**YAKINDOĞU ÜNİVERSİTESİ**

**DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

Prof.Dr. Atilla BERBEROĞLU

# PERİODONTAL HASTALIKTA KEMİK KAYBI VE TEDAVİSİ

**REZEKTİF KEMİK CERRAHİSİ**

Destekleyici asıl unsur olan alveoler kemikte oluşan yıkım dişlerin kaybı açısından çok büyük önem taşır. Anatomik varyasyonlar haricinde kemik ve üzerindeki yumuşak dokular bir uyum içerisindedirler. Periodontal hastalık nedeniyle kemiğin hacminde ve morfolojisinde oluşan değişiklikler sonucunda bu uyum birçok yönden bozulabilir. Oluşan kemik kaybının topografisini bizzat kemiğin kendisi belirler. Özellikle anteriorde dişleri çevreleyen kemik çok ince olduğundan genellikle horizontal kayıplar ortaya çıkar, kenarlardan itibaren bir kayıp söz konusudur fakat hafifçe açılanma gösteren eğimler de izlenir, en yaygın olan tiptir. Buna karşılık üst posteriorde dişler arasındaki kemik yeterince kalın olduğundan bu bölgelerde açılı vertikal kemik kayıpları ortaya çıkabilir.

Klinik pratikte periodontal kemik lezyonlarında morfolojinin belirlenmesi oldukça zordur. Klinik ataçman seviyesinin ölçümü ve bu bilginin radyolojik verilerle karşılaştırılmasıyla tanı konmaya çalışılır. Kemik defektinin şeklinin tam olarak anlaşılması ancak flap kaldırıldıktan sonra gerçekleşir. Oysa tedavi planının doğru yapılabilmesi açısından flap kaldırılmadan önce defektin şeklinin mümkün olduğu kadar doğru tahmin edilmesi önemlidir. Radyograflar, açısal kemik defektlerinin saptanmasında yardımcı olurlar fakat fasiyal ve lingual yüzeylerdeki kemik kayıpları ile defektlerin duvar sayılarını belirlemede yetersiz kalırlar. Klinik sontlama, genel kemik topografyasını belirlemede oldukça yararlıdır ama kemik içi defektlerde her zaman kesin sonuç alınamaz. Bu tekniklerin ikisinin birlikte kullanılması ve şunların tespit edilmesiyle kemik içi cebin durumuna karar verilir:

1-Açısal kemik kayıpları,

2-düzensiz kemik kayıpları,

3-aynı veya komşu dişte cep derinliklerindeki düzensizlikler.

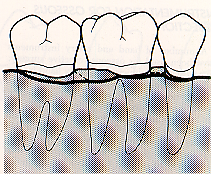
Deneyimli klinisyenler kemik topografyasını daha belirgin hale getirmek için anesteziden hemen sonra ve flap operasyonundan hemen önce transgingival sontlama da yaparlar. Örneğin; rezektif cerrahi düşünülen bir vakada önceki klinik belirlemelere göre daha dar bir defekt tespit edilirse, flap dizaynı değiştirilerek rekonstruktif bir tekniğe yönelinebilir. Transgingival sontlama; kalınlık, yükseklik ve alttaki şekil hakkında bir fikir verir. Fakat unutulmamalıdır ki bütün bu bilgiler henüz göremediğimiz bir sahaya aittir. Asıl durum, ancak flap kaldırıldıktan sonra kesinleşecektir.

Patolojik periodontal cebin oluşumu sırasında yıkıma uğrayan kemiğin yerini yumuşak dokular doldurur. Diş yüzeyi ile yumuşak doku arasındaki cep periodontal patojenler için elverişli bir ortam sağlar. Eğer rejenerasyon umudu yoksa bu bölgenin gereksiz yumuşak dokulardan arındırılması ve kemiğe üzerindeki dişetine uyum gösteren bir form verilmesi düşüncesi rezektif kemik cerrahisinin temelini oluşturur. Rezektif kemik cerrahisi cep eliminasyonunda en garantili yöntemdir. Sonucun ne olacağını büyük oranda kestirmek mümkündür. Buna karşılık dişi destekleyen dokuların bir kısmı zorunlu olarak feda edilir. Periodontal hastalık sonucunda kemikte oluşan düzensizlikler ve defekt duvarları rezeke edilerek düzeltilir ve üzerindeki gingiva ile uyum sağlanır. Etkili bir tanı ve tedavi için bu değişimlerin yapısını bilmek son derece önemlidir. Kemik kaybının şekli seçilecek tedavi türünü etkiler. Panoramik radyograftlar üzerinden yapılan bir araştırmada dişlerin çevresindeki kemik kaybının %90 oranının üzerinde horizontal tipte olduğu, oysa tedaviye yönelik çalışmaların %90’ndan fazlasının vertikal defektler üzerine olduğu gösterilmiştir. Periodontal tedavide rejeneratif çalışmalar açısından horizontal kemik kayıplarının yetim bırakılmasının nedeni; rejenerasyon için gerekli öncü hücre kaynağının sadece marjinal kemikle sınırlı kalmasıdır. Bu nedenle horizontal kemik kaybı vakalarında tedavi tekniği seçimi genellikle rezektif cerrahi yönünde olmaktadır. Oysa üç tarafı da sağlam kemikle çevrili dar ve sığ vertikal kemik defekti hem kayıp miktarının az olması hem de rejeneratif unsurlara fazlasıyla sahip kemik duvarları sayesinde kolaylıkla rejenere olabilir. Defekti çevreleyen kemiğin kalınlığı da rejenerasyonda önemli rol oynar. Kalın kemiğin kortikal plakaları arasında rejeneratif potansiyele sahip hücreleri barındıran daha fazla trabeküler kemik ve ilik boşlukları vardır. İnce kemik ise neredeyse sadece Kortikal plakalardan oluştuğundan rezorpsiyonu kolay, rejenerasyonu zordur.

Periodontal hastalıkta alveoler kemiğe radikal müdahale ilk kez 19. yüzyılın sonlarında yapılmıştır. Robicsek (1884) gingivektomi ve küretlerle yumuşak dokuların uzaklaştırılmasında sonra açığa çıkan interproksimal kemiği düzeltmeye çalışarak periodontal cerrahinin ilk adımlarını atmıştı. Daha sonra Goldman (1950) Periodontal cebin eliminasyonu için dişeti inflamasyonunun kontrolü ve periodontal dokuların fizyolojik fonksiyonunun yeniden düzenlenebilmesi için gingivektomiyi önerdi. Yapışık dişeti yeterliyse gingivektomi operasyonu ile periodontal cep eliminasyonu yapılıyordu. Oysa daha 1916’da Leonard Widman tarafından flap kavramı oluşturulmaya başlanmıştı. Daha sonra mukoperiosteal flabın kaldırılması, granülasyon dokularının kürete edilmesi ve altındaki kemiğin hem keskin kenarların düzeltilmesi hem de nekrotik kemiğin eliminasyonu için şekillendirilmesi önerildi. Uzun bir süre uygulanan kemik cerrahisi yöntemleri Schluger’in 1949 da yayınlanan makalesine dayandı. Suchluger’e göre cep eliminasyonu sırasında kemiğin formu ile gingiva arasında bir uyum sağlamak önemliydi. Aslında, deneyimli bir hekim tarafından belirli aralıklarla uygulanan diştaşları temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (scaling & root planing=SRP) ile bir çok periodontal problem düzeltilebilir. Schluger 5-7 milimetrelik periodontal ceplerde bu işlemin boşa bir çaba olduğunu, kemik rezeksiyonu ile birlikte uygulanan flap cerrahisi ile ceplerin sığlaştırılmasının periyodik SRP işlemine göre çok daha etkili olduğunu savunmuştur. Öte yandan, kemik rezeksiyonu yapabilmek için operasyon sahasına erişebilmek için flebin çok iyi kaldırılması gerekir ki bu da iyileşme sırasında ilave kemik kaybına kole hassasiyetine neden olmaktadır.

Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda rezektif periodontal cerrahide birçok gelişmenin sağlanmasının yanı sıra dokuların fedasının en aza indirilmeye çalışıldığı rejeneratif teknikler geliştirilmeye başlandı.

Kemik cerrahisiyle kemik rezeksiyonu terimleri eşanlamlı değildir. Birincisi; kemiğe yeniden şekil vermek veya restore etmek amacıyla yapılan cerrahi işlemleri belirtir. Kemik rezeksiyonu ise; periodontal hastalık sonucu oluşan defektlerin veya anatomik bozuklukların veyahut bunların kombinasyonlarının düzeltilmesini ifade eder. Friedman 1955 te bunların birbirini tamamlayan iki prosedür olduğuna değinerek, “Osteoektomi” ve“Osteoplasti” adlarını verdi. Şimdiki anlamda sağlıklı periodontal ligamenti kapsayan alveoler proçesin marjinal yüksekliğinde bir değişiklik olmaksızın yapılan kemik cerrahisine osteoplasti, sağlıklı periodontal ligamentli kısım dahil, destekleyici kemiği de ortadan kaldırarak yapılan cerrahi kemik düzeltmesine osteoktemi denir.

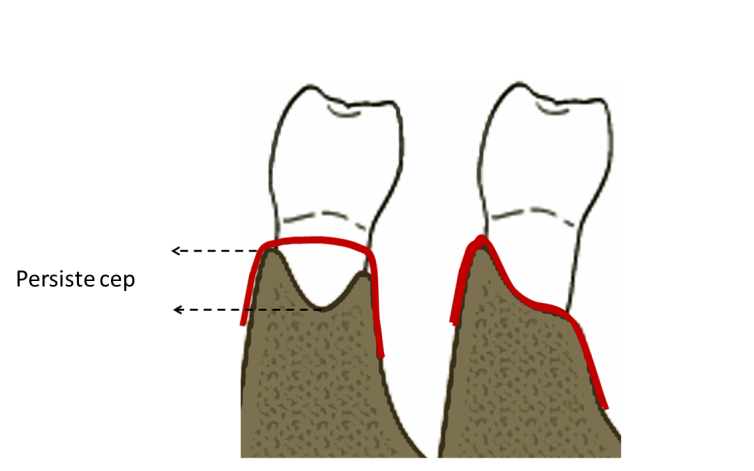
Rezektif kemik cerrahisinde patolojik cebin cerrahi olarak eliminasyonu ile derinliğinin azaltılması hedeflenir. Alveoler kemiğe ostektomi ve osteoplasti ile uygun şekil verilir. ***Ostektomide*** sağlıklı periodontal ligamenti de içeren yani açman kaybına neden olan bir kemik fedası söz konusudur. Günümüzde birkaç ekstrem olgu ve kron boyu uzatılma operasyonu haricinde sık başvurulan bir yöntem değildir ve hiçbir zaman furkasyon bölgesini açığa çıkaracak bir feda söz konusu olamaz. ***Osteoplastide*** ise yine kemik yontulur ve düzeltilir ama bu kez ataçman aparatına dokunulmaz yani sağlıklı periodontal ligament içeren kemik bölgesi korunur. Böylelikle altında uzanan düzgün kemik yapısı sayesinde desteksiz dişeti kalmaz. Bu seçenekte tedavinin başarısının uzun süreli olabileceğinden söz edebiliriz. Cebi kalıcı olarak sığlaştırmanın mümkün olabildiği rezektif tekniklerin dezavantajı da isimlerinde gizlidir. Çoğu zaman uygun formlar elde edebilmek için sağlıklı periodontal dokuların feda edilmeleri gerekebilir.

*Kalın çizgi, planlanan kemik cerrahisi hattını gösteriyor. Furkasyon bölgelerindeki kemik kesilmez, korunur.*

**Rezektif kemik cerrahisinin ilkeleri ve sekansı**

1. Periodontal sond ve radyografileri kullanılarak kemik defektlerini ve diğer problemleri değerlendirme
2. Bu bölgelere erişim için nasıl bir insizyon yapılacağını, flebin nasıl kaldırılacağını ve kemiğe ne tür işlemler uygulanabileceğini içeren bir tedavi planı oluşturma
3. Primer ve flebi inceltecek sekonder insizyonlar, flebin kaldırılması ve yumuşak dokuların eksizyonu
4. Kemik defektinin lokasyonunu ve doğasını belirlemek üzere görsel ve dokunsal kontrol
5. Diştaşları temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi
6. Bukkalde ve lingualde kalın kemik kenarlarının inceltilmesi (osteoplasti)
7. İnterprksimal kemik defektlerinin ortadan kaldırılması
8. Kemik konturlarının el aletleri veya frezlerle düzeltilmesi
9. Gerektiğinde odontoplasti uygulaması
10. Uygulanan osteoktomi, osteoplasti ve düzeltilmiş olan kemiğin morfolojisin son bir değerlendirilmesi
11. Altındaki kemiğin yeni şekliyle uyumlu olarak flebi apikale kaydırıp kanatlarını primer kapanacak şekilde stüre edilmesi.

Kemikiçi defektlerin rezektif periodontal tedavileri sonrasındaki iyileşmede yeni ataçman ve rejenerasyondan söz edilemez. İyileşme tamir yoluyla olur ve uzun epitelyal ataçmanla sonuçlanır. Epitelyal ataçman daima kök yüzeyi ile oluşan kemik dolumu arasına girerek kemik-periodontal ligament-kök yüzeyi ilişkisiyle oluşan gerçek desteği engeller. Bu nedenle klinikte sontla yapılan değerlendirme gerçek bağdokusu ataçmanını göstermez.



Periodontal tedavide ilk amaç peridontal patojenler için elverişli ortam sağlayan patolojik cebin eliminasyonu, ikincisi cebe ekspoz olmuş kök yüzeylerinin kazınarak temizlenmesi ve böylelikle semente penetre olmuş gram negatif bakteri kaynaklı lipopolisakkaritler uzaklaştırılarak bölgede yeniden bir ataçman oluşmasıdır. Kemik defektlerinin düzeltilebilmesi için alveoler kemiğin açığa çıkarılması gerektiğinden tam kalınlık flap tekniği kullanılır. Mukoperiosteal flap kaldırıldıktan sonra insizyonun dişe bakan tarafındaki tüm yumuşak dokular ve granülasyon dokuları kürete edilir. Subgingival diştaşları elimine edilip kök düzleştirilmesi yapılır. Uygun keski ve kemik eğeleriyle osteoktomi ve osteoplasti işlemleri uygulanır. Rezektif cerrahi sırasında kemiğe uygun şekil verilmeye çalışıldığından fasiyal ve lingual kemik yüzeylerinde dişler arası bölgeye rastlayan yerlerde yuvarlak frezlerle vertikal oluklar da oluşturulabilir. Daha sonra, kökleri çevreleyen bölümlere uygun eğimler kazandırılır. İnterproksimal bölgedeki çukurluğu düzeltmek için; fasiyal ve lingualdeki marjinal kemik düzensizlikleri kesilip düzleştirilerek kenarlar arasında uyum sağlanır. Gerekiyorsa, marjinal kemiğin yüksekliği azaltılır. Osteoplasti işlemiyle kemiğe son şekli verilerek bütün keskin kenar ve köşeler yuvarlaklaştırılır.

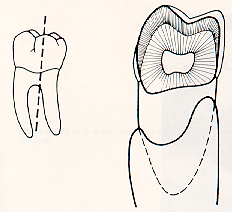
**Rezektif Kemik Cerrahisi Çeşitleri**

-Apikale pozisyone flap+kemik cerrahisi

-Kök rezeksiyonu

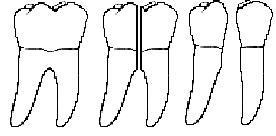
-Tünel operasyonu

Fleplerle ilgili bölümde ayrıntılı olarak yazılmış olduğundan bu bölümde son ikisi işlenecektir.

Tedavi sırasında en önemli işlem olan kök düzleştirilmesi işlemini dişin anatomik yapısından dolayı zorlaştırdığından defekt sınıflandırmasında kökler arasında oluşan tipe **interradiküler (furka)** defektleri adı verilmiştir. Bu defektler de kendi aralarında horizontal ve vertikal yıkım miktarlarına göre ikiye ayrılır. Horizontal yıkımın sınıflandırılmasında sınıf I furkasyonda minimal fakat fark edilebilir kemik kaybını, sınıf II tüm furkasyon alanını kapsamayan, sınıf I’den fazla derecede ama vestibüler taraftan giren sondun karşı tarafa geçmediği kemik kaybını, sınıf III ise kemik rezorpsiyonunun tüm furkasyon bölgesinde oluştuğu tipte kemik kaybını tanımlar. Özellikle ikinci sınıf furkasyon defektlerindeki kemik kaybını tedavi seçenekleri açısından daha iyi tanımlayabilmek için vertikal yönde bir sınıflamaya daha gereksinim duyulmuştur. Altsınıf A; 3 mm ve daha az vertikal kemik kaybını, altsınıf B; 4-6 mm vertikal kemik kaybını ve altsınıf C; 7 mm ve daha fazla vertikal kemik kaybını tanımlar. Doğal olarak kemik kaybı miktarının fazla olduğu ileri sınıftaki defektlerin rejeneratif tedaviye yanıt verme olasılıkları düşüktür.

**Kök Rezeksiyonu.** Çok köklü dişlerin furkasyon bölgelerine ulaşan periodontal hastalık ciddi komplikasyonlara yol açar. Oral hijyenin sağlanmasında da cerrahi sırasında da buraya erişmek zordur. Çeşitli araştırmalardan sonra Waerhaug 1980 de kök rezeksiyonunu önermiştir. Periodontal terim olarak kök rezeksiyonu; endodontik tedavi sonrası veya öncesi kökün bir kısmının veya tümünün cerrahi olarak çıkarılması demektir. Üç şekilde yapılabilir:

1. ***Kök Ampütasyonu.*** Çok köklü dişin köklerinden birinin alınması.

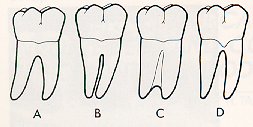


1. ***Hemiseksiyon.*** Kökün üzerindeki kron bölümüyle birlikte separasyonundan sonra hastalıktan en fazla etkilenmiş tarafın çıkarılması. Daha çok alt molarlara uygulanır.
2. ***Kök Separasyonu.*** Mandibular moların her iki kökü de çıkarılmaksızın kron kısımları ayrılarak iki ayrı premolar haline getirilmesi ve böylece oral hijyenin kolaylaştırılması amaçlanır.

**Kök Rezeksiyonunun Endikasyonları**

1. Diğer tedavi yöntemlerinin etkisiz kalacağı düşünülen, yalnız tek bir kökü etkileyen şiddetli kemik kaybı.
2. Diverjan köklü 2.ve 3.sınıf furkasyon problemleri.
3. Köklerin komşu dişlere yakın olması.
4. Kök kırıkları, perforasyonları, çürükleri veya tek kökü kapsayan eksternal rezorpsiyonlar.
5. Belirli bir köke endodontik tedavi yapılamıyorsa.

**Kök Rezeksiyonunun Kontrendikasyonları**

1. Furkasyon veya diğer kökün etrafında kalan kemik miktarı yetersizse.
2. Furkasyonun apekse çok yakın olması, köklerin birbirlerine çok yakın olması veya birleşmiş olması gibi anatomik durumlar.
3. Yerinde kalacak kök/köklere de endodontik tedavi uygulanamaması,
4. Yerinde kalacak kök/köklerin anatomisi elverişsizse,
5. Furkasyon bölgesinde aşırı kemik kaybı veya çürükler varsa,
6. Dişin stratejik öneminin olmaması veya kalan bölümün restorasyona elverişli olmaması durumları söz konusuysa.

Yapılan uzun süreli araştırmalarda, kök rezeksiyonunun planlama ve uygulamasının doğru olarak yapılması halinde, başarı oranının çok yüksek olduğu gösterilmiştir.

**Tünel Operasyonu.** İleri 2. derece ve 3. derece furkasyon problemlerinde, rejeneratif tedavinin mümkün görülmediği durumlarda, her iki kökte de yeterli kemik desteği varsa; cebin eliminasyonu ve burada oral hijyenin sağlanabilmesi için önerilen bir tekniktir. Gerekiyorsa osteoktomi ve osteoplasti işlemleri de uygulanarak furka bölgesi açığa çıkarılır. Ayrıca odontoplasti de yapılabilir. Flapın süturasyonu sırasında bir dikiş de kökler arası bölgeye atılır ve buraya da periodontal pat uygulanır. Böylelikle furkasyon yapay olarak 4. dereceye yükseltilir. Artık hasta interdental fırça ile buranın plak kontrolünü sağlayabilecektir.

Yapılan uzun süreli araştırmalarda, kök rezeksiyonunun planlama ve uygulamasının doğru olarak yapılması halinde, başarı oranının çok yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tünel Operasyonu. İleri 2. derece ve 3. derece furkasyon problemlerinde, rejeneratif tedavinin mümkün görülmediği durumlarda, her iki kökte de yeterli kemik desteği varsa; cebin eliminasyonu ve burada oral hijyenin sağlanabilmesi için önerilen bir tekniktir. Gerekiyorsa osteoktomi ve osteoplasti işlemleri de uygulanarak furka bölgesi açığa çıkarılır. Ayrıca odontoplasti de yapılabilir. Flapın süturasyonu sırasında bir dikiş de kökler arası bölgeye atılır ve buraya da periodontal pat uygulanır. Böylelikle furkasyon yapay olarak 4. dereceye yükseltilir. Artık hasta interdental fırça ile buranın plak kontrolünü sağlayabilecektir.

Kronik periodontitisli otuz hastada, Modifiye Widman flap operasyonu sırasında kemikle ilgili rezektif işlem uygulanan ve uygulanmayan olgularda yapılan randomize kontrollü klinik bir araştırmada her ikisinde de olumlu sonuçlar alındığı aynı miktarda kretal kemik rezorpsiyonu oluştuğu saptandıktan sonra alveoler kemik rezeksiyonuna her olguda gerek olmadığı vurgusu yapılmıştır32. Osteoktomi için normalde el keskileri, yuvarlak kemik frezleri, kretuvarlar ve kemik eğeleri kullanılır. Son zamanlarda piezo sistemle çalışan aygıtlar ve laser ile de çalışmalar yapılmıştır. Vercellotti ve arkadaşları rezektif kemik cerrahisi sırasında karpit ve elmas frezle piezo sistemi karşılaştırdıkları araştırmalarında elli altıncı günde ilk iki enstrümanla çalışılan bölgelerde kemik kaybı izlenirken sonuncusunda tam tersine kemik kazancı elde ettiklerini belirtmişlerdir34. Sasaki ve arkadaşları ratlarda yaptıkları scanning elektron mikroskop çalışmalarında frez ve Er:YAG laserin kemik kaldırma açısından aynı etkinlikte bulduklarını, Er:YAG laserin i periodontal kemik cerrahisinde bir alternatif olabileceğini ileri sürmüşlerdir35.

Günümüzde alveoler proçesin yüksekliğinde azalmaya neden olan teknikler pek rağbet görmemektedir. Bu nedenle yukarda söz edilen işlemlerin hepsi her vakada birlikte kullanılmaz.

**Rezektif kemik cerrahisinin avantajları**

* Cep derinliğinde hızlı ve öngörülebilir azalma
* Günlük oral hijyen ve periyodik bakım için kolaylıkla erişim
* Apikale pozisyone flap ile birlikte uygulandığında dişeti genişliğini koruma
* Tüm granülomatöz dokuların eliminasyonu
* Kök yüzeylerine tam erişim
* Kemikteki anomalilerin düzeltilebilmesi
* Gerektiğinde kök ampütasyonu ve hemiseksiyon işlemleri yapılabilmesi
* Servikal mine çıkıntıları ve incileri, pin perferorasyonları gibi problemlerin düzeltilebilmesi
* Restoratif taşkınlıkların düzeltilebilmesi  
  Gerektiğinde kron boyu uzatılabilmesi.

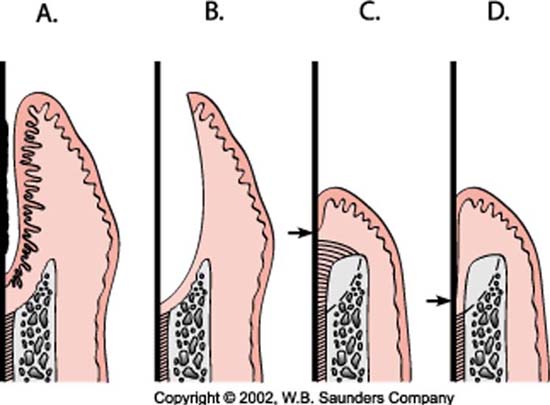
Rejeneratif kapasiteleri yüksek olan üç duvarlı kemik içi defektleri, çok fazla madde kaybına neden olacak dişi çepeçevre kuşatan kemik kayıpları, eksternal oblik kenar la ilişkili mandibular molarların vestibülündeki defektler kemik cerrahisi için uygun olmayan vakalardır. Dişin ve komşu dişlerin desteğini önemli derecede yitirmesi söz konusu ise yine kemik fedasından kaçınmak gerekir. Osteoktomi sırasında da destek kemiği mümkün olduğunca korunmalıdır. Furkasyon bölgelerinin açığa çıkması önlenmelidir.

Periodontal hastalığın tedavisinde sağlıklı periodonsiyumun elde edilmesi ve hastanın oral hijyenin kolaylıkla sağlanabileceği durumun yaratılması temel hedeftir. Kemik defektlerinin tedavisinde başarıyı etkileyen faktörlere kısaca bir göz atacak olursak.

**Kemik Defektlerinin Tedavisinde Başarıyı Etkileyen Faktörler**

1. ***Bakteriyel Kontaminasyon***. Bakteri plağındaki spesifik bakteriler interlakün-1β, prostoglandin E2, matriks metalloproteinaz gibi sitokinleri aktive ederek periodontitisi başlatır.
2. ***Plak Kontrolü.*** Periodontal tedavinin temelinde başarılı bir plak kontrolü yatar.
3. ***Antibakteriyel Kullanımı***. Agresif periodontal hastalıkta ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu işleminde kullanılan membranın ekspoze olması gibi durumlarda sistemik ve lokal antibiyotik kullanımı, klorheksidin gibi çeşitli antimikrobiyal ajanların kullanılması yarar sağlayabilir.
4. ***Sigara***. Bakteriyel plağın birleşimini etkileyerek periodontitisin şiddetlenmesine yol açabilir. Yara iyileşmesini ve rejenerasyonu olumsuz yönde etkileyebilir.
5. ***Diyabet***. Kontrol altına alınamayan diyabet mikrobiyal enfeksiyonu ve periodontal hastalığın şiddetini etkileyebilir.
6. ***Genetik*** ***Faktörler.*** Bakteri konak ilişkisini etkilerler.
7. ***Yaş.*** Erken yaşlarda ortaya çıkan periodontal hastalıklar agresif özellikler taşır. Öte yandan, ileri yaşlarda görülebilecek beslenme bozuklukları ve kullanılan çeşitli ilaçlar da kemik tedavisini olumsuz yönde etkileyebilirler.
8. ***Yaranın*** ***İyileşme*** ***Potansiyeli.*** İyileşme esnasında kemotaktik, mitojenik ve yanıtla ilgili mekanizmalar sıralı bir şekilde devreye girer. Büyüme faktörleri, sitokinler ve yara iyileşmesinde rol oynayan diğer mediyatörlerde ortaya çıkabilecek aksaklıklar kemik defektlerinin tedavisini etkileyebilir.
9. ***Bölgenin*** ***Özellikleri.*** Yapılan tedaviye yanıt aynı hastanın değişik bölgelerinde farklılıklar gösterebilir.
10. ***Pulpal*** ***Durum.*** Mikroorganizmalar veya ürünleri ve iltihabi mediyatörler pulpadan geçiş yaparak periodonsiyumu etkileyebilirler.
11. ***Oklüzyon***: Periodontal hastalık etiyolojisinde önemli risk faktörlerinden birisi olan oklüzal problemler iyileşmeyi de etkileyebilir.
12. ***Defekt*** ***Morfolojisi.*** Defektin şekli, duvar sayısı, derinliği ve çevresindeki kemiğin kalınlığı gibi birçok faktörün iyileşmede rolü vardır.
13. ***Diş* *Anatomisi****.* Mine çıkıntıları, furkasyonun morfolojisi, lingual oluk, kök yüzeyindeki düzensizlikler gibi birçok faktör etkili olur.
14. ***Cerrahi* *Yaklaşım****.* Doğru hastada, doğru bölgede, doğru tekniğin seçilmesi gerekir.
15. ***Kök* *Yüzeyi****.* Mutlaka kürete edilip düzeltilmelidir, ayrıca rejenerasyonu kolaylaştırıcı çeşitli işlemler uygulanabilir.
16. ***Hekimin Başarısı****.* Bilgisi ve deneyimi ile olguya özgü teknik, alet ve materyal seçimi başarıyı çok önemli ölçüde etkiler.
17. ***Beslenme*** ve özellikle sakarozdan zengin diyet yara iyileşmesinde problemlere neden olabilir.

Patolojik periodontal cebin oluşumu sırasında yıkıma uğrayan kemiğin yerini yumuşak dokular alır. Diş yüzeyi ile yumuşak doku arasındaki cep periodontal patojenler için elverişli bir ortam sağlar. Eğer rejenerasyon umudu yoksa bu bölgenin fazla yumuşak dokulardan arındırılması ve kemiğe üzerindeki yumuşak dokuyla uyum gösteren bir form verilmesi gerekebilir düşüncesi rezektif kemik cerrahisinin temelini oluşturur. Rezektif kemik cerrahisi cep eliminasyonunda en garantili yöntemdir. Sonucun ne olacağını büyük oranda kestirmek mümkündür. Buna karşılık dişi destekleyen dokuların bir kısmı zorunlu olarak feda edilir. Periodontal hastalık sonucunda kemikte oluşan düzensizlikler ve defekt duvarları rezeke edilerek düzeltilir ve üzerindeki gingiva ile uyum sağlanır. Etkili bir tanı ve tedavi için bu değişimlerin yapısını bilmek son derece önemlidir. Kemik kaybının şekli seçilecek tedavi türünü etkiler. Çevresinde rejenerasyon için gerekli öncü hücreler bulunduran yeterli miktarda sağlam kemik kalmayan horizontal kemik kaybı vakalarında tedavi tekniği seçimi rezektif cerrahi yönünde olacaktır. Oysa üç tarafı da sağlam kemikle çevrili dar ve sığ vertikal kemik defekti hem rejenere olacak miktarın az olması hem de rejeneratif unsurlara fazlasıyla sahip komşu dokular dolayısıyla kolaylıkla rejenere olabilecektir.

**REJENERATİF İŞLEMLER**

Periodontal tedavinin asıl amacı; hastanın doğal dişleriyle fonksiyonunu, rahatını ve estetiğini optimal sağlık koşullarında yaşam boyu sürdürmesini sağlamaktır. Bu amaca en yakın tedavi şekli rejeneratif yaklaşımlarla elde edilir. Fakat, her vakada uzun süreli stabil bir sonuç alınamayabilir. Yeni hücrelerin ve hücreler arası maddelerin, yeni dokular ya da bölümler oluşturmak için çoğalması ve farklılaşmasına rejenerasyon adı verilmektedir. Rejenerasyon olayında yıkıma uğramış doku tipindeki hücreler ya da bu hücrelerin öncüleri rol oynamaktadırlar. Periodontal tedaviyi takip eden iyileşme sürecinde, kök yüzeyine komşu yara bölgesinde gelişmeye başlayan olan hücreler, periodonsiyumda sert-yumuşak doku arasında oluşacak yeni dokunun tipini ve kalitesini belirlemektedir. Bu alanda çoğalacak hücreler epitel, bağ dokusu, alveol kemiği ve periodontal ligament gibi dört farklı komponentten köken alırlar.

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

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

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, çok 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 anorganik 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 yerleştiridiği üç boyutlu materyallerin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkileri üzerinde çalışılmaktadır.

Rejenerasyondaki üçüncü kritik eleman ise çözünebilir düzenleyiciler olarak belirtilmektedir. Bunlar da farklılaşmadan sorumlu kemik morfogenetik 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

**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.

**REKONSTRUKTİF KEMİK CERRAHİSİ**

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

Evre 2. Osteoindüksiyon

Kemik morfojenik proteinleri (BMP) salınımı

Evre 3. Osteokondüksiyon

İnorganik matris - Boşluk doldurucu

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.

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.

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.

**KEMİK GREFTLERİ**

Bu bölümde kullanılan greft teriminin anlamı; kemik formasyonunu veya periodontal rejenerasyonu stimule etmek amacıyla kullanılan materyal demektir.

***Amaç***

1. Cepte sontlama derinliğinin azaltılması,
2. Klinik ataçman kazancı,
3. Defektin kemikle dolması,
4. Yeni kemik, sement ve periodontal ligament oluşumuyla rejenerasyonun elde edilmesi.

**Ağız Dışı Otojen Greftler.** İnterproksimal kraterler ve furkasyon tedavilerinde iliak kretten alınan hematopoetik ilik greftleri ile mükemmel sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte ankiloz ve kök rezeksiyonları gibi komplikasyonlar oluştuğu da bildirilmiştir. Ayrıca, verici saha olarak iliak kret kullanıldığında asıl periodontal cerrahiye ilaveten ikinci ve daha büyük çaplı bir operasyon gerektiğinden bütün başarısına rağmen pek tercih edilen bir yöntem değildir. İmplant uygulamalarından önce yapılan alveoler kemik yüksekliği ve genişliğini arttırma operasyonlarında en çok önerilen yöntemlerden birisidir.

**Ağız İçi Otojen Greftler.** Çekim soketlerinden, dişsiz alanlardan, tüber bölgesinden, osteoktomi ve osteoplasti işlemlerinden ve eksostozlardan elde edilen kemik partikülleri kullanılır. Klinik cep derinliğinde azalma ve radyografta kemik yoğunluğunda artma sağlanır.

Rosenberg, üç duvarlı kemik içi defektlerinde ve interproksimal kraterlerde dört yüzden fazla olguda otojen kemik greftleriyle çeşitli derecelerde kemik rejenerasyonu bildirmesine rağmen, bunlardan yalnız altısında tam kemik rejenerasyonu elde edebildi. Ellegard ve arkadaşları da maymunlarda oluşturulan furkasyon defektlerinde otojen kemik greftlerinin kontrole oranla daha fazla yeni kemik ve ataçman oluşturduğunu bildirmişlerdi. Ancak, daha sonra yapılan araştırmalar, otojen kemik greftlerinin rejenerasyon amacıyla tek başına kullanılması yerine diğer rejeneratif işlemlerle kombine kullanımının daha iyi olabileceğini göstermişlerdir. İyileşmenin ilk safhasında canlı kalabilen greft hücrelerinin osteojenik potansiyellerinden yararlanılır.

**Allogreftler.** Aynı türün genetik olarak farklı bireylerinden alınan greftlere denir. Kadavralardan alınan kemikler doku bankalarında saklandığından elde edilmeleri kolaydır. Hastalıkların transferini önlemek ve antijenik özelliklerini ortadan kaldırmak için çeşitli özel işlemlerden geçirilirler. Periodontolojide genellikle üç tür allogreft kullanılır. En çok kullanılanı; demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemiktir. Demineralize edilmeden dondurulmuş kurutulmuş kemik ve dondurulmuş süngerimsi iliak kemiği ise daha az tercih edilirler.

**Alloplastik Greft Materyalleri**

1. Paris alçısı
2. Polimerler
3. Kalsiyum karbonat
4. Seramikler

Rezorbe olabilen

Trikalsiyum fosfat

Rezorbe olabilen hidroksiapatit

Rezorbe olamayan

Dens hidroksiapatit

Poröz hidroksiapatit

Bioglass

Alloplast; inert bir maddeden elde edilen bir implanttır.

**Kalsiyum Fosfat Yapısındaki Biyomateryaller.** Son yıllarda geliştirilen bu materyaller; poröz ve solit yapıda olabildikleri gibi, her iki tipin de partiküler ve blok şekilleri bulunur. Genellikle küçük defektlerde partiküler, büyük defektlerde de blok olanlar kullanılır.

1. Hidroksiapatit: Kalsiyum-fosfat oranı kemikte olduğu gibi 1,67 dir. Çoğunluğu rezorbe olmayan tiptedir ve boşluk doldurucu görevi üstlenirler.
2. Trikalsiyum fosfat: Kalsiyum-fosfat oranı 1,5 dir. Genellikle rezorbe olup, yerlerini yeni oluşmakta olan kemiğe bırakırlar. Rezorpsiyon hızları partikül veya porozite boyutlarına bağlıdır. Ancak, yeni ataçman oluşturduğu görüşü pek kabul görmemektedir.
3. Kalsiyum karbonat: Mercan iskeletinden elde edilirler ve rezorbe olabilen tiptedirler.

Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmasına karşılık, rezorbe olmayan biyomateryallerde iyileşme; periodonsiyumun rejenerasyonu olmaksızın, uzun epitelyal ataçman ve bağ dokusu adhezyonuyla gerçekleşir.

**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.

**Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR)**

YDR’ nun ilk geliştirilme amacı; epitel hücrelerinin diğerlerine oranla hızla prolifere olup, uzun epitelyal ataçman oluşturmasını engellemekti. 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.

Defektlerin doğru olarak tedavi edilebilmeleri için kök ve defekt anatomisi iyi bilinmelidir. Kök gövdesindeki varyasyonlar, köklerin birbirlerine yakınlığı ve interradiküler anatomi, tedavinin geleceğini etkiler. En yüksek başarı oranı, defektin üç kemik duvarı ile çevrili olduğu durumlarda elde edilir. Buna daha çok alt molar bölgede rastlanır. Bu bölgede kortikal kemik daha kalındır ve kortikal plaklar arasında geniş süngerimsi kemik alanları vardır.

Başarılı bir YDR’nu; iyi bir diagnoza, iyi bir tanı da iyi bir muayeneye dayanır. Cep derinliği, ataçman seviyeleri ve radyograftlar incelenip, 5 mm’den fazla cep derinliği, açısal ve furkal kemik kaybı dikkatle değerlendirilmelidir. Hastaya avantaj ve dezavantajlar anlatılmalı ve oral hijyen mutlaka sağlanmalıdır.

**Flap Dizaynı.** İlk insizyonlar, gingival sulkustan ya da submarjinalden bukkal ve lingual taraflarda yapılmalıdır. Tam kalınlık flap, mukogingival birleşimin apikaline geçilecek şekilde kaldırılarak, sahada mümkün olan en iyi görüş ve esneklik sağlanır. Flaplar tedavi edilecek dişten iki diş mesafesi anterior bölgeye kadar uzatılır. Sonuç olarak flap, sahada rahat çalışılabilecek şekilde dizayn edilmelidir.

**Alet Kullanımı.** Defekt ve kök anatomisine göre uygun alet seçimi başarıyı kolaylaştırır. Cerrahi işlem sırasında ultrasonik cihazlar, eğeler ve küretler kullanılır. Bunlarla kemik defekti kürete edilir ve kök yüzeylerindeki eklentiler uzaklaştırılıp, düzeltme işlemi uygulanır.

**Bariyer Membranların Seçimi.** İdeal bir YDR bariyeri; kolay kullanılmalı, rejeneratif hücrelerin göçü için elverişli boşluk oluşturmalı, rejeneratif olmayan hücreler için ise engel teşkil etmeli, iyileşme sırasında stabil kalmalı, sterilitesini korumalı ve dokularla uyumlu olmalıdır. Ekspoze olduğunda enfeksiyon riski yaratmamalıdır. 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. Amerikan Besin ve İlaç Danışmanlık Kurumu’nca kabul gören, sadece rezorbe olmayan politetrafuloroetilen malzemelerdir. Bu bariyerler pek çok kişi tarafından insan ve hayvanlarda denenmiştir. Aynı materyalden yapılan özel süturleri ile birlikte steril ambalajlarda satılırlar. Bariyer, hücre geçişini engelleyici yaka kısmı ve alttaki hücrelerin gelişimine izin veren membran kısmı olarak iki birleşik parçadan oluşur. Kullanım yerlerine göre (vertikal ve açısal kemik defektleri, furkasyonlar, ogmentasyon ve dental implantlar) çeşitli boyut ve şekillerde üretilirler.

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.

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

YDR ile en iyi sonuç; 6 mm den az cepler ile duvar sayısı fazla kemik defektleri ve ikinci derece furkasyon defektlerinde alınır. Bariyer membran, defekti tamamen örtmeli ve hatta 3-4 mm aşmalıdır. Furkasyonlarda mine-sement sınırının 1-2 mm apikaline yerleştirilmelidir. Bariyer yerleştirilmeden önce kökler tetrasiklin hidroklorid emdirilmiş steril pamuk ile temizlenirse, kök düzeltmesi sonrasında oluşabilecek smear tabakası kaldırılmış olur. Ayrıca, solüsyonun asidik özelliğinden dolayı kök yüzeyinde etching de sağlanır. Bu fibroblastların yapışması için de uygundur. Tetrasiklin dentin tübülleri içinde yara iyileşene kadar kalır, kollajenazı da inhibe eder. Materyal ePTFE ile süture edilir.

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 benzoat ve tetrasiklinler eklenerek mikroorganizmalar üzerinde ilk patlama etkisi oluşturulmaya çalışılmıştır. Gelişmelere bağlı olarak YDR ve büyüme faktörleri kombinasyonları üzerinde de çalışılmalar yürütülmektedir.

**Postoperatif Bakım.** Genellikle bir haftalık tetrasiklin ya da uygun antibiyotik kullanımı ve hafif aneljezik önerilir. Pansuman yapılmaz, diş ipi kullanılmaz. Yumuşak diş fırçası ve klorheksidin önerilir. Kontrol bir hafta sonra yapılmalı, vertikal dikişler alınmalıdır. İnterproksimal ve distal süturlar alınmamalıdır. Eğer alınırsa flap ayrılıp, materyal açığa çıkar. Üç hafta sonra steril suyla polisaj yapılmalı, altı-sekiz hafta sonra da materyal çıkarılmalıdır.

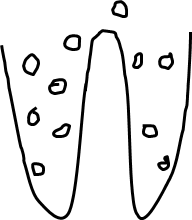
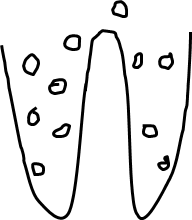
**Materyalin Alınması.** Lokal anestezi altında flap sınırlarını tutan süturlar alınır. Küçük bir eksplorer yardımıyla sütur koronal yönde kaldırılıp kesilir. Materyalin bir ucu doku forseptiyle tutularak gerilmeye yol açmadan çıkarılmalıdır. Membranın altındaki granulasyon dokusu zedelenmemelidir. Flapın kenarları inceltilip, interproksimal ve distal dokuları adapte etmek için, 4.0 katgüt ya da ipek sütur ile dikilir. Bunlar bir hafta sonra alınmalı, hastaya oral hijyen motivasyonu yapılmalıdır.

**Komplikasyonlar.** Seyrek olarak, dört-beşinci haftalarda eksuda görülebilir. Bu durumda materyal çıkarılmalı ve antibiyotik verilmelidir. Bu operasyon sonucunu çok belirgin olarak etkilemez. Eğer materyalin yakası açığa çıkarsa bariyerin çevresindeki dokunun sağlıklı kalması önem kazanır. Materyal çok ender olarak şekil değiştirmeye nedeniyle mukogingival birleşimden perfore olur.

**Sonuç.** Hastalar dört ayda bir kontrol edilmelidir. Sekizinci ve dokuzuncu aylarda bölge iyi bir şekilde değerlendirilir. Ataçman seviyesi ve cep derinliğine bakılır. Dokuzuncu ayda kemik radyografik olarak incelenmelidir.

**Kök yüzeyine uygulanan işlemler**

Periodontal ligamentini kaybetmiş kök yüzeyleri üzerinde Polson ve Caton (1982) yara iyileşmesi deneyleri yaptılar. Maymunların maksiller santral dişlerinden birisinde deneysel periodontal yıkım oluşturuldu. Sağlıklı ve hastalıklı her iki santral de çekilip, birbirlerinin soketine ototransplante edildi. Kırk gün sonra alınan histolojik kesitlerde; sağlıklı kökün, hastalıklı sokette tam periodontal rejenerasyon oluşturduğunu, buna karşılık, hastalıklı kökün yerleştirildiği sağlıklı sokette uzun epitelyal ataçman oluşturduğu, yani bağ dokusu ataçmanının gerçekleşmediğini gözlemlediler. Böylelikle hastalıklı kök yüzeylerinin periodontal rejenerasyon için elverişli olmadığı kanıtlandı.



A

B

Cebe ekspoze olmuş kök yüzeylerindeki Sharpey fibril kalıntılarının dejenerasyonu, bakteri ve ürünlerinin buraya invaze olması ve sement ile dentinin bütünlüğündeki bozulma yeni ataçman oluşumunu engeller. Kök düzeltmesi işlemi bu konuda oldukça fazla yarar sağlar. Yine, de araştırıcılar tarafından bu ataçmanı kolaylaştırıcı ajanlar denenmektedir.

***Sitrik Asit.*** Urist’in, hayvanlarda demineralize dentin matriksini kas içine implante edip, mezanşimal hücrelerin osteoblastlara differansiye olduğunu ve osteojenik prosesi başlattığını göstermesinden sonra, Regiter ve arkadaşları Ph’ı 1 olan sitrik asidi 2-3 dakika kök yüzeyine uygulayarak bir seri çalışma yaptılar. Bunları takip eden birçok araştırmanın sonuçlarına göre, sitrik asit uygulaması şunları sağlamaktadır:

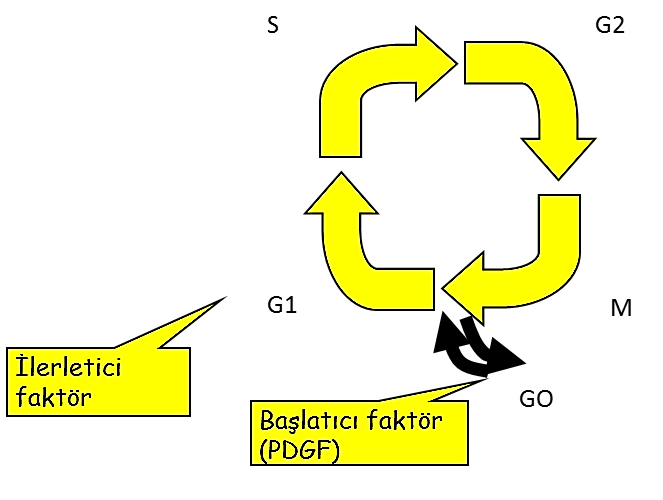
1. İyileşme ve yeni sement oluşumu hızlanır.
2. Sitrik asit kök düzeltmesi yapılmadan etkili olamaz. Kök düzeltmesinden sonra uygulandığında, 4 mikron derinliğinde ekspoze kollajen fibrillerini açığa çıkaran demineralize bir zon oluşturur.
3. Kök düzeltmesinden sonra, geride kalan debris mikro kristallerinden oluşan smear tabakası sitrik asitle uzaklaştırılır ve ekspoze dentin tübüllerinin ağzı genişler.
4. Sitrik asidin hastalıklı kök yüzeylerinden bakteri ve endotoksinlerini elimine ettiği in-vitro olarak gösterilmiştir.

Epitelin apikale migrasyonunun engellendiği bildirilmiştir. Bunun nedeni; ekspoze kollajenlerin fibrin bağlanmasını hızlandırmasıyla iyileşmenin erken devrelerinde bile epiteli engelleyebilecek başlangıç ataçmanı oluşması olabilir.

**Doku mühendisliği**

Son zamanlarda rejeneratif tekniklerdeki gelişmeler doku mühendisliği kavramı altında toplanmaya başlamıştır. Doku mühendisliği; sentetik veya biyolojik matrisler içinde canlı hücrelerin, biyolojik aracı moleküllerin ve büyüme faktörlerinin birlikte bulunduğu yapıların hastalara yerleştirilmesi ile hastalık ya da travma sonucu kaybedilen veya hasar görmüş dokuları yeniden oluşturulabilmeyi hedeflemektedir. Doku mühendisliğinde; klasik biyomateryal uygulamalarından farklı olarak sadece kaybedilen dokulara ait boşlukların doldurulması değil, oluşum ve rejenerasyon mekanizmalarını anlayarak fonksiyon görebilen dokuların elde edilebilmesi hedeflenmektedir. Doku mühendisliği uygulamaları ile 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. Canlı hücre içermeyen biyomateryal uygulamaları doku içerisinde zamanla yıkıma uğrayabilirler veya fiziksel niteliklerini kaybedebilirler. Doku mühendisliği uygulamalarıyla elde edilen yapılar ise dış etkenlere ve fizyolojik gereksinimlere yanıt vererek, ekstraselüler matris yapısını yeniden şekillendirerek istenilen niteliklerini koruyabilirler. 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.

**Büyüme ve Farklılaşma Faktörleri**

****Büyüme faktörleri; hücresel aktiviteleri düzenleyen polipeptit yapılı moleküllerdir. Bu faktörler; hücrelerin çoğalmasını, migrasyonunu, farklılaşmasını ve gen ekspresyonlarını artırabilir ya da azaltabilirler. Farklılaşma faktörleri ise tıpkı büyüme faktörleri gibi işlev görürler ve aynı zamanda hücrenin fenotipik karakterini kontrol eden öncü hücrelerin olgunlaşmış hücrelere dönüşmesini sağlarlar. Büyüme ve farklılaşma faktörleri genelde kısmen veya tamamen inaktif öncü moleküller olarak ortamda bulunurlar ve proteolitik mekanizmalarla etkin hale gelirler. Hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlanarak etkinliklerini gösterirler. Büyüme faktörlerinin çoğu ekstraselüler matrikste depolanır. Matriksin yıkılmasıyla ortama salınan bu mediyatörler doku remodelasyonu ve rejenerasyon sırasında farklı etkilere sahip karmaşık bir sinyal ağının bir parçası olarak görev yaparlar. Hücre döngüsünde DNA replikasyonu ve hücre bölünme regülasyonu en iyi anlaşılan olaylardır. Erişkin dokulardaki hücrelerin çoğu bölünmeyen (Quiscent) durumdadır ve bu faz G0 fazı olarak adlandırılır. Bölünen hücreler interfaz (G1, S, G2) ve M fazlarından geçerler. G0 durumundaki hücrelerin G1 fazına geçmesi bir takım özel olayları gerektirir. 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 vardır. Bu düzenlemelerin bazıları protein fosforilasyonunu içerir. 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 (competence) ve/veya devam ettirici (progression) 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, karakterize edilmiş 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 yapısına entegre edildiklerinde, kontrollü salınımları ve biyolojik etkinliklerinin daha uzun sürmesi sağlanabilir.

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 endotelyal büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), sement kaynaklı büyüme faktörü (CGF), paratiroit hormonla ilişkili protein (PTHrP) ve kemik morfojenetik proteinler (BMP).

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

İçerisinde trombosit kaynaklı, PDGF, TGF-β, IGF, EGF ve VEGF gibi başlıca büyüme faktörlerini barındıran hastanın kendi kanından hazırlanan plazma konsantresidir. Temel olarak, venöz kan biri daha hızlı diğeri daha yavaş birbirini takip eden iki santrifüj sonrasında üsteki seyrek trombosit içeren plazma ve alttaki kanın şekilli elementlerinin bulunduğu yoğun kesim elimine edilip ortada yoğun trombosit içeren kesimin ayrılması yoluyla elde edilir. Bu iki temel hazırlama anlayışından yola çıkılarak çok sayıda PRP hazırlama yöntemi tanımlanmıştır. PRP cerrahi operasyonun devam ettiği esnada eş zamanlı olarak hazırlanmaktadır. Rekonstrüktif cerrahide PRP kavramı birçok deneysel ve klinik modelde değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda PRP içeriğindeki büyüme faktörlerinin etkileşebileceği uygun hedef hücrelerin varlığının gerekliliğinin üzerinde durulmuştur. Buna ek olarak hücre kültürü modellerinde PRP’nın hücre proliferasyonun erken safhalarında daha fazla aktif olduğu görülmüştür. PRP’nın insanlar üzerine etkisi kemik oluşumunun erken safhaları ve yumuşak doku iyileşmesinde olabilir. Ancak uzun dönemdeki etkileriyle ilgili sonuçlar hala tartışmalıdır. PRP preparatını elde etmede kullanılan farklı metotlar bu uyuşmazlıklara etki edebilir. Farklı yöntemlerin kullanılması trombosit preparatlarının lökosit ve eritrositle kontaminasyonuyla trombositlerin ve inflamatuar sitokinlerin içeriğini etkileyebilir. 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. Diğer rejeneratif tekniklerde olduğu gibi PRP nın da kombine uygulamaları bulunmaktadır (Şekil 9). 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 (EMD)**

EMD nin çalışma mekanizması, sementogenezi indükleyen matriks proteinlerini taklit eden protein karışımına dayanmaktadır. Kök yapımında Hertwig’in epitelyal kök kılıfı, yeni oluşmuş dentin üzerine mine matriks protein proteinlerini biriktirir. Bu proteinler, mezanşimal hücrelerin hücresiz sementi oluşturan sementoblastlara dönüşümünü stimule eder. EMD domuz diş germlerinden elde edilen protein karışımından çıkarılan düşük molekül ağırlıklı proteinleri içeren bir asetik asittir. İçeriğinde yoğun olarak amelogenin bulunmaktadır. Bu proteinler kristalizasyon için gereklidir. Diğer bileşenler ise ameloblastin ve enamelindir. EMD taşıyıcı olarak propilin glikol aljinat (PGA) kullanmaktadır. Soğukta veya oda ısısında saklandığında vizközdür. Normal PH ve vücut sıcaklığında vizközite azalır, EMD salınımı olur. EMD kök yüzeyinde hidroksi apatit ve kollajen fibriller tarafından absorbe edilir. Böylece periodontal rejenerasyonu takiben sement oluşumunu indükler. Uygulandığı bölgede çözünmez bir matriks oluşturur ve bu matriks mezanşimal hücrelerin yapışmasını uyarır. Bu hücreler, ataşmanın rejenerasyonunda rol oynayan yeni matriksi ve büyüme faktörlerini üretirler. Klinik başarılarını gösteren çalışmalar vardır.

**Periodontal Doku Mühendisliğinde Gen Tedavileri**

Rejeneratif tedavide kullanılan büyüme faktörlerinin konsantrasyonları yüksek oranda arttırmak gerektiğinde bunları üretmek için gen transfer yöntemleri üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Böylece, istenilen biyoaktif molekülün yüksek seviyede salgılanmasını sağlamak ve spesifik biyolojik etkiyi artırmak amacıyla hücrelerin içerisine ya direkt olarak ya da indirek olarak genler yerleştirilme ye çalışılır. Gen tedavisinin temel amacı defektif mutant allelin fonksiyonel olanıyla desteklenmesi ve konak cevabının indüklenmesidir. Genetik bilgilerin hedef hücrelere transferi işlemini içeren gen tedavisi viral ve non-viral vektörlerin kullanımı vasıtasıyla sağlanmaktadır. Gen transferi ile tedavi edilen periodontal kemik defektlerinin doku mühendisliği ile başarı ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

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 varlığıdır. 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 bulunan mevcut hücrelerin ve matriks yapısının yara iyileşme sürecindeki fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. Doku mühendisliği uygulaması ile periodontal defekt bölgelerine canlı hücre içeren yapıların uygulanması bu sorunların aşılmasında etkin bir çözüm sağlayabilir. Periodontal dokuların rejenerasyonu sürecini etkileyen çeşitli biyolojik faktörlerin belirlenmesi ve biyomateryal teknolojileri alanındaki gelişmeler de bu görüşü destekler niteliktedir. Periodontal rejenerasyonun sağlanmasını hedefleyen doku mühendisliği uygulamalarının başarılı olabilmesi için kullanılacak hücrelerin doku iskelesinin ve biyolojik aracı moleküllerin belirlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle, periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesi için öncelikle periodontal doku mühendisliği uygulamalarında kullanılacak hücre ve/veya hücre grupları belirlenmelidir. Periodontal yara iyileşme sürecinde hücresel fonksiyonların düzenlenmesine yönelik olarak kullanılacak biyolojik aracı moleküllerinin uygulama süreleri ve dozlarının belirlenmesi de önem taşımaktadır. Ayrıca, uygulanacak doku iskeleleri de kullanılan hücre ve büyüme faktörlerinin rejenerasyon sürecindeki etkinliklerini destekleyecek fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmalıdır.