

SİGARANIN MİNE MATRİKS PROTEİNLERİ VE BİYOAKTİF CAM ESASLI VEYA SİĞİR KAYNAKLI KEMİK GREFT MATERYALİ KOMBİNASYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECT OF SMOKING ON ENAMEL MATRIX PROTEINS IN COMBINATION WITH BIOACTIVE GLASS OR BOVINE DERIVED XENOGRAFT

***Şebnem DİRİKAN İPÇİ¹, Gökser ÇAKAR GÜRLÜMAN¹,
Berber NOYUN², Selçuk YILMAZ¹***

ÖZET

Bu çalışmada, sigaranın, mine matris proteinleri (MMP) ve biyoaktif cam esaslı (BC) veya sığır kaynaklı kemik greft (SKKG) materyali ile kombine kullanımı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 10 sigara içen 10 sigara içmeyen 20 generalize agresif periodontitis hastası dahil edildi. Her hastada MMP+BC ve MMP+SKKG kombinasyonları sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve kemik içi defekt derinliği ≥ 3 mm olan kemik içi defektlere uygulandı. Klinik ve radyografik değerlendirmeler operasyondan önce ve operasyon sonrası 8. ayda yapıldı. Defektin en derin noktasında, sigara içen bireylerde, MMP+BC ve MMP+SKKG gruplarında sırasıyla, 3.16 ± 0.96 mm ve 3.09 ± 1.18 mm SD azalması, 1.86 ± 0.72 mm ve 1.93 ± 0.64 mm ataşman kazancı, 0.92 ± 0.31 mm ve 1.24 ± 0.33 mm klinik kemik kazancı, 0.59 ± 0.80 mm ve 0.58 ± 0.31 mm radyografik kemik kazancı, sigara içmeyen bireylerde, MMP+BC ve MMP+SKKG gruplarında sırasıyla, 3.43 ± 1.30 mm ve 3.55 ± 1.07 mm SD azalması, 2.0 ± 0.69 mm ve 2.17 ± 0.61 mm ataşman kazancı, 1.20 ± 0.25 mm ve 1.29 ± 0.31 mm klinik kemik kazancı, 0.60 ± 0.75 mm ve 0.69 ± 0.37 mm radyografik kemik kazancı elde edildi. Her iki tedavi grubunda da sigara içen ve içmeyen bireyler arasında incelenen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bu çalışmanın sınırları dahilinde sigaranın her iki rejeneratif materyal kombinasyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılabilir.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of smoking following regenerative periodontal treatment in generalized aggressive periodontitis patients with, enamel matrix derivative (EMD) combined with a bovine derived xenograft (BDX)(EMD+BDX) or EMD combined with a bioactive glass (BG)(EMD+BG). Twenty patients 10 smokers, 10 non-smokers were included. Intrabony defects with probing depth (PD) of ≥ 5 mm and intrabony component of ≥ 3 mm were treated either with EMD+BDX or EMD+BG. Clinical and radiographical parameters were recorded prior to surgery and 8 months after treatment. At 8 months, in the EMD+BDX and EMD+BG groups, smokers showed 3.09 ± 1.18 mm and 3.16 ± 0.96 mm PD reduction, 1.93 ± 0.64 mm and 1.86 ± 0.72 mm attachment gain, 1.24 ± 0.33 mm and 0.92 ± 0.31 mm clinical bone gain, 0.58 ± 0.31 mm and 0.59 ± 0.80 mm radiographic bone gain, respectively. On the other hand, non-smokers showed 3.55 ± 1.07 mm and 3.43 ± 1.30 mm probing depth reduction, 2.17 ± 0.61 mm and 2.0 ± 0.69 mm attachment gain, 1.29 ± 0.31 mm

¹ Yeditepe Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

² Dr. Dişhekimisi.

and 1.20±0.25 mm clinical bone gain, 0.69±0.37 mm and 0.60±0.75 mm radiographic bone gain, respectively. Intergroup differences were found to be insignificant. Within its limits, it can be concluded that smoking does not affect the regenerative treatment outcomes in intrabony defects treated with EMD+BDX and EMD+BG:

Anahtar Kelimeler: Mine matriks proteinleri, biyoaktif cam, sıgır kaynaklı kemik grefti, generalize agresif periodontitis, sigara.

Giriş

Agresif periodontitis, gençlerde ve genç erişkinlerde görülen, hızla ilerleyerek erken yaşta fonksiyon ve estetik kaybına neden olan bir hastalık grubudur (1, 2). Generalize agresif periodontitis (GAP), enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, birinci büyük azı ve kesici dişler ile birlikte en az üç daimi dişi etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır (1, 2). Günümüzde, çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de hastalığın türünde, şiddetinde, oluşum ve gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir (3). Kazanılmış risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan sigara kullanımı, hastalığın yayılımı ve şiddetiyle önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir. Şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara kullanan kişilerden oluştuğu (3-5) ve sigara içen hastaların periodontitise yakalanma risklerinin sigara içmeyenlere oranla 2.5-7.0 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (6). Ayrıca sigara, özellikle yara iyileşmesi ve bakteriyel kontaminasyon üzerinde rol oynayan kritik faktörlerden biri olarak bildirilmiştir (7). Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi sonuçları üzerindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, yapılan *in vitro* çalışmalarda sigaranın içeriğindeki maddelerin periodontal ligament hücrelerinin kemotaksisini, proliferasyonunu engelleyerek ataşman mekanizmasında rol oynadığı ve periodontal patojenlerin toksinlerinin etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (8, 9). Ayrıca nikotinin vazokonstriktif etkisi sebebiyle periferik kan akımının azalması ve karbonmonoksitin oksijen taşınmasını ve metabolizmayı negatif yönde etkilemesinin de rolü olabileceği belirtilmiştir (10). Sigaranın kemik hücre metabolizması üzerinde de toksik etkileri olduğu ifade edilmiştir (11, 12). Nikotinin periodontal dokular tarafından kolayca emilmesi ve sigara içen bireylerin kök yüzeylerinde nikotinin tespit edilmesi, bu maddenin fibroblast ataşmanını değiştirdiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca nikotin kollajenaz üretimini artırırken kollajen üretimini de azaltmaktadır (10-12).

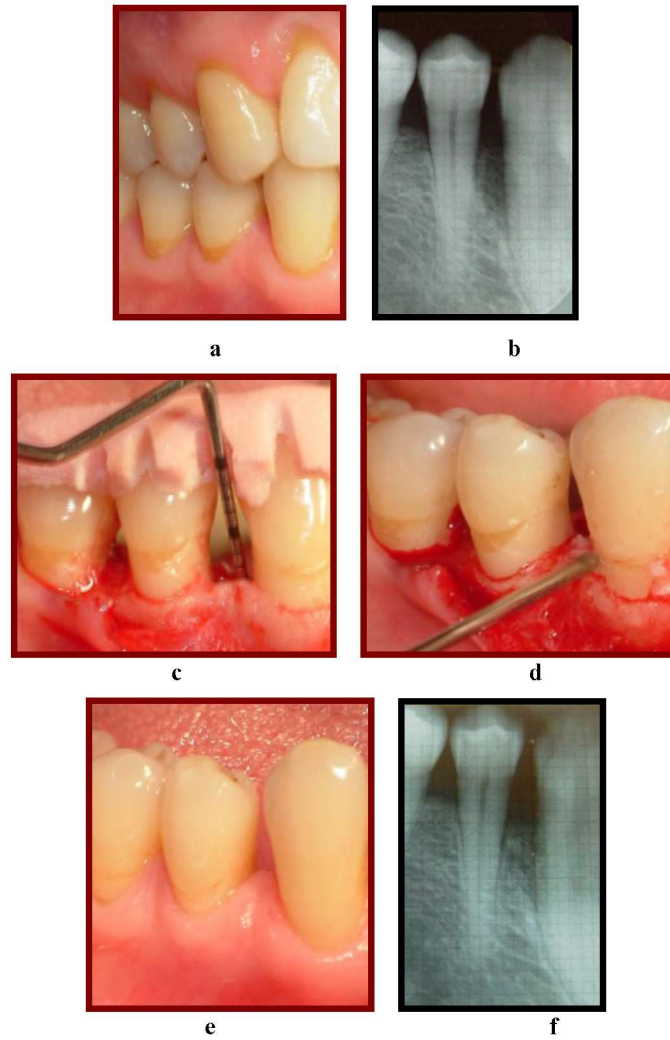
Sigaranın etkilerinin incelendiği araştırmalarda özellikle GAP hastalarında, lokalize agresif periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireylere göre sigara kullanımının daha yaygın olduğu belirtilmiştir (12). Sigaranın GAP'li hastalarda bir risk faktörü olabileceği ve bu hastaların tedavisi için uygulanacak farklı periodontal tedavi yaklaşımlarını modifiye edebileceği düşünülebilir. Literatürde, mine matriks proteinleri (MMP)'nin kronik periodontitisli hastaların tedavisinde ve kemik içi defektlerde kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma (13-15) olmasına karşın, agresif periodontitisli hastaların tedavisinde kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (16). İlgili literatür incelendiğinde bu materyalin yer tutucu özelliğinin olmamasından dolayı flebin çökmesi ve defekt boşluğunun korunamamasının dokunun rejenerasyon kapasitesinin kısıtlanmasına yol açtığı ve bu nedenle özellikle son yıllarda, MMP'nin çeşitli greft materyalleriyle birlikte kombine olarak kullanımının gündeme geldiği görülmektedir (17-29). Biyoaktif cam (BC) ve sıgır kaynaklı kemik grefti (SKKG), MMP ile kombine edilen greft materyalleri arasında yer almaktadır. BC materyali hemostatiktir, osteokondüktif bir materyaldir ve epitel göçünü önlemede bariyer olarak görev görür (30). SKKG ise çok iyi osteokondüktif özelliklere sahiptir ve kemik ile bağlantısı kuvvetlidir (31). Literatürde, sigaranın GAP'li hastalarda rejeneratif periodontal tedavi ve MMP'nin kemik greftleri ile kombine kullanımı üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır, konu araştırmaya açıktır. Bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen GAP'li hastaların rejeneratif periodontal tedavisinde MMP'nin, SKKG ve BC ile kombine kullanımının klinik ve radyografik etkinliği incelendi.

Bireyler ve Yöntem

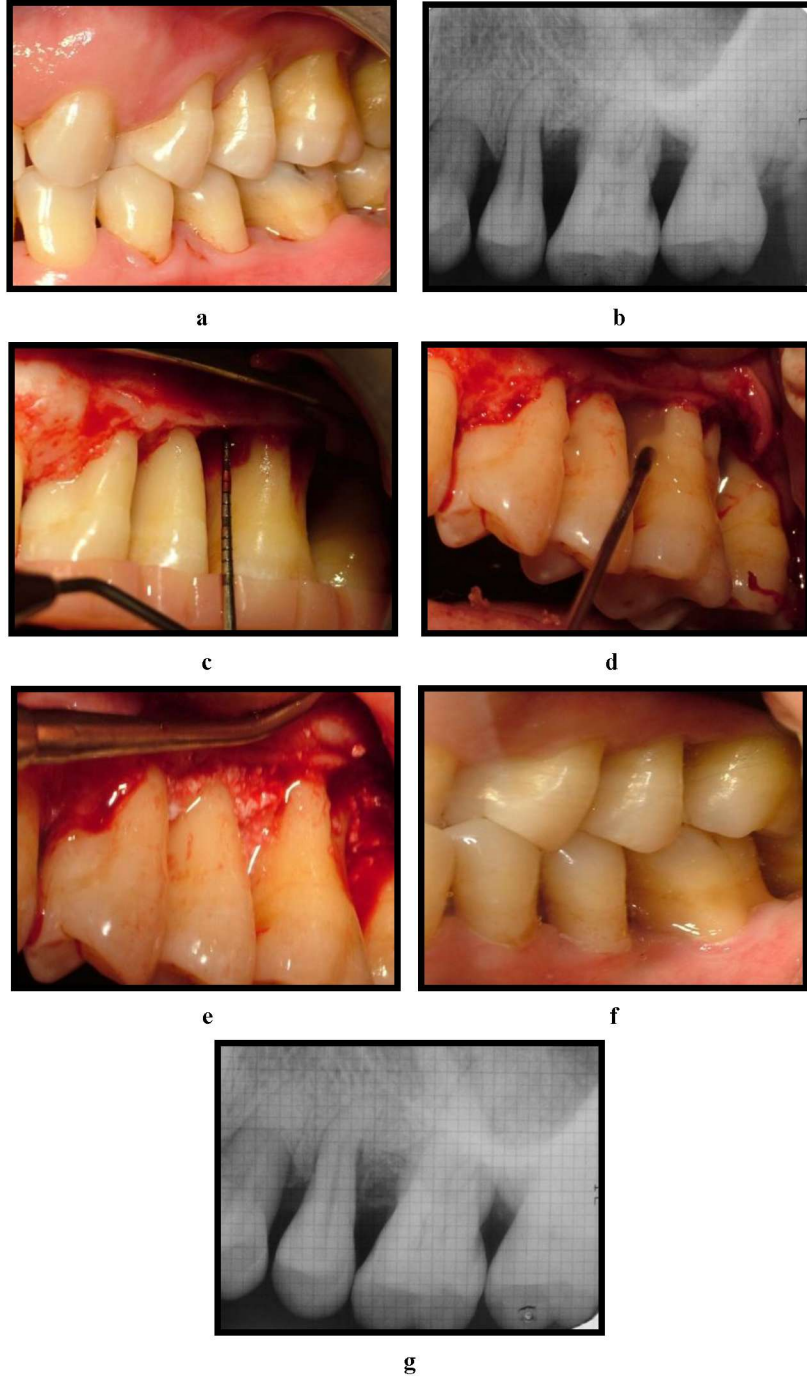
Araştırmada yer alan bireyler, dişetlerinde spontan kanama, ağrı, gıda sıkışması ve dişetinden cerahat gelmesi gibi periodontal şikayetleri nedeniyle Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran GAP'li

