

Periodontal Cerrahide Biyomateryal Kullanımı: Temeller ve Klinik Uygulamalar

Nur Yorgancılar¹

Özet

Periodontal cerrahide biyomateryaller, doku iyileşmesini destekleyen ve rejeneratif tedavilerin başarısını artıran temel unsurlardır. Bu materyaller hem kemik greftleri hem de bariyer membranlar olarak farklı biyolojik ve sentetik kaynaklardan elde edilmekte ve periodontal defektlerin tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Kullanılan biyomateryaller; biyoyumluluk, rezorpsiyon davranışı, mekanik dayanıklılık ve klinik uygulanabilirlik gibi özellikleri bakımından çeşitlilik göstermektedir.

Rejeneratif tedavilerin başarısı, yalnızca seçilen biyomateryale değil, aynı zamanda defekt tipine, cerrahi tekniğe ve hasta faktörlerine de bağlıdır. Güncel literatür, tek başına kullanılan materyallerin sınırlı etkiye sahip olabileceğini, buna karşın farklı biyomateryallerin ve biyolojik ajanların kombine kullanımının daha öngörülebilir sonuçlar sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, klinik karar verme sürecinde materyalin avantaj ve sınırlılıklarının dikkatle değerlendirilmesi büyük önem taşır.

Sonuç olarak, biyomateryaller periodontal cerrahinin ayrılmaz bir parçasıdır ve tedavi planlamasında kritik bir role sahiptir. Doğru materyalin seçimi ve uygun klinik protokollerle uygulanması, rejeneratif cerrahinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, biyomateryallerin daha etkili ve güvenilir hale gelmesini sağlayarak periodontal tedavilerde daha yüksek başarı oranlarının elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

1 Araştırma Görevlisi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, nur.yorgancilar@erdogan.edu.tr, ORCID ID: 0009-0005-6356-7885

Giriş

Periodontal hastalıklar, diş destekleyen dokuların (diş eti, periodontal ligament, sement, alveolar kemik) yıkımı ile karakterize, multifaktöriyel etiyolojiye sahip, kronik ve sistemik hastalıklardır. Meydana gelen yumuşak ve/veya sert doku kaybı çeşitli tedavi yöntemleri uygulanarak onarılmaya çalışılmaktadır. Tedavide ilk adım her zaman cerrahisiz periodontal tedavi olsa da, bazı vakalarda ileri tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Flep cerrahisi ile bölgeye ulaşarak kök yüzeyindeki kalkulus ve granülasyon dokuları uzaklaştırılsa da, bu her zaman yeterli olmayabilir. Bu işleme ek olarak, bölgede yeniden kemik oluşumunu sağlamak amacıyla, çeşitli biyoaktif materyaller kullanılmaktadır. Son yıllarda biyomateryal teknolojilerindeki gelişmeler hem doğal hem de sentetik kökenli birçok materyalin klinik kullanıma girmesine olanak tanımıştır. Biyomateryaller; kaynaklarına, biyolojik etkilerine ve kullanım amaçlarına göre sınıflandırılabilir. Bu bölümde periodontal cerrahide kullanılan başlıca biyomateryal grupları, biyolojik özellikleri ve klinik avantajları özetlenecektir.

1. Kemik Greftleri:

- Kemik oluşumunu destekleme, uyarma ve teşvik etme yeteneği,
- Hızlı revaskülarizasyon,
- Minimum morbidite,
- Konak ile olumsuz reaksiyona girmeme ideal kemik grefti özelliklerindendir.

Greft materyalleri oto greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak sınıflandırılabilir. Otojen kemik greftleri kişinin kendi dokusundan elde edilmektedir. Osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerini bir arada karşılayan tek greft materyali olması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmiştir [1]. Ancak, ikinci bir operasyon sahası ve postoperatif rahatsızlık gibi dezavantajları nedeniyle alternatif materyaller geliştirilmiştir. Allogreftler, aynı türün farklı bireylerinden elde edilen greftlerdir. Taze/dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş veya demineralize dondurularak kurutulmuş kemikten elde edilebilmektedir [2]. Allogreftler, tam osteokondüksiyon ve kısmi osteoindüksiyon yeteneğine sahiptir [3]. Ksenogreftler ise başka bir türden (genellikle sığır veya domuz) elde edilen ve yalnızca osteokondüksiyon yeteneğine sahip biyomateryallerdir [4]. Alloplastik materyaller, doğal kemiğin yapısında bulunan mineralleri içeren sentetik malzemelerdir [5]. Allogreft ve ksenogreftlere göre, çapraz enfeksiyon riski olmaması avantajıdır [6]. β -trikalsiyum fosfat, bifazik

kalsiyum sülfat, bifazik kalsiyum fosfat ve hidroksiapatit en yaygın kullanılan alloplastik materyallerdir (Tablo 1).

Biyolojik Etki Mekanizmaları

Osteogenez: Greftin canlı hücreler içererek doğrudan yeni kemik oluşturmaktadır.

Osteoindüksiyon: Greftin, mezenkimal hücreleri osteoblastlara farklılaştırarak kemik oluşumunu indüklemesidir.

Osteokondüksiyon: Greftin yeni kemik oluşumu için bir iskele görevi görmesidir.

Tablo 1. Greft materyallerinin özellikleri [7]

Greft Türü	Kaynak	Biyolojik Özellik	Avantajları	Dezavantajları	Klinik Kullanım Alanları
Otojen Greft	Hastanın kendi kemiği (mandibula, iliak krest vb.)	Osteojenik Osteoindüktif Osteokondüktif	- Altın standart - Canlı hücre içerir - Yüksek osteojenik potansiyel	- Donör saha morbiditesi - Ek cerrahi gerektirir - Sınırlı miktar	- İleri kemik kayıpları - Kret augmentasyonu - Sinüs lifting
Allojen Greft	İnsan kadavra kemiği	Osteoindüktif Osteokondüktif	- Geniş bulunabilirlik - Ek cerrahi alan gerekmez - Osteoindüktif potansiyel	- Enfeksiyon/bulaş riski - İmmün reaksiyon riski - Osteojenik kapasite yok	- Periodontal defektler - Kret koruma - Sinüs lifting
Ksenojen Greft	Hayvan kaynaklı	Osteokondüktif	- Yüksek hacim stabilitesi - İyi biyouyumluluk - Kolay bulunabilir	- Yavaş rezorpsiyon - Osteoindüktif / osteojenik değil - Uzun süre greft parçacıkları kalabilir	- Periodontal ve peri-implant defektler - Kret koruma - Sinüs lifting
Alloplastik Greft	Sentetik materyaller	Osteokondüktif	- Rezorpsiyon hızı kontrol edilebilir - Enfeksiyon riski yok	- Osteojenik ve osteoindüktif özellik yok - Mekanik dayanıklılık sınırlı olabilir	- Küçük/orta kemik defektleri - Periodontal rejenerasyon - Sinüs lifting

Kemik greftleri; periodontal defektlerin tedavisi (kemik içi defektler, furkasyon defektleri), çekim sonrası kretin korunması, sinüs lifting prosedürleri, vertikal ve horizontal kret augmentasyon prosedürleri ve peri-implantitis tedavisinde defekt onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır [8, 9].

Kemik greftleri, periodontal ve implant cerrahisinde rejeneratif tedavilerin temelini oluşturmaktadır. Seçilecek greft materyali, defektin morfolojisine, klinik ihtiyaca ve biyolojik özelliklere göre belirlenmelidir. Her bir greft tipinin avantaj ve sınırlılıklarının bilinmesi, klinik başarı açısından kritik önem taşımaktadır.

2. Bariyer Membranlar

Periodontal ve implant cerrahisinde kemik rejenerasyonunu desteklemek amacıyla kullanılan en önemli yaklaşımlardan biri, Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) ve Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (YKR) teknikleridir. Bu tekniklerin temelinde, iyileşme alanına hızlı proliferasyon gösteren epitel ve bağ dokusu hücrelerinin girişini engelleyip, osteojenik hücrelerin defekte göçüne izin vermek vardır. Bu amaçla kullanılan bariyer membranlar, defekt bölgesinde selektif hücre migrasyonu sağlayarak kemik ve periodontal dokuların rejenerasyonunu kolaylaştırmaktadır [10].

İdeal bir membranda olması gereken özellikler şöyle özetlenebilir:

- Biyouyumlu olmalı,
- Bölgeye kolay erişim sağlamalı,
- Gözenekli ve parçalanabilir olmalı,
- Hücre selektivitesi sağlamalı (epitel/bağ dokusu hücrelerini engelleyip osteojenik hücrelere izin vermeli),
- Mekanik stabilite göstermeli, defekt bölgesinde çökmeden iskelet işlevi görmeli,
- Yeterli rezorpsiyon süresine sahip olmalı veya rezorbe olmuyorsa ikinci cerrahi ile kolayca çıkarılabilmeli,

Alan koruması için yeterli sertlikte olmalıdır [11].

Periodontal rejeneratif tedavide, kemik oluşumunu ve/veya iyileşmeyi desteklemek için kullanılan biyomateryalleri korumak amacıyla örtücü bir dokuya ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla, rezorbe olabilen/olmayan membranlar geliştirilmiştir. Rezorbe olmayan membranlar politetrafloroetilen (PTFE) ve titanyum takviyeli membranlar; rezorbe olabilen membranlar ise doğal polimerler (kollajen, kitosan) ve sentetik polimerler (polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polilaktikoglikolik asit (PLGA)) olmak üzere incelenebilir (Tablo 2).

Tablo 2. Rezorbe Olan ve Olmayan Bariyer Membranların Karşılaştırılması [12]

Özellik	Rezorbe Olmayan Membranlar	Rezorbe Olan Membranlar
Bariyer Etki Süresi	Uzun süreli (aylarca), kontrol cerrahisi ile çıkarılana kadar	Rezorpsiyon süresine bağlı (4–24 hafta)
Mekanik Stabilité	Çok yüksek, özellikle vertikal/horizontal augmentasyonlarda avantajlı	Daha düşük, özellikle büyük defektlerde destek greft gerekebilir
Cerrahi Gereksinim	İkinci cerrahi ile çıkarılması şart	İkinci cerrahiye gerek yok
Komplikasyon Riski	Membran ekspozisyonu durumunda enfeksiyon riski yüksek	Daha biyouyumlu, ekspozisyon durumunda komplikasyon riski daha az
Kullanım Kolaylığı	Daha rijid, şekillendirilmesi zor olabilir	Daha esnek ve defekte kolay adapte edilebilir
Biyouyumluluk	Yüksek, ancak yabancı cisim reaksiyonu riski olabilir	Çok yüksek, doğal kollajen membranlar en biyouyumlu olanlardır
Klinik Endikasyonlar	Büyük hacim augmentasyonları, vertikal kemik defektleri, kompleks YKR vakaları	Periodontal kemik içi defektler, furkasyon defektleri, kret koruması, küçük-orta defektler
Avantajları	Yüksek hacim stabilitesi, uzun süreli bariyer fonksiyonu	İkinci cerrahi yok, biyouyumlu, kolay uygulanabilir
Dezavantajları	İkinci cerrahi gerektirir, ekspozisyon riski yüksek	Mekanik dayanıklılığı sınırlı, rezorpsiyon hızı kontrol dışı olabilir

2.1. Kollajen Membran

Doğal polimerik kollajen membranların en önemli özelliği yüksek biyouyumluluktur. Rezorbe olmaları nedeniyle ikinci bir seansa gerek olmaması ve nispeten düşük maliyetleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir [13]. Ayrıca, kollajen membranlar hızlı emilimleri ve düşük immünite özellikleri sayesinde kemik rejenerasyonuna katkıda bulunur. Üstelik kollajen membranlar, fibroblastlar ile osteoblastlara adezyon ve kemotaksisi ile mükemmel doku entegrasyonu ve anjiyogenezi sağlayabilen tek hayvansal kaynaklı bariyer membran malzemesidir [10] (Tablo 3).

En sık görülen komplikasyon, ağız ortamındaki bakterilerle hemen kontamine olan ve rejeneratif prosedürün sonucunu etkileyebilen membran ve/veya ağın açığa çıkmasıdır [14].

Emilebilir kollajen membran ile farklı fiksasyon prosedürlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada [15], estetik bölgede horizontal kret

augmentasyonunda ek fiksasyonun hacim stabilitesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.

2.2. Sentetik Polimerler (Polilaktik Asit) (PLA), Poliglikolik Asit (PGA) ve Polilaktiko-glikolik Asit) (PLGA))

Polilaktik Asit (PLA), D- ve L-izomeri adı verilen kiral yarı kristalin moleküllerin polimerizasyonu ile geliştirilen biyolojik olarak parçalanabilir bir termoplastik polyesterdir [16]. Poliglikolik Asit (PGA), olağanüstü çekme modülü, kontrollü çözünürlük ve yüksek bozunma oranına sahip düzenli doğrusal moleküler yapıya sahip alifatik bir polyesterdir. İn vivo yüksek bozunma oranı nedeniyle kemik onarımı için tek başına kullanılmaya uygun değildir. Buna karşın, PGA/ β -TCP'nin (1:1 oranında) üç boyutlu gözenekli kompozit iskeleleri, 90 günlük bir bozunma oranıyla kemiği yenilemede güçlü bir yetenek gösterdiği belirtilmiştir [17]. YDR için bir membran üretme girişimiyle elektrospinning yoluyla yeni bir ko-polyester olan poli(bütlen süksinat-koglikolat) (PBSGL) üretilmiştir. PBSGL membranlarında daha yüksek PGA oranının daha iyi hücre bağlanması ve metabolik aktivite ile sonuçlandığı ve ayrıca olumsuz inflamatuvar yanıt olmaksızın iyileştirilmiş osteojenik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir [18]. Polilaktiko-glikolik Asit (PLGA), PLA ve PGA'nın halka açma polimerizasyonu ile oluşturulan laktik asit ve glikolik asit monomerlerinin doğrusal bir kopolimeridir. Performansı, mekanik özellikleri ve bozunma hızı, bu iki polimerin farklı oranlarıyla ayarlanabilmektedir (Tablo 3).

2.3. Politetrafloretillen (PTFE) ve Titanyum Mesh

Periodontal rejeneratif cerrahide ilk olarak genişletilmiş politetrafloretillen (e-PTFE) kullanılmış olsa da, membranın açığa çıkması ve bakteriyel enfeksiyon riski nedeniyle yüksek yoğunluklu PTFE (d-PTFE) geliştirilmiştir. Titanyum mesh gibi bariyer membranlar; yüksek sertlik, düşük yoğunluk, yüksek sıcaklık ve korozyon direnci gibi özelliklere sahiptir (Tablo 3). Son zamanlarda titanyum ile desteklenmiş delikli d-PTFE geliştirilmiştir. Augmentasyon gereksinimlerinin özellikle dikey boyutta 5 mm'ye yaklaştığı durumlarda, titanyumla güçlendirilmiş d-PTFE gibi emilmeyen bir membran tercih edilmesi önerilmektedir [19]. PTFE ağının sahip olduğu delikler sayesinde, revaskülarizasyon desteklenebilir ve osteoprogenitör hücrelerin periost ile etkileşimi kolaylaşabilir. Ancak, aynı zamanda membranın hücre bariyeri yeteneği de azalabilir [20]. Bu nedenle, deliklerin kollajen membranla birleştirilmesi sıklıkla önerilmektedir [21]. Ancak, yakın zamanda yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada [21], PTFE'ye ek olarak kollajen membran kullanımının vertikal kemik kazanımı, kemik

hacmi ve tip 1 psödoperiosteum insidansı bakımından ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir.

2.4. Kitosan

Kitosan, kitinden elde edilen kısmen deasetillenmiş bir polisakkarittir. Kimyasal olarak β -(1→4) bağlı D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin birimlerinden oluşmaktadır. Kitinin alkali deasetilasyonu ile üretilmektedir [22]. Biyouyumlu ve biyobozunur özelliklere sahip olan kitosan, özellikle *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Streptococcus mutans* gibi bakterilere karşı bakteriyostatik etkilidir [23]. Nemlendirici bir ajan olarak etki etmekte ve doku iyileştirici ve osteoindüktif etkilere sahiptir. Kitosan; membran, jel, nanofiber, nanopartikül, iskele ve sünger formlarına kolayca işlenebilir ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir [24] (Tablo 3).

Tablo 3. Membran Özelliklerinin Karşılaştırılması [25]

Membran Türü	Avantajları	Dezavantajları	Klinik Kullanım Alanları
Kollajen Membran	- Yüksek biyouyumluluk - Rezorbe olur, ikinci cerrahi gerekmez - Hemostatik etki, yara iyileşmesini destekler - Defekte kolay adapte edilebilir	- Rezorpsiyon süresi kısa olabilir - Büyük defektlerde hacim stabilitesi yetersiz	- Periodontal kemik içi defektler - Furkasyon defektleri - Kret koruması - Sinüs lifting
PTFE (d/e-PTFE)	- Uzun süreli bariyer fonksiyonu - Hacim stabilitesi iyi - Defektin izolasyonunu etkin sağlar	- İkinci cerrahi gerekir - Ekspozisyon halinde enfeksiyon riski yüksek	- YDR/YKR - Orta-büyük kemik defektleri
Titanyum Mesh Membran	- Çok yüksek mekanik stabilite - Hacim korunumu mükemmel - Vertikal ve horizontal augmentasyon için ideal	- İkinci cerrahi gerekir - Yumuşak doku ekspozisyonu halinde enfeksiyon riski yüksek - Şekillendirilmesi zor	- Vertikal ve horizontal kemik augmentasyonu - Geniş alveolar defektler
PLA (Polilaktik Asit) Membran	- Kontrollü ve yavaş rezorpsiyon - Yüksek biyouyumluluk - Mekanik stabilitesi kollajene göre daha iyi	- Rezorpsiyon uzun sürdüğünde enflamasyon riski - Sert yapısı adaptasyonu zorlaştırabilir	- YDR/YKR - Küçük ve orta büyüklükte defektler

Membran Türü	Avantajları	Dezavantajları	Klinik Kullanım Alanları
PGA (Poliglolik Asit) Membran	- Hızlı rezorpsiyon - Yüksek biyouyumluluk - Steril ve güvenli	- Erken rezorpsiyon nedeniyle bariyer fonksiyonu kısa süreli - Enflamasyona neden olabilir	- Küçük defektler - Periodontal kemik içi defektler
PLGA (Polilaktikoglikolik Asit) Membran	- Rezorpsiyon süresi ayarlanabilir - Biyouyumlu - Kullanım kolaylığı	- Parçalanma ürünleri lokal pH düşürerek enflamasyon yapabilir - Mekanik dayanıklılığı orta düzey	- Periodontal defektler - Peri-implant kemik defektleri
Kitosan Membran	- Doğal, biyobozunur ve biyouyumlu - Antibakteriyel özellik - Hücre adezyonunu destekler	- Klinik kullanımda deneyim az - Mekanik dayanıklılık düşük	- Araştırma aşamasında - Periodontal rejenerasyon potansiyeli

Bariyer membranlar, periodontal ve implant cerrahisinde rejeneratif tedavilerin ayrılmaz bir parçasıdır. Doğru membran tipinin seçimi, defekt morfolojisi, greft materyali ve cerrahi teknik ile uyumlu olmalıdır. Rezorbe olmayan membranlar özellikle hacim stabilitesinin kritik olduğu olgularda avantajlı iken, rezorbe olan kollajen bazlı membranlar günümüzde kullanım kolaylığı ve biyouyumlulukları nedeniyle daha yaygın tercih edilmektedir.

3. Biyolojik Ajanlar:

Periodontal rejenerasyon; hücresel proliferasyon, farklılaşma, matriks sentezi ve anjiyogenezin koordineli bir şekilde ilerlemesiyle mümkündür. Bu biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde çeşitli biyolojik ajanlar önemli rol oynamaktadır. Biyolojik ajanlar; doğal veya rekombinant olarak elde edilen, hücrelerin davranışlarını yönlendiren ve doku iyileşmesini destekleyen moleküller olarak tanımlanabilir. Son yıllarda periodontal cerrahide biyolojik ajanların kullanımı, rejeneratif tedavilerin başarısını artırmaya yönelik önemli bir yaklaşım haline gelmiştir.

3.1. Mine Matriks Türevleri

Periodontal doku onarımında rejeneratif ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik grefti, YDR ve mine matrisi türevleri (EMD) periodontal destek dokularda rejenerasyon amacıyla kullanılmaktadır. EMD, diş ataşmanını yenilediği düşünülen proteinler (amelogenin, mine, ameloblastin) içermektedir. 6 aylık domuz yavrularının gelişmekte olan diş tohumlarından elde edilmektedir [26]. EMD'nin, dişin oluşum sürecini taklit ederek

rejenerasyon sağladığı düşünülmektedir [27]. Üstelik, EMD taşıyıcısı propilen glikol aljinatın, antimikrobiyal etkinliği kanıtlanmıştır [28]. Bu da doku onarımında avantaj sağlamaktadır. EMD'nin periodontal doku rejenerasyonundaki yeteneğini araştıran pek çok sistematik derlemede [29-32] olumlu sonuçlar raporlanmıştır. EMD'nin rejeneratif etkisini inceleyen bir çalışmada [33], 3 Beagle köpeğinde dental transplantasyon ile emdogain kullanımı sonrası, tüm dişlerin başarı ile kurtarıldığı ve kök rezorpsiyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Randomize kontrollü bir klinik çalışmada [34] ise, kemik içi defektlerin tedavisinde EMD kullanımının radyografik ve klinik olarak avantaj sağladığı görülmüştür (Tablo 5).

3.2. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten Zengin Plazma (TZP), trombosit konsantrasyonu ve trombosit ile ilişkili büyüme faktörleri içeren otolog kan kaynaklı bir üründür [35]. Birinci nesil trombosit konsantresidir. Karmaşık hazırlama protokolü ve sığır trombininden çapraz enfeksiyon riski gibi dezavantajları vardır. TZP'nin periodontal uygulama alanları geniştir. Periodontal defekt tedavisi, kök kapatma prosedürleri, kret augmentasyon prosedürleri, YKR, sinüs lifting ve implant cerrahisinde kullanılmaktadır [36] (Tablo 5). Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak TZP uygulanan bir bölünmüş ağız çalışmasında [37], TZP'nin klinik ataşman düzeyinde ortalama $2,68 \pm 0,5$ mm kazanç sağladığı bildirilmiştir. Ancak, yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada [38], periodontitis tedavisinde TZP ile lazer uygulamaları karşılaştırılmıştır. Buna göre, lazer tüm klinik parametrelerde daha üstün sonuçlar göstermiştir. Başka bir çalışmada [39], kemik içi defektlerin tedavisinde TZP'nin ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir.

3.3. Trombositten Zengin Fibrin

Trombositten Zengin Fibrin (TZF), kişinin kendi kanından santrifüjleme ile elde edilen bir biyomateriyaldir. Bir dizi sistematik incelemede [40-42], TZF'nin özellikle sert doku iyileşmesine kıyasla yumuşak doku iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir. Üstelik, otolog olması sebebiyle maliyet açısından tercih edilebilir bir biyomateriyaldir. Kemik içi defektlerde TZF kullanımını inceleyen bir sistematik derlemede [43], diğer materyaller ile klinik olarak karşılaştırılabilir sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Başka bir sistematik inceleme ve meta-analizde [44] ise, TZF'nin furkasyon defektlerindeki kullanımı sonucunda vertikal ve horizontal klinik ataşman seviyelerinde kazanç sağladığı belirtilmiştir.

TZF çeşitleri; santrifüj hızı, santrifüjleme için gereken süre ve kullanılan test tüpü türüne göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre; trombositten zengin

fibrin (L-TZF), titanyum trombosit zengin fibrin (TTZF), gelişmiş trombosit zengin fibrin (ATZF), albümin trombosit zengin fibrin (Alb-TZF) ve enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (I-TZF) türleri elde edilmiştir. I-PRF daha sürekli ve uzun vadeli büyüme faktörleri salınımı sağlaması ile öne çıkmaktadır [45] (Tablo 4).

Tablo 4. TZF Çeşitleri [46]

	Santrifüj hızı	Santrifüj süresi	Tüp tipi	TZF'nin niteliği
Trombosit zengin fibrin (L-TZF)	2700 devir/ dakika	12 dakika	Cam tüp	Solid
Titanyum trombosit zengin fibrin (TTZF)	2700 devir/ dakika	12 dakika	Titanyum tüp	Solid
Gelişmiş trombosit zengin fibrin (A-TZF)	1300 devir/ dakika	14 dakika	Cam tüp	Solid
Albümin trombosit zengin fibrin (Alb-TZF)	1300 devir/ dakika	8 dakika	Cam tüp	Solid
Enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (I-TZF)	700 devir/ dakika	3 dakika	Plastik tüp	Likit

Derin periodontal ceplere sahip 17 hastanın dahil edildiği bir bölünmüş ağız çalışmasında [47], cerrahisiz periodontal tedavi destekli I-TZF kullanımı sonucu Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve İnterlökin (IL)-10 parametrelerinde anlamlı artış ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Liu ve ark. [48] randomize kontrollü klinik çalışma bulgularında, kemik içi defekte sahip dişlerde; kemik grefti ile birlikte TZF uygulamasının YDR'ye göre daha iyi klinik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Kemik doluluk oranının değerlendirildiği başka bir çalışmada [49], yalnızca flep cerrahisine göre, flep+TZF uygulamasının önemli derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Kret augmentasyon prosedürü uygulanan bir grup hastada ise, allogreft ek olarak TZF kullanımının horizontal kemik artırımı ve rejenerasyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir [50]. İnce diş eti fenotipine sahip bir grup hastada, I-PRF enjeksiyonu uygulamasının diş eti kalınlığını arttırmada etkili olabileceği gösterilmiştir [51] (Tablo 5).

3.4. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit (HA), glikozaminoglikanların önemli bir üyesidir. Antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, anjiyojenik ve osteoindüktif etkileri sayesinde periodontal dokularda yara iyileşmesini artırmaktadır

[52]. HA'nın diğer bir özelliği olan biyouyumluluğa sahip olması nedeniyle, canlı dokular tarafından iyi tolere edilmekte ve herhangi bir reaksiyona veya bağışıklık tepkisine neden olmamaktadır [53]. Ayrıca, mezenkimal hücreleri uyarak kemik yenilenmesine katkı sunmaktadır. Kemik Morfojenik Proteini (BMP)-2 ve Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) gibi diğer moleküller için bir biyomalzeme iskelesi görevi görerek periodontal rejeneratif tedavilerde yer almaktadır [54]. HA, özellikle yara iyileşmesi ve periodontal defekt tedavilerinde sıklıkla kullanılmıştır [55-57]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada [55], HA jel uygulamasının gingivektomi sonrası yara iyileşmesinde ek fayda sağladığı rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada [56], kemik üstü defekte sahip bir grup vakada açık flep debridmanına ek olarak HA uygulamasının, klinik ataşman kaybı kazanımında anlamlı derecede artış sağladığı gözlemlenmiştir. Kemik içi defekte sahip dişlerin periodontal cerrahi tedavisinde HA etkinliğinin test edildiği bir çalışmada [57] ise, HA'nın flep cerrahisi ile birlikte kullanımının, cep derinliğinde önemli azalma ve klinik ataşman kaybı kazanımı sağladığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda, periodontal rejeneratif tedavilerde ve yara iyileşmesinde HA iyileşmeye katkı sunabilmektedir (Tablo 5).

3.5. Biyoaktif Cam

Biyocam; silisyum dioksit, sodyum oksit, kalsiyum oksit ve fosfor pentoksitten oluşan bir biyoaktif cam ailesidir. Bu aileden kemikle bağ oluşturduğu bulunan ilk materyal, orijinal biyoaktif cam bileşimi olan 45S5 Biyocam'dır (45% silisyum oksit, 24,5% kalsiyum oksit, 24,5% sodyum oksit ve 6% fosfor pentoksit) [58]. Biyocamın önemli bir özelliği, Si ⁴⁺ ve Ca ²⁺ salınımının osteoblast mitojenik büyüme faktörünün ekspresyonunu artırması ve kemik-implant arayüzünde kemik büyümesini uyarmasıdır [59]. Ayrıca biyoaktif cam, VEGF salınımını artırarak anjiyogenetik etki gösterebilmektedir [58]. Buna rağmen, biyoaktif camın periodontal rejeneratif tedavilerde kullanımı son yıllarda artmış olsa da, klinik etkinliğini test etmek ve geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Tablo 5).

Tablo 5. Biyolojik Ajanların Özellikleri [60]

Biyolojik Ajan	İçeriği/ Kaynağı	Etki Mekanizması	Klinik Kullanım Alanları	Avantajları	Kısıtlılıkları
Mine Matriks Türevleri (EMD)	Domuz kökenli mine matriks proteinleri	Periodontal ligament hücre proliferasyonu, sementogenez, anjiyogenez	Kemik içi defektler, sınırlı furkasyon defektleri	Klinik atışman kaybı artışı, sement ve periodontal ligament rejenerasyonu	Büyük defektlerde tek başına yetersiz
Trombositten Zengin Plazma (TZP)	Otolog trombosit konsantrisi	PDGF, TGF- β , VEGF salınımı; fibroblast/ osteoblast aktivasyonu	Çekim soketi, YDR/YKR, implant cerrahisi	Kolay hazırlanır, otolog, biyouyumlu	Standardizasyon zorluğu, kısa süreli etki
Trombositten Zengin Fibrin (TZF)	Otolog fibrin matriksi + trombosit	Yavaş büyüme faktörü salınımı, hücre göçü ve iyileşme desteği	Çekim soketi korunması, peri-implant defektler	Basit hazırlanır, biyolojik taşıyıcı görevi görür	Klinik protokoller farklılık gösterebilir
Hyaluronik Asit (HA)	Doğal polisakkarit	Hücre migrasyonu, yara iyileşmesi, antimikrobiyal etki	Periodontal cerrahi, rejeneratif tedaviler	Biyouyumlu, kolay uygulanabilir	Tek başına sınırlı etki
Biyoaktif Cam	Silikat bazlı materyal	Osteokondüktif ve osteostimülatif etki	Kemik greftleri ile birlikte YKR	Hem biyomateryal hem biyolojik ajan rolü	Mekanik dayanıklılık sınırlı

4. Büyüme Faktörleri

Periodontal rejenerasyonun temel amacı; periodontal ligament, alveol kemiği ve sementin yeniden oluşumunu sağlamaktır. Bu süreçte hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve anjiyogenez kritik basamaklardır. Bu biyolojik olayların düzenlenmesinde büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır. Büyüme faktörleri, hücreler arası iletişimi sağlayan ve yara iyileşmesini biyolojik olarak yönlendiren protein yapısındaki sinyal molekülleridir [61]. Periodontal cerrahide, büyüme faktörleri ya doğal kaynaklı (örneğin; kan ürünleri) ya da rekombinant olarak elde edilerek rejeneratif tedavilerde kullanılmaktadır.

Büyüme faktörleri, kemotaktik ve mitojenik sinyalleri aracılığıyla defekt bölgesinde hücre göçünü ve çoğalmasını indüklemektedir. Hücreler tarafından salgılanan moleküllerdir. Doku iyileşmesi sırasında hücre çoğalması, göçü, farklılaşması gibi çeşitli hücresel aktiviteleri uyarma yeteneğine sahiptir [62]. Periodontolojide pek çok güncel tedavi ajanı çalışılmış ve hala çalışılıyor

olmakla birlikte, günümüzde FDA tarafından klinik olarak uygulama onayını alan iki ajan bulunmaktadır. Bunlardan biri insan rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü (rhPDGF)'dür. Yakın zamanda bir sistematik derlemede [62] PDGF'nin; periodontal rejeneratif prosedürler, kemik içi defektleri, furkasyon defektleri, implant çevresi kemik artışı ve YKR üzerindeki etkilerini histolojik düzeyde değerlendiren çalışmalar incelenmiştir. Buna göre; genel olarak olumsuz bir etki bildirilmemekle birlikte, iyileşme aşamasında da etkili olduğu sonucu vurgulanmıştır. Dikkat çeken önemli bir klinik sonuç ise, kemik içi defektlerde rhPDGF kullanıldığında, kollajen membran kullanımının kontrendike olmasıdır.

BMP, proteinlerin dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta süper ailesine aittir. BMP'lerin; kemik ve kıkırdak oluşumunu uyardığı, onarım ve rejenerasyon sırasında hücre dışı matrikste rol oynadığı ve ayrıca bu yolla anjiyogenezi de uyardığı bulunmuştur [63]. Özellikle BMP-2 ve BMP-7, kemik rejenerasyonunu uyarıcı en güçlü biyomoleküller arasında yer almaktadır [63]. Sınıf II furkasyon tipi defektlerde periodontal doku rejenerasyonunun iyileştirilmesinde rekombinant insan BMP-2 (rhBMP-2) kullanılan bir randomize kontrollü çalışmada [64], rhBMP-2'nin PLA/PGA membranlarla birlikte kullanımında ek fayda sağladığı tespit edilmiştir. RhBMP-2'nin rolünü inceleyen 17 yıllık başka bir randomize kontrollü çalışmada [65] ise, implant sağkalımında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Büyüme Faktörlerinin Özellikleri [66]

Büyüme Faktörü	Ana Etki Mekanizması	Klinik Kullanım Alanları	Avantajları	Sınırlılıkları
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)	Hücre proliferasyonu ve kemotaksi	Kemik içi defektler, furkasyon defektleri, kret augmentasyonu	Yüksek rejeneratif kapasite, fibroblast ve osteoblast aktivasyonu	Taşıyıcı materyal gerektirir, maliyetli
TGF-β (Dönüştürücü büyüme faktörü-β)	Hücre farklılaşması, ekstraselüler matriks sentezi	Periodontal ligament ve kemik rejenerasyonu	Matriks sentezini artırır, yara iyileşmesini hızlandırır	Klinik kullanımı sınırlı, dozaj kontrolü önemli
BMP-2, BMP-7 (Kemik morfojenik proteinleri)	Osteoindüksiyon, osteoblast farklılaşması	Sinüs lifting, alveoler kret augmentasyonu, implant çevresi defektler	Güçlü kemik indüksiyonu, FDA onayı mevcut (BMP-2, BMP-7)	Yüksek maliyet, ödem/iltihap gibi yan etkiler
IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü)	Hücre proliferasyonu ve osteoblast aktivasyonu	Periodontal defektler, kemik rejenerasyonu	PDGF ile sinerjik etki, kemik matriks sentezini artırır	Klinik kullanımı sınırlı, çoğunlukla deneysel

Büyüme Faktörü	Ana Etki Mekanizması	Klinik Kullanım Alanları	Avantajları	Sınırlılıkları
VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)	Anjiyogenez, yeni damar oluşumu	Rejeneratif cerrahi, greft/membran kombinasyonları	Yüksek vaskülarizasyon, iyileşmeyi hızlandırır	Tek başına yetersiz, genellikle kombinasyon gerekli

Sonuç

Periodontal cerrahide biyomateryallerin kullanımı, doku mühendisliği ve rejeneratif yaklaşımların gelişmesiyle birlikte günümüzde önemli bir tedavi stratejisi haline gelmiştir. Kollajen membranlar, sentetik polimerler, titanyum destekli bariyerler ve çeşitli kemik greftleri; periodontal rejenerasyonda farklı klinik endikasyonlara göre tercih edilebilecek geniş bir yelpaze sunmaktadır. Ayrıca, büyüme faktörleri ve biyolojik ajanların biyomateryaller ile kombinasyonu; hücrel proliferasyon, anjiyogenez ve kemik yapımını destekleyerek tedavi başarısını artırmaktadır.

Her biyomateryalin avantaj ve sınırlılıklarının iyi anlaşılması, doğru endikasyonlarda ve uygun klinik protokollerle uygulanması, periodontal rejeneratif cerrahinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Klinik açıdan bakıldığında, hiçbir biyomateryalin tek başına tüm periodontal defektlerde ideal sonuç vermediği açıktır. Bu nedenle, hasta bazlı değerlendirme (defekt tipi, sistemik durum, iyileşme kapasitesi) ve materyalin biyolojik özelliklerinin doğru anlaşılması tedavi planlamasının başarısında kritik öneme sahiptir. Multidisipliner yaklaşım, kanıta dayalı klinik protokoller ve uzun dönem klinik çalışmalar, biyomateryal kullanımını daha öngörülebilir hale getirecektir.

Sonuç olarak, periodontal cerrahide biyomateryaller ve biyolojik ajanlar, günümüzde rejeneratif tedavilerin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Gelecekte, biyoteknolojik gelişmeler ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ile birlikte, periodontal rejenerasyonun daha yüksek başarı oranlarıyla gerçekleştirilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Fukuba S, Okada M, Nohara K, Iwata T: Alloplastic Bone Substitutes for Periodontal and Bone Regeneration in Dentistry: Current Status and Prospects. *Materials* (Basel) 2021, 14(5).
2. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton MW: Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg* 2005, 16(6):981-989.
3. Roberts TT, Rosenbaum AJ: Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* 2012, 8(4):114-124.
4. Khan SN, Sandhu HS, Parvataneni HK, Girardi FP, Cammisa FP, Jr.: Bone graft substitutes in spine surgery. *Bull Hosp Jt Dis* 2000, 59(1):5-10.
5. Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM: The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol* 2000 2000, 22:88-103.
6. Lee MJ, Kim BO, Yu SJ: Clinical evaluation of a biphasic calcium phosphate grafting material in the treatment of human periodontal intrabony defects. *J Periodontal Implant Sci* 2012, 42(4):127-135.
7. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A: Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol* 2000 2015, 68(1):182-216.
8. Smeets R, Matthies L, Windisch P, Gosau M, Jung R, Brodala N, Stefanini M, Kleinheinz J, Payer M, Henningsen A et al: Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review. *Int J Implant Dent* 2022, 8(1):23.
9. Jepsen S, Schwarz F, Cordaro L, Derks J, Hammerle CHF, Heitz-Mayfield LJ, Hernandez-Alfaro F, Meijer HJA, Naenni N, Ortiz-Vigon A et al: Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of group 4 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol* 2019, 46 Suppl 21:277-286.
10. Ren Y, Fan L, Alkildani S, Liu L, Emmert S, Najman S, Rimashevskiy D, Schnettler R, Jung O, Xiong X et al: Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes. *Int J Mol Sci* 2022, 23(23).
11. Ashfaq R, Kovacs A, Berko S, Budai-Szucs M: Developments in Alloplastic Bone Grafts and Barrier Membrane Biomaterials for Periodontal Guided Tissue and Bone Regeneration Therapy. *Int J Mol Sci* 2024, 25(14).

12. Mizraji G, Davidzohn A, Gursoy M, Gursoy U, Shapira L, Wilensky A: Membrane barriers for guided bone regeneration: An overview of available biomaterials. *Periodontol 2000* 2023, 93(1):56-76.
13. Zhang M, Zhou Z, Yun J, Liu R, Li J, Chen Y, Cai H, Jiang HB, Lee ES, Han J et al: Effect of Different Membranes on Vertical Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2022, 2022:7742687.
14. Urban I, Sanz-Sanchez I, Monje A, Montero E: Complications and treatment errors in peri-implant hard tissue management. *Periodontol 2000* 2023, 92(1):278-298.
15. Zhang S, Wang Y, Wang Q, Li J, Wang F, Li Z, Cui J, Zhang J: The impact of collagen membrane fixation protocols on volume stability in horizontal ridge augmentation in the aesthetic area: A retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2024, 26(6):1354-1365.
16. Cheah CW, Al-Namnam NM, Lau MN, Lim GS, Raman R, Fairbairn P, Ngeow WC: Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials (Basel)* 2021, 14(20).
17. Cao H, Kuboyama N: A biodegradable porous composite scaffold of PGA/beta-TCP for bone tissue engineering. *Bone* 2010, 46(2):386-395.
18. Pajoumshariati S, Shiralı H, Yavari SK, Sheikholeslami SN, Lotfi G, Mashhadi Abbas F, Abbaspourrad A: GBR membrane of novel poly (butylene succinate-co-glycolate) co-polyester co-polymer for periodontal application. *Sci Rep* 2018, 8(1):7513.
19. Urban IA, Chen Z, Wang HL: Decision Tree for Reconstructive Treatment of Peri-implantitis Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2025, 45(5):439-449.
20. Urban IA, Mirsky N, Serroni M, Tovar N, Vivekanand Nayak V, Wittek L, Marin C, Saleh MHA, Ravida A, Baczko I et al: Elucidating the Benefit of Perforated vs Nonperforated Membranes in Guided Bone Regeneration: An In Vivo Histologic Evaluation and Histomorphometric Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2025, 45(3):341-355.
21. Urban IA, Serroni M, Dias DR, Barath Z, Forster A, Araujo TG, Saleh MHA, Cucchi A, Ravida A: Impact of Collagen Membrane in Vertical Ridge Augmentation Using Ti-Reinforced PTFE Mesh: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Periodontol* 2025, 52(4):575-588.
22. Kweon DK, Song SB, Park YY: Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator. *Biomaterials* 2003, 24(9):1595-1601.
23. Shue L, Yufeng Z, Mony U: Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. *Biomatter* 2012, 2(4):271-277.

24. Xu C, Lei C, Meng L, Wang C, Song Y: Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2012, 100(5):1435-1443.
25. Deng Y, Liang Y, Liu X: Biomaterials for Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am* 2022, 66(4):659-672.
26. Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 1997, 24(9 Pt 2):669-677.
27. Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, Paine ML, Snead ML, Rensland JE: Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthod Craniofac Res* 2009, 12(3):243-253.
28. Spahr A, Lyngstadaas 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(1):62-72.
29. Narita LE, Mester A, Onisor F, Bran S, Onicas MI, Voina-Tonea A: The Outcomes of Enamel Matrix Derivative on Periodontal Regeneration under Diabetic Conditions. *Medicina (Kaunas)* 2021, 57(10).
30. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV: Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2009(4):CD003875.
31. Kulauskiene R, Aukstakalnis R, Sadzeviciene R: Enamel matrix derivative induces periodontal regeneration by activating growth factors: A review. *Stomatologija* 2020, 22(2):49-53.
32. Laaksonen M, Sorsa T, Salo T: Emdogain in carcinogenesis: a systematic review of in vitro studies. *J Oral Sci* 2010, 52(1):1-11.
33. Ferreira MM, Filomena BM, Lina C, Barbara O, Palmeirao CE: The effect of Emdogain gel on periodontal regeneration in autogenous transplanted dog's teeth. *Indian J Dent Res* 2014, 25(5):589-593.
34. Aimetti M, Stasikelyte M, Mariani GM, Cricenti L, Baima G, Romano F: The flapless approach with and without enamel matrix derivatives for the treatment of intrabony defects: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2024, 51(9):1112-1121.
35. Gupta S, Paliczak A, Delgado D: Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol* 2021, 14(1):97-108.
36. Mohan SP, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan SS: Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J Pharm Bioallied Sci* 2019, 11(Suppl 2):S126-S130.
37. Agarwal A, Gupta ND: Platelet-rich plasma combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of noncontained human int-

- rabony periodontal defects: a randomized controlled split-mouth study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2014, 34(5):705-711.
38. El Sharaki A. Comparative Study of Nd: YAG Laser and Platelet-Rich Plasma (PRP) in the Treatment of Periodontitis Using a Split-Mouth Design. *Al-Azhar Assiut Dent J* 2023, 6:157-165.
 39. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J: Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery--a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 2009, 13(2):179-187.
 40. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL et al: Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2017, 21(6):1913-1927.
 41. Najeeb S, Khurshid Z, Agwan MAS, Ansari SA, Zafar MS, Matinlinna JP: Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin (PRF) for Curing Intrabony Periodontal Defects: A Systematic Review of Clinical Studies. *Tissue Eng Regen Med* 2017, 14(6):735-742.
 42. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J: Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017, 23(1):83-99.
 43. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, Jepsen S, Bishara M, Canullo L, Shirakata Y et al: Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2021, 25(5):2461-2478.
 44. Miron RJ, Moraschini V, Estrin NE, Shibli JA, Cosgarea R, Jepsen K, Jervoe-Storm PM, Sculean A, Jepsen S: Periodontal regeneration using platelet-rich fibrin. Furcation defects: A systematic review with meta-analysis. *Periodontol* 2000 2025, 97(1):191-214.
 45. Farshidfar N, Amiri MA, Estrin NE, Ahmad P, Sculean A, Zhang Y, Miron RJ: Platelet-rich plasma (PRP) versus injectable platelet-rich fibrin (i-PRF): A systematic review across all fields of medicine. *Periodontol* 2000 2025.
 46. Gollapudi M, Bajaj P, Oza RR: Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus* 2022, 14(8):e28647.
 47. Torumtay Cin G, Lektemur Alpan A, Cevik O: Efficacy of injectable platelet-rich fibrin on clinical and biochemical parameters in non-surgical periodontal treatment: a split-mouth randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 2023, 28(1):46.
 48. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X: Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue

- regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2021, 92(11):1546-1553.
49. Patel GK, Gackwad SS, Gujjari SK, S CV: Platelet-Rich Fibrin in Regeneration of Intrabony Defects: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol* 2017, 88(11):1192-1199.
 50. Eskan MA, Greenwell H, Hill M, Morton D, Vidal R, Shumway B, Girouard ME: Platelet-rich plasma-assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2014, 85(5):661-668.
 51. Ozsagır ZB, Sağlam E, Sen Yılmaz B, Choukroun J, Tunalı M: Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2020, 47(4):489-499.
 52. Dahiya P, Kamal R: Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci* 2013, 5(5):309-315.
 53. Miglani A, Vishnani R, Reche A, Buldeo J, Wadher B: Hyaluronic Acid: Exploring Its Versatile Applications in Dentistry. *Cureus* 2023, 15(10):e46349.
 54. Hunt DR, Jovanovic SA, Wikesjö UM, Wozney JM, Bernard GW: Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. *J Periodontol* 2001, 72(5):651-658.
 55. Yakout BK, Kamel FR, Khadr M, Heikal LAH, El-Kimary GI: Efficacy of hyaluronic acid gel and photobiomodulation therapy on wound healing after surgical gingivectomy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health* 2023, 23(1):805.
 56. Vela OC, Boariu M, Rusu D, Iorio-Siciliano V, Ramaglia L, Boia S, Radulescu V, Ilyes I, Stratul SI: Healing of Periodontal Suprabony Defects following Treatment with Open Flap Debridement with or without Hyaluronic Acid (HA) Application. *Medicina (Kaunas)* 2024, 60(5).
 57. Pilloni A, Rojas MA, Marini L, Russo P, Shirakata Y, Sculean A, Iacono R: Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021, 25(8):5095-5107.
 58. Motta C, Cavagnetto D, Amoroso F, Baldi I, Mussano F: Bioactive glass for periodontal regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health* 2023, 23(1):264.
 59. Cannio M, Bellucci D, Roether JA, Boccaccini DN, Cannillo V: Bioactive Glass Applications: A Literature Review of Human Clinical Trials. *Materials (Basel)* 2021, 14(18).

60. Ivanovski S: Periodontal regeneration. *Aust Dent J* 2009, 54 Suppl 1:S118-128.
61. Khehra A, Shiba T, Chen CY, Kim DM: Latest update on the use of recombinant growth factors for periodontal regeneration: existing evidence and clinical applications. *Ther Adv Chronic Dis* 2024, 15:20406223241302707.
62. Meghil MM, Mandil O, Nevins M, Saleh MHA, Wang HL: Histologic Evidence of Oral and Periodontal Regeneration Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor. *Medicina (Kaunas)* 2023, 59(4).
63. Anusuya GS, Kandasamy M, Jacob Raja SA, Sabarinathan S, Ravishankar P, Kandhasamy B: Bone morphogenetic proteins: Signaling periodontal bone regeneration and repair. *J Pharm Bioallied Sci* 2016, 8(Suppl 1):S39-S41.
64. Agrawal AA, Dhadse PV, Kale BV, Bhombe KR, Ganji KK, Kielbassa AM: A blind randomized controlled pilot trial on recombinant human bone morphogenetic protein-2 in combination with a bioresorbable membrane on periodontal regeneration in mandibular molar furcation defects. *Quintessence Int* 2023, 54(2):112-124.
65. Jung RE, Kovacs MN, Thoma DS, Hammerle CHF: Informative title: Guided bone regeneration with and without rhBMP-2: 17-year results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2022, 33(3):302-312.
66. Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P: Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg* 2009, 7(2):82-89.