

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDEKİ KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMA’NIN
HİDROKSİ APATİT KEMİK GREFTLERİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Melih ÇAKIR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan ALPASLAN

ANKARA
Şubat 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDEKİ KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMA’NIN
HİDROKSİ APATİT KEMİK GREFTLERİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Melih ÇAKIR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan ALPASLAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE-03/ 2005-02 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Şubat 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 26.2/2009

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler, Grafikler	IV
Tablolar	V
Semboller, Kısaltmalar	VI
Önsöz	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Kemik	5
2.1.1 Kemik Oluşumu	8
2.1.2 Kemik Tipleri	8
2.1.2.1 Örgü Kemik	8
2.1.2.2 Kompakt Kemik	9
2.1.2.3 Süngerimsi Kemik	9
2.1.3 Kemik Hücreleri	9
2.1.3.1 Osteoprogenitör Hücreler	10
2.1.3.2 Osteoblastlar	10
2.1.3.3 Osteositler	11
2.1.3.4 Osteoklastlar	12
2.1.3 Kemik Matriksi	13
2.1.3.1 Organik Matriks	14
2.1.3.2 İnorganik Matriks	16
2.1.4 Kemik Metabolizması Düzenleyicileri	16
2.1.5 Kemik İyileşmesi	17
2.1.6 Diş Çekim Yarasının İyileşmesi	19
2.2 Kemik Greftleri	20
2.2.1 Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması	23
2.2.2 Hidroksi Apatit	27
2.3 Fibrin Yapıştırıcıları	31
2.4 Plateletten Zengin Plazma (PRP)	33
2.4.1 PRP'nin Bileşenleri	35
2.4.1.1 Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	35
2.4.1.2 Transforming Growth Factor Beta (TGF-β)	37
2.4.1.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)	38
2.4.1.4 Platelet Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF)	39
2.4.1.5 Platelet Kaynaklı Anjiyogenez Faktörü (PDAF)	40
2.4.1.6 Platelet Faktör 4	40
2.4.2 Büyüme Faktörlerinin Kemik Rejenerasyonundaki Roller	42
2.4.2.1 Hücrel Aktivitenin Uyarılması	42
2.4.2.2 Faz-I Kemik Oluşumu	44

2.4.2.3 Rejenere Olan Kemiğin Olgunlaşması	45
2.4.3 Fibrin Yapıştırıcısı ve PRP'nin Elde Ediliş Yöntemleri	46
2.5 Dijital Panoramik Radyografi ve Dijital Görüntüler	46
2.5.1 Dijital Panoramik Radyografi Yöntemleri	49
2.5.1.1 SPS (Storage Phosphor Systems)	49
2.5.1.2 CCDD (Charge-Coupled Device Detectors)	49
2.5.1.3 İndirekt Sistemler	50
2.5.2 Dijital Panoramik Görüntülerin Kalitesini Etkileyen Faktörler	50
2.5.2.1 Çözünürlük	50
2.5.2.2 Parazit	51
2.5.3 Dijital Panoramik Radyografinin Avantajları	51
2.6 Adobe Photoshop CS2 ve Histogram Analizi	52
3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1 Deney Grupları	54
3.2 HA Kemik Greft Materyali	54
3.3 PRP'nin Hazırlanması	55
3.4 Cerrahi Protokol	58
3.5 Klinik ve Radyolojik Takip	59
4. BULGULAR	69
4.1 Klinik Bulgular	69
4.2 Radyolojik Bulgular	70
4.3 İstatistiksel Analiz Sonuçları	72
4.3.1 İki Grubun Zamana Bağlı Olarak Karşılaştırılması	75
4.3.2 Gruplarda Zaman İçerisinde Meydana Gelen Değişimlerin Değerlendirilmesi	76
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	109
7. ÖZET	111
8. SUMMARY	113
9. KAYNAKLAR	115
10. ÖZGEÇMİŞ	147

ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER

- Şekil 1.** Kemik yapısının şematik görünümü
Şekil 2. Tip-I kollajen liflerin yapısı
Şekil 3. Hidroksi Apatit
Şekil 4. 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim
Şekil 5. 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim
Şekil 6. 1.,3. ve 6. aylarda alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinlikleri
- Resim 1.** Sitoplazmik uzantıları matriks tarafından sarılmış bir osteosit
Resim 2. Lakün ve kanalikuliler
Resim 3. Birkaç osteoklastı gösteren kemik kesitinin fotomikrografı
Resim 4. Apatos HA kemik greft materyali
Resim 5. Curasan PRP kiti
Resim 6. Kan ile monovet içerisindeki sitratın karıştırılması
Resim 7. İlk santrifuj sonrasında plazma ve kan hücrelerinin ayrışması
Resim 8. Plazmanın sarı monovete aktarılması
Resim 9. PPP'nın sarı monovetten uzaklaştırılması
Resim 10. Vortex karıştırıcı
Resim 11. PRP
Resim 12. Adobe Photoshop CS 2.0 programı
Resim 13. 1. rehber çizgi
Resim 14. 2. rehber çizgi
Resim 15. 3. ve 4. rehber çizgiler
Resim 16. 1. kontrol sahası histogram ölçümü
Resim 17. 2. kontrol sahası histogram ölçümü
Resim 18. 3. kontrol sahası histogram ölçümü
Resim 19. 4. kontrol sahası histogram ölçümü
Resim 20. Sağ mandibular üçüncü molar çekim soketi histogram ölçümü
Resim 21. Sol mandibular üçüncü molar çekim soketi histogram ölçümü

TABLÖLAR

Tablo 1.	PRP içerisinde bulunan büyüme faktörleri
Tablo 2.	1., 3. ve 6. aylarda sağ ve sol ikinci molar dişlerin distalinde ölçülen periodontal cep derinlikleri
Tablo 3.	1. ay için histogram değerleri
Tablo 4.	3. ay için histogram değerleri
Tablo 5.	6. ay için histogram değerleri
Tablo 6.	1., 3. ve 6. aylarda çekim soketlerinin histogram değerinin aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına oranı
Tablo 7.	1., 3. ve 6. aylardaki histogram ölçümleri üzerine gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) sonuçları
Tablo 8.	Çekim soketlerinin histogram değerinin, 1., 3. ve 6. aylarda aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına olan oranı, tekrarlayan ölçümler varyans analizi
Tablo 9.	1.,3. ve 6. aylarda alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinlikleri, tekrarlayan ölçümler varyans analizi
Tablo 10.	1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem, 2. yöntem ve periodontal cep derinliği ölçümü sonuçlarına göre sağ-sol çekim soketleri arasındaki farkın istatistiksel analizi (Bağımlı İki Grup T-Testi)
Tablo 11.	PRP ve HA kemik greft materyalinin birlikte kullanıldığı sağ taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim
Tablo 12.	HA kemik greft materyalinin tek başına kullanıldığı sol taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim

SEMBOLLER, KISALTMALAR

PRP	Plateletten Zengin Plazma (Platelet-Rich Plasma)
PPP	Plateletten Fakir Plazma (Platelet Poor Plasma)
HA	Hidroksi Apatit
Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂	Hidroksi Apatit
BMP	Bone Morphogenic Protein
ml	Mililitre
µL	Mikrolitre
dk	Dakika
PAS	Periodic Acid Shift
IGF	Insulin-Like Growth Factor
rhIGF-I	Rekombinant insan IGF-1
TGF	Transforming Growth Factor
TGF-β	Transforming Growth Factor-Beta
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
rhPDGF	Rekombinant insan PDGF
PDEGF	Platelet-Derived Epidermal Growth Factor
PDAF	Platelet-Derived Angiogenesis Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
PF 4	Platelet Faktör 4
IL-1	İnterlokın-1
DNA	Deoksiribonükleik Asit
HTR	Sert Doku Replasmanı
Ca	Kalsiyum
P	Fosfat
mm	Milimetre
nm	Nanometre
µm	Mikrometre
kda	Kilodalton
mg	Miligram
ng	Nanogram
mmHg	Milimetre Civa
SPS	Storage Phosphor Systems
CCDD	Charge-Coupled Device Detectors
HCl	Hidroklorür
cc	Cubic Centimeter (cm ³)
TIFF	Tagged Image File Format
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PCCS	Platelet Concentrate Collection System
EDTA	Etilendiamintetra-asetik asit
TBT	Topikal Sığır Trombini
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
ePTFE	Expanded Polytetrafluoroethylene
DBM	Demineralize Kemik Matriksi

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince ideallerimi gerçekleştirmem konusunda ufkumu açan, bilgi ve becerilerimi arttırmam için desteğini, yol göstericiliğini ve sabrını benden hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman büyük gurur duyacağım doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan ALPASLAN'a,

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Cansu ALPASLAN, Prof. Dr. Ergun YÜCEL, Prof. Dr. Ertan DELİLBAŞI, Prof. Dr. Nuray ER ve Doç. Dr. Serpil CULA'ya ve kendilerinin şahsında tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, her zaman gerçek birer ağabey-abla gibi beni kollayan ve destekleyen Sayın Dr. Mustafa Sancar ATAÇ, Sayın Dr. Süleyman BOZKAYA, Sayın Dr. Volkan AKAR ve Sayın Dr. Sevil KAHRAMAN'a,

Artık ikinci ailem haline gelen tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Ömrüm boyunca bana hep destek olan, her türlü zorluğa göğüs gererek beni büyüten ve bu günlere getiren canım anne ve babama,

Sevgisi, dostluğu, anlayışı, desteği ve sabrı için, eşim, biricik hayat arkadaşım Esra ÇAKIR'a,

Bugüne kadar aldığım en güzel doğum günü hediyesine, dünya tatlısı kızım Ece'ye,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

1. GİRİŞ

Kaybedilen vücut parçalarının tekrar yerine koyulması tüm zamanlar boyunca hem hastaların hem de hekimlerin ilgisini çeken bir konu olmuştur. Antik çağlardan beri insanlar hastalıklı ya da hasarlı dokuları başka kaynaklardan elde ettikleri sağlıklı dokularla tamir etmeye çalışmışlardır. Dokuların yerine koyulmasının amacı; kaybedilen vücut parçalarını hem form, hem fonksiyon, hem de estetik bakımından eski hallerine mümkün olduğunca yakın olacak biçimde yeniden yaratmak ya da biçimlendirmektir.

4. yüzyılda yaşamış olan ve tıbbın koruyucu azizleri olarak bilinen Cosmos ve Damian rönesans ressamı tarafından hastalıklı bir insan uzvunu sağlıklı bir yenisini transplante ederek onarmaya çalışırken resmedilmişlerdir. Jobi Meekren 1682’de bir köpeğin kafatasından aldığı parçaları bir askerin kafatası defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanarak tarihe ilk zenogrefti kullanan kişi olarak geçerken, 1881’de ise MacEwen¹ bir çocuğun humerus’unun rekonstrüksiyonu amacıyla insanlarda ilk kez allogreftleri kullanan kişi olmuştur.^{2, 3}

Travma, cerrahi, enfeksiyon, ya da malignansiler gibi nedenlerle meydana gelen kemik defektleri, geçmişte olduğu gibi, günümüzde de tıp ve diş hekimlerinin karşı karşıya kaldığı problemler arasındadır.

Günümüze kadar bu defektlerin tedavisinde pek çok kemik greft materyali başarıyla kullanılmış olmakla beraber; yüksek derecede osteojenik özellikte olmaları, minimal antikor cevabı, nozokomiyal enfeksiyon riskinin olmaması, biyodegradasyon gelişmemesi, karsinogenezis potansiyeli olmayışı, kısa sürede en mükemmel

damarlanma ve primer kallus oluşumu sağlaması gibi özellikleri nedeniyle bu konudaki altın standartı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır.²⁻⁵ Ancak otojen greftlerin kullanımında; ikinci bir cerrahi saha oluşturulması, hasta morbititesindeki artış, istenilen miktarda kemik greftinin her zaman alınamaması gibi bir takım zorluklar mevcuttur. Bu nedenle son yıllardaki araştırmalar daha çok sentetik yollarla elde edilen kemik greftlerinin osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik özelliklerini arttırmaya yönelik olmuştur.²⁻⁵

Bu yolda atılan en önemli adımlardan biri de; Plateletten Zengin Plazma'nın (Platelet Rich Plasma-PRP) tıp ve diş hekimliği pratiğine kazandırılmasıdır.

Oral cerrahiye ilk defa 1997'de Whitman⁶ ve arkadaşlarının hazırladığı "Platelet Gel: An Autologous Alternative to Fibrin Glue with Applications in Oral and Maxillofacial Surgery" başlıklı makale ile tanıtılan PRP; konsantre edilmiş otojen plateletlerden oluşan bir kan komponentidir ve aralarında Transforming Growth Factor (TGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) ve Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF)'ün de bulunduğu, kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri yıllardır bilinen pek çok büyüme faktörünü içerir. Bu büyüme faktörleri yumuşak doku iyileşmesi, osteogenez ve anjiyogeneze yardımcı olurlar ve implantasyon öncesinde greft materyaliyle karıştırılarak kolaylıkla defekt bölgesine uygulanabilirler.⁷⁻¹¹

Sert doku cerrahisinin yoğun olarak uygulandığı Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi pratiğinde de çeşitli sebeplerle oluşmuş kemik defektlerinin tedavisi önemli bir yer tutar. Ancak şüphesiz bu defektler arasında en sık karşımıza çıkan, gömülü üçüncü molar dişlerin çekimini

takiben ikinci molar dişlerin distalinde gelişen periodontal defektlerdir.^{3, 12-15}

Üçüncü molar dişlerin çekimini takiben bu bölgede ideal bir iyileşmenin sağlanabilmesi için; kontamine sementin kürete edilmesi, asit jeller ile sement yüzeyinin pürüzlendirilmesi, kemik greftleri ve membranlar kullanarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prosedürleri gibi pek çok farklı yöntem önerilmiştir.¹⁶⁻¹⁸

Son yıllarda; hem ikinci molar dişlerin distalinde oluşabilecek periodontal defektlerin önüne geçilmesi ihtiyacı, hem de çekim soketlerine biyomateryallerin yerleştirilmesiyle ilgili çalışmalara gerekli standardizasyonun sağlanabilecek olması nedeniyle, mandibular üçüncü molarların çekim soketlerine biyomateryallerin uygulandığı çalışmalar artmaya başlamıştır.¹⁶⁻¹⁸

Sammartino¹⁹ ve arkadaşları 2005 yılında yayımladıkları bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak; PRP kullanımının, derin gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekiminden sonra ikinci molar dişlerin distalinde oluşan periodontal defektlerde rejenerasyonun hızlandırılması ve defektlerin tedavisinde kesinlikle etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızın amacı; ağız cerrahisinde sıklıkla karşılaşılan bu defektlerin tedavisinde PRP'nin etkinliğinin klinik ve radyolojik yöntemlerle saptanmasıdır.

Çalışmada; bilateral gömülü alt üçüncü molar dişleri bulunan hastalarda, dişlerin çekimini takiben bir tarafa Hidroksi Apatit (HA) kemik greft materyali tek başına uygulanırken, diğer tarafa PRP ile kombine edilerek uygulanmış; belirli aralıklarla yapılan postoperatif klinik ve

radlyoloji muayenelerde hastalardan dijital panoromik radyograflar alarak bir renk analizi programı yardımıyla kemik iyileşmesi değeriendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik

Kemik dokusu; katı bir çerçeve içerisine entegre olmuş, metabolik olarak aktif hücrelerden oluşan, tüm dayanıklılığı ve sertliğine rağmen bireyin hayatı boyunca yıkılıp yeniden biçimlendirilen, dinamik, canlı bir dokudur. Başlıca görevi olan vücuda destek ve koruma sağlamanın yanında, kalsiyum metabolizmasında da etkin olarak rol oynamaktadır. Ayrıca kas ve tendonların yapışma yeri olan kemikler, iskelet kaslarına sağladıkları destek sayesinde vücut hareketlerine de yardımcı olurlar.²⁰⁻²⁵

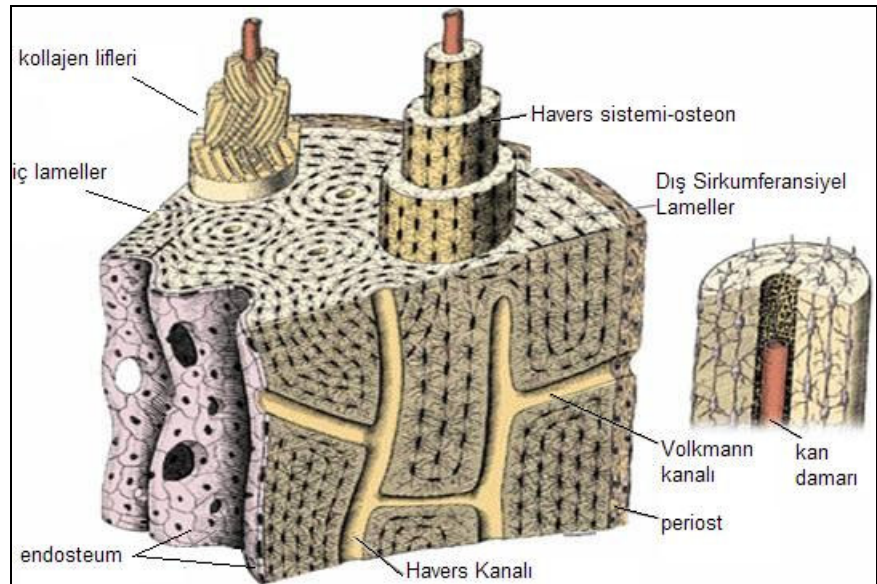
Kemik matriksi son derece karmaşık bir kollajen protein lif ağından ve bu ağa çökelmiş durumda bulunan kalsiyum fosfat (%85), kalsiyum karbonat (%10), kalsiyum florid ve magnezyum florid (%5) gibi mineral tuzlardan oluşur. Kemikteki mineraller genellikle Hidroksi Apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) formundadır. Hidroksi Apatit kristallerinin kollajen liflerle olan birleşmeleri kemiğe özgün sertlik ve dayanıklılığını kazandırır.²¹⁻²⁶

Diğer yandan, kollajen yapıda olmayan bir takım proteinler de kemik matriksi içerisinde gömülü bulunurlar. Bunlardan en önemlisi kemik metabolizmasında pek çok önemli rol oynayan “Kemik Morfojenik Proteinleri” (Bone Morphogenic Proteins – BMP) adı verilen protein ailesidir.^{25, 27-29}

Kemik içerisinde ayrıca; kemik metabolizmasından sorumlu canlı hücreler ile bu hücrelere yaşamsal desteği sağlayan son derece zengin vasküler ve nöral ağlar bulunmaktadır. Kan akımının 200-400

ml/dk'ya kadar ulaşabildiği bu yapılar sayesinde, her zaman yeterli miktarda protein ve mineral kemik dokusuna ulaşabilmekte ve kemiğin yapısal bütünlüğü korunabilmektedir.^{21, 25, 26}

Birkaç istisna dışında, hemen hemen tüm kemiklerin dış yüzeyi periost adı verilen osteojenik potansiyele sahip özel bir bağ dokusu tabakasıyla örtülüdür.^{22, 23} (Şekil-1)



Şekil-1: Kemik yapısının şematik görünümü

Periost, kemiğin eklem yüzeyleri haricinde üzerini örten, sert, vasküler bir bağ dokusu tabakasıdır. “Fibröz tabaka” olarak adlandırılan kalın dış tabaka, düzensiz, yoğun bağ dokusundan oluşur. Daha ince ve zor ayırt edilebilen “osteojenik tabaka” isimli iç tabaka ise osteojenik hücrelerden oluşmaktadır. Sıkı bağ dokusu kıvamındaki periostta kemiğe yaklaştıkça kemik yapıcı hücrelerin sayısı artar. Kemik oluşturma özelliği olan bu tabakanın bulunmadığı yerlerde kemik yüzeyiyle ilişkili bağ dokusu osteojenik potansiyelini yitirir ve kemik kırıklarının iyileşmesine katkıda bulunamaz.^{22, 23}

Kemik ve periost arasındaki bağlantı ise periosttan çıkarak kemiğe giren, Sharpey lifleri adı verilen kollajen lifler tarafından sağlanır.^{21, 24}

Periostta ayrıca duyu sinirleri ve lenf damarlarından oluşan yoğun bir ağ bulunmaktadır. Bu lenf damarları, kan damarlarının kemiğe girdiği kanallar aracılığıyla osteonlara kadar giderek içinde bulunduğu bu kanallardan lenfi toplarlar. Duyu sinirleri de kemiği besleyen atardamarlarla birlikte kemiğe girerek endosteum, ilik boşluğu ve epifiz bölgelerinin duyusunu alırlar. Kemiğin zengin bir duyu siniri ağına sahip olması, vurma, çarpma, kırılma gibi durumlarda şiddetli bir ağrının hissedilmesine neden olur.^{22, 23}

Diafizin ilk boşluğu ve süngerimsi kemik boşluklarını örten endosteum da yine periost gibi osteojenik özelliklere sahip, ince bir bağ dokusu tabakasıdır. Ancak fibröz komponentten yoksundur ve tek bir osteojenik hücre tabakasından oluşmaktadır.^{22, 23}

Eşsiz mimarisi ile kemik dokusu, maksimum dayanıklılığın minimum ağırlıkla sağlanabildiği bir yapıdır. Kemikler büyüme gelişimin tamamlanmasını takiben 10 yıl içerisinde maksimum ağırlıklarına kavuşurlar. Yapım ve yıkım aşamalarının dengeli biçimde birbirini izlemesi nedeniyle yaşamın 4. dekadına kadar bu ağırlıklarını korur; daha sonra artan yıkım ile birlikte aşamalı olarak ağırlıklarını kaybetmeye başlarlar. Seksenli yaşlara gelindiğinde hem erkek hem de kadınlarda maksimum kemik ağırlıkları yarı yarıya azalmış durumdadır.²⁵

2.1.1. Kemik Oluşumu (Osteogenez)

Kemik dokusu her zaman daha önceden o bölgede bulunan bir çeşit bağ dokusunun farklılaşması sonucu gelişir. Embriyonel dönemde iki tip osteogenez tanımlanmıştır. Kemik oluşumu doğrudan bağ dokusunda gerçekleşiyorsa buna *intramembranöz kemikleşme*; önceden bulunan kıkırdak içinde gerçekleşiyorsa da *endokondral kemikleşme* adı verilir.

Frontal, temporal, parietal, oksipital kemikler gibi kraniyumun yassı kemikleri ile mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile gelişirken; kraniyumun alt kısmı, omurga, pelvis ve ekstremitelerdeki kemiklerde endokondral kemikleşme gerçekleşir.²¹⁻²⁴

2.1.2. Kemik Tipleri

Kemikler şekil olarak uzun, kısa, yassı ya da düzensiz olabilirler. Ancak yapısal olarak incelendiklerinde örgü kemik (woven kemik), sert kemik (kompakt kemik) ve süngerimsi kemik (spongiyöz kemik) olmak üzere başlıca üç tip kemik ayırt edilebilmektedir.²⁰⁻²⁵

2.1.2.1. Örgü kemik

Embriyolojik gelişimde, fraktür iyileşmesinin kallüs formasyonu safhasında, veya hiperparatiroidizm ve Paget hastalığı gibi bazı patolojik durumlarda izlenebilir. Gelişigüzel yerleşmiş kollajen demetleri ve osteoblastların kapladığı düzensiz şekilli vasküler boşluklardan oluşur. Kemik iyileşmesi sürecinde, Faz-I kemik olarak da adlandırılan örgü kemik, normalde yeniden şekillenir ve yerini Faz-II kemik

olarak da bilinen olgunlaşmış kompakt ya da süngerimsi kemiğe bırakır.²⁰⁻²⁵

2.1.2.2. Kompakt kemik

Kortikal yada lameller kemik adlarıyla da anılan kompakt kemik, embriyolojik kemiğin periosteal ve endosteal yüzeylerini saran vasküler kanallar vasıtasıyla Örgü kemikten farklılaşarak gelişir. Düz kemiklerin iç ve dış yüzeyleri ile uzun kemiklerin dış yüzeylerini oluştururlar. Kortikal kemiğin en temel yapısal birimi *Havers sistemi* olarak da isimlendirilen osteonlardır. Osteonlar, *Havers kanalları* adı verilen uzunlamasına yerleşimli vasküler kanalları çevreleyen silindirik şekilli lameller kemik tabakalarından oluşurlar. Volkmann kanalları adı verilen yatay yerleşimli kanallar ise komşu osteonları birbirine bağlar. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı yerleşimine bağlıdır.²⁰⁻²⁵

2.1.2.3. Süngerimsi Kemik

Süngerimsi ya da spongiyöz kemik, kortikal kemik tabakaları arasında yer alır ve kemik trabekülleri ile içlerinde hematopoietik elemanların bulunduğu petek biçimli boşlukların meydana getirdiği bir ağdan ibarettir. Kemiğin yapısal desteğini sağlamak üzere kemik trabekülleri genellikle dış kuvvetlere dik gelecek şekilde yerleşim gösterirler. Süngerimsi kemik, endosteal yüzeylerde sürekli bir yeniden biçimlendirme işlemine maruz kalır.²⁰⁻²⁵

2.1.3. Kemik Hücreleri

Kemiğin hücresel komponentleri osteojenik prekürsor hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliğinin hematopoietik elemanlarından oluşur.²⁰⁻²⁵

2.1.3.1. Osteoprogenitör hücreler

Rezorbe olmayan tüm kemik yüzeylerinde mevcuttur. İkincil (sekonder) kemiğin dış yüzünü örten periostun derin tabakası ile, internal meduller yüzeyleri örten endosteum tabakasında, ayrıca bu kemiklerin içerdikleri Havers ve Volkmann kanallarının örtüsünde ve büyüyen kemiklerin metafizindeki kıkırdak matriksin trabeküllerinde bulunurlar. İnaktif durumda bulunduklarında morfolojik olarak tanımlanmaları güçtür. Ancak kemik onarımı gibi kemik yapımının uyarıldığı durumlarda hem sayıca artmaları hem de kemik yapıcı hücrelere dönüşmeleriyle ayırt edilebilirler.^{20, 22, 23}

Kemiğin normal büyümesi sırasında aktif olan bu hücreler erişkinlerde inaktif durumdadır. Ancak kemik yaralanması gibi durumlarda aktive edilerek mitozla çoğalırlar ve çoğalan bu hücrelerin bir bölümü kemiği oluşturan osteoblastlara dönüşür. Kemik yapımı (Osteogenez) durduğunda da osteoblastlar osteoprogenitör hücrelere dönüşebilirler.^{3,4}

2.1.3.2. Osteoblastlar

Olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoit” adlı organik matriksi salgırlar. Kalsifikasyonla ilgileri olduğu düşünülmektedir. Sentez durumunda olup olmamalarına göre morfolojik görünümleri değişir. Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar.^{22, 23}

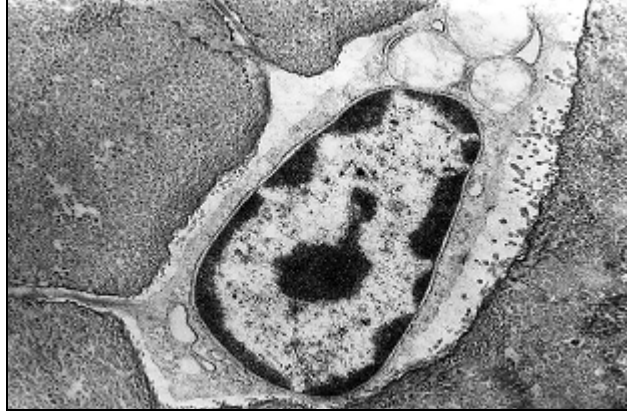
Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir. PAS (Periodic Acid Shift) pozitif granüller

bakımından zengindirler. Bu granüller kemik yapımında kemik matriksinin öncüleri olarak kabul edilir. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmını salgırlar. Kollajen fibrilleri, proteoglikanlar, glikozaminoglikan ve glikoproteinleri içeren bu organik maddeye osteoit adı verilir. Osteoblastlar salgıladıkları bu osteoit içerisinde gömülü kalırlar. Yeni aktif kemik oluşumu durduğunda osteoblastların aktiviteleri önce yavaşlar, sonra durur. Fosfataz tepkimesi de hızlı biçimde düşen hücreler sonunda osteosit haline geçerler. Bazı osteoblastlar da periosteal ya da endosteal yüzeylerde astar hücreleri (lining cells) olarak kalırlar. Osteoblastlar bölünmezler.^{20, 22, 23}

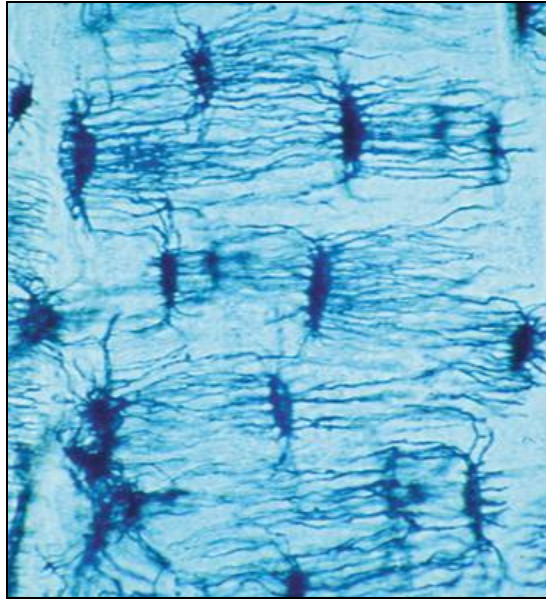
2.1.3.3 Osteositler

Kalsiyum tuzlarının birikmesiyle sertleşen kemik matriksi içerisinde hapsolmuş osteoblastlara osteosit denir. Diğer bir deyişle; osteositler olgunlaşmış kemikteki esas hücrelerdir. Şekil olarak içinde hapsoldukları lakün adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptirler ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkidirler. (Resim 1-2) Bu durum, kemiğin kalsifiye olmuş matriksi içerisinde gömülü kalmış olan bu hücrelerin kan yoluyla gelen hormonlarla nasıl uyarılabildiğini ve bunlara hücrelerin nasıl yanıt verdiğini açıklamaktadır.^{20, 22, 23}

Bu hücreler hücre dışı kalsiyum ve fosfor seviyelerinin kontrolüne katkıda bulundukları gibi; hücreler arası etkileşim sayesinde lokal uyarılara yanıt olarak gelişen adaptif yeniden şekillendirme (remodeling) olayında da rol oynarlar.²⁰



Resim-1: Sitoplazmik uzantıları matriks tarafından sarılmış bir osteosit.³⁰

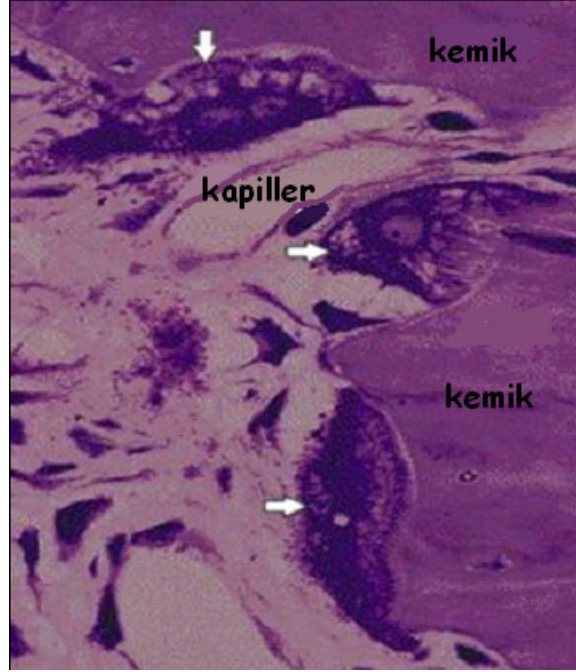


Resim-2: Lakün ve kanalikuliler.³⁰

2.1.3.4. Osteoklastlar

Hormonal ve hücrel mekanizmalar tarafından kontrol edilen, kemik rezorbe edici, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Bu hücreler, çıplak kemik yüzeyine yapışarak salgıladıkları hidrolitik enzimler ile kemiğin inorganik ve organik matriksini ve kalsifiye kıkırdağı eriten “kesici koniler” adlı grupları oluşturarak fonksiyon görürler. Bu işlem sonucunda kemik

yüzeyinde “Howship lakünaları” adı verilen sığ, eroziv çukurlar oluşur.²⁰
(Resim-3)



Resim-3: Birkaç osteoklastı gösteren kemik kesitinin fotomikrografı. Sirius kırmızısı ve hematoksilen ile boyanmıştır.³⁰

Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte mekanik streslere bağlı olarak kemiğin yeniden şekillenmesine, plastik etkinliğini en iyi şekilde yapabilmesine olanak verirler. Kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde sert dokuların çözünüp çevre dokularca emilmesinden sorumludurlar. Kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında aktif rol oynarak, kalsiyum dolaşımının homeostatik düzenlenmesine yardımcı olurlar.^{20, 22, 23}

2.1.3. Kemik Matriksi

Kemik matriksi olarak adlandırılan hücreler arası doku, organik ve inorganik yapılardan meydana gelmektedir. Kemik matriksinin %10-29'unu su oluşturur. Kurutulmuş haldeki kemiğin ise ağırlık olarak

%60-70'i inorganik maddeler yani kemik tuzlarından, %30-40'ı da organik yapılardan oluşmaktadır. Tüm vücut proteinlerinin üçte birini teşkil eden ve bağ dokusunun ana bileşeni olan kollajen, kemik organik matriksinin de %90-96'sını oluşturmaktadır.^{20, 22, 23, 26, 31}

2.1.3.1. Organik Matriks

Osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik matrikse “osteoid” adı verilir. Osteoidlerin %10'u “zemin maddesi” olarak adlandırılan nonkollajenöz proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar, peptitler, karbonhidratlar ve lipidlerden, %90'ı ise Tip-I kollajen oluşmaktadır.

Kollajen; 1000 aminoasidi kapsayan üç polipeptit zincirin sarmal halini alarak hidrojenle birbirine bağlanması sonucu oluşan bir yapıdır. Kollajeni oluşturan aminoasitlerin 1/3'ü glisindir. Bunun dışında, %21-23 oranında protein ve hidrokisprolin ve az miktarda da hidrokisilizin içerir.³¹

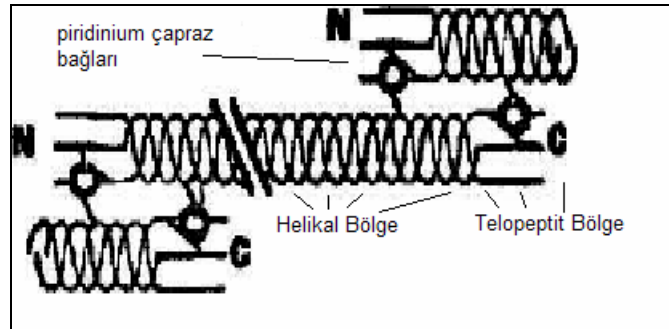
Kollajenler insan vücudunda en sık rastlanılan proteinlerdir. İnsan vücudundaki tüm proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadırlar. Pek çok farklı tipte kollajen bulunmaktadır. Her bir kollajen tipi, keşfediliş tarihlerine göre sırayla verilen farklı bir Roma rakamıyla ifade edilmektedir. Kollajen tiplerindeki bu farklılık, bağ dokusunun farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip yapısal birimler oluşturmaya yardımcı olur.

Bu güne dek, kollajenlerin en az 18 izotipi olduğu bildirilmiştir.²⁶ Tip-I kollajen kemikte, Tip-II kollajen kıkırdakta, Tip-III ve Tip-V kollajen granülasyon dokusunda, Tip-IV ve Tip-VI kollajen

endotelial matrikste, Tip-X kollajen ise hipertrofik kırıklarda görülmektedir.²⁶

Mekanik stabilizasyonu sağlanmış olan kırıklarda baskın olarak Tip-I kollajen ve bununla beraber Tip-II ve Tip-V kollajen oluşmaktadır. Mekanik stabilizasyonu iyi yapılamayan kırıklarda ise, iyileşmenin başlangıcında Tip-III ve Tip-V kollajen, ilerleyen aşamalarında da Tip-II ve Tip-IX kollajen ile çok az miktarda Tip-I kollajen oluşur.²⁶ Tip-I kollajen, kortikal ve trabeküler kemiğin organik matriksinin ana bileşenidir. Bağ dokusu ve diğer bazı dokular da Tip-I kollajen içerse de, kemikte bu proteinin hem miktarı hem de üretim hızı daha fazladır. Farklı glikozilasyon ve çapraz bağlanma biçimleri ve ayrıca fosforilasyondaki muhtemel farklılıklar, sert dokulardaki kollajeni yumuşak dokulardaki Tip-I kollajenden ayırmaktadır.^{20, 22, 23, 26}

Kollajen molekülünün amino terminal ve karboksil terminal uçlarında, helikal olmayan, sırasıyla N-telopeptit ve C-telopeptit olarak adlandırılan bölgeler bulunmaktadır. Bu bölgelerin her biri, komşu molekülün helikal bölgesine piridinium çapraz bağları ile bağlanarak gerilme gücüne sahip kollajen liflerini oluştururlar. (Şekil-2) Osteoidlerin inorganik mineral tuzları ile mineralizasyonu ise kemiğe sertlik ve dayanıklılığını kazandırır.^{20, 22, 23, 26}



Şekil-2: Tip-I kollajen liflerinin yapısı

2.1.3.2. İnorganik Matriks

Kemiğin inorganik içeriği başlıca kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonattan, az miktarda da magnezyum, florid ve sodyumdan oluşur. Bu mineral kristalleri, osteoidlerdeki kollajen liflerinin çevresine düzgün bir biçimde çökelen Hidroksi Apatiti (HA) meydana getirirler. Osteoidlerin ilk kalsifikasyonları genellikle ilk birkaç günkü sekresyon sırasında gerçekleşir; ancak tamamlanması birkaç ayı bulur.^{20, 22, 23, 26}

2.1.4 Kemik metabolizması düzenleyicileri

Kemik metabolizması çok sayıda hormonal ve lokal faktörün devamlı denetimi altındadır. Kalsitropik hormonlardan kemik metabolizmasını en çok etkileyen üçü; paratiroid hormon, vitamin D ve kalsitonindir.^{20, 25, 26}

Paratiroid hormon kalsiyumun kalsiyum havuzuna akışını artırır ve vücut ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin nispeten sabit tutulmasına yardımcı olur. Paratiroid hormon reseptörleri olan tek kemik hücresi osteoblastlardır. Bu hormon osteoblastlarda sitoskeletal değişimleri tetikleyebilir.^{20, 25, 26}

D vitamini intestinal ve renal kalsiyum bağlayıcı proteinleri uyararak aktif kalsiyum transferine yardımcı olur.

Kalsitonin ise plazma kalsiyum seviyesindeki bir akut yükselme durumuna yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanır ve kalsiyuma bağlı hücresel metabolik aktiviteleri bloke eder.^{20, 25, 26}

Kemik metabolizması ayrıca, plateletler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan ve “büyüme hormonu” adı verilen bir takım proteinlerden de etkilenir. Bu proteinler iyileşmekte olan kemiğin vaskülarize olmasını, sertleşmesini, birleşmesi ve mekanik olarak fonksiyon görmesini sağlarlar. Monosit ve fibroblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreleri tetikleyerek bu hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve kemik hücrelerine diferansiasyonunu tetikleyebilirler. Kemik iyileşmesini arttıran bu proteinler arasında; kemik morfojenik proteinleri (Bone Morphogenic Proteins, BMP), insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF) , transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor, TGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF) sayılabilir. Bu proteinlerden en iyi bilinenleri kemik matriksinden türeyen bir glikoprotein ailesi olan BMP’lerdir. BMP’ler mezenşimal hücreleri kemik hücrelerine dönüşmeleri için tetiklerler. Her ne kadar vücutta çok az miktarda da bulunsalar, rekombine DNA teknolojisi kullanılarak pek çok BMP üretilmiştir. Bugüne kadar yapılmış ve halen sürmekte olan pek çok klinik çalışmada bu proteinlerin kemik füzyonu üzerine olan olumlu etkilerinden faydalanılmaya çalışılmaktadır.^{25-29, 32-37}

Diğer proteinler de kemik iyileşmesini farklı farklı biçimlerde etkilemektedirler. TGF- β anjiyogenez, kemik formasyonu, ekstraselüler matriks sentezi gibi konuları düzenler ve hücre odaklı aktiviteleri kontrol eder. Osteonektin, fibronektin ve osteokalsin ise hücre bağlanmasını artırır, migrasyonu sağlar ve hücreleri aktive eder.^{27, 29, 34, 38-46}

2.1.5. Kemik İyileşmesi

Kemiğin iyileşme potansiyeli bir dizi biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik mekanizmalardan etkilenir.

Devamlı biçimde birbirini takip eden depozisyon, rezorpsiyon ve yeniden biçimlendirme olayları iyileşme sürecini oluştururlar.^{20, 25, 26}

Kemik greftlerinin kemik dokusuyla bütünleşme süreci de uzun kemik kırıklarının iyileşmesine benzer. Dokunun orijinal fiziksel ve mekanik özelliklerinin geri kazandırıldığı iyileşme sürecini etkileyen bir dizi sistemik ve lokal faktör bulunmaktadır. Kemik iyileşmesi üç safhada gerçekleşir:

1. İnflamatuar safha (Hematom, 1-4 gün)
2. Onarım safhası (Kallus formasyonu, 2-40 gün)
3. Organizasyon safhası (Yeniden şekillenme, 25-100 gün)

İnflamatuar safhada ilk birkaç saat ve günde fraktür bölgesinde bir hematom gelişir. İnflamatuar hücreler (makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler) ve fibroblastlar, prostoglandin mediyatörlüğünde kemiğe infiltre olurlar. Bu olay, granülasyon dokusunun gelişimi, vasküler dokunun iç bölgelere doğru ilerlemesi ve mezenşimal hücrelerin migrasyonu ile sonuçlanır. Bu erken dönem iyileşme süreci için gerekli olan temel besinler ve oksijen, açığa çıkan süngerimsi kemik ve kaslar tarafından sağlanır. Bu olayların meydana geldiği ilk hafta içerisinde antiinflamatuar yada sitotoksik ilaçların kullanımının inflamatuar yanıtı değiştirebileceği ve iyileşmeyi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.^{20, 25, 26}

Onarım safhasında fibroblastlar vasküler büyümeye yardımcı olacak bir stroma oluşturmaya başlarlar. Bu safhada da ortamda nikotin bulunmasının kapiller büyümeyi inhibe edebileceği bildirilmektedir. Tütün kullanan hastalarda belirgin biçimde azalmış kemik birleşmesi izlenmiştir.²⁰

Organizasyon safhasında; vasküler büyümenin ve osteoid salgılanmasını devam ettiği sırada, iyileşme bölgesinde bir yumuşak kallus oluşturacak olan kollajen matriksin yapımı gerçekleşir. İyileşme sürecinin ilk 4.–6. haftası arasında bu yumuşak kallus oldukça zayıftır ve iyileşmenin tamamlanması için yeterli destek yada fiksasyonun sağlanması gerekir. Sonuçta kallus kemikleşerek, kırık fragmanları arasında bir örgü kemik oluşturur. Uygun immobilizasyonun gerçekleştirilemediği durumlarda ise bazen kallusun kemikleşemez ve bunun yerine düzensiz bir fibröz birleşme olur.^{20, 25, 26}

Kırık iyileşmesi süreci, kemiğın eski şekil, yapı ve mekanik gücüne kavuştuğu yeniden şekillendirme) safhasıyla sona erer. Yeniden şekillendirme işlemi kemiğe gelen mekanik yüklere bağıdır ve bu safhanın tamamlanması aylar hatta yıllar alabilir. Kırık bölgesinin aksiyal kuvvetlere maruz kalması nedeniyle kemik dokusu genellikle ihtiyaç duyulan yerlerde depolanırken ihtiyaç olmayan bölgelerde rezorbe olur. Yeni gelişen bu kemik dokusu ideal sertliğine ortalama 3-6 ayda kavuşur.^{20, 25, 26}

2.1.6. Diş Çekim Yarasının İyileşmesi

Oral mukoza ve kemik dokusu birçok dokunun tersine kendi orjinal yapısını tekrar oluşturacak şekilde skar dokusu bırakmadan iyileşir. Çekim yarasının iyileşmesi kırık iyileşmesine benzer aşamalar gösterir. Bu aşamalar kısaca,

- Çekim boşluğunun hematom ile dolması,
- Pıhtının organizasyonu,
- Yara yüzeyinin epitelizasyonu,
- Çekim boşluğunun bağ dokusunda örgü kemiğın oluşumu,

- Örgü kemiğin trabeküler kemik ile yer değiştirmesi ve alveolün yeniden şekillenmesidir.

2.2. Kemik Greftleri

Doğum defektleri, hastalıklar, travma, malignansiler, atrofi ya da cerrahi eksizyonlar gibi pek çok nedenle kemik defektleri meydana gelebilmektedir. Günümüzde tıp ve diş hekimliğinde bu defektlerin tedavisi amacıyla kemik greftleri sıklıkla kullanılmaktadır. Pek çok yazara göre kemik içi defektlerin tedavisi için kullanılan kemik greftlerinde altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır.^{2-5, 47-55}

Bunun başlıca nedenleri ise;

1. Yüksek derecede osteojenik özellikte olmaları,
2. Minimal antikor cevabı,
3. Nozokomiyal enfeksiyon riskinin olmaması,
4. Biyodegradasyon gelişmemesi,
5. Karsinogenezis potansiyeli olmayışı,
6. Kısa sürede en mükemmel damarlanma ve
7. Primer kallus oluşumudur.^{4, 47, 49, 50, 56}

Ancak otojen kemik greftlerinin kullanımında göz önünde bulundurulması gereken bir takım dezavantajlar da mevcuttur. Bunlar;

- a) Greftte oluşacak rezorbsiyonun önceden tahmin edilememesi,
- b) Alınan greft materyalinin yetersiz kalabilmesi,
- c) İkinci bir operasyon sahası açılması,

d) Verici sahada komplikasyonlar gelişebilmesi,
e) Hastanın yatarak tedavi edilmesinin gerekebilmesi,
f) Genel anesteziye ihtiyaç duyulabilmesi,
g) Grefti almak için bazı durumlarda ikinci bir cerraha ihtiyaç duyulabilmesi olarak özetlenebilir.^{47, 49, 57, 58}

Sayırsız avantajlarıyla beraber; dikkate değer bazı dezavantajlarının da bulunması, araştırmacıları otojen kemik greftlerinin yerini alabilecek ideal bir kemik greft materyali arayışına yöneltmiştir.

İdeal bir kemik greft materyalinde bulunması gereken özellikler şu şekilde özetlenebilir:

1. Greft materyali toksik olmamalı,
2. Antijenik olmamalı,
3. İrritan olmamalı,
4. Karsinojenik olmamalı,
5. Minimal enflamatuvar reaksiyona sebep olmalı,
6. Biyomekanik olarak dokuların fiziksel özelliklerine uyum gösterebilmeli,
7. Çevre dokular ile uyumları iyi olmalı,
8. Bioadeziv olmalı,
9. Biokorozyona karşı dirençli olmalı,
10. Kolay uygulanabilmeli ve şekillendirilebilmeli,
11. Uygulandıkları bölgede osteojenik özellik göstermeli,
12. Kolay elde edilebilmeli veya üretilebilmeli,
13. Ucuz olmalı,
14. Fonksiyonel kuvvetlere karşı koyabilecek güç ve esneklikte olmalı,

15. abuk iyileşmeli,
16. Enfeksiyona dirençli olmalıdır.^{47, 59-62}

Kemik içi defektlerin tedavisi amacıyla kemik greftlerinin kullanıldığı uygulamaların başarısı; bir kısmından daha önce bahsedilen pek çok anatomik, histolojik ve biyokimyasal prensibe bağlıdır. Bunlara ek olarak, kullanılan greftlerin bazı fizyolojik özellikleri de uygulamanın başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Bunlar osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olarak bilinen özelliklerdir.

Osteogenez; greftin yeni kemik oluşturabilme yeteneğine verilen addır. Greftin içerisinde canlı kemik hücrelerinin bulunması osteogenezin meydana gelmesi açısından önemlidir. Osteojenik greft materyalleri yeni kemik oluşturma potansiyeline sahip hücreler (osteoprogenitör hücreler), ya da kemik yapıcı hücrelere farklılaşabilme potansiyeli olan hücreler (uyarılabılır osteojenik prekürsör hücreler) içerirler. Başarı şansını devam ettirmek için, iyileşme sürecinin erken basamaklarında greft ile konak kemiğin birleşmesine katkıda bulunacak olan bu hücrelerin canlılığının greftleme süresince korunması gerekmektedir. Osteogenez yalnızca taze otojen kemikte ve kemik iliği hücrelerinde bulunan bir özelliktir. Diğer yandan, yapılan bazı radyolojik işaretleme çalışmaları bu hücrelerin pek azının işlem sonunda canlılıklarını koruyabildiğini göstermektedir.^{20, 47, 59-62}

Kemik iliği ya da trabekular kemik transplantları, hematopoietik kemik iliğinde bulunan osteojenik kök hücrelerinin zamanla kemik üreten osteoblastlara diferansiye olması nedeniyle tüm greft materyalleri arasında en büyük osteojenik potansiyele sahiptirler.^{4, 47, 49, 50,}

Osteoindüksiyon; greft materyalinin kök hücrelerini uyararak olgun kemik hücrelerine dönüşmelerini sağlama özelliğidir. Bu olay, kemik büyüme faktörlerinin greftin içerisinde mevcut olması ya da sonradan eklenmesi sayesinde mümkün olabilir. BMP ve demineralize kemik matriksi en temel osteoindüktif materyallerdir.^{27-29, 35-37} Daha düşük düzeyde olmakla beraber, otojen ve allojen kemik greftlerinin de osteoindüktif etkileri olduğu bilinmektedir.^{20, 47, 59-62}

Osteokondüksiyon; uygulanan greft materyalinin ileride gerçekleşecek kemik iyileşmesi için bir yapı iskelesi olabilmesi anlamına gelen bir fiziksel özelliktir. Osteokondüktif greft materyalleri, greftin iç bölgelerine doğru neovaskülarizasyonun ilerlemesine ve osteojenik prekürsör hücrelerin infiltrasyonuna izin verirler. Bu tarz greft materyalleri arasında; Paris alçısı, Hidroksi Apatit (HA), kollajen ve kalsiyum fosfat sayılabilir.^{20, 47, 59-62}

Osteokondüktif materyaller biyouyumludur ve vücut dokularında herhangi bir toksik reaksiyon göstermezler. Ancak osteoindüktif materyallerden farklı olarak, yeni kemik gelişimini indükleyemezler.^{20, 47, 59-63}

2.2.1. Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması

Kemik greft materyalleri otogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak ayrılırlar.^{3, 25, 50, 57, 62, 64-69}

- **Otogreftler:** Aynı bireyde bir bölgeden alınıp başka bir bölgeye nakledilen greftlerdir.

- *Allogreftler (Homogreftler):* Aynı cinsten bir bireyden alınarak başka bir bireye nakledilen greftlerdir.
- *Zenogreftler (Heterogreftler):* Farklı cinsler arasında nakledilen greftlerdir.
- *Alloplastik materyaller:* Sentetik veya kimyasal olarak elde edilmiş kemik bileşenleridir.

Günümüze kadar pek çok greft materyali oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde kullanılmaya sunulmuştur. Bu materyallerin farklı araştırma grupları tarafından farklı sınıflandırmaları yapılmıştır. Bauer ve Müschler ⁶⁹ 2003 yılında kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre şu şekilde sınıflandırmışlardır:

A. Otojen Kemik Greftleri

- a. Aspire edilmiş kemik iliği ya da işlenmiş, kemik oluşturabilme yeteneğindeki hücreler,
- b. Süngerimsi kemik,
- c. Non-vaskülarize kortikal kemik,
- d. Vaskülarize kemik

B. Allogreftler

1. Greft anatomisine göre
 - a. Kortikal
 - b. Süngerimsi

c. Osteokondral

2. Greftin işlenişine göre

- a. Taze
- b. Dondurulmuş
- c. Dondurulmuş-kurutulmuş
- d. Demineralize edilmiş

3. Greftin sterilizasyonuna göre

- a. Steril şekilde işlenmiş
- b. Radyasyona maruz bırakılmış
- c. Etilen dioksit uygulanmış

4. Kullanım formuna göre (paketlenmiş üründe)

- a. Toz halinde
- b. Partiküller halinde
- c. Jel
- d. Macun kıvamlı
- e. Şerit ya da blok halinde

C. Sentetik İskeletsel Materyaller

- 1. Osteokondüktif blok ya da granüller
- 2. Osteokondüktif simanlar
- 3. Osteokondüktif proteinler
- 4. Kompozitler

Kemik greftlerinin günümüzde kabul gören bir diğer sınıflandırması da şu şekildedir:^{64, 70, 71}

A. Kemik Kaynaklı Greft Materyalleri

- a) Otojen Kemik Greftleri
 - 1. Kortikal Kemik
 - 2. Süngerimsi Kemik
 - I. Ağız içi kaynaklı
 - II. Ağız dışı kaynaklı
 - 3. Kortikal ve süngerimsi kemik
- b) Homojen kemik greftleri
 - 1. İzogreftler
 - I. Taze süngerimsi kemik iliği
 - 2. Allogreftler
 - I. Taze dondurulmuş kemik
 - II. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik
- c) Heterojen kemik greftleri
 - 1. Demineralize edilmiş kemik
 - 2. Proteini çıkarılmış kemik

B. Kemik Kaynaklı Olmayan (Alloplastik) Greft Materyalleri

- a) Doku Kaynaklılar
 - 1. Dentin
 - 2. Sement
 - 3. Kıkırdak
 - 4. Sklera
 - 5. Duramater
- b) Metaller
- c) Jelatin Film
- d) Polimerler

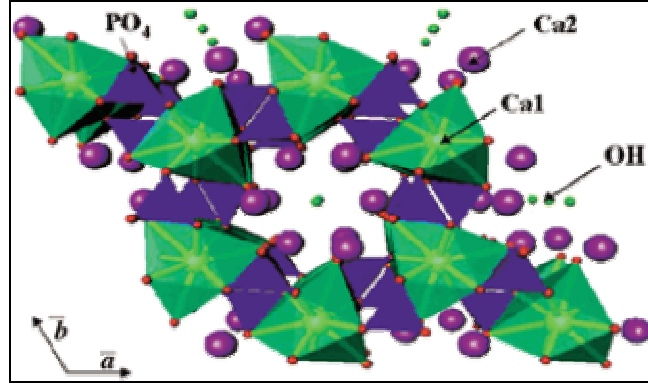
1. Polimetilmetakrilat
2. Proplast
3. Polyallioxanone
4. Poliamide Meş
5. Polyglactin 910
6. Sert doku replasmanı (HTR)
7. Polietilenler
8. Polipropilen
9. Silikonlar
10. Politetrafluoroetilen (Teflon)

- e) Kalsiyum Sülfat (Paris alçısı)
- f) Kalsiyum Karbonat
- g) Kalsiyum Fosfatlar
 1. Rezorbe olanlar
 - I. Trikalsiyum Fosfat
 - II. Hidroksiapatit
 2. Rezorbe olmayanlar

2.2.2. Hidroksi Apatit (HA)

Klasik olarak yavaş emilen kalsiyum fosfat seramiği HA olarak isimlendirilir. Yüksek derecede kristalize HA in vivo stabil bir bileşiktir ve yılda %5-15 hızıyla emilir^{72, 73}.

HA'in kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$ olup, kalsiyum fosfat oranı (Ca/P) 1.67'dir. (Şekil-3) Bu oran kemiğin kalsiyum fosfat oranına çok yakın değerdedir. Bu nedenle iyi bir alloplastik greft maddesi olduğu düşünülmektedir^{74, 75}.



Şekil-3: Hidroksi Apatit

Önce hayvan modelleri ve sonra insanda yapılan deneylerde poröz HA implantların öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığını ve zamanla bu dokunun olgun lameller kemiğe dönüştüğü gösterilmiştir.^{72, 73} HA'nın osteokondüktif özellikleri bu implantların kemiğe sıkı yapışmasına da ortam ve olanak sağlar. Ayrıca HA'nın lokal büyüme faktörlerine, özellikle BMP'lere karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{37, 72, 76-78}

Kortikal kemik hacminin % 65'ini, kuru diş minesinin % 98'ini içeren HA, doğada mercan iskeleti kalıntıları arasında büyük tabakalar halinde bulunur.^{74, 75, 79-81} Mercan kaynaklı HA, *scleractinian genus goniopora*'nın bir türevidir. Bu mercan geniş por çapı ve 220-260 nm arası değişen bağlantıları ile süngerimsi kemiğe çok benzer.^{72, 82} Bunun yanı sıra genus porites cinsi mercanın yapısı ise 200-250 µm arası por çapı ve 190 µm bağlantıları ile interstisyel kortikal kemiğe benzerlik gösterir.⁷²

Mercan kaynaklı HA'nın yavaş emilmesi birçok klinik uygulamada dezavantaj olarak görülmektedir. Emilim hızını artırmak için mercan kaynaklı implantların hazırlanmasında bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu geliştirmelerden biri HA'nın kalsiyum karbonat ile

birleştirilmesidir. Bu kompozit bileşik, kalsiyum karbonatın hidrotermal yolla kısmî olarak HA'ya çevrilmesiyle elde edilir. Bu işlem sonucu üstü ince bir HA tabakasıyla kaplı bir kalsiyum karbonat ana yapısı ortaya çıkar. Sonuç olarak bu kompozit implantın erken dönemdeki biyolojik davranışı, saf bir mercan kaynaklı HA implantı gibidir. Birkaç ay sonra HA tabakası erir, kalsiyum karbonat yapı açığa çıkar ve kısa zamanda rezorbe edilir. Bu emilebilir mercan türevi HA kalsiyum karbonat bileşiği Plateletten Zengin Plazma (PRP) konsantresiyle beraber kullanılarak koyunlarda omurga füzyon modelinde denenmiştir. Sonuçlar açık olarak göstermiştir ki; büyüme faktörleri, özellikle TGF- β içeren konsantrenin eklenmesiyle emilebilir mercan HA sentetik greftlerinde artan osteoblastik aktivite greftin daha derinine inmekte ve daha yoğun olmaktadır. Bu da otojen tedavinin osteokondüktif seramiklerin bioaktivitesini kuvvetlendirdiğinin açık kanıtıdır.^{72, 83, 84}

HA, tribazik kalsiyum fosfattan hazırlanır. Sinterizasyonla tribazik kalsiyum fosfattan HA oluşur. HA'nın içinde yaklaşık %10 ve daha düşük oranlarda trikalsiyum fosfat ve %2'den de az oranda tetrakalsiyum fosfat bulunmaktadır.⁷⁴

Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde, otojen kemik greftlerine alternatif olarak sığır kaynaklı HA kemik greft materyallerinin kullanımı da oldukça popülerlik kazanmıştır. HA, kemiğin en temel ve doğal inorganik yapıtaşıdır. Kemik grefti olarak kullanıldığı durumlarda yüksek derecede biyouyumluluk gösterdiği ve çevre dokularla iyi bir bağlanma gerçekleştirdiği bilinmektedir.⁸⁵⁻⁸⁸

Kullanılan HA greft materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, greft materyalinin rezorpsiyon oranını ve klinik kullanım

alanlarını belirler.^{85, 89} Örneğin, greftin büyük boyutlu partiküllerden oluşması, daha geç rezorbe olmasını sağlar.⁹⁰ Materyalin pürüzlülüğü arttıkça, yeni kemik oluşumu için daha fazla destek sağlanır ve greft daha kolay rezorbe olur. Kristalize yapıdaki greftler ise daha geç rezorbe olmaktadır. Bu sebeple, amorf yapıdaki greft materyalleri kristalize yapıda olanlara göre daha çabuk rezorbe olmaktadırlar. Katı, yoğun HA blokları sıkıştırıcı kuvvetlere karşı yüksek dayanıklılık göstermekle birlikte, kırılındırlar; dolayısıyla, kuvvete maruz kalacak bölgelerde kullanımlarının uygun olmadığı düşünülmektedir.²⁵ Gözenekli yapıdaki greft materyallerinin genel bir dezavantajı ise; gözenek sayısındaki artışla birlikte greftin dayanıklılığının azalmasıdır.²⁵

HA'ler kullanım açısından toz, granül veya partikül ve blok şeklinde bulunurlar. Toz şeklinde olanlar genelde laboratuvar araştırmaları için kullanılırlar. Yaklaşık 0.5 mm ve daha küçük çapta olan partikül veya granül şeklindeki HA'ler, sıklıkla periodontal, periapikal lezyonlarda ve implant cerrahisinde uygulanmaktadır.^{68, 74, 77, 80, 91-99} Blok şeklinde olanlar ise daha çok büyük kistik kaviteelerde, alveol kemiği augmentasyonlarında ve çekim sonrası boşlukları doldurmak amacıyla kullanılmaktadır.¹⁰⁰⁻¹¹³

HA grefti kemikçi defektlerine yerleştirildiği zaman doku dengesini bozmadan mineralizasyon olayını gerçekleştirmektedir. Bu nedenle bu tür greftlere “biyolojik olarak aktif maddeler” denilir. Kemik içine yerleştirilen HA çevre dokulara zarar vermeden kemikle doğrudan doğruya mekanik birleşme sağlarken, doku içinde uzun süreli bir değişikliğe uğramaktadır. Kemikle aynı olan kimyasal ve kristal yapısı sayesinde kemiğe devamlı olarak kalsiyum fosfat iyonlarının

verilmesini sağlar. Bu yüzden kemik metabolizmasına aktif olarak katılırlar. Özellikle hem kemikte hem de greftte bulunan Apatit yapısı sayesinde yeni oluşan kemikle gerçek bir bağlantı oluşturabilmektedirler. HA ile kemik arasında bir psödomembran oluşmadan meydana gelen bu bağlantı "Bağlantı Osteogenezisi" veya "Osteointegrasyon" şeklinde tanımlanmaktadır.^{68, 74, 77, 80, 91-114}

Kemik gelişmesinde ve mineralizasyonunda hiçbir olumsuz etkisi olmayan HA, biyo-uyumluluğu yüksek bir materyaldir. Ancak osteojenik özelliği bulunmayıp, osteokondüktif özelliğiyle kemik oluşumuna yardımcı olur.^{68, 74, 77, 80, 91-114}

2.3. Fibrin Yapıştırıcıları

Yumuşak ve sert doku cerrahisinde kullanılabilecek ideal bir hemostatik ajan ve cerrahi adezivin geliştirilmesi için yürütülen çalışmalar sonucunda adeziv özellikleri bulunan bir hemostatik ajan olan fibrin yapıştırıcısı keşfedilmiştir.^{6, 115-120}

Fibrin yapıştırıcıları iki ana bileşenden oluşur. İlk bileşenin en önemli unsuru insan plazmasından elde edilen fibrinojendir. Diğer unsurlar ise; faktör XIII, plazma proteinleri, fibronektin ve globulin'dir.^{6, 115}

İkinci bileşen ise sığır trombin, kalsiyum klorid ve ϵ -amino karpik asit gibi bir antifibrinolitik ajandan oluşur. İki bileşen bir araya getirildiğinde trombin fibrinojeni fibrine çevirerek katılaşmayı başlatır. Kalsiyum iyonlarının ortamda bulunması ile de faktör XIII aktive olur ki, bu

da fibrinin çapraz bağlanmasını aktive ederek oluşacak fibrin pıhtının gerilme direncini arttırır.^{6, 115}

Fibrin yapıştırıcıları 1970'lerden beri cerrahide vasküler anastomozlarda sutur deliklerinin kapatılması, akciğer rezeksiyonları sonrası hava kaçağı ve kanamanın önlenmesi, ciddi yanık vakalarında hemostazın sağlanması, trakeal ya da özefageal anastomozların örtülmesi, sinir greftlerinin rekonstrüksiyonu, vasküler tümörlerin embolize edilmesi, kafa tabanı kırıklarında meydana gelen serebrospinal sıvı fistüllerinin örtülmesi, kardiyak cerrahi, karaciğer ve dalak yaralanmalarında kanamanın kontrol edilmesi, eklemde ayrılan kırık dokuların yerine yapıştırılması, periosteal ve perikondreal greftlerin korunması, ve süngerimsi kemik parçacıkları ile beraber kemik içi defektlerin doldurulması gibi oldukça çeşitli kullanım alanları bulmuşlardır.^{6, 115}

Oral ve maksillofasiyal cerrahide ise koagülasyon bozukluğu olan hastalarda kanama kontrolü amacıyla çekim soketlerine konulmuş, nöral anastomozlar, cilt greftlerinin fiksasyonu ya da periodontal fleplerin reataçmanı gibi amaçlarla kullanılmıştır.^{6, 115-120}

Üretim maliyetlerinin fazlalığı kadar, içerdiği konsantre fibrinojenin de az oluşu fibrin yapıştırıcılarının beklenen başarıyı elde edememesine neden olmuştur.^{6, 115} Bu ideal hemostatik ajanı bulmak için ileriki dönemde gerçekleştirilen araştırmalar, 1990'ların başında multikomponent plazmaferezis'in bir yan ürünü olarak ortaya çıkan otolog platelet jel'in bulunmasına kadar devam etmiştir.

Kan fraksiyon konsantrasyonu hematolojide sıklıkla kullanılmaktadır. "platelet konsantresi" terimi hemotolojide 1 mL/ μ L'den

yüksek konsantrasyondaki plateletleri tarif etmek için kullanılır ve “plateletten zengin plazma” (*Platelet Rich Plasma- PRP*) ile aynı anlama gelmektedir.^{6, 115}

2.4. Plateletten Zengin Plazma / Platelet Rich Plasma (PRP)

Büyüme faktörleri ve bu faktörlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili bilgilerimiz, bugüne kadar yara iyileşmesi ve rejenerasyonu desteklemek amacıyla Baş-Boyun Cerrahisi, KBB, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi, Kardiyovasküler Cerrahi, Periodontoloji gibi pek çok alanda kullanılmış olan PRP’nin keşfi ile oldukça ilerleme kaydetmiştir.^{6, 32, 43, 121-125}

PRP; plateletlerin kısıtlı bir miktar serum içinde konsantre edildiği bir kan komponentidir.^{6, 8, 11, 19, 32, 35, 43, 116, 118, 122, 123, 126-146}

Eldeki tıbbi literatür, plateletlerin içerisinde aralarında PDGF, TGF- β ve IGF’nin de bulunduğu, yara iyileşmesini arttıran ve doku rejenerasyonunu hızlandıran pek çok büyüme faktörü bulunduğunu kanıtlamaktadır. Bu otolog plazma zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır ve çeşitli uygulamalarının doku onarımı ve rejenerasyonunu arttırmada etkili bir yol olduğu gösterilmiştir.^{27, 38, 39, 44, 121, 123, 124, 144, 147-152}

Plateletler yaralanmış damarlara fibrinojen vasıtasıyla yapıştıklarında, pıhtılaşma işlemini başlatmak amacıyla serotonin, tromboksan ve adenosin içeren granüller salgılamaya başlarlar. Daha sonra bu çözülmez ağdan yara yerine doğru plateletler aralarında PDGF, TGF- β ve IGF’nin en önemlileri olduğu bir dizi büyüme faktörünü

salgılarla. Örneğin; PDGF'nin monosit ve makrofajlar için karakteristik olduğu bilinmektedir. Bunun yanında, iyileşen dokuların gücünü ve dayanıklılığını arttıran kollajenaz için de aktivatör görevi görür. TGF- β 'nın prokollojen oluşturmak amacıyla fibroblastları uyarmasıyla yara bölgesinin içinde kollajen birikmeye başlar.^{27, 38, 39, 44, 121, 123, 124, 144, 147-152}

Bir çalışmada, platelet membranlarının insan trabeküler kemik hücrelerinin mitojenik aktivitelerini arttırdığı ve bu sayede mineralize dokuların rejenerasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.¹⁵²

In vivo olarak gerçekleştirilen bir çalışmada ise Aghaloo¹⁴⁷ ve arkadaşları tavşan kafataslarında hazırladıkları 8 mm'lik defektleri otojen kemik, yalnız başına PRP ve otojen kemik-PRP kombinasyonu ile greftlemişler, kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi uygulamamışlardır. Defektler 1., 2. ve 4. aylarda radyografik, histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta PRP-otojen kemik ile greftlenen sahalarda kemik sahası ve yoğunluğunda belirgin bir artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Kim¹⁵³ ve arkadaşları da köpek iliak kemiklerine titanyum dental implantlar yerleştirmişler, implantların etrafında cerrahi yaklaşımla sirküler defektler oluşturmuşlar, daha sonra da bu defekleri PRP ile ya da PRP olmaksızın hazırladıkları dentin-alçı karışımı ile doldurmuşlardır. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda PRP ile beraber dentin-alçı kombinasyonunun kullanıldığı vakalarda daha yüksek bir kemik kontağı yüzdesi elde edilmiştir. Yazarlar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak; implantların etrafındaki defektlerin dentin-alçı kombinasyonu ile rahatlıkla tedavi edilebileceğini ve PRP'nin de kombine kullanılmasıyla, klinik sonuçların daha da iyiye gidebileceğini iddia etmişlerdir.

Burada belirtilenlerle birlikte pek çok çalışmada PRP'nin şu avantajlarından bahsedilmiştir:

1. Alıcı ve verici sahalarda intraoperatif ve postoperatif kanama görülme sıklığını azaltır,
2. Daha hızlı yumuşak doku iyileşmesi sağlar,
3. Koheziv ve adeziv doğası nedeniyle greftlenen dokunun alıcı bölgedeki erken stabilizasyonunu artırır,
4. İçeriğindeki büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokunun hızla vaskülarize olmasını sağlayabilir ve
5. Kemik replasman materyalleriyle birlikte kullanıldığında rejenerasyonu tetikleyebilir.^{6, 27, 32, 38, 43, 44, 46, 115, 117, 118, 121-125, 129, 144, 147, 149-152, 154, 155}

2.4.1. PRP'nin Bileşenleri

PRP ile ilgili bugüne değin yapılmış olan çalışmalar PRP içindeki plateletlerin α granüllerinde başta PDGF, TGF- β_1 , TGF- β_2 olmak üzere pek çok önemli büyüme faktörü bulunduğunu, bunun yanında IGF-I'nin de periferik kandaki plateletlerde mevcut olduğunu göstermiştir.^{6, 7, 32, 43, 115, 118, 121-124, 129, 144, 147, 152, 154-156}

2.4.1.1. Platelet Derived Growth Factor (PDGF):

Plateletlerin büyüme faktörü deposu olması ve hemostazda da rol oynuyor olmaları nedeniyle PDGF hemen hemen bütün yara iyileşme mekanizmalarında yer alır. Plateletlerin bu çok önemli çift fonksiyon özelliğinin muhtemelen bir hayatta kalma mekanizması olarak geliştiği düşünülmektedir. Yara bölgesinde oluşacak pıhtının içerisinde

güçlü bir büyüme faktörünün bulunması, şüphesiz daha hızlı bir tamir sağlayacaktır. Özellikle PDGF' un yara iyileşmesi üzerine bu şekilde sayısız olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu etkileri şu şekilde özetleyebiliriz:

Mitogenez: İyileşme hücrelerinin sayısında artışa neden olurlar,

Anjiogenez: Yeni kapiller damarların gelişmesini sağlarlar,

Diğer büyüme faktörü ve hücrelerin regulasyonu: Fibroblastik ve osteoblastik fonksiyonları arttırırlar, hücrel farklılaşmayı arttırırlar, büyüme faktörlerinin makrofajlar gibi diğer hücreler üzerine etkilerini hızlandırırlar.³²

PDGF, moleküler ağırlığı yaklaşık 30 kda olan bir glukoproteindir. Plateletlerde bulunan en önemli büyüme faktörü olmakla beraber, makrofajlar ve endotelial hücreler gibi diğer hücrelerden de salınırlar. Plateletlerin kan pıhtısında bulunması sayesinde yara yerine ilk ulaşan büyüme faktörüdürler ve revaskularizasyon, kollajen sentezi, kemik rejenerasyonu gibi olaylara önderlik ederler. Yaklaşık olarak aynı boyut ve molekül ağırlığındaki (14- 17 kda) *A* ve *B zincirleri* adı verilen iki zincirin heterodimeri şeklindedirler. A-A ve B-B zincirlerinden oluşan homodimer formları da insan plateletlerinde mevcuttur ve kemik rejenerasyonda çeşitli etkileri bulunduğu gösterilmiştir.³²

PDGF plateletlerin degranülasyonu ile beraber yara yerinden yayılmaya başlar. Her 1 milyon platelette yaklaşık 0.06 ng PDGF bulunmaktadır. Bu hesaba, her platelette yaklaşık 6×10^{-17} gram ya da 1200 molekül PGDF bulunduğu söylenebilir. Bu rakamlar PDGF'nin

gücünü ve PRP kullanılarak bölgedeki platelet sayısı arttırıldığında yara iyileşmesinde ve kemik rejenerasyonunda elde edilebilecek büyük ilerlemeleri ortaya koymaktadır.^{39, 43, 151, 152, 157-161}

PDGF'nin etkileri hücre membran reseptörlerine bağlandıklarında ortaya çıkmaya başlar. Bu bağlanma bir internal sitoplazmik sinyal proteinini yüksek enerjili fosfat bağıyla aktive eder. Daha sonra bu sinyal proteini de mitoz, anjiogenez, makrofaj aktivasyonu gibi spesifik olaylar için gerekli genetik uyarıları yapar. Bu sayede iyileşme hücrelerinin sayısında bir artış olur, endotelial mitozlar başlayarak fonksiyon gören kapillerlerin organizasyonu gerçekleşir ve de makrofajların aktivasyonu ile de yaranın debridmanı sağlanarak yara yerinde ikinci faz bir büyüme hormonu kaynağı temin edilmiş olur.³²

2.4.1.2. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β):

TGF- β terimi, BMP'lerin de üyesi olduğu bir büyüme ve farklılaşma ailesine verilen isimdir. PRP'de varlığı kanıtlanmış olan TGF- β 'lar TGF- β ailesinin en sık görülen üyeleri olan ve bağ dokusu iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda büyüme-farklılaşma faktörleri olarak görev yapan TGF- β_1 ve TGF- β_2 proteinleridir. Hem TGF- β_1 hem de TGF- β_2 proteinlerinin moleküler ağırlığı yaklaşık 25 kda civarındadır. Tıpkı PDGF gibi bunlar da trombositlerde sentezlenirler, plateletlerde taşınırlar ve bu sayede PRP'de bulunurlar. Bunun yanında, makrofaj, osteoblast ve diğer bazı hücre tiplerinde de sentez edilir ve taşınırlar.^{40, 44, 45, 159}

Platelet degranulasyonu ile serbestleştiklerinde ya da makrofajlar tarafından salındıklarında fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri, ya da preosteoblastlar üzerinde birer “parakrin büyüme faktörü” gibi fonksiyon görürler. Diğer yandan, tüm bu hedef hücrelerin de belirli bir aktiviteyi yönetmek ya da hızlandırmak amacıyla, komşu hücrelerde parakrin büyüme hormonu, kendi hücre membranı üzerinde ise otokrin büyüme hormonu gibi etki gösterecek kendi TGF- β faktörlerinin sentezini ve salınımını yapma kabiliyetleri vardır. Bu sebeple, TGF- β ’lar yalnızca kemik iyileşmesini başlatacak değil, aynı zamanda kemiğin yeniden şekillenmesi ve greftinin olgunlaşmasını da içeren uzun süreli bir kemik iyileşme ve rejenerasyonunun devamlılığını sağlayan bir büyüme faktörü aktivitesi gösterirler.^{40, 44, 45, 159}

TGF- β_1 ve TGF- β_2 ‘lerin en önemli fonksiyonları; osteoblast prekürsörlerin kemotaksis ve mitogenezis’i ve bu hücrelerin bağ dokusu yara iyileşmesi ve kemik formasyonu amacıyla kollajen matriks oluşturmasının uyarılmasıdır. Buna ek olarak TGF- β osteoklast formasyonu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek kemik formasyonunun rezorbsiyonundan fazla olmasını sağlar.³²

2.4.1.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 (IGF-I):

IGF-I ve IGF-II’ nin genellikle kemik formasyonu sırasında osteoblastlar tarafından, bölgede bulunan osteoblastların sayısını arttırmak ve bu sayede kemik depozisyonunu hızlandırmak amacıyla salındığı düşünülmüştür. IGF’ler aynı zamanda kemik matriksinde de

depolanmışlardır ve kemik rezorbe olduğunda serbestleşerek, kemik rezorbsiyonuna karşı koymak amacıyla tekrar formasyonu uyarırlar.^{27, 32}

Plateletlerdeki IGF varlığının, osteoblast soyundan olmalarına rağmen henüz osteoid sentezi yapamayan osteoblast prekürsörleri ve kemik greftlerindeki erken faz-I kemiğin gelişimini sağlayan endosteal osteoblastlar üzerine etkili olduğu zannedilmektedir.^{27, 32}

Sonuç olarak, IGF'lerin osteoblast soyunda olan hücrelere mitojenik etki gösterdiği, ayrıca mevcut bulunan osteoblastların yeni kemik oluşturmalarını stimüle ettiği söylenebilir.³² Ancak TGF ailesinden olarak IGF'lerin diferensiyasyondan yeni kemik gelişimine kadarki süreçte rehberlik ettiği pek düşünülmemektedir. Bu fonksiyonu özellikle BMP görmektedir. Hem IGF-I hem de IGF-II, 7.7 kda ve 7.5 kda.'luk moleküler ağırlıklarıyla, nispeten küçük proteinlerdir. Her ikisi de bir sitoplazmik sinyal proteininde kinaz aktivitesini uyaran özel bir hücre membranı IGF reseptörüne bağlanırlar. IGF bağlanmasının sonucu kemik oluşturan hücrelerin mitogenezedir.³²

2.4.1.4. Platelet Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF)

PDEGF ilk kez 1962 yılında Cohen^{141, 162} ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve bulunan ilk büyüme faktörüdür.¹⁴¹ Epidermal rejenerasyonu tetikler, keratinosit ve dermal fibroblastların proliferasyonunu arttırarak yara iyileşmesini hızlandırır ve diğer büyüme faktörlerinin etki ve üretimlerini arttırır.¹⁴¹

2.4.1.5. Platelet Kaynaklı Anjiyogenez Faktörü (PDAF)

PDAF, in vivo vaskülarizasyonu arttırabilen bir büyüme faktörüdür. Direkt ya da indirekt yolla vasküler endotelyal hücrelerini uyarak, devaskülarize dokuların yeni kan damarları tarafından istila edildiği iyileşme sürecinde aktif rol oynar.¹⁴¹ PDAF'nin fonksiyonu ve etkinliği; aralarında IGF-I, TGF- α ve β , PDGF, basit Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), PDEGF ve IL-1 β 'nin bulunduğu pek çok başka büyüme faktörü tarafından düzenlenir. Bu büyüme faktörü hipoksi durumundan yüksek derecede etkilenir.¹⁴¹

2.4.1.6. Platelet Faktör 4 (PF 4)

Yine plateletlerin α granüllerinden salınan Platelet Faktör 4, nötrofilleri çeken kimyasal bir ajan olarak rol oynar ve nötrofillerin yara bölgelerine erken dönemde hücum etmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda fibroblastları da çekmektedir ve güçlü bir anti-heparin maddedir.¹⁴¹

PRP içerisinde bulunan büyüme faktörleri, bu faktörlerin yapıları ve iyileşme süreci üzerine olan etkileri Tablo-I'de özetlenmiştir.

Tablo-I: PRP içerisinde bulunan büyüme faktörleri

Büyüme Faktörü	Moleküler Özellikleri	Kaynak Hücreler	Hedef	Etkileri
PDGF	Katyonik polipeptit (Mr = 30 kda)	Plateletler,makrofajlar, monositler,endotelyal hücreler,düz kas hücreleri	Fibroblastlar, düz kas hücreleri, glial hücreler, makrofaj / nötrofiller	Fibroblast/glia/düz kas hücrelerinde kemotaksis/mitogenezi uyarır, kollajenaz salınımı/kollajen sentezini düzenler, makrofaj/nötrofil kemotaksisini uyarır
TGF-β	2-zincirli polipeptit. İnsanlarda üç tipi bulunuyor: TGF-β ₁ , TGF-β ₂ , TGF-β ₃ (Mr = 25 kda)	Plateletler, T-lenfositler, makrofaj/monositler, nötrofiller	Fibroblastlar, kemik kök hücreleri, endotelyal hücreler, epitelyal hücreler, preosteoblastlar	Endotelyal, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi uyarır-baskılar, kollajenaz salınımı ve kollajen sentezini düzenler, diğer BF'nin mitojenik etkilerini düzenler, endotelyal kemotaksis ve anjiyogenezi uyarır
PDEGF	3-aminoasit polipeptit (Mr = 6 kda)	Plateletler, makrofajlar, monositler	Fibroblastlar, endotelyal hücreler, epitelyal hücreler	Endotelyal kemotaksis ve anjiyogenezi uyarır, kollajenaz salınımını düzenler, epitelyalve mezenşimal mitogenezi uyarır
PDAF	Asidik polipeptit Mr = 45 kda)	Plateletler, endotelyal hücreler	Endotelyal hücreler	Anjiyogenezi ve damarların permeabilitesini artırır, direkt / indirekt yollarla endotelyal hücrelerin mitogenezinin uyarır, IGF-I, TGF-α ve β, PDGF,bFGF, PDEGF ve IL-1β gibi pek çok BF tarafından etkileri düzenlenir
IGF-I	Tek zincirli polipeptit (Mr = 47 kda) insülin ile %47 benzerlik gösterir	Osteoblastlar, makrofajlar, monositler, kondrositler	Fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler	Kartilaj büyümesini, kemik matriks formasyonunu, preosteoblast/osteoblast dönüşümünü uyarır; bir otokrin ve parakrin faktör gibi davranır; PDGF ile birlikte yara iyileşmesinin oran ve kalitesi artırır
PF4	Homotetramer	Plateletler	Fibroblast, nötrofiller	Nötrofil ve fibroblastlar için kemoatraktan, güçlü bir anti-heparin madde

2.4.2 Büyüme Faktörlerinin Kemik Rejenerasyonundaki Roller

2.4.2.1. Hücresel Aktivitenin Uyarılması

Kemik rejerasyonunun başlangıcı greft materyali içerisindeki plateletlerin degranülasyonu sonucu PDGF, TGF- $\beta_{1,2}$ ve IGF'nin serbestleşmesiyle gerçekleşir. PDGF, greft ile taşınan kemik iliği kök hücrelerinin sayısını arttırmak amacıyla çeşitli yollarla mitogenezlerini uyarır. Aynı zamanda, endotelial hücre mitozunu başlatarak, kapiller ağın greftin içlerine doğru anjiogenezini başlatır. TGF- β ise, ilk olarak fibroblast ve preosteoblastları aktive ederek hem sayılarını arttırmak amacıyla mitozu başlatır, hem de olgunlaşmış osteoblastların diferensiyasyonlarını hızlandırır. Devam eden TGF- β salgılanması ise, osteoblastları uyararak kemik matriksi depolamalarını, fibroblastları uyararak da kapiller büyümeyi desteklemek amacıyla kollajen matriks depolamalarını sağlar. IGF de, greft olarak kullanılan süngerimsi kemiğin trabeküllerinde bulunan endosteal osteoblastlar üzerine etki eder.

Bu aktiviteler yaranın kapatılmasının hemen sonrasında başlar. Üçüncü gün itibariyle kapillerlerin greftin içlerine doğru penetre olmaya başladıkları görülebilir. 14- 17. günler arasında kapillerler greftin tamamına yayılır. Hücresel aktivitedeki bu ilk ani artış, diğer bazı büyüme faktörlerinin etkileriyle beraber, en başta PDGF, TGF- $\beta_{1,2}$ ve IGF'nin direkt etkileri sonucu gerçekleşir.

Pek çok vücut hücresi yapısal ya da fonksiyonel olarak farklılaşır. Eğer bu mekanizmalar olmasaydı, bu kadar büyük bir hücre popülasyonunun iyileşmesini sağlayacak yeterli enerji olmazdı ki, bu da, hayatta kalma şansımızı azaltırdı. Bunun yerine, insan evrim süreci yalnızca küçük bir sayıda iyileşme kabiliyetine sahip hücresi olacak şekilde biçimlenmiştir. Bu mezenşimal kök hücrelerinin yapısal kemik iliği hücrelerine oranı;

- Gençlik çağında: 1/ 100,000
- 35 yaşında: 1/ 250,000
- 50 yaşında: 1/ 400,000
- ve 80 yaşında: 1/ 1,200,000'dir.

İnsan organizması, büyüme faktörlerinin bu hücreleri uyararak sayılarını arttırabilmelerine ve onarım ve iyileşme sırasında aktivitelerini uyarabilmelerine bel bağlamaktadır.

Bir plateletin yara yerindeki ömrü ve içerdiği büyüme faktörlerinin etki süresi 5 günden daha azdır. Yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu aktivitelerinin yaygınlaşması iki mekanizma ile olur. Bunlardan ilki kemik iliği kök hücrelerinin sayısının arttırılması ve daha sonra osteoid matrikste TGF- β ve IGF depolayacak olan osteoblastlara dönüşümünün aktive edilmesidir.

İkinci ve daha baskın olan mekanizma ise; yara iyileşmesinin üçüncü gününden itibaren plateletlerin yerini alarak birincil büyüme faktörü deposu haline gelecek olan makrofajların kemotaksisi ve aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. PDGF'nin etkisi ve greft ölü boşlukları ile

komşu normal dokular arasındaki 20 mmHg'dan büyük herhangi bir oksijen basınç farkı makrofajları yara yerine çeker. Aslında, greftin doğal hipoksi durumu (5- 10 mmHg) , 45-55 mmHg'lık oksijen basıncı bulunan komşu dokular ile arasında 30-40 mmHg'lık bir fark yaratır.

PDGF'nin etkisi azaldıkça, makrofaj kökenli büyüme faktörleri ve anjiojenik faktörler fonksiyonu devralır. Diğer yandan, bu faktörler de PDGF ile özdeş olabilirler. Tek fark makrofajlarda sentezlenmiş olmalarıdır. Bir otokrin yanıt olarak kemik formasyonunun kendi kendini stimule etmesini de devam ettirebilmek amacıyla kemik kök hücreleri TGF- β ve IGF salgırlarlar.³²

2.4.2.2. Faz - I Kemik Oluşumu

Erken kemik formasyonu kökenini süngerimsi kemik yüzeylerinde bulunan endosteal osteoblastlardan alır. Bu hücreler yüzeyde yer almaları nedeniyle, revaskularizasyon tamamlanıncaya kadar besleyici maddelere direkt olarak ulaşabilirler ve bu sayede transplantasyon işleminden sonra canlılıklarını yitirmezler.

Zaten diferansiye olmuş osteoblastlar oldukları için, transplante edilen kök hücreleri PDGF ve TGF- β tarafından yönetilen mitoz ve yönlendirilmiş osteoblast diferansiyasyonu işlemlerinden geçerken, bu hücreler direkt olarak süngerimsi kemik yüzeylerinde osteoid formasyonuna başlarlar. Bu erken kemik, havers sistemleri bulunmayan,

çok az yapısal bütünlük gösteren, düzensiz örülmüş bir yapıdır. Bu yapıya “Faz-I Kemik” adı verilir ve greft yerleştirilmesini takiben 4. haftada gelişir.

4. haftaya kadar, revaskularize olan greft makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen basınç farkını elimine eder ve makrofajlar ortamdaki uzaklaşır. Faz-I kemik daha sonra lamellar yapısı ve havers sistemleri ile olgun bir kemik dokusu olan Faz-II kemiğe dönüşmek üzere bir dizi zorunlu rezorbsiyon-replasman işlemine başlar. Gelişmiş bir endosteum ve periost'u bulunan bu olgun kemik, tam yapısal bütünlük gösteren, kendi kendine yetebilen bir dokudur.³²

2.4.2.3. Rejenere Olan Kemiğin Olgunlaşması

Gerçekte, yerleştirilen greftin düzensiz örülmüş bir kemik dokusundan, havers sistemleri bulunan olgun lamellar kemiğe dönüşmesi için IGF ve BMP gerekmektedir. Kemik matriksi şekillenir ve daha sonra osteoblastlar tarafından mineralize edilirken, IGF ve BMP de bu kemik matriksinin içinde depolanmaktadır. Bu asitte çözülmeyen proteinler, normal kemikte günde %0.7 civarında görülen, ama olgunlaşan kemik greftinde %5-8'e ulaşabilen, normal kemik remodelasyonunun safhalarından biri olan “osteoklastik rezorbsiyon” ile açığa çıkarlar.

Salınan IGF ve BMP, proliferasyonlarını ve aktif olarak kemik matriksi salınımı yapan osteoblastlara diferansiyasyonlarını başlatmak üzere komşu kök hücreleri ve preosteoblastları etkileyerek kemik rezorbsiyonunu yeni kemik formasyonuna çevirirler. Sonuç olarak; greft

döngüsü, kompleks bir biyokimyasal ortama yerleştirilmiş bir hücresel transplanttan, tamamen kendine yetebilen, normal, olgunlaşmış bir kemik dokusuna doğru gelişim gösterir.³²

PRP içerisinde bulunan büyüme faktörleri ve etkileri Tablo-I'de özetlenmiştir.¹⁴¹

2.4.3. Fibrin Yapıştırıcısı ve PRP'nin Elde Ediliş Yöntemleri

PRP, operasyon öncesi erken dönemde hastadan alınan kan ile laboratuvar ortamında ya da klinikte hazırlanır. PRP' nin hazırlanması işlemi temel olarak plateletlerin, tabii beraberlerinde de içerdikleri pek çok büyüme faktörünün, plasmadan ayrıştırılması ve konsantre edilmesini içermektedir. Alıcıda yarattığı yüksek kardiyovasküler stres, bilinen sağlık riskleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle kan bankalarından kesikli plazmaferez yöntemiyle elde edilen plateletlerin kullanımı kısıtlıdır.¹²² Ancak dental işlemlerde kullanılmak üzere küçük miktarlarda PRP hazırlanması için kullanılan bazı yöntemler birkaç dakikada tamamlanabilir ve özellikle yaşlı hastalarda daha az strese neden olur.¹²²

2.5. Dijital Panoramik Radyografi ve Dijital Görüntüler

Tüm dijital görüntüler gibi, dijital panoramik görüntüler de *piksel* adı verilen çok sayıdaki küçük görüntü elemanının birleşiminden oluşur.^{163, 164} Dijital görüntüyü oluşturan pikseller rasgele dağılmamış; aksine, *Dijital Görüntü Matrisi* adı verilen, görüntü üzerindeki sıra ve

sütunların belirlediği özel hücreler içerisinde yer alırlar. Görüntü matrisinin boyutu, bu satır ve sütunların sayısına bağlıdır. Örneğin; 10x10'luk matris boyutu olan bir görüntü, 10 satır ve 10 sütundan meydana gelmektedir. Tıbbi görüntüleme yöntemlerinde en sık karşılaşılanlar 64 X 64, 128 X 128, 256 X 256, 512 X 512 ve 1024 X 1024'lük matris boyutlarıdır. Görüntüdeki piksel sayısı ise satır ve sütun sayılarının çarpımıyla bulunur.^{163, 164}

Burada anlatılardan da anlaşılacağı gibi; aynı ebatta iki dijital görüntü karşılaştırıldığında, iki görüntünün matris boyutları arasındaki farkı belirleyen ana değişken görüntüdeki piksellerin boyutudur. Yani diğer bir deyişle, bir dijital görüntüdeki pikseller ne kadar ufak boyutlu ise, o görüntüde o kadar fazla sayıda satır ve sütun olacak demektir.^{163, 164}

Piksellerin boyutu görüntünün detaylılığını da doğrudan etkilemektedir. Piksel boyutları küçüldükçe dijital görüntüler daha detaylı hale gelirler. Ayrıca piksellerin boyutu görüntünün çok daha önemli bir özelliğini, yani çözünürlüğünü belirlemektedir. *Çözünürlük*; bir görüntüleme sisteminin, birbirine çok yakın duran küçük objeleri ayırt edebilmesi anlamına gelir. Görüntünün yakalanış biçimi, görüntü çözünürlüğünü belirleyen ana faktördür.¹⁶⁵

Dijital görüntüyü oluşturan piksellerden her birinin belirli bir sayısal değeri vardır. *Piksel değeri* yada *piksel yoğunluğu* adı verilen bu sayısal değer, doğru orantılı olarak o pikselin bilgisayar ekranında ne derece parlak görüneceğini belirler. Yani piksel değeri arttıkça pikselin ekrandaki parlaklığı artar.^{163, 164} Dijital panoramik görüntülemelerde tüm görüntüler siyah-beyaz arasında olduğu için, piksel değeri de grinin belirli bir tonunu ifade etmektedir.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Ekranada görüntülenebilen parlaklık seviyesi aralığı (yada dijital radyografi için grinin tonları) *dijital bit derinliği*nden etkilenmektedir. Dijital bit derinliği, her bir piksele sayısal değerini veren bit (yani ikilik sistemdeki sayılar, 0 ve 1) sayısıdır. Bir *bit*, çoğu bilgisayar yazılımının temelini oluşturan ikilik sistemde, yani sadece 0 veya 1 değerini alabilen çok küçük bir veri parçasıdır. Sonuç olarak; bir pikselin alabileceği muhtemel parlaklık değeri hesaplanırken en az iki farklı sonuç olabilmektedir (0 = siyah, 1 = beyaz). Piksele sayısal değerini veren *bit* sayısı arttıkça, piksel parlaklık değerlerinin görüntüye yansımaları daha gerçekçi; piksellerin alabileceği gri tonlarının sayısı daha fazla olacaktır.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Eğer bir bilgisayar sistemi 4-bit parlaklık değeri (4-bit piksel derinliği) kullanıyorsa, o zaman her bir piksel 16 (2^4) gri tonundan biriyle (0 = siyah, 15 = beyaz) ifade edilir. 8-bit'lik bir sistemde ise 256 (2^8) gri ton seçeneği (0 = siyah, 255 = beyaz) bulunmaktadır. Sekiz bit'lik sistemler oldukça popülerdir ve genellikle çoğu uygulama için yeterli hassasiyeti sağlamaktadır.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Ancak bazı uygulamaların sistem gereksinimleri daha yüksek olmaktadır. Günümüzde 10-bit (1024 gri tonu), 12-bit (4096 gri tonu) hatta 16-bit'lik (65,536 gri tonu) sistemler kullanıma sunulmuş durumdadır.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Sekiz *bit* bir araya gelerek bir *byte*'ı oluştururlar. Dijital sistemler bilgiyi *byte*'ın katları olarak (kilobyte, megabyte gibi) işler ve depolarlar.¹⁶³⁻¹⁶⁵ 8-bit'lik sistemlerde her bir piksele 8 bit tarafından değer verildiğine göre, bu sistemlerde her bir piksel için 1 *byte*'lık depolama kapasitesi yeterlidir. Diğer yandan, 12-bit ve 16-bit'lik sistemlerde her bir piksel için 2 *byte*'lık depolama alanı gerekir. Her ne kadar bu sistemlerde daha detaylı görüntüler elde edilebilse de; yukarıdan da anlaşılacağı gibi,

bu sistemlerle elde edilen dijital görüntülerin depolanması için daha fazla alana ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁶³⁻¹⁶⁵

2.5.1. Dijital Panoramik Radyografi Yöntemleri

Günümüzde dijital panoramik görüntülerin elde edilmesi amacıyla kullanılmakta olan pek çok farklı sistem ve yöntem bulunmaktadır.

2.5.1.1. SPS (Storage Phosphor Systems)

Bu sistemlerle dijital panoramik görüntülerin elde edilmesindeki temel prensip, radyografik film kullanılarak gerçekleştirilen konvansiyonel radyografideki çok benzemektedir. Farklı olarak; bu sistemlerde radyografik film yerine, yoğunlaştırıcı ekran bulunmayan bir kaset içine yerleştirilmiş tekrar kullanılabilir bir plaka bulunmaktadır. Görüntü bu plaka üzerinde analog bilgi olarak yakalanır ve plaka özel bir lazer tarayıcı ile tarandıktan sonra dijital formata çevrilmiş olur.¹⁶³⁻¹⁶⁵

2.5.1.2. CCDD (Charge-Coupled Device Detectors)

Bu sistemlerde radyografik film ve kaset yerine bir elektronik sensör kullanılmaktadır. Bu sensör panoramik radyografik görüntüyü adım adım yakalayarak; dijital dönüşüm, demonstrasyon ve depolama yapılması amacıyla bilgisayara gönderir. Bu sensörler CCD (Charge-Coupled Device) olarak bilinmektedir ve üzerlerinde düzenli bir biçimde sıralanmış ışık yada X-ışınına duyarlı bazı hücre veya pikseller bulunur. Bu hücre yada pikseller, üzerlerine gelen ışık yada x-ışını miktarıyla orantılı olarak voltaj üretirler. Dikdörtgen bir saha üzerinde çizgiler halinde sıralanmış

olarak bulunan bu piksellerin sayısı arttıkça elde edilen görüntünün kalitesi de artmaktadır.^{166, 167}

Günümüzde CCD piksel boyutları intraoral sensörlerde 20-40 µm, dijital panoramik sistemlerdeki sensörlerde 100-140 µm civarındadır.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

2.5.1.3. İndirekt Sistemler

Bir panoramik radyografin dijital formata dönüştürülmesi işlemine “indirekt elde etme” yada “dijitalizasyon” adı verilir. Bu tarz bir dönüştürme işlemi lazer tarayıcılar, saydamlık adaptörü bulunan flat-bed tarayıcılar, dijital fotoğraf makineleri yada kameralarla gerçekleştirilebilir. Lazer tarayıcılarda da CCD sensörleri bulunmaktadır. Bu sensörler yardımıyla radyograf içinden geçen ışık miktarı algılanmakta, elde edilen dijital veriler de daha önce anlatıldığı gibi grinin tonları olarak dijital görüntüye yansıtılmaktadır.¹⁶³

2.5.2. Dijital Panoramik Görüntülerin Kalitesini Etkileyen Faktörler

Radyografik görüntülerin kalitesini etkileyen başlıca faktörler görüntü çözünürlüğü ve parazit (noise) mevcudiyetidir.

2.5.2.1. Çözünürlük

Çözünürlüğün iki komponenti bulunmaktadır: uzaysal çözünürlük ve kontrast çözünürlük. Uzaysal çözünürlük; bir görüntüleme sisteminin, birbirine çok yakın duran küçük nesneleri ayırt edebilme

özelliğidir. Kontrast çözünürlük ise yoğunluk olarak birbirinden çok az farkı olan sahaları ayırt edebilme özelliğidir. Dijital radyografide, gri tonlarının sayısı ve piksel boyutu dijital görüntünün çözünürlüğünü belirler.^{163, 164}

2.5.2.2. Parazit

Konvansiyonel radyografide parazit; x-ışını fotonlarının film yüzeyine dağılmaları esnasında statik dalgalanmalar sonucu, radyografik görüntünün yoğunluğunda meydana gelen rasgele varyasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer deyişle, bazı sahalar diğer yerlerden daha fazla foton ulaşmaktadır. Dijital görüntülemeye de x-ışınları sensör üzerindeki piksellere ulaşırken benzer bir problem olabilmektedir. Buna ek olarak, zaman zaman bu sistemlerde “elektronik parazit” adı verilen bir başka parazit türüyle daha karşılaşılmaktadır. Bu problem; sensörde ya da görüntü oluşturmaya ancak verilerin iletiminden sorumlu donanım parçalarında gelişebilecek ufak elektrik akımlarına bağlanmaktadır.^{163, 164}

2.5.3. Dijital Panoramik Radyografinin Avantajları

Dijital panoramik radyografi konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında bir takım avantajları öne çıkmaktadır:

- Film banyosu için beklemek gerekmez. Bu sayede büyük zaman tasarrufu sağlanır.
- Karanlık oda gerektirmez.
- Hasta daha az x-ışını alır.
- Elde edilen dijital görüntüler kolaylıkla depolanabilir ve arşivlenebilir.
- Elde edilen dijital görüntüler sıkıştırılarak arşivleme esnasında bilgisayarda daha az yer kaplaması sağlanabilir.

- Elde edilen dijital görüntüler bilgisayarlar arası ağ ya da internet aracılığıyla diğer bölgelerdeki kullanıcılara rahatlıkla ulaştırılabilir.
- Elde edilen dijital görüntüler çeşitli bilgisayar yazılımları yardımıyla işlenebilir.

2.6. Adobe Photoshop CS2 ve Histogram Analizi

Günümüzde en sık tercih edilen ve en gelişmiş grafik düzenleme yazılımlarından (Photo Editing Software) birisi olan Photoshop CS 2.0, dijital görüntülerin düzenlenmesi, analiz edilmesi ve yeniden biçimlendirilmesi amacıyla kullanılan bir programdır.

Programın pek çok özelliğinin yanı sıra; dijital görüntülerdeki ışık dağılımının bir grafikte ifade edildiği histogram özelliği, elde edilen dijital radyograflarda kemik iyileşmesinin bilgisayar ortamında değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Dijital görüntüler piksellerden yani noktalardan oluşur. Yani her çekilen fotoğrafta sınırlı sayıda nokta bulunur. Her nokta ışık durumuna göre, 0'dan 255'e kadar bir değer alır. Bir grafik üzerine aynı ışık değerini alan nokta sayısı işaretlendiğinde histogram elde edilmiş olur.

Kemik iyileşmesinin dijital radyografiler kullanılarak değerlendirilmesinde de yine histogramlardan yararlanılmaktadır. İncelenen sahanın histogram değerinin yüksek olması, o bölgede radyografin opasitesinin fazla olması anlamına gelir. Buradan yola çıkarak; dijital radyograflarda aynı bölgelerin belirli aralıklarla histogram değerinin

ölçülmesinin bize o bölgedeki kemik yoğunluğu değişimi hakkında bir fikir verdiği bilinmektedir.¹⁷¹⁻¹⁷⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEM

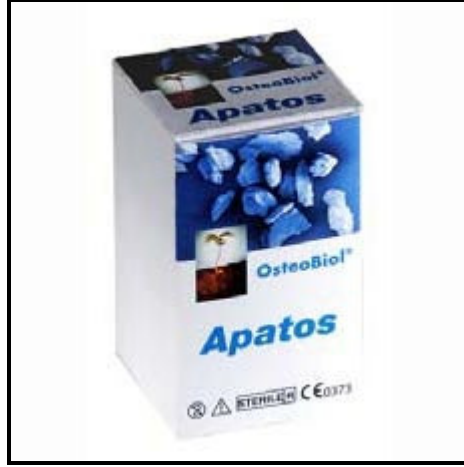
3.1. Deney Grupları

Bu çalışma, 2007-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı kliniği'ne başvuran, tam gömülü, simetrik bilateral mandibular 3. molar dişleri bulunan, yaşları 18-29 arasında değişen, 6'sı erkek 12'si kadın toplam 18 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek hastalara araştırma prosedürü detaylı olarak açıklanmış; tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmış ve çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir sistemik hastalığı olan ya da sigara kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların her iki gömülü mandibular 3. molar dişi de mililitresinde 40 mg articaine HCl ve 0,012 mg epinefrin içeren lokal anestezik (Ultracain-DS Fort Ampul, Türk-Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş) kullanılarak lokal anestezi altında aynı seansta çekilmiş; sağ taraftaki çekim soketine HA kemik greft materyali (Apatos Mix 1 g, 500-1000 µm, Ref: AS1005FE, OsteoBiol, Tecno s.r.l., Torino) ve preoperatif dönemde hastadan alınan otolog kan ile hazırlanan PRP karıştırılarak uygulanmış, sol taraftaki çekim soketine ise HA kemik greft materyali tek başına yerleştirilerek kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

3.2. HA Kemik Greft Materyali

Bu çalışmada, hayvan kaynaklı bir HA preparatı olan Apatos® isimli ksenogreft kullanılmıştır. (Resim-4) Bu greft materyali, sterilize edilmiş sığır kortikal ve süngerimsi kemiğinden elde edilen, çapları 500-1000 µm arasında değişen HA partiküllerinden oluşmaktadır.^{114, 178}



Resim-4: Apatos HA kemik greft materyali

3.3. PRP'nin Hazırlanması

PRP hazırlanması amacıyla tüm hastalarda standart, özel olarak üretilmiş, steril, tek kullanımlık monovet ve enjektör setleri (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya) ile bu monovetlere uygun düzenlenmiş özel santrifuj cihazı * kullanılmıştır.

PRP üretici firmanın tavsiye ettiği algoritm çerçevesinde hazırlanmıştır. Buna göre; PRP setindeki monovet ve enjektörlere, kullanım kolaylığı sağlamak amacıyla, kullanım sıralarına göre çeşitli renk kodları verilmiştir. (Resim-5) Setin içerisinde bulunan monovet, enjektör ve diğer parçalar aşağıda gösterilmiştir.

* Heraeus Labofuge 300, Kendro Laboratory Products, D-37520 Osterrade, Almanya



Resim-5: Curasan PRP kiti

- Kırmızı kelebek iğne seti, *
- Kırmızı 8,5 ml monovet, †
- Sarı 4,9 ml monovet, ‡
- Sarı adaptör, §
- Sarı 0,8 x 80 mm enjektör iğnesi, **
- Sarı hava kanülü, ††
- Mavi 9 ml monovet, ‡‡
- Mavi adaptör, §§
- Mavi 0,8 x 120 mm enjektör iğnesi, ***
- Mavi hava kanülü, †††
- Yeşil enjektör, ‡‡‡
- Yeşil 0,8 x 120 mm enjektör iğnesi. *

* Multifly seti, Sarstedt, Cat. No: 85.1637.005

† 8,5 ml CPDA monovette, Sarstedt, Cat. No: 01.1600.001

‡ Sarstedt, Cat. No: 02.1726.001

§ Sarstedt, Cat. No: 93552213

** Melsungen, Ref. No: 4665465

†† Intake air cannulas, Mensulgen, Ref.No: 4190017

‡‡ Sarstedt, Cat.No: 02.1727.001

§§ Sarstedt, Cat.No: 93552213

*** Melsungen, Ref.No: 4665643

††† Melsungen, Ref.No: 4190017

‡‡‡ Sarstedt, Ref.No: 9161406F

Operasyona başlamadan 30 dakika önce, kırmızı kelebek iğne seti ve 0.5 ml %10'luk trisodyum sitrat içeren kırmızı monovet kullanılarak hastalardan 8 ml kan alınmıştır. Alınan kan ile sitratın tam olarak karışabilmesi için monovet birkaç kez dikkatlice ters düz edilmiştir. (Resim-6)

Antikoagülan madde ve kan homojen olarak karıştıktan sonra, kırmızı renkli monovet santrifuj cihazına yerleştirilerek 2400 devir/dakika devirde 10 dakika boyunca santrifuj edilmiştir. Santrifuj işleminin sonunda, monovete alınan kanın, monovetin üst bölgesinde sarı, alt bölgesinde kırmızı renkli iki kısma ayrıştığı görülmüştür. (Resim-7,8) Sarı renkli kısmın PRP ve PPP'dan oluştuğu, kırmızı renkli kısımda ise ağırlıklı olarak eritrositlerin ve lökositlerin bulunduğu bilinmektedir.^{179, 180} Ayrıca, kırmızı renkli kısmın üst 1-2 mm'lik bölümünde dolaşıma yeni katılan plateletlerin de bulunduğu kimi çalışmalarda bildirilmiştir.^{181, 182}

Üstteki sarı renkli kısım ve kırmızı renkli kısmın üst 1-2 mm'lik bölümü sarı renkli monovete çekilmiş ve elde edilen yaklaşık 4 ml'lik plazma ikinci kez santrifuj edilmiştir. 3600 devir/dakika devirde 15 dakika boyunca süren ikinci santrifuj işleminin sonunda plazma iki kısma ayrılmaktadır. Her ne kadar çıplak gözle ayırt edilemiyor da olsa; alttaki 0,7 ml'lik kısmın PRP, üstte kalan kısmın ise PPP olduğu bilinmektedir.¹⁸³ Üstte kalan PPP, mavi monovet içerisine alınarak sarı monovetten uzaklaştırılmıştır. Sarı monovet içerisinde kalan yaklaşık 0,7 ml'lik PRP ise vortex karıştırıcısında yaklaşık 20 sn boyunca karıştırılarak yeşil renkli uygulama enjektörüne alınmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir. (Resim-9,10,11)

* Melsungen, Ref.No: 4665643

3.4. Cerrahi Protokol

Çalışmaya katılan tüm hastalar aynı standart cerrahi teknik kullanılarak, aynı cerrahlar tarafından ameliyat edilmiştir. Hastalara operasyondan bir gün önce preoperatif profilaksi amacıyla 500 mg amoksisilin günlük dozunda kullanılmıştır. Tüm hastalar lokal anestezi altında ameliyat edilmiş, 3 cc lokal anestezik (Ultracain-DS Fort Ampul, Türk-Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş) kullanılarak her iki tarafta da mandibular, lingual ve bukkal infiltratif anesteziler gerçekleştirilmiştir.

Operasyona bir taraftaki 7 numaralı dişin distalinden posteriora doğru giden bir horizontal insizyon ile başlanmıştır. Daha sonra vestibulde serbest dişeti insizyonu ve mezialde geniş açılı ile aşağıya doğru inen serbestleştirici insizyonlar yapılmıştır. Mezial köşeden başlanarak mukoperiosteal flep kaldırılmış ve operasyon sahası açığa çıkarılmıştır.

Yumuşak dokular dikkatlice ekarte edilerek, steril serum fizyolojik irrigasyonu altında düşük devirli cerrahi tur ve rond frezler yardımıyla dişin çevresindeki kemik kaldırılmış ve diş çekilmiştir.

Aynı şekilde diğer taraftaki gömülü alt 3. molar da çekilerek çekim soketleri 20 cc serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

HA kemik greft materyali steril bir cam godede birkaç damla kanla ıslatılarak sol taraftaki çekim boşluğuna konulmuştur.

Sağ taraftaki çekim soketine ise HA greft materyali, preoperatif dönemde hazırlanan PRP ve birkaç damla kan ile karıştırılarak uygulanmıştır. Daha sonra her iki tarafta da kemik greftlerinin üzeri

rezorbe olabilen bir kollajen membranla * örtülmüş ve 3.0 ipek suturlar kullanılarak operasyon sahası primer kapatılmıştır.

3.5. Klinik ve Radyolojik Takip

Bu çalışmada hastaların takibi klinik ve radyolojik olarak yapılmıştır. Postoperatif 1. hafta , 1., 3. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağırılmıştır. Hastalar klinik kontrollerinde ağrı, ödem, enfeksiyon gibi bulguların mevcudiyeti açısından değerlendirilmişlerdir. Ayrıca alt 2. molar dişlerin distalindeki periodontal cep derinliği de ölçülerek not edilmiştir.

Hastaların radyolojik kontrolleri ise 1., 3. ve 6. ayda alınan dijital panoramik radyografiler ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların dijital panoramik radyografileri Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Bilim Dalı kliniğinde bulunan dijital panoramik radyografi cihazı (Orthoralix 9200 DDE, Gendex Dental Systems, Milano, İtalya) kullanılarak, 70 kV, 4 mA, 12 saniyelik sabit kilovolt, miliamper ve ışınlama süresi değerleriyle elde edilmiştir.

Cihazın üzerinde bulunan lazer işaretleyiciler yardımıyla, görüntüleme esnasında hastanın her seferinde aynı şekilde konumlandırılması sağlanmış, bu sayede elde edilen radyografların standardizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Görüntülerin aktarılması sırasında oluşabilecek veri kaybını minimize etmek amacıyla, elde edilen dijital görüntüler 8 bit'lik *Tagged Image File Format* (TIFF) formatında kaydedilmiştir. TIFF formatının farklı işletim sistemleri ve programlar arasında esnek ve kayıpsız bir dosya

* Biocollagen kollajen membran (2 x 2 x 0.2 mm), Bioteck, İtalya

aktarımı sağladığı ve bu sebeple tüm çalışmalar için uygun bir format olduğu belirtilmektedir. ¹⁸⁴

Kontrollerin tamamlanmasını takiben, hastalara ait dijital panoramik radyografi görüntüleri histogram analizi yapılmak üzere bilgisayar programına (Adobe Photoshop® CS2, Version: 9.0, Adobe Systems Incorporated, 1990-2005) aktarılmıştır.

Bu çalışmadaki esas amaç; HA greft materyalinin tek başına ve PRP ile kombine olarak çekim soketine yerleştirilmesinin kemik iyileşmesine ne derece katkıda bulunduğunu ve PRP kullanımının kemik rejenerasyonu üzerine olan etkinliğini dijital radyograflar ve histogram kullanarak saptayabilmektir.

Verilerin standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla çekim boşluğu histogram değerleri sağlam kemikle karşılaştırılmıştır. Her iki çekim soketinin histogram değerleri hastanın sağlıklı kemik dokusu üzerinde belirlenen 4 standart sahanın histogram değerlerinin ortalamasıyla oranlanmış; 1., 3. ve 6. aylarda alınan kontrol radyograflarında bu yöntem tekrarlanarak çekim soketlerindeki kemik yoğunluğu sağlıklı kemik dokusunun yoğunluğuyla kıyaslanmıştır. Bu yolla kemik iyileşmesinin periyodik takibi gerçekleştirilmiştir.

Tüm kontrol radyograflarında aynı sahaların incelenebilmesi amacıyla şu yöntem kullanılmıştır:

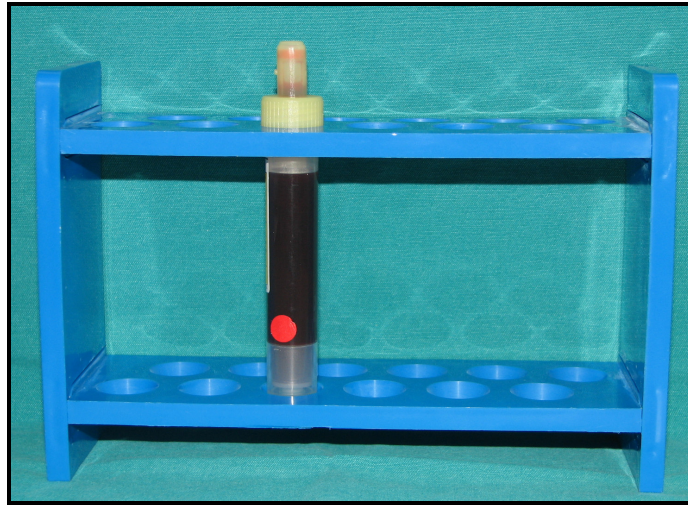
1. Elde edilen TIFF formatındaki dijital radyograf Adobe Photoshop CS 2.0 programına aktarılır. (Resim-12)

2. Görüntü üzerinde, sağ mandibular ikinci molar dişin mezialindeki mine sement birleşiminden başlayarak, sol mandibular dişin distalindeki mine sement birleşimine teğet geçen ve distale doğru uzanan bir hat çizilir. (Resim-13)
3. Aynı işlem sol mandibular ikinci molar dişin mezialinden başlanarak diğer tarafa doğru tekrarlanır. (Resim-14)
4. Her iki taraf incisura mandibularis'in en derin noktasından aşağıya doğru dik inen birer çizgi çizilir. (Resim-15)
5. Daha önce çizmiş olduğumuz yatay çizgiler ile incisura mandibularis'ten inen dik çizgiler birer noktada kesişmektedir. Bu kesişim noktalarının distalinde, yatay çizginin üst ve altında, çapı ve piksel sayısı eşit (64 piksel), oval birer saha seçilmekte ve bu sahaların histogram değerleri kaydedilerek ortalamaları alınmaktadır. Bu sayede, her zaman aynı bölgedeki kemik dokusunun ortalama yoğunluğu saptanmaktadır. (Resim-16,17,18,19)
6. Çekim soketindeki kemik yoğunluğunun saptanması amacıyla programın Lasso Tool özelliği kullanılarak çekim soketi çevre ile işaretlenmekte, bu sahanın histogram değeri belirlenerek kontrol sahalarının histogram değerlerinin ortalamasıyla kıyaslanmaktadır. (Resim-20,21)

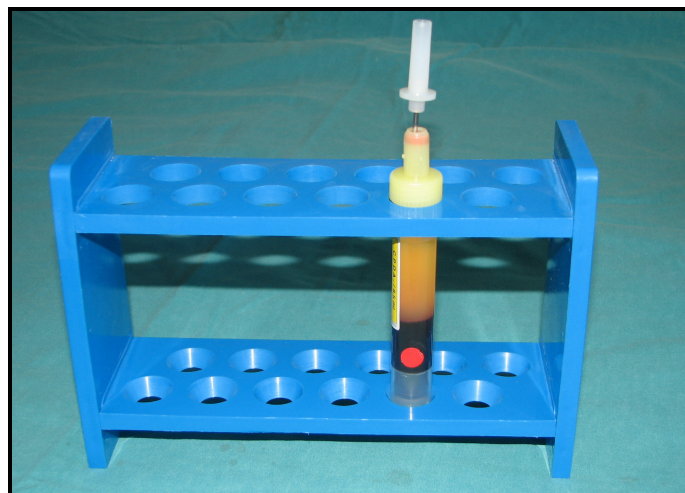
Aynı işlemler 1., 3. ve 6. aylarda tekrar edilerek; belirtilen zamanlarda çekim soketlerinde ölçülen histogram değerlerinin, sağlam kemik üzerindeki standart kontrol sahalarının histogram değerine olan oranı saptanmış; bu değerlerin zaman içerisindeki değişimi incelenmiştir .

Elde edilen veriler SPSS 15.0* istatistiksel analiz programına aktarılmış, tekrarlayan ölçüler varyans analizi yöntemi kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

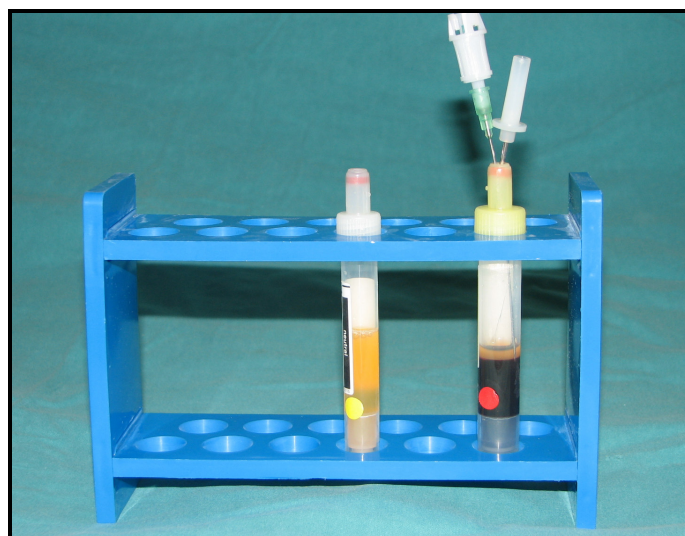
* SPSS 15.0, Vesion: 15.0.0, SPSS Inc, 1989-2006



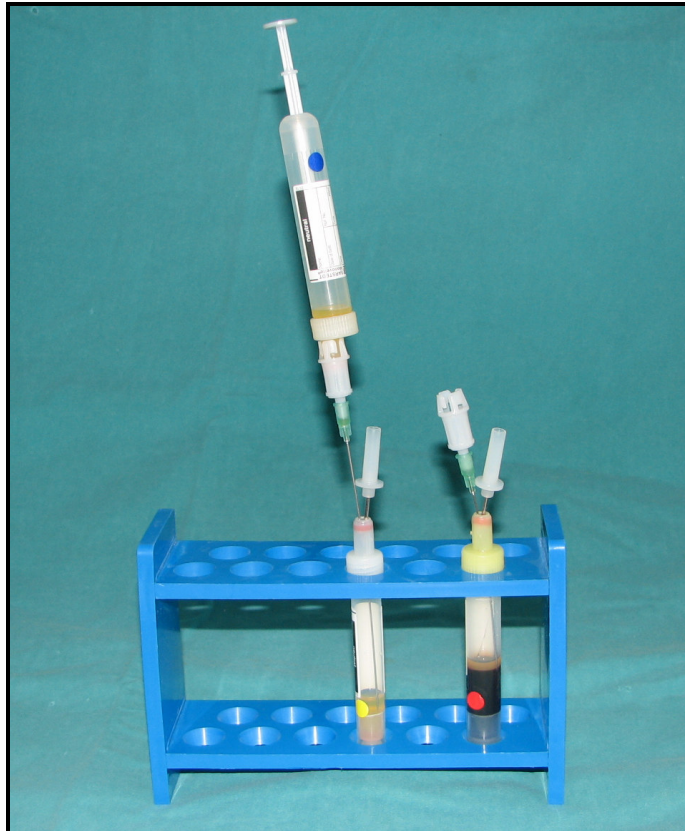
Resim-6



Resim-7



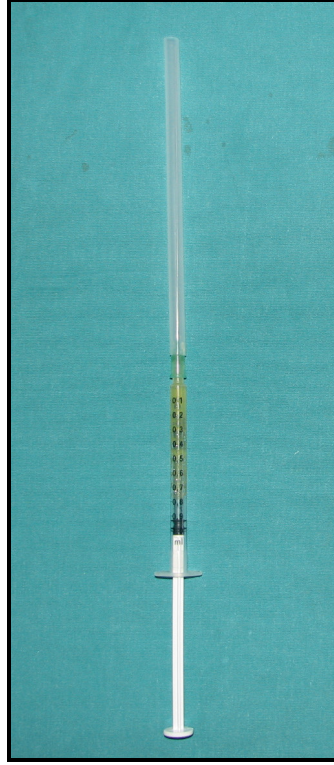
Resim-8



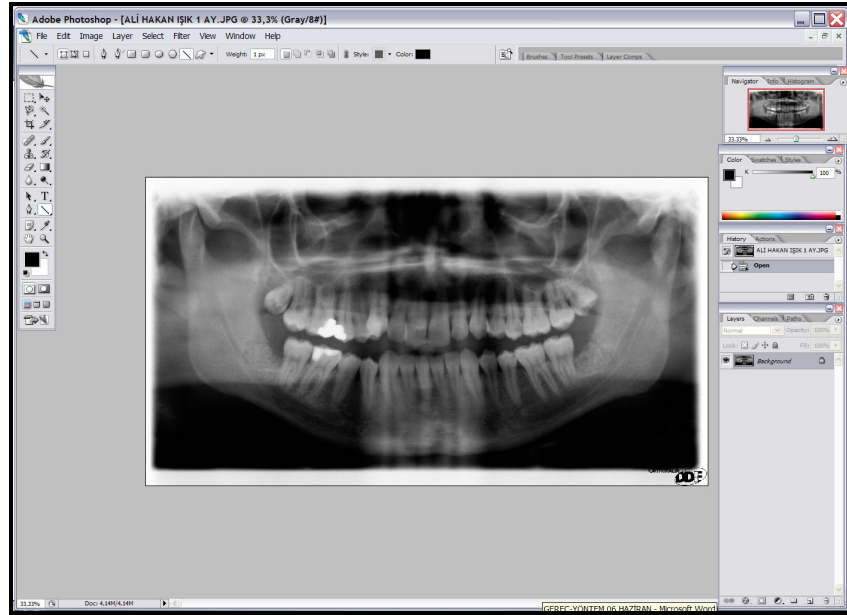
Resim-9



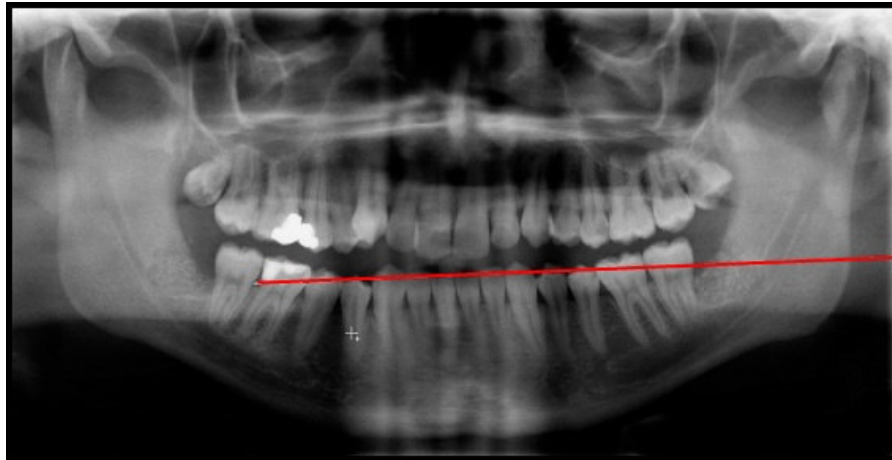
Resim-10



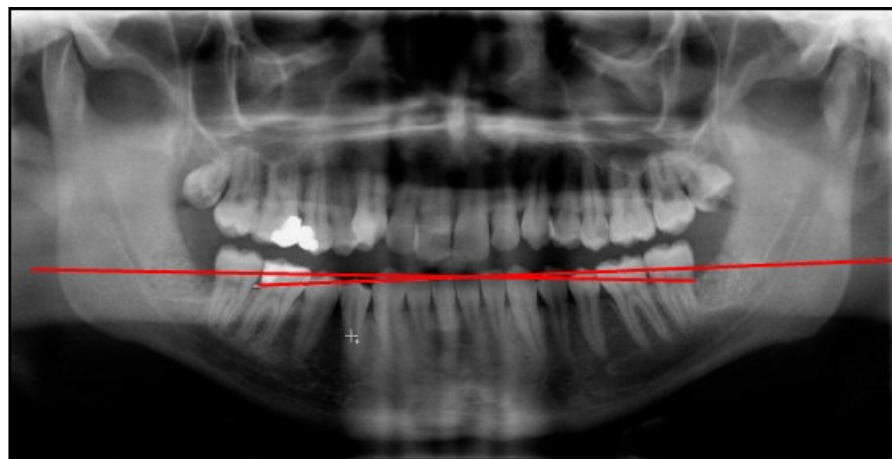
Resim-11



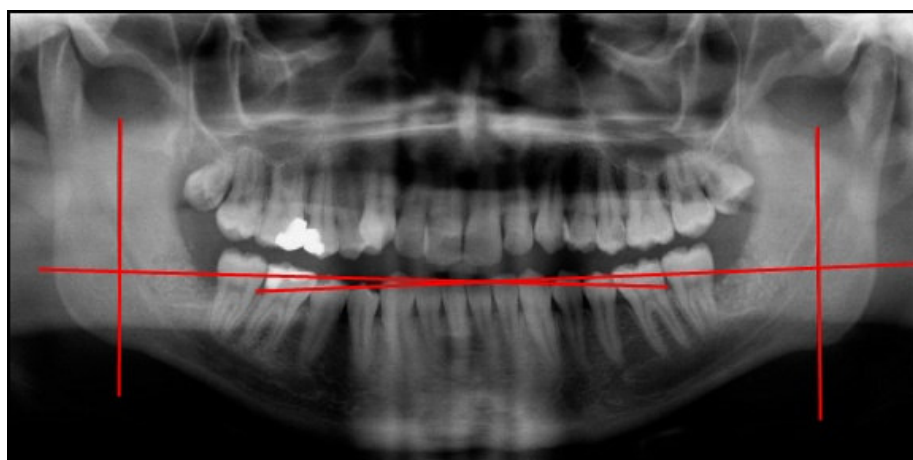
Resim-12



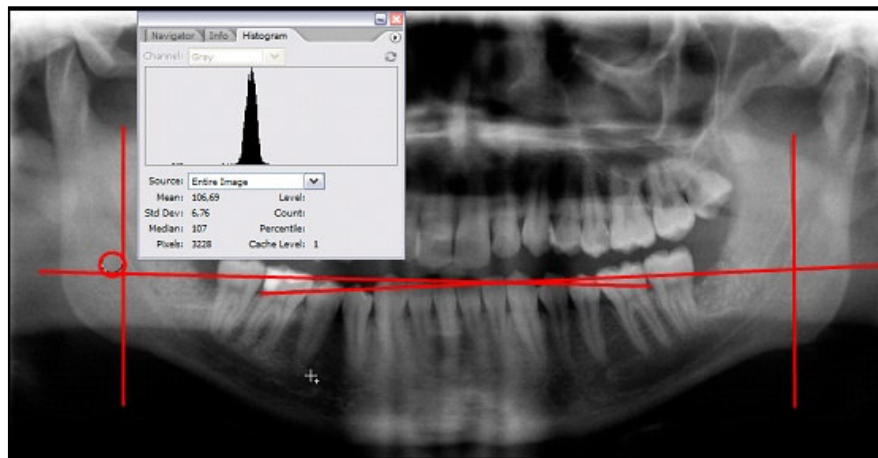
Resim-13



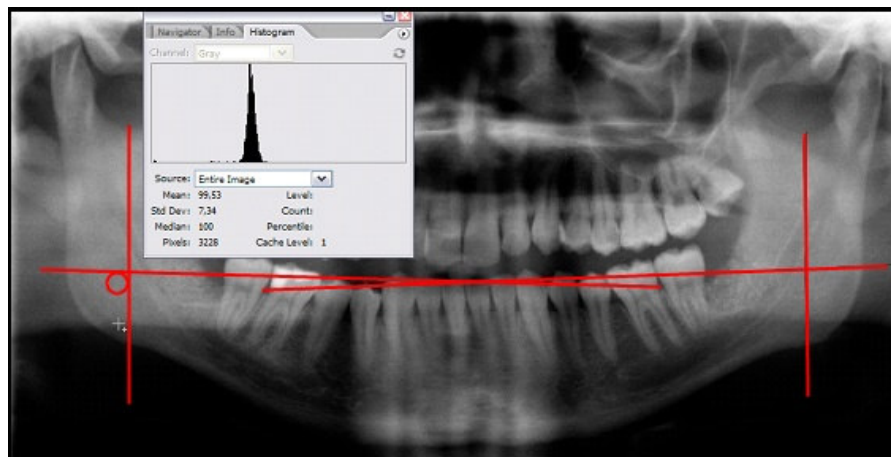
Resim-14



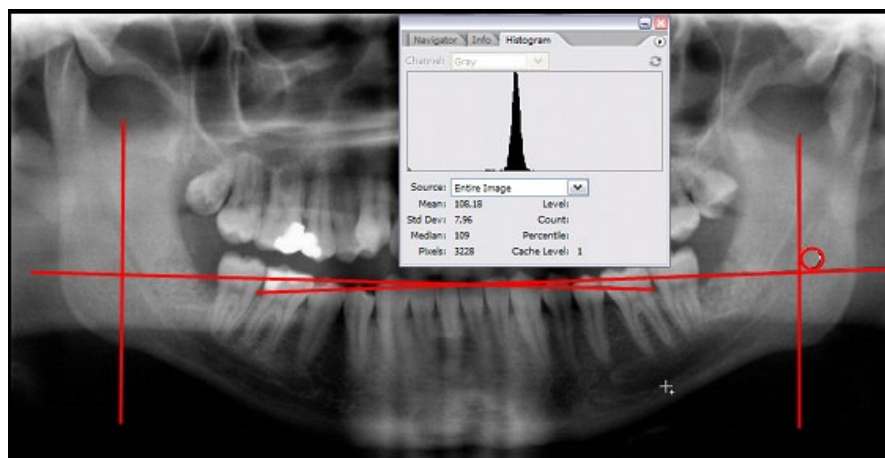
Resim-15



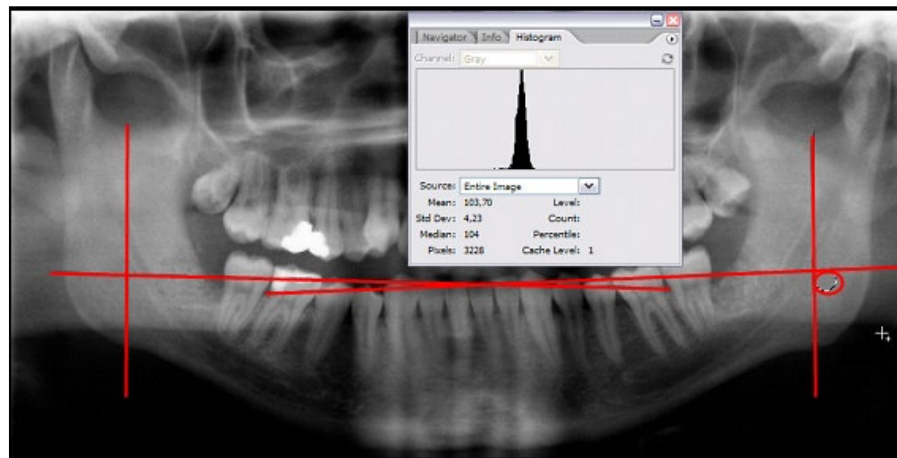
Resim-16



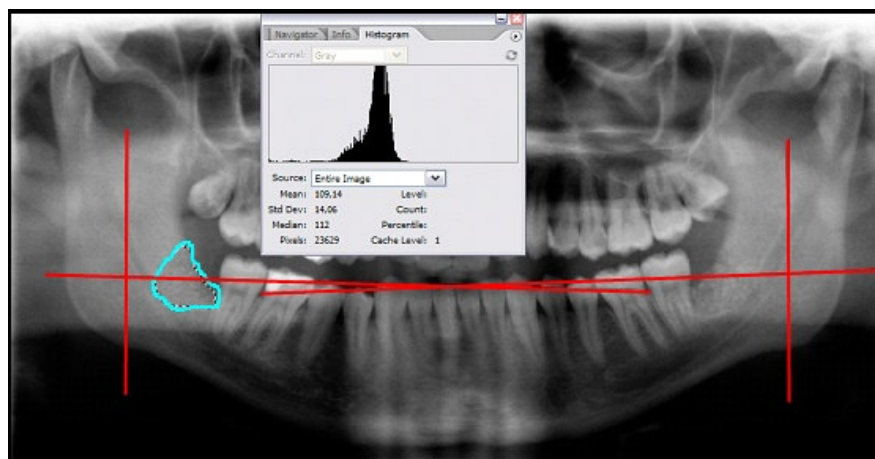
Resim-17



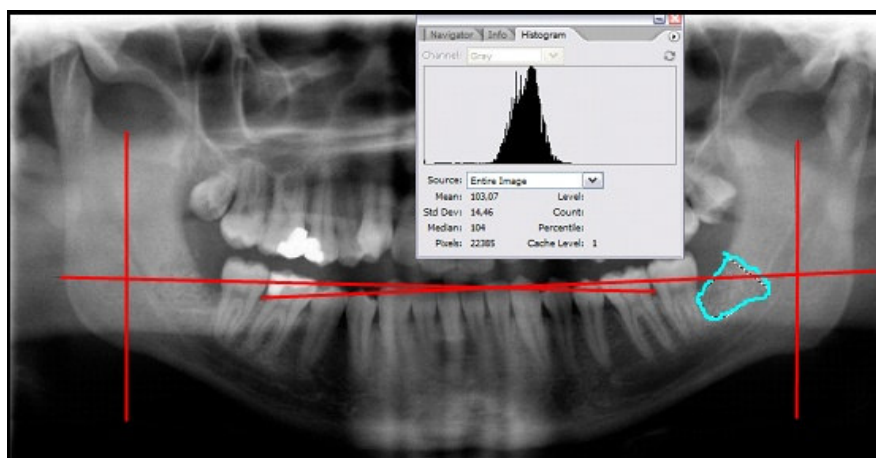
Resim-18



Resim-19



Resim-20



Resim-21

4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Bu çalışmaya toplam 18 hasta dahil edilmiştir. Operasyonları takiben, 1.hafta, 1., 3. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağırılarak klinik ve radyolojik muayeneleri yapılmıştır. Hiçbir hastada ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmemiştir. Yalnızca 1 hastada ilk hafta içerisinde dikişlerde açılma olduğu, buna bağlı olarak çekim boşluğuna yerleştirilen greft materyalinin kısmen kaybedildiği izlenmiştir. Hastanın şikayetleri geçene kadar günlük pansuman yapılmıştır. Postoperatif ağrı ve ödem gelişimi açısından ise gruplar arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların 1., 3. ve 6. aylardaki postoperatif kontrolleri sırasında her iki taraftaki alt ikinci molar dişlerin distalinden, standart bir periodontal sond kullanılarak periodontal cep derinlikleri ölçülmüş ve değerler kaydedilmiştir. (Tablo-II)

Tablo-II: 1., 3. ve 6. aylarda sağ ve sol ikinci molar dişlerin distalinde ölçülen periodontal cep derinlikleri

HASTA NO:	PERİODONTAL CEP DERİNLİKLERİ					
	1. Ay Sağ	1. Ay Sol	3. Ay Sağ	3. Ay Sol	6. Ay Sağ	6. Ay Sol
1	3	3	3	4	3	4
2	4	6	5	6	5	5
3	4	4	3	4	3	3
4	2	3	2	2	2	3
5	3	3	4	3	3	3
6	2	4	2	4	3	3
7	3	2	3	3	3	3
8	2	1	2	2	2	2
9	7	3	6	3	6	2
10	3	4	2	4	2	4
11	3	2	3	3	2	2
12	3	4	3	3	2	3
13	4	3	4	3	3	2
14	4	2	3	3	2	3
15	2	2	2	3	2	2
16	2	1	2	1	2	2
17	3	4	3	5	3	4
18	2	3	2	2	3	2

4.2. Radyolojik Bulgular

Çalışmaya katılan tüm hastalardan 1., 3. ve 6. aylarda dijital panoramik radyografiler alınarak görüntüler bilgisayar programına (Adobe Photoshop® CS2, Version: 9.0, Adobe Systems Incorporated, 1990-2005) aktarılmış ve program yardımıyla görüntüler üzerinde histogram analizi gerçekleştirilmiştir. Kemik iyileşmesinin takibi amacıyla iki farklı yöntem kullanılmıştır.

1. Yöntem: Çekim boşluklarında ölçülen histogram değerleri, sağlam kemik üzerinde belirlenen 4 standart sahanın histogram değerlerinin aritmetik ortalamasıyla oranlanmış, elde edilen sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Belirtilen zamanlarda gerçekleştirilen histogram analizleri ile elde edilen veriler Tablo-3, Tablo-4, ve Tablo-5'te görülmektedir.

Tablo-III: 1. ay için histogram değerleri. (Sağ = PRP+HA uygulanan çekim boşluğunun histogram değeri, Sol = HA uygulanan çekim boşluğunun histogram değeri, k