hastalar arasından seçildi (1, 2). Çalışmada yer alacak hastaların seçiminde, bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları, daha önceden herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve son 6 ay içerisinde periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları, sigara içmemeleri veya sigara içen bireylerin günde 20 adet veya daha fazla sigara içiyor olmaları kriterlerine uygunluk arandı. Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri, ağız hijyeni eğitimi, yapılacak

olan periodontal tedaviler ve periodontal cerrahi işlem sırasında kullanılan materyaller ve alternatif tedavi yöntemleri hakkında detaylı bilgiler verilerek tedavi işlemleri için sözlü ve yazılı onayları alındı. Araştırmada hastalar sigara içen ve içmeyen olarak 2 ana grup altında toplandı ve çalışmaya başlangıç periodontal tedavisi tamamlanmış, 10 sigara içen 10 sigara içmeyen toplam 20 GAP hastası dahil edildi. Her hastada $SD \geq 5mm$ ve kemik içi defekt derinliği $\geq 3mm$ olan kemik içi defektlere MMP+BC ve MMP+SCKG kombinasyonları üst veya alt çenelerine bir bilgisayar programı dahilinde rastgele uygulandı (Şekil 1a - f, Şekil 2 a-g) (Tablo 1).



Şekil 1: Sigara içmeyen gruba ait bir hastanın;
a: Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü.
b: Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü.
c: Operasyon sırasında ölçülen defektin vertikal komponenti.
d: MMP+SCKG kombinasyonu uygulaması.
e: Operasyon sonrası 8. ay klinik görüntü.
f: Operasyon sonrası 8. ay radyografik görüntü.



Şekil 2: Sigara içen gruba ait bir hastanın;
a: Operasyon öncesi bölgenin klinik görünümü.
b: Operasyon öncesi bölgenin radyografik görünümü.
c: Operasyon sırasında ölçülen defektin vertikal komponenti.
d-e: MMP+SCKKG kombinasyonu uygulaması.
f: Operasyon sonrası 8. ay klinik görüntü.
g: Operasyon sonrası 8.ay radyografik görüntü.

Tablo 1: Tedavi gruplarının hastalara göre dağılımı.

		Sigara İçen (n=10)	Sigara İçmeyen n=10)
MMP+SCKG	Alt çene	5	5
	Üst çene	5	5
MMP+BC	Alt çene	5	5
	Üst çene	5	5

Araştırmada plak indeksi (Pİ) Silness ve Løe (32), dişeti oluşu kanama indeksi (DOKİ) Mühlemann & Son'a (33) göre ölçüldü. Rölatif dişeti kenarı seviyesi (RDKS), sondalama derinliği (SD), rölatif ataşman seviyesi (RAS) ve rölatif kemik seviyesi (RKS) ölçümleri ise, kişiye özel olarak hazırlanan akrilik stentler üzerinde açılan oluklar rehber alınarak gerçekleştirildi. Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm'lik periodontal sonda (PCP 15 UNC, Hu Friedy Instrument Co. Şikago, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı ve tüm ölçümler operasyon öncesinde ve operasyondan 8 ay sonra yapıldı.

Periapikal radyografiler operasyon öncesinde ve 8 ay sonra alındı ve birbirinden bağımsız 3 klinisyen tarafından değerlendirildi. Radyografik kemik seviyesi (Rad KS) değerlendirilirken klinisyenlerin radyografiler üzerindeki anatomik ve kemik defekti ile ilgili yapılar hakkında hemfikir olmaları sağlandı. Mine-sement sınırının lokalizasyonu Schei ve ark.'na (34) göre tanımlandı. Radyografik değerlendirmede mine-sement sınırı ile alveol kemiği arasındaki mesafe periapikal radyografi filmlerinin üzerine yapıştırılan tek kullanımlık gridler (X-ray Grid, 3-4 cm, Meyer Haake GmbH, Oberursel, Almanya) üzerindeki milimetrik kareler sayılarak hesaplandı (35). Ortalama değerler, esas değer olarak kabul edildi.

Vestibül ve palatinalden uygulanan lokal infiltratif anesteziyi takiben mümkün olduğunca az dişeti kaybı prensibiyle modifiye oluk içi ensizyonlar gerçekleştirildi. Bu ensizyonlarda, dişeti morfolojisini düzeltmek amacıyla, ensizyon serbest dişeti kenarından yaklaşık 0.5 mm ve cep içi epitelini de alacak şekilde yapıldı. Dikey ve rahatlatıcı ensizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinalde mukoperiostal flep kaldırıldı. Flep iç yüzündeki epitel artıkları, kemiğe yapışık granülasyon dokuları temizlendi, subgingival diştaşları ultrasonik alet ve küretlerle kaldırıldı. Kök yüzeyleri el aletleri kullanılarak düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Kanamanın kontrol altına alınmasını takiben operasyon bölgesi serumla

yıkandı. Dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra, smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla Prefgel™ (EDTA 24%, pH 6.7, Strauman Co., İsviçre) 2 dk süre ile uygulandı, operasyon bölgesi tekrar serumla yıkandı. Operasyon bölgesi iyice kurutularak bölgenin tükrük ve/veya kanla kontaminasyonu engellendi ve MMP (Emdogain, Strauman Co., İsviçre) jel halinde kök yüzeyine herhangi bir kontaminasyon olmadan uygulandı. MMP uygulanmasını takiben defektler steril bir gode içerisinde MMP jel ile karıştırılan BC (Perioglass, US Biomaterials Corp; Alachua, FL, Amerika Birleşik Devletleri) veya SCKG (Bio-Oss, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, İsviçre) ile dolduruldu. Yara kenarları 3-0 ipek dikişlerle primer olarak kapatıldı.

Operasyon sonrası hastalara, sistemik amoksisilin+klavulanik asit reçete edildi (1000 mg, 2x1, 7 gün). Buna ilaveten tüm hastalara, sert çiğneme yapmaktan kaçınmaları öğütüldü ve % 0.2'lik klorheksidin diğlukonat içeren ağız gargarası günde 2 kez 4 hafta süre ile verildi. Operasyon sonrası 2. haftada dikişler alındı. Hastaların, cerrahi sonrasında operasyon bölgesi dışındaki alanlarda rutin ağız bakımı işlemlerine devam etmelerine, ancak operasyon bölgesinde en az 4 hafta süreyle diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanılmalarına dikkat çekildi (36). Operasyondan 1 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak, ultrasonik aletle operasyon bölgesinde serbest dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bu 4 haftalık sürede hastalardan, operasyon bölgesindeki diş yüzeylerini hafifçe fırçalamaları, dişeti yüzeyini ise serumla ıslatılmış tamponla temizlemeleri istendi. 8 ay boyunca hastalara subgingival temizlik ve sondalama işlemi yapılmadı.

İstatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Pİ ve DOKİ tüm ağız, diğer veriler hasta bazında defektin en derin noktaları (DEDN) için değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-test,

ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde *Wilcoxon Signed Rank's* testi kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Tüm tedavi süresince hastalarda herhangi bir negatif doku reaksiyonuna, enfeksiyona ve komplikasyona rastlanmadı. Çalışmamızda yer alan

17-35 yaş arası (yaş ortalamaları: 25 ± 6.28) toplam 20 GAP hastasındaki defektlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Tedavi öncesi SD ve Rad KS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası Pİ ve DOKİ'ye ait değişimler, ortalama değerler ile standart sapmalar, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 2: Kemik içi defektlerin lokalizasyonlarına göre dağılımı.

		Defekt Lokalizasyonu					
		Kesici/Kanin		Küçük Azı		Büyük Azı	
		Alt Çene	Üst Çene	Alt Çene	Üst Çene	Alt Çene	Üst Çene
MMP+SKKG	Sigara İçen	16	14	10	6	20	14
	Sigara İçmeyen	14	15	8	12	18	16
MMP+BC	Sigara İçen	10	16	12	12	17	18
	Sigara İçmeyen	18	12	10	8	18	20

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası Pİ ve DOKİ ortalama ve standart sapma değerleri, grup içi ve gruplararası karşılaştırılması.

		MMP+SKKG		p	MMP+BC		p
		Sigara içen	Sigara içmeyen		Sigara içen	Sigara içmeyen	
Pİ (Tüm Ağız)	Tedavi Öncesi	0.38 ± 0.29	0.42 ± 0.27	0.609 ^{AD}	0.37 ± 0.21	0.43 ± 0.16	0.799 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.18 ± 0.09	0.26 ± 0.12	0.052 ^{AD}	0.21 ± 0.13	0.26 ± 0.11	0.374 ^{AD}
	p	0.046*	0.038		0.027*	0.005**	
DOKİ (Tüm Ağız)	Tedavi Öncesi	0.65 ± 0.36	0.97 ± 0.47	0.128 ^{AD}	0.82 ± 0.28	0.83 ± 0.35	0.933 ^{AD}
	Tedavi Sonrası	0.19 ± 0.08	0.22 ± 0.06	0.554 ^{AD}	0.17 ± 0.10	0.19 ± 0.06	0.472 ^{AD}
	p	0.018*	0.002**		0.018*	0.002**	

AD: anlamlı değil, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

DEDN'de, incelenen tüm klinik ve radyografik parametreler açısından her iki tedavi seçeneğinde de sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası DEDN'deki klinik indeks ve ölçüm değerlerine ait fark ortalamalarının gruplararası karşılaştırması.

	MMP+SKKG			MMP+BC		
	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	P
Dişeti çekilmesi (mm)	1.15 ± 0.93	1.10 ± 0.64	0.582 AD	1.14 ± 1.17	1.14 ± 1.23	0.833 AD
SD azalması(mm)	3.09 ± 1.18	3.55 ± 1.07	0.310 AD	3.16 ± 0.96	3.43 ± 1.30	0.472 AD
Ataşman kazancı (mm)	1.93 ± 0.64	2.17 ± 0.61	0.447 AD	1.86 ± 0.72	2.00 ± 0.69	0.526 AD
Klinik kemik kazancı (mm)	1.24 ± 0.33	1.29 ± 0.31	0.398 AD	0.92 ± 0.31	1.20 ± 0.25	0.236 AD
Radyografik kemik kazancı (mm)	0.58 ± 0.31	0.69 ± 0.37	0.641 AD	0.59 ± 0.80	0.60 ± 0.75	0.094 AD

AD: anlamlı değil.

Tartışma

Bu klinik çalışmada, sigara içen ve içmeyen GAP'li hastalarda MMP'nin SKKG ve BC ile kombine kullanımının klinik ve radyografik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda incelenen klinik ve radyografik parametreler açısından her iki tedavi seçeneğinde de sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Sekiz ay sonunda, her iki tedavi seçeneği de hem sert hem de yumuşak doku ölçümlerinde, başlangıca göre anlamlı gelişme gösterdi.

MMP'nin embriyolojik gelişimi taklit ederek yeni sement, periodontal ligament ve alveol kemiği oluşumunu uyarma kapasitesi, rejeneratif periodontal tedavide doku mühendisliği konseptinin gelişmesine neden olmuştur (13, 14). MMP'nin tek başına uygulandığı bu çalışmalarda başarılı klinik sonuçlar elde edilse de, akıcı yapısı ve boşluk yaratıp koruyabilme etkisinin sınırlı olması önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle geniş kemik içi defektlerde daha fazla başarı elde etmek için çeşitli greft materyalleriyle kombinasyonu gündeme gelmiştir (17-29). Alloplastik kemik greftleri içerisinde yer alan BC osteokondüktiftir ve doku uyumlu bir materyaldir (37). Yapılan klinik ve histolojik çalışmalar, BC'nin kemik içi defektlerde kullanımının klasik flep uygulamasından daha başarılı sonuçlar verdiğini belirtmektedir (38). Yapısı insan kansellöz kemiği yapısına benzer özellik gösteren SKKG gerek tek başına (39) gerekse rezorbe olan membranlar (40) ve rezorbe olan membran+otojen kemik grefti (40) ile kombine kullanıldığında gerçek periodontal rejenerasyon elde edildiği belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmada, klinik etkinliği ve güvenilirliği histolojik ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış BC ve SKKG esaslı kemik greftleri MMP ile birlikte kullanılmıştır. Böylelikle

hedeflenen periodontal rejenerasyonu elde etmek için her bir materyale ait farklı biyolojik özelliklerden yararlanılmaya çalışılmıştır.

Literatür incelendiğinde, sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğunun hasta popülasyonlarının kronik periodontitisli bireylerden oluştuğu, kronik periodontitisten farklılık gösteren, pek çok bilinmeyen olan ve tedavisinde güçlüklerle karşılaşılabilen agresif periodontitisli bireyleri kapsamadığı görülmektedir. Bu nedenle çalışmada yer alan hasta grupları agresif periodontitislerin bir tipi olan GAP hastaları arasından seçilmiştir.

Literatürde sigaranın periodontal hastalıklar ve periodontal tedaviler üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların tümünde günlük sigara tüketiminin sayısı önemlidir (92). Sigaranın rejeneratif periodontal tedavi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da sigara içen bireyler grubunu günlük sigara kullanım sayısı >20 olan kişiler oluşturmuştur (41).

Bu çalışmada, tüm tedavi süresince operasyon sonrası oluşabilecek negatif doku reaksiyonuna, enfeksiyona ve komplikasyona rastlanmadı. Bu bulgular literatürdeki çalışmaların bulguları ile uyum içerisinde. Literatürde MMP'nin SKKG ve BC ile kombine kullanımı sonrasında bildirilen allerjik reaksiyon ve yabancı doku reaksiyon olgusu yoktur (17, 19, 21-27). İlgili sonuç MMP uygulanan bölgede iyileşme sırasında matriks metalloproteinaz seviyesinin daha düşük olmasına (42) ve taşıyıcı solüsyon olan propilen glikol aljinatın periodontal patojenler üzerindeki antimikrobiyal (43) etkinliğine bağlanmıştır.

Sigaranın laparotomi ve plastik cerrahi ameliyatları sonrası yara iyileşmesini negatif etkilediği bildirilmiştir. Aynı negatif etkiler

başlangıç periodontal tedavi ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu sonrasında da rapor edilmiştir. Bu negatif etkiler sigaranın içeriğindeki 4000'den fazla toksik madde, nikotin, karbon monoksit ve kısmen de hidrojen kyanit ile ilişkilendirilmiştir. Bu ajanların negatif etkileri dokuya penetre olarak hücre proliferasyonunu ve metabolizmasını engellemelerine bağlanmıştır (44). Çalışmada sigara içen ve içmeyen gruplardaki yumuşak doku iyileşmesi benzerdir. Bu sonuç her iki grupta da kullanılan MMP'nin periodontal rejenerasyondan sorumlu farklı hücre grupları üzerindeki pozitif biyolojik etkileri ile ilişkilendirilebilir (45).

Periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yumuşak doku parametreleri SD ve ataşman kazancıdır. DEDN'de sigara içen grupta, MMP+BC ve MMP+SKKG gruplarında sırasıyla 3.16±0.96 mm ve 3.09±1.18 mm SD azalması, 1.86±0.72 mm ve 1.93±0.64 mm ataşman kazancı saptandı. Sigara içmeyen grupta ise aynı değerler sırasıyla 3.43±1.30 mm ve 3.55±1.07 mm; 2.0±0.69 mm ve 2.17±0.61 mm olarak bulundu. Literatürde, MMP+BC tedavisi sonrası bildirilen SD azalması 4.1 ile 4.2 mm, ataşman kazancı 3.07 ile 3.20 mm arasında değişim göstermektedir (15, 23, 25, 26). MMP+SKKG kombinasyonu için bildirilen SD azalmasına ait değer 3.43-6.2 mm, ataşman kazancına ait değer 3.13-5.8 mm arasındadır (17, 21, 22, 24, 26, 27).

Rejeneratif periodontal tedavi sonuçları değerlendirilirken, SD azalması ve ataşman kazancı gibi yumuşak doku değişimlerinin klinik olarak belirlenmesinin yanı sıra kemik iyileşmesini gösteren değişimlerin de klinik ve radyografik olarak belirlenmesi tedavinin başarısını daha net olarak ortaya koyması açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmadaki RKS değerleri incelendiğinde, DEDN'de sigara içen grupta, MMP+BC ve MMP+SKKG gruplarında sırasıyla 0.92±0.31 mm ve 1.24±0.33 mm, sigara içmeyen grupta ise sırasıyla 1.20±0.25 mm ve 1.29±0.31 mm kemik dolumu saptandı. DEDN'de kemik dolumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Rad KS değerleri incelendiğinde ise, sigara içen grupta MMP+BC ve MMP+SKKG gruplarında sırasıyla sigara içen

grupta 0.49±0.80 mm ve 0.61±0.31mm, sigara içmeyen grupta ise sırasıyla 0.54±0.75 mm ve 0.71±0.37 mm radyografik kemik dolumu saptandı. RKS'ye benzer olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Literatür incelendiğinde, MMP+SKKG tedavisi sonrasında 3.2-3.82 mm arasında klinik kemik kazancı rapor edilmiştir (21, 22). Literatürde MMP+BC kombinasyonunu inceleyen tek bir çalışmada 2.76±0.69 mm radyografik kemik kazancı bildirilmiştir (15).

Literatürde sigaranın bu tedaviler üzerine olan etkisini inceleyen direkt bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmanın sonuçları SD azalması için hem MMP+SKKG hem de MMP+BC tedavi seçenekleri için literatürle uyumludur. İlgili literatür incelendiğinde, sigara içen bireylerin tedavi sonucuna katkısı ile ilişkili istatistiksel bir yorum yapılmadığı, genellikle çalışma gruplarının sigara içmeyen bireylerden oluştuğu veya sigara içen bireylerin minimal sayıda tutularak istatistiksel değerlendirmede ayrı bir grup olarak değerlendirilmediği görülmektedir. Çalışmanın ataşman, klinik ve radyografik kemik kazancı değerleri ilgili literatürden daha düşüktür. Gözlenen bu farklılık çalışma dizaynı, hastalık tipi, özellikle GAP olgularında tespit edilen ısrarcı spesifik mikroorganizmalar, başlangıç SD, defekt tipi ve derinliğine bağlanabilir. Generalize agresif periodontitisli olgularda çoğunlukla 1 ve 2 duvarlı kemik defektleri ile karşılaşılmaktadır. Bilindiği gibi belirtilen defekt tipleri rutin olarak rejeneratif periodontal tedavi çalışmalarında incelenmemektedir (46).

Sonuç olarak, MMP+SKKG ve MMP+BC kombinasyonlarının sığ 1-2 duvarlı kemik içi defektlerin bir arada bulunduğu GAP olgularında tercih edilebilecek, klasik cerrahi yöntemlere alternatif, kolay uygulanabilir bir rejeneratif yöntem olduğu görülmektedir. Çalışmada incelenen klinik ve radyografik parametreler açısından her iki tedavi seçeneğinde de sigara içen ve içmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştır. Genel olarak literatürden farklılık gösteren bu sonuç MMP ve birlikte kullanılan kombine kemik greft materyallerinin yara iyileşmesindeki biyolojik etkileri ile açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999; 4: 1-6.
2. American Academy of Periodontology. Parameter on aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2000; 71: 867-869.
3. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol*, 2000; 1997, 14: 9-11.
4. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 1994; 21: 91-97.
5. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol*, 1997; 68: 467-472.
6. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000, 1997; 14: 173-201.
7. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*, 1995; 22: 229-234.
8. Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Vezzo F, Rota MT, Gallanti A, Borrato R, Poggi P. Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*, 2000; 71: 425-432.
9. Sayers NM, James JA, Drucker DB, Blinkhorn AS. Possible potentiation of toxins from *prevotella intermedia*, *prevotella nigrescens* and *porphyromonas gingivalis* by cotinine. *J Periodontol*, 1999; 70: 1269-1275.
10. Tanur E, Mc Quade MJ, Mc Pherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol*, 2000; 71: 717-722.
11. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res*, 1999; 45: 294-301.
12. Mullally BH, Bren B, Linden GJ. Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 1999; 70: 394-401.
13. Froum S, Weinberg MA, Tarnow D. A comparison study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects. A 12 month re-entry study. *J Periodontol*, 2001; 72: 25-34.
14. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent*, 2000; 20: 127-139.
15. Kuru B, Yılmaz S, Argın K, Noyan Ü. Enamel matrix protein derivative alone or combination with bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin Oral Invest*, 2006; 10: 227-234.
16. Vandana KL, Shah K, Prakash S. Clinical and radiographic evaluation of Emdogain as a regenerative material in the treatment of interproximal vertical defects in chronic and aggressive periodontitis patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2004; 24: 185-191.
17. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB, Madzarevic M. The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol*, 2001; 29: 1016-1022.
18. Cochran CD, Jones A, Heijl L, Mellonig JT, Schoolfield J, King GN. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol*, 2003; 74: 1269-1281.
19. Döri F, Arweiller N, Gera I, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or β -tricalcium phosphate. *J Periodontol*, 2005; 76: 2236-2243.
20. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 2004; 75: 1309-1318.
21. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix protein used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in human. *J Periodontol*, 2000; 71: 1110-1116.

22. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol*, 2002; 73: 423-432.
23. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*, 2002; 73: 401-408.
24. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2002; 22: 259-267.
25. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2005; 25: 139-147.
26. Sculean A, Pietruska M, Schwartz F, Willershausen B, Arweiler N.B, Ausschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone and combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 111-117.
27. Velasquez-Plata D, Scheyer TE, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 2002; 73: 433-440.
28. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol*, 2003; 74: 1725-1735.
29. Yılmaz S, Çakar G, Yıldırım B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*, 2010; 544-550.
30. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Numikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, 1998; 69: 1027-1035.
31. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Imp Res*, 1997; 8: 117-124.
32. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy (II). Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964; 22: 121-135.
33. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding: a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*, 1971; 15: 107-112.
34. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arro A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol*, 1959; 30: 7-16.
35. Nery EB, Olson JV, Henkin JM, Halbtleisch JH. Film holder device for radiographic assessment of periodontal tissues. *J Periodont Res*, 1985; 20: 97-105.
36. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Fabi B, Lundgren, E, Lyngstadaas PS. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *J Clin Oral Invest*, 2002; 6: 183-187.
37. Wilson J, Pigott GH, Schoen FJ, Hench LL. Toxicology and biocompatibility of bioglasses. *J Biomed Material Research*, 1981; 15: 805-817.
38. Zamet JS, Darbar UR, Griffiths S, Bulman JS, Bragger U, Burgin W, Newman HN. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 410-418.
39. Mellonig JT. Human histologic evaluation of a bovine derived xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2000; 20: 19-29.
40. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodont Rest Dent*, 2000; 21: 109-119.
41. Calsina G, Ramon JM, Echeveria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol*, 29: 771-776, 2002.

42. Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol*, 2000; 71: 1715-1721.
43. Spahr A, Lyngstaads SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the enamel matrix derivative (Emdogain) on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 2-72.
44. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*, 93: 22-24, 1992.
45. Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: A review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*, 35: 87-105, 2008.
46. Renvert S, Garret S, Nilveus R, Chamberlain A.D, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. VI. Factors influencing the healing response. *J Clin Periodontol*, 1985; 12: 707-715.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ
Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji ABD
Göztepe-34728 / İstanbul
Tel: 0 216 363 60 44/6421
E-mail: sebnemdirikan@hotmail.com
Faks: 0 216 363 62 11