve hücresel infiltrasyona izin veren bir osteokondüktif matriks
(2) Mezenkimal hücreleri olgun kemik oluşturan hücrelere farklılaştıracak osteoindüktif faktörler
(3) Grefti içerisinde bulunan yeni kemik matriksi üretme kapasitesine osteojenik hücreler

Tüm bu özelliklere şimdilik sadece otojen greftler sahiptir.

Ekstraoral kaynaklı kemik greftleri daha çok maksillofasiyal defektlerin tedavisi ile ileri derecede rezorbe olmuş maksilla ve mandibulada uygulanacak implant tedavisi öncesinde kullanılmaktadır. En tercih edilen ekstraoral kemik kaynağı iliak krettir.

**Nonvital Kemik Greftleri.** İçeriklerinde hücresel eleman bulunmadığından, etki mekanizmaları osteoindüktif ve osteokodüktiftir. Osteoindüksiyon, iyileşen yarada bulunan ve kemik dokusu oluşturabilecek projenitör hücrelerin fenotipik değişimini stimüle etme temeline dayanmaktadır. Kadavralardan alınan kemikler doku bankalarında saklandığından elde edilmeleri kolaydır. Demineralize edilmiş veya edilmemiş, dondurulmuş-kurutulmuş insan kemiği ve kemik oluşturucu proteinler (Bone morphogenetic proteins=BMP) bu grubu oluşturmaktadır. Allogreftler spongioz, kortikal ya da bunların kombinasyonu halinde hazırlanabilmektedir. Amaca yönelik olarak çeşitli şekillerde hazırlanmış olarak piyasadan temin edilebilmektedir. Hastalık transferini önlemek ve antijenik özelliklerini ortadan kaldırmak için çeşitli özel işlemlerden geçirilmektedirler. Yine de immün reaksiyona neden olma ihtimali vardır. Ayrıca dini ve finansal nedenlere bağlı olarak kullanım alanları daralabilir.

**Osteokondüktif Materyaller**. İnertdolgu malzemeleridir. Kemikle bütünleşip rejeneratif hücrelerin invazyonlarına izin verecek bir iskelet oluşturmaktadırlar. Başarılı klinik sonuçlar alındığı bildirilmişse de histolojik olarak rejenerasyona pek fazla bir katkı sağlamadığı belirlenmiştir. Hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve kalsiyum fosfat yapısındaki sentetik materyaller yanında, organik komponentlerinden arındırılmış sığır kaynaklı olanlar da bu amaçla kullanılmaktadırlar. Kullanım amaçlarına göre materyaller çeşitli form ve büyüklükte elde edilebilmektedirler. Sentetik kemik greftlerinin allogreftlere karşı olan bir diğer avantajı ise bu greftlerde hastalık bulaştırma riskinin bulunmamasıdır. Biyoaktif camlar alloplastik kemik greftlerinin alt gruplarındandır. Biyoaktif camların içeriğinde SiO2, CaO, Na2O ve P2O5 bulunmaktadır. Greft partiküllerinin *in vivo* ortamda çevre dokularla ilişkiye girdikten sonra bir dizi iyon alış verişi gerçekleştirildiği ve bunun sonucunda greft partiküllerinin içinde oluşan boşluklarda kemik oluşumunu stimüle edecek bir ortam meydana geldiği düşünülmektedir. Özellikle membranlarla birlikte kullanıldıklarında klinik ataçman düzeyinde rejeneratif de kabul edilebilecek olumlu katkıları olabileceği bildirilmiştir. Diğer yandan, bu materyallerin uzun epitelyal ataçman yerine yeni bağdokusu ataçmanını oluşumunu aktive ettiğine ve rejeneratif özelliklerine dair elde sağlam bir kanıt bulunmamaktadır.

 **Kemik greftleri cerrahisi:**

1. Tüm etiyolojik faktörler ortadan kaldırılır
2. Gerekirse diş stabilize edilir
3. Flap dizaynı, işlemden sonra bölgeyi tam olarak kapatacak şekilde planlanır.
4. Defekt ve flaptaki tüm granülasyon dokuları elimine edilir.
5. Kök düzeltmesi ve gerekiyorsa belirli ajanlar kullanılır.
6. Defekti çevreleyen kemik yüzeyleri, endosteal boşluklara ulaşma ve ilk iyileşme için gerekli kanamayı sağlamak için penentre edilir.
7. Defekte greft yerleştirilen bunların dislokasyonlarını önlemek için geçici gevşek stürasyon yapılır. Bu işlem, ayrıca hacim olarak artmış defektin yumuşak doku ile örtülmesinde son dikiş işlemini kolaylaştırır.
8. Greft materyallerinin kondansasyonu
9. Defekti gerçekçi bir düzeye kadar doldurmak. Defekt duvarlarından daha yukarıya çıkılması pek önerilmez.
10. İyi bir iyileşme prosesi için defektin tam olarak kapatılması gerekir.
11. Periodontal pat uygulaması
12. Antibiyotik desteği: Genellikle yara bölgesine atraksiyonu, geniş spektrumu ve cep sıvısındaki yüksek konsantrasyon düzeyi nedeniyle tetrasiklin grubu önerilir.
13. Cerrahi sonrası bakım: Dikişler genellikle on gün sonra alınır.

**Önerilen kontrol protokolü:**

 3 randevu 10 günde bir

 2 randevu ayda bir

 Gerektiği kadar üç ayda bir.

 Rejenerasyonun gerçekleşebilmesi için defektin sement, kemik ve periodontal ligament oluşturma yeteneğine sahip hücrelerle dolması gerekir. Bu periodontal projenitör hücreler periodontal ligamentte ve çevredeki kemikte bulunur. Periodontal defektte bu projenitörlerin repopulasyonunu sağlayabilmek için çeşitli araçlar, biyoaktif maddeler ve teknik işlemler geliştirilmiştir. Koronale asılan flaplarla epitelin apikale migrasyonu geciktirilmeye, fiziksel bariyerle de engellenmeye çalışılır. Yine, kök yüzeyine büyüme faktörleri ve ataçman proteinlerinin uygulanması, hep bu selektif projenitörlerin repopulasyonuna yöneliktir.

**Kök Yüzeyine Uygulanan İşlemler**

Periodontal ligamentini kaybetmiş kök yüzeyleri üzerinde yara iyileşmesi deneyleri yapan Polson ve Caton (1982), maymunların maksiller santral dişlerinden birisinde deneysel periodontal yıkım oluşturmuşlardır. Sağlıklı ve hastalıklı her iki santral de çekilip, birbirlerinin soketine ototransplante edilmiştir. Kırk gün sonra alınan histolojik kesitlerde; sağlıklı kökün, hastalıklı sokette tam periodontal rejenerasyonun gerçekleştiğini, hastalıklı kökün yerleştirildiği sağlıklı sokette ise uzun epitelyal ataçman oluştuğunu ama bağ dokusu ataçmanının gerçekleşmediğini gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, hastalıklı kök yüzeylerinin periodontal rejenerasyon için elverişli olmadığı bildirilmiştir. Cebe ekspoze olmuş kök yüzeylerindeki Sharpey fibril kalıntılarının dejenerasyonu, bakteri ve ürünlerinin buraya invaze olması ve sement ile dentinin bütünlüğündeki bozulma yeni ataçman oluşumunu engellemektedir. Kök düzeltmesi işlemi bu konuda oldukça fazla yarar sağlamaktadır. Kök yüzeylerinin daha iyi detoksifiye olması ve yeni Sharpey fibrillerinin tutunmalarına hazırlanabilmesi için üzerlerine bazı maddelerin uygulanmasıyla yeni ataçmana daha uygun bir hale getirebileceği düşünülmüştür.

**Sitrik Asit.** Urist, sitrik asitle demineralize ettiği dentin matriksini hayvanlarda kas içine implante ederek, burada mezenkimal hücrelerin osteoblastlara differansiye olduğunu ve osteojenik olayları başlattığını, Register de sement üzerindeki smear tabakasını ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. Hidroksiapatit kristallerindeki fosfat iyonlarının yerini sitrik asit iyonları almakta ve dentinal hidroksiapatitteki hidrojen iyonların açığa çıkararak kristal yapıyı demineralize etmektedir. Cebe ekspoze olan kök yüzeyine İki, üç dakikalık pH’ı1 olan sitrik asit uygulandığında kollajen fibrillerinin ataçmanını kolaylaştırdığı bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan histolojik değerlendirmelerde yeni bağdokusu ataçmanı ve bir miktar rejenerasyon gösterilmiş olmasına rağmen ortaya çıkan sonuçların her zaman beklenildiği gibi olmadığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan klinik çalışmalarla kök yüzeyine sitrik asit uygulamasının ek bir yarar sağlamadığını ortaya çıkarılmışdır.

**Terasiklin**. Antibakteriyel etkisinin yanında mikrobiyal ataçmanı ve kollajenazı inhibe etme özelliklerinin de bulunması dolayısıyla periodontal tedavide kullanılmıştır. Doksanlı yılların başlarında yapılan araştırmalarda cerrahi işlemlerle birlikte kök yüzeyine tetrasiklin uygulamasının (100 mg/ml 3-5 dakika süre ile) ataçman kazancını arttırdığı öne sürülmüştür. Yine daha sonra yapılan çalışmalarda ataçman kazancı üzerinde herhangi bir olumlu katkısı olmadığını bildirilmiştir. Kök yüzeylerinin mekanik olarak kazınarak periodontal ligament hücrelerinin bu bölgeye yönlenmesini sağlamak yeni ataçman oluşumu açısından kimyasal uygulamalardan dahi iyi sonuç vermektedir.

**Fibronektin**. Kök yüzeyi düzleştirilmesinden sonra bölgeye yapılan fibronektin uygulaması sayesinde fibroblast ve mezenkimal hücrelerin kemotaksisi ve adezyonun kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Köpeklerde yapılan bir çalışmada yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile birlikte kök yüzeylerine sitrik asit ve eksojen fibronektin uygulayarak önemli ölçüde ataçman kazancı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Simith ve arkadaşları (1987), plazma konsantrasyon düzeyindeki fibronektinin bile bu sonuç için yeterli olduğu belirtmişlerdir. Daha sonra klinik çalışmalara sıra geldiğinde bu kez, fibronektinin ataçman kazancı ve kemik rejenerasyonuna katkı sağladığını, fakat farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir.

**EDTA.** Pitaru ve arkadaşlarına göre (1987) Nötral pH’lı etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ile yapılan kök yüzeyi modifikasyonlarında %24 lük konsantrasyonun fibroblastların ataçman ve migrasyonlarını arttırarak bu bölgede fibrillerin oluşumunu ve oryantasyonlarını arttırmaktadır. Öte yandan bu uygulamanın periodontal yara iyileşmesine herhangi bir olumlu katkı sağlamadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.

Periodontal hastalığa maruz kalmış kök yüzeyleri rejenerasyona elverişli değillerdir. Demineralize edilmelerinin fibril ataçmanını kolaylaştıracağı düşünülmüş ama genel kabul gören sonuçlar alınamamıştır. Sonuç olarak sitrik asit, Tetrasiklin, EDTA ve benzeri uygulamaların klinik olarak cep derinliğinde azalma ve ataçman düzeyinde bir gelişme sağladığına dair elimizde kanıta dayalı veriler bulunmamaktadır. Bu bölgeye plazma proteinlerinin adezyonu ve pıhtı oluşumunu regüle edecek ajanlarla ilerde daha iyi sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

**Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR)**

Üç mezenkimal orijinli dokuyu da sentez ve remodele etme kapasitesine sahip hücreleri barındırıp, kemik ve sement arasındaki bağlantıyı sağlayan periodontal ligament hücrelerinin önemi ortaya çıkarıldıktan sonra diğerlerini engelleyip bu hücrelerin proliferasyonuna yönelik araştırmalar yapılmıştır. Periodontal cerrahi sonrasında iyileşme sırasında ortama hakim olan hücre tipleri oluşacak yeni dokuları belirlemektedir. Bu hücrelerin proliferasyon hızları birbirlerinden farklıdır. Epitel ve bağ dokusu hücreleri süratle çoğalarak ortama hakim olduklarından daha yavaş olan periodontal ligament ve kemik hücrelerinin rejenerasyonuna izin vermemektedirler. İyileşme yumuşak dokuların bölgeyi doldurarak tamir etme çabalarıyla sonuçlanmaktadır. Araya geçici olarak yerleştirilen bir bariyer (membran) ile hızlı prolifere olan dokular engellenerek rejeneratif potansiyelleri daha yüksek ama proliferasyon hızları daha düşük olan periodontal ligament ve kemik hücrelerinin bölgede gelişmesine fırsat yaratılmış olmaktadır. Ayrıca, yaranın korunması açısından bu teknik için kullanılan membran yara bölgesine ek destek oluşturmakta ve rejeneratif hücrelerin repopülasyonu için çadır biçiminde bir boşluk sağlamaktadır.

Günümüzde kullanılmakta olan bariyer membranlar temel olarak rezorbe olmalarına ve olmamalarına göre sınıflandırılmaktadır.

Rezorbe olmayanlar; millipor filtreler, teflon materyal (expanded, yüksek yoğunluklu ve titanyum takviyeli), selüloz filtreler ve titanyum mesh membranlardır. Operasyondan sonra 4-6 hafta veya daha fazla bir süre sonra yerlerinden çıkarılabilmeleri için ikinci bir cerrahi işleme gerek olması gibi bir dezavantajları bulunmaktadır. Öte yandan; biyolojik olarak uyumları, rejeneratif işlem sırasında arzu edilen süre boyunca boşluk oluşturabilmeleri, uygulama kolaylığı, mekanik dayanıklıları ve iyileşme süresince kontrol altında olma özellikleriyle öne çıkarlar.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu. A- Kemikiçi ceple birlikte periodontal yıkım. B- Rezektif kemik cerrahisinden sonra cep elimine edilmiş ama önemli ölçüde doku kaybı ortaya çıkmış. C. Membran aracılığı ile rejeneratif dokuların proliferasyonu yönlendiriliyor. D- Periodontal rejenerasyon gerçekleştiği izlenmektedir.

Rezorbe olabilenler; kollajen, polilaktik, poliglikolik asit ve diğer sentetik polimerler membranlar, aselüler dermal allogreftler, laminar kemik membranlar, dondurulmuş-kurutulmuş dura, okside selüloz mesh gibi çeşitli materyallerdir. Tüm bunların arasına trombositten zenginleştirilmiş plazma jel membranı da katılabilmektedir. İkinci cerrahi işleme gerek kalmaz ama rejenerasyon için gerekli süreden önce rezorbe olma olasılıkları vardır. YDR işlemleri tek başına uygulanabildiği gibi kemik greftleri gibi diğer tekniklerle kombine olarak da kullanılabilirler.

Kemikiçi defektlerin ve 2. Sınıf furkasyon problemlerinin tedavisinde YDR, salt flep operasyonuna göre önemli derecede ataçman kazancı ve cep derinliğinde azalma sağlamaktadır. Bariyer tipleri arasında bu iyileşmeye daha iyi katkı sağladığını gösteren sağlam bir bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Furkasyon defektlerinde ise teflon ve polimerik bariyerler öne çıkmaktadır. Ogmentasyon işlemlerinde boşluk oluşturan bariyerin altına yerleştirilen materyallerin bir önemi bulunmamaktadır. Son yıllarda membranlara antibakteriyel özellikler de kazandırılmak istenmiş metronidazol benzoat81 ve tetrasiklinler eklenerek mikroorganizmalar üzerinde ilk patlama etkisi oluşturulmaya çalışılmıştır. Gelişmelere bağlı olarak YDR ve büyüme faktörleri kombinasyonları üzerinde de çalışılmalar yürütülmektedir.

**Büyüme ve Farklılaşma Faktörleri**

 Büyüme faktörleri biyokimyasal sinyal yoluyla hücresel aktiviteyi etkileyen polipeptidlerdir. Hedeflenen hücrelere bağlı olarak; gen ekspresiyonuyla hücrelerin migrasyon, bölünme ve farklılaşmasını düzenlerler. Aynı zamanda, konsantrasyona bağlı olarak reseptör ekspresyonlarını veya fonksiyonlarını inhibe veya stimüle etmektedirler. Proteolitik aktivasyon gerektiren kısmen ya da tamamen inaktif protein olarak prekürsörlerinden sentezlenirler ve aktive veya stabilize olabilmeleri için matris moleküllerine bağlanmaları gerekmektedir. Büyüme faktörleri, kendi başlarına tedavi edici olarak veya doku onarımı sağlamak için önemli bir biyomateryal olarak kullanılabilir. Farklılaşma faktörleri ise büyüme faktörleri gibi işlev görmekte ve aynı zamanda hücrenin fenotipik karakterini kontrol eden öncü hücrelerin olgunlaşmış hücrelere dönüşmesini sağlamaktadırlar. Büyüme ve farklılaşma faktörleri genelde kısmen veya tamamen inaktif öncü moleküller olarak ortamda bulunmakta ve proteolitik mekanizmalarla etkin hale gelmektedirler. Hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlanarak etkinliklerini göstermektedirler. Büyüme faktörlerinin çoğu ekstrasellüler matrikste depolanmaktadır. Matriksin yıkılmasıyla ortama salınan bu mediyatörler doku remodelasyonu ve rejenerasyon sırasında farklı etkilere sahip karmaşık bir sinyal ağının bir parçası olarak görev yapmaktadırlar88. Kendilerini üreten hücrelerin de etkilenmesini sağlayan otokrin yolla etkilerini gösterebilecekleri gibi, daha çok üretildikleri hücre tipinden farklı bir hücre tipini etkileyerek parakrin yolla da etki gösterebilmektedirler. Hücrelerin fenotipik durumlarını da kontrol ederek öncü hücreleri osteoblast gibi tam olgunlaşmış fonksiyonel hücrelere dönüştürebilme yetenekleri bulunmaktadır.

****Hücre döngüsünde DNA replikasyonu ve hücre bölünme regülasyonu en iyi anlaşılan olaylardır. Erişkin dokulardaki hücrelerin çoğu bölünmeyen sessiz durumdadır ve bu faz G0 fazı olarak adlandırılmaktadır. Bölünen hücreler interfaz (G1, S, G2) ve M fazlarından geçmektedirler. G0 durumundaki hücrelerin G1 fazına geçmesi bir takım özel olayları gerektirmektedir. Bu olaylar hücreyi DNA sentezine yönlendirir ve bu safha “restriction point” (R) olarak bilinmektedir. Bölünmekte olan bir hücrenin G1, G2 ve M fazlarına geçmesinde belli düzenleme noktaları bulunmaktadır91. Protein kinaz olarak bilinen proteinlerin, hücre döngüsünün S ve M fazlarının kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandıktan sonra protein kinazları aktive ederek hücre içi sinyal yolunu başlatmaktadırlar. Çeşitli büyüme faktörleri G0/G1’de hazırlayıcı ve/veya devam ettirici faktör olarak rol oynarlar ve hücrelerin bölünmeyen durumdan bölünme durumuna geçmesini kontrol ederler. Bir hücrenin S fazına geçmesi için her iki uyarının gerekli olduğuna inanılmaktadır.

Çok sayıda farklı büyüme faktörü tanımlanmış, özellikleri belirlenmiş ve yapısal homolojilerine göre yirmiden fazla grup veya alt grup içerisinde sınıflandırılmışlardır. Ayrıca, büyüme faktörlerinden birçoğu rekombinant teknolojiler kullanılarak üretilebilmiştir. Böylece deneysel ve klinik çalışmalarda daha yaygın olarak kullanımları ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması mümkün olabilmiştir. Büyüme faktörleri, polimer yapılı doku matrikslerinin yapısı ile bütünleştirildiklerinde, salınımlarının kontrolü ve biyolojik etkinliklerinin daha uzun sürmesi sağlanmaktadır.

Periodontal dokularda bulunan büyüme faktörleri şunlardır: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF), vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), sement kaynaklı büyüme faktörü (CGF), paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP) ve kemik morfojenetik proteinler (BMP). Doğada büyüme faktörleri tek başlarına işlev görmemektedirler. Hücreler arası iletişim ve sinyalizasyon mekanizmaları ile birlikte birden fazla büyüme faktörü doğal bir organizasyon içerisinde hareket etmektedirler. Mevcut durum itibariyle tek tek kullanılan büyüme faktörleri ile elde edilen kısıtlı sonuçlar bu konudaki ilerlemeye paralel olarak yapılacak daha organize çalışmalarla gelişecektir.

**Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)**

Disülfid kaplı A ve B olmak üzere iki polipeptid zinciri içeren bir moleküldür, hem homodimer (AA, BB) hem de heterodimer (AB) olabilirler. PDGF’nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir ama monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilmektedirler. Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir. PDGF-BB, IGF veya TGF-b1 ile birlikte kullanıldığında ise hücre proliferasyonunu arttırarak osteoblastik aktivite üzerinde sinerjik bir etki yaratmaktadır. IGF tek başına periodontal yara iyileşmesine önemli bir katkı sağlamazken, PDGF ile birlikte kullanıldığında periodontal ligament ve gingival dokular üzerinde proliferatif bir etki oluşturmuştur. Özellikle PDGF-BB ile önemli oranda yeni ataşman ve kemik dolumu sağlandığı gösterilmiştir. Köpeklerde, titanyum implant etrafına uygulanan PDGF-IGF kombinasyonunun erken dönemdeki iyileşmeyi stimüle ettiği ve klinik olarak bu kombinasyonu kullanmanın osseointegrasyonu hem hızlandıracağı hem de arttıracağı bildirilmiştir. Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada kısa süreli PDGF uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edici etki gösterdiği gözlenirken, teflon membranla PDGF’nin beraber kullanılmasının sonuçlara ek bir fayda sağlamadığı gözlenmiştir.

Diğer yandan, bu kombinasyonu başarılı bulmayan çalışmalar da yapılmıştır. Hayvanlarda oluşturulmuş sınıf II furkasyon defektlerinde çekim soketlerinden aldıkları tamir dokusuna PDGF-BB ve IGF-I ilave edilmiş ama belirgin bir fark oluşturmadığı izlenmiştir. Başka bir hayvan çalışmasında, PDGF-BB ve PDGF-AA’yı IGF ile kombine olarak kullanmış ve büyüme faktörü kullanılan gruplarda elde edilen rejenerasyonun plasebo ya da sadece flep yapılan gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğunu gösterilmiştir.

İnsanlarda, sınıf II furkasyon defektlerinde rekombinant PDGF ve allojenik kemik kombinasyonuyla klinik ve histolojik olarak yeni ataşman oluşturulabildiği gösterilmiştir. Sentetik greft materyalleri ile birlikte periodontal kemik defektlerinin tedavisinde ataşman düzeyini ve kemik dolumunu önemli ölçüde arttırdığı, dişeti çekilmesini ise azalttığı belirlenmiştir. Cerrahi bölgesine uygulanan büyüme faktörleri ortamdan hızla uzaklaştırılmaktadır ama bu kısa süre içerisinde kendilerine ait reseptör taşıyan hücrelerle ilişkiye girerek bir dizi olayın başlamasını tetikleyebilmektedirler.

 Bu bilgilerin ışığında, ortamda bulunan hücre populasyonuna ve diğer büyüme faktörlerine bağlı olarak değişik etkiler gösterebilen trombosit kaynaklı büyüme faktörünün periodontal dokuların rejenerasyonunda proliferasyona katkı sağlayabileceği ama ekstraselüler matriks sentezini ve mezenkimal farklılaşmaya belirgin bir etkisinin olmadığı ifade edilebilmektedir.

**İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF).** IGF adını insüline benzeyen yapısından almış bir başka polipeptit büyüme faktörüdür. Sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösteren diğer büyüme faktörlerine karşın, IGF’lerinin birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir. IGF’leri ailesi üç klasik üyenin (insülin, IGF-I ve IGF II) yanı sıra iki ilave reseptör bulunduran iki ayrı klasik olmayan üyeye de sahiptirler. Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki göstererek ilerletici bir faktör olarak rol oynamaktadırlar. Pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimule etmektedirler ama mezenkimal farklılaşma veya vaskülarizasyonda etkileri bulunmamaktadır. IGF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IGF’ler için bir depo işlevi görmektedir. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IGF reseptörleri bulunmaktadır. IGF-I, insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zamana bağlı olarak stimule etmekte ama hücre adezyonunu, migrasyonunu ve tip I kollajen ekspresyonunu etkilememektedir. IGF-I ile muamele edilen sementoblastların proliferasyonları ve kemik saiyaloprotein gen ekspresyonları hızlanırken, osteokalsin ve osteopontin gen ekspresyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir.

**Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-β).** Yapı olarak kemik morfojenik proteinlere benzerler ama fonksiyon olarak farklıdırlar. Yara iyileşmesi, immün yanıtın regülasyonu, iltihap ve embriyogenezis olayları ile ilgileri tespit edilmiştir. Transforme edici büyüme faktörü α tek zincirli bir polipeptitdir, β ise disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptitdir. TGF β’nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen; endotelyal hücreler, T- hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafından da sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF-β, çift fonksiyonlu ve pleotropiktir. Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir ve farklılaşma durumu, kültür koşulları ve TGF-β konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonlarını artırabilmekte ya da azaltabilmektedir. Osteoblastların ve prekürsörlerinin farklılaşma fonksiyonlarında ve tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. İltihaplı ve sağlıklı dişeti dokuların karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalıklı dokularda üç izoformundan TGF-β’e rastlanmazken TGF- β2 ve TGF-β3’ün düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. TGF-β reseptörleri periodontal hücreler ve dokulardan ekspresse olur ve rejenere olan dokularda artış gösterir. Bu nedenle periodontal tamir ve yara iyileşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TGF-β1 matriks metalloproteinaz ve plazminojen aktivatörlerinin sentezini azaltarak bağdokusu matriksinin yıkımını yavaşlatır. Kuru ve arkadaşları (2004), Periodontal cerrahi sonrasında dişeti oluğu sıvısında TGF-β1 düzeyinin artışına dikkat çekerek, bunun periodontal tamir işlemi sırasında tanısal bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Hayvanlarda yapılan çalışmaların birisinde TGF-β’in yara iyileşmesi sırasında rejeneratif etkileri gözlenirken, diğer araştırmada çok az miktarda alveoler kemik ve sement rejenerasyonu sağladığı bildirilmiştir. Kollajen sünger kullanılarak ortama salınımı yavaşlatıldığında kemik formasyonunu arttırabilmektedir. Aslında, TGF-β’nın hücre aktiviteleri üzerindeki çift yönlü etkisi nedeniyle elde edilen veriler; yapılan çalışmaların koşullarına, ortamdaki diğer büyüme faktörlerine ve hücre popülasyonuna bağlı olarak değişiklikler gösterebilir.

**Fibroblast Büyüme Faktörü (aFGF, bFGF).** Fibroblast büyüme faktörleri (FGF) geniş bir polipeptit ailesinin üyeleri içindedir ve hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasının regülasyonunda rol almaktadırlar. FGF’leri periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiojenik etki göstermektedirler. Bu aile içinde öne çıkan iki üye FGF-1 veya asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) ve FGF-2 veya bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF). bFGF insan periodontal ligamentindeki fibroblastlardan ve endotelyal hücrelerden üretilebilmekte, kronik periodontal inflamasyon sırasında düzeyleri düşmektedir. Hücre bazında etkisini, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGF-RI) bağlanarak gerçekleştirmektedir. Büyüme faktörü ve reseptörünün bağlanmasından sonra reseptörde otofosforilasyon olayı ile aktivasyon gerçekleşerek transkripsiyonu düzenleyici proteinler uyarılmaktadır. Rejenere olan dokularda az miktarda tespit edilmesine karşılık bu reseptörün ekspresyonuna normal insan dişetinde ve periodontal ligamentinde rastlanılmamıştır. bFGF periodontal ligament hücrelerinin proliferatif yanıtlarını doza bağlı bir şekilde arttırmaktadır (en çok 10 ng/ml konsantrasyonda). Buna karşılık, periodontal ligament hücreleriyle alkalen fosfataz aktivitesinin ve mineralize nodül oluşumunu inhibe etmektedir. Rejenerasyonu hızlandıran olgunlaşmamış periodontal ligament hücrelerinin büyümesini indükleyerek yara iyileşmesinde bir rol oynadığı düşünülmektedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada mineralize ve non- mineralize dokularla doldurulan ve membran uygulanan III. sınıf furka defektlerinde bFGF’ünün rejenerasyonu desteklediği bildirilmiştir. Primatlar ve köpeklerde yapılan diğer çalışmalarda; bFGF’ünün tedaviye katılmasıyla II. sınıf furka defektlerinde ankiloz veya kök rezorpsiyonuna neden olmadan kemik oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir. Ankilozun önlenerek periodontal aralığın korunması, bFGF’ünün, periodontal ligament hücrelerinin mineralize doku oluşturan hücrelere farklılaşmasını önlemesiyle mümkün olabilir.

**Epidermal büyüme faktörü (EGF).** EGF, periodontal dokuların farklılaşmasında ve epitelin proliferasyonunda işlev gören 53 amino asit içeren küçük bir polipeptit büyüme faktörüdür. Epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimule etmektedir. Sağlıklı birleşim epitelinden elde edilen hücrelerde önemli ölçüde EGF ve EGF reseptörleri (EGF-R) bulunduğu tespit edilmiştir. Rejenere olan dokularda yüksek düzeyde EGF-R ne rastlanırken sağlıklı dişeti dokusunda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir. İltihaplı insan dişeti dokularında EGF bağlanma kapasitesi artmaktadır. Bu durum, sağlıklı periodonsiyumda dişeti oluğu sıvısında daha düşük konsantrasyonda EGF bulunmasını açıklayabilmektedir. Ayrıca, periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu regüle ettiği de düşünülmektedir.

**Trombositten Zengin Plazma – Platelet Rich Plasma (PRP)**

Yara iyileşmesi oldukça karmaşık bir olaylar zinciridir ve halen bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Birçok hücre tipi, büyüme faktörleri ve diğer proteinler birbirleriyle etkileşimlere girerek bu süreci yürütmektedirler. Araştırmacılar, bu faktörlerin iyileşmede gerçek rollerini ve mekanizmayı ortaya çıkaracak çalışmalar yapmaktadırlar. Herhangi bir nedenle dokudaki damarlar yaralandığında kan subendotelyal dokulara yayılır. Trombositler ekspoze olan kollajene yapışmaya başlarlar ve hemostatik mekanizmaya katılmak ve pıhtı oluşturmak için granüllerinden adenozin difosfat, serotonin ve tromboksan açığa çıkarırlar ve sonuçta fibrin oluşur. Trombositlerin pıhtı formasyonundaki rollerinin yanı sıra, yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonlarından faydalanmak için çeşitli işlemlerle yoğunluğu mikrolitrede 2 milyonun üzerine çıkacak şekilde arttırılarak rejeneratif tedavide “Trombositten Zengin Plazma” (PRP) ve “Otojen Trombosit Konsantresi” gibi isimlerle kullanılmaya başlamıştır. Trombositlerin sayıca artması trombosit kaynaklı, PDGF, TGF-β, IGF, EGF, FGF ve VEGF gibi başlıca büyüme faktörlerinin de yara bölgesinde lokal olarak yoğunluklarının arttırılması anlamına gelmektedir. PRP’da; beyaz kan hücreleri, fagositik hücreler, konsantre doğal fibrinojen, vazoaktif ve kemotatik ajanlar da bulunmaktadır.

Venöz kan biri daha hızlı diğeri daha yavaş birbirini takip eden iki santrifüjden geçirilmekte, sonra üsteki trombositlerin seyrek olarak bulunduğu plazma ve alttaki kanın şekilli elementlerinin bulunduğu kesim atılıp, ortada yoğun trombosit bulunan kesimin ayrıştırılmasıyla PRP elde edilmektedir. Bu temel anlayıştan yola çıkılarak çeşitli PRP hazırlama yöntemleri tanımlanmıştır. PRP cerrahi operasyonun devam ettiği esnada eş zamanlı olarak hazırlanmaktadır. Rekonstrüktif cerrahide PRP kavramı birçok deneysel ve klinik modelde değerlendirilmiştir. PRP’da bulunan büyüme faktörlerinin etkileşebileceği uygun hedef hücrelerin bulunması gerekmektedir. Hücre kültürü modellerinde PRP’nın hücre proliferasyonunun erken safhalarında daha fazla aktif olduğu belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda; kemik oluşumunun erken safhalarında ve yumuşak doku iyileşmesinde PRP’nın etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, uzun vadedeki etkileriyle ilgili sonuçlar hala tartışmalıdır. PRP preparatını elde etmede kullanılan yöntemler bu uyuşmazlıklara neden olmuş olabilir. Farklı yöntemlerin kullanılması sırasında trombosit preparatlarının lökosit ve eritrositlerle kontaminasyonu, trombositlerin ve inflamatuar sitokinlerin içeriğini etkileyebilmektedir. PRP’nın klinik uygulamaları ile başlayan heyecan verici çalışmalar artık yerini daha temel çalışmalara bırakmaya başlamıştır. Bu çalışmaların rasyonel sonuçları alındıktan sonra klinik uygulamalarda yeni gelişmeler ortaya çıkabilecektir. Aslında temel laboratuvar araştırmaları klinik çalışmalardan önce tamamlanabilse bilimsel açıdan daha doğru bir sıralama olabilirdi.

Diğer rejeneratif tekniklerde olduğu gibi PRP’nın da kombine uygulamaları bulunmaktadır. PRP daha çok yara iyileşmesinin erken devrelerinde etkili olmaktadır. Uygun taşıyıcılar içerisinde diğer rejeneratif faktörlerle birlikte sıralı salınım sağlanarak daha başarılı sonuçlar elde edilme olasılığı üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

 **Mine Matriks Türevi- Enamel Matrix Derivative (EMD)**

Gelişmekte olan kök yüzeyleri üzerine mine matris proteinlerinin sement oluşumundan önce yerleşmesi gözleminden yola çıkılarak bunların klinikte kullanılabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de bunların başta epitel ve periodontal ligament hücreleri olmak üzere fibroblast ve osteoblast gibi birçok farklı hücre tipini etkileyebildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda, hücre ataçmanı, kemotaksis, proliferasyon, büyüme faktörlerinin ekspresyonları, ekstraselüler matriks molekülleri ve kemik remodelasyonu remodele eden belirli moleküllerin ekspresyonu üzerinde de etkileri bulunmaktadır. İçeriğinde, yoğun olarak amelojenin daha az olarak da ameloblastin ve enamelin tespit edilmiştir. EMD, kök yüzeyindeki hidroksiapatit ve kollajen fibriller tarafından absorbe edilmektedir. Böylece periodontal rejenerasyonu takiben sement oluşumunu indüklemekte, uygulandığı bölgede mezenkimal hücrelerin yapışmasını uyaran çözünmez bir matriks oluşturmaktadır. Bu hücreler, ataçmanın rejenerasyonunda rol oynayan yeni matriksi ve büyüme faktörlerini üretmektedirler. Hayvan ve insanlarda yapılan histolojik araştırmalarda EMD’lerinin operasyon sonrası periodontal rejenerasyona katkı sağladığını gösterilmiştir. EMD uygulaması, genellikle fosforik asit, sitrik asit veya EDTA ile kök yüzeyi hazırlandıktan sonra yapılmaktadır. Periodontal cerrahi sırasında EMD proteinlerinin buraya daha iyi yapışabilmesi için kök yüzeylerinin kan ile temas ettirilmemesi gerekmektedir.

**Doku Mühendisliği**

Doku mühendisliği; hasarlı doku ve organların işlevini mühendislik ve yaşam bilimleri ilkeleri doğrultusunda restore etmeye yönelik bir alandır. Klasik biyomateryal uygulamalarından farklı olarak sadece kaybedilen dokulara ait boşlukların doldurulması değil, oluşum ve rejenerasyon mekanizmalarını anlayarak fonksiyon görebilen dokuların elde edilebilmesi hedeflenmektedir. Bu tür uygulamalarda, vücut içine yerleştirilen yapılar vücudun geri kalan doğal dokuları gibi fiziksel ve biyolojik uyarılara ve değişimlere karşı cevap vererek uyum gösterebilir. Bu özellik doku mühendisliği ile oluşturulan yapıların canlı hücre içermeyen biyomateryal uygulamalarına kıyasla en önemli üstünlüğüdür. İçeriğinde canlı hücre bulunmayan biyomateryaller, doku içerisinde zamanla yıkıma uğrayabilir veya fiziksel niteliklerini kaybedebilirler. Doku mühendisliği uygulamalarıyla elde edilen yapılar ise dış etkenlere ve fizyolojik gereksinimlere yanıt vererek, eksraselüler matrisi yeniden şekillendirip niteliklerini koruyabilmektedir. Doku mühendisliği uygulamalarının temel elemanları; hedef dokuyu oluşturabilme potansiyeline sahip hücreler, bu hücrelerin fonksiyonlarını destekleyen veya yönlendiren büyüme ve farklılaşma faktörleri ve bu iki elemanın içinde yer aldığı, oluşturulması hedeflenen dokunun üç boyutlu yapısını belirleyen doku matriksidir.

Biyoteknolojideki önemli gelişmeler sayesinde rekombinant cDNA teknolojisiyle gerekli saf proteinleri önemli ölçülerde üretmek mümkündür ama kısa yarılanma ömürleri yüzünden rejenerasyonun arzulandığı bölgeye enjekte edilen büyüme faktörleri etkisizleşebilmektedirler. Daha uzun süreli bir etki sağlayabilmek için kontrollü salınım sistemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu tür taşıyıcı sistemlerle kemikteki rejenerasyon süreci boyunca bölgede gerekli dozun bulunması sağlanabilmektedir. Başarılı bir BMP taşıyıcı siteminin bazı özelliklere sahip olması istenir: 1. Kontrollü salınım. 2. Yeterli miktarda indüktif hücre bulundurması. 3. Konak hücrelerinin taşıyıcı sistemin içerisine doğru hızlı proliferasyonuna ve vasküler invazyona izin vermesi 4. İmplant materyalinin güvenli olması ve biyolojik uyumluluğu. 5. Uygun bir şekilde rezorbe veya degrade olması ve tamamen istenen dokuya dönüşebilmesi. 6. Taşıyıcı özelliklerinin tekrarlanabilirliği. 7. Kolayca maniple edilebilmesi. 8. Sterilizasyonu ve 9. Kolay üretilebilir olması166.

Taşıyıcı madde ve serbest büyüme faktörü arasındaki retansiyon ve salınımın, iyonik ve hidrofobik etkileşimlere bağlı olduğu bilinmektedir. Materyalin özelliklerine ve büyüme faktörünün yerleştirilme tekniğine bağlı olarak taşıyıcının difüzyonu veya degradasyonu ile salınım kontrollü olarak gerçekleşmektedir. Ancak, kemik rejenerasyonu uzun bir süreci gerektirdiğinden, aktif büyüme faktörü salınımının bu süreç boyunca devam ettirilmesi oldukça güçleşmektedir.

Rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan matriks materyalleri bulunmaktadır. Rezorbe olabilenler; doğal ve sentetik polimerler ile doğal mineral yapılardır. Polilaktik asit ve poliglikolik asit sentetik polimerlere; kollajen, kolajen-glikozaminoglikan kopolimer, fibrin ve kitosan doğal polimerlere ve inorganik kemik matriksi de doğal mineral yapılara örnek olarak gösterilebilir. Rezorbe olmayan veya yavaş rezorbe olan matriks yapılar ise sentetik polimerler (ePTFE) ve sentetik seramiklerdir (CaPO4).

İdeal bir matriks yapısı rejenerasyon sürecinde; osteokondüktif ve bariyer etkisi, kendi üzerinde hücrelerin migrasyon ve proliferasyonu için uygun ortam sağlaması, bölgedeki integrin ve diğer hücre reseptörleri ile etkileşerek hücre fonksiyonlarını regüle edici fonksiyon görmesi gibi birçok rolü üstlenebilmektedir.

Doku rejenerasyonu için ikinci anahtar eleman; otojen ve allojen parankimal hücreler ile kemik iliği stroma hücreleri gibi uygun yapılardır. Osteojenik hücreler yeni kemik matriksi oluşturma yeteneğine sahiptirler168. Rejeneratif yaklaşımlarda hücreler defekt bölgesine enjekte edilmekte veya implante edilecek matriks içine yerleştirilmektedirler. Ancak, bu hücrelerden allojenik olanların hastalık bulaştırması ve bağışıklık yanıtı oluşturması gibi sorunlara yol açabilmektedir. Otojen olanlar ise hücre için verici sahaya ihtiyaç duymaktadır. Son dönemlerde adından sıkça bahsedilen kemik iliği stroma hücreleri ise birçok doku tipi için öncü hücre olarak kullanılabilmektedir. Ancak, bu hücrelerin farklılaşma süreçleri ve in vivo olarak meydana getirecekleri biyolojik etkiler ile ilgili bilgiler bugün için yetersizdir. Doğal mineral ve sentetik polimer matrikslerin üzerine kemik hücrelerinin yerleştirildiği üç boyutlu materyallerin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkileri üzerinde çalışılmaktadır. Rejenerasyondaki üçüncü kritik eleman ise çözünebilir düzenleyiciler olarak belirtilmektedir. Bunlar da farklılaşmadan sorumlu BMP ile polipeptid büyüme faktörleridir.

**Periodontal Doku Mühendisliğinde Gen Tedavileri**

Periodontal dokuların rejenerasyonunda üç doku ön plana çıkar; alveoler kemik, sement ve periodontal ligament. Bu dokuların yenilenmesi için dört temel bileşen gereklidir; Hücreler, kan desteği, gerekli sinyaller ve defekt bölgesinde rejenere olacak dokunun martiksi. Büyüme faktörlerinin ilgili bölgeye yerleştirilmesi için taşıma sistemlerinden ayrı iki yöntem daha kullanılmaktadır:

**a)** İlgilenilen gen, viral olmayan veya viral vektör ile ya da tek başına direkt olarak vücuda aktarılır.

**b)** DNA in vitro hücrelere aktarılmakta ve kültüre edildikten sonra tekrar hastaya transplante edilmektedir. Böylelikle rejeneratif tedavide kullanılan büyüme faktörlerinin konsantrasyonları çok yüksek oranda arttırılabilmektedir. Gen tedavisinin temel amacı defektif mutant allelin fonksiyonel olanıyla desteklenmesi ve konak cevabının indüklenmesidir. Gen transferi ve doku transferi ile periodontal kemik defektlerinin rejenerasyonu yolunda önemli adımlar atılmaktadır.

**Sonuç**

Periodontitis, travma, diğer patolojilere bağlı olarak ortaya çıkan doku kayıplarının tedavisinde genellikle dokularda meydana gelen boşlukların doldurulması amacıyla otojen kemik, allogreftler ve alloplastik materyaller kullanılmaktadır. Günümüzde hala periodontal rejenerasyonun sağlanması açısından güvenli ve sonuçları kesin olan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine devam edilmektedir. Kullanılan bu yöntemlerin başarısız olmasının en önemli nedeni periodontal yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyen çeşitli faktörlerin bulunmasıdır. Periodonsiyum, farklı hücre tiplerinin bir arada bulunduğu sert ve yumuşak dokulardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Ayrıca, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan periodontal doku kayıplarının iyileşmesini engelleyen faktörlerden bir tanesi de periodontal yara bölgesine komşu alanda diş kökünün yer almasıdır. Diş kökü, avasküler bir yapıya sahiptir ve bu bölgede mikroorganizmalar yoğun olarak bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı periodontal defekt bölgesinde iyileşme süreci olumsuz yönde etkilenmektedir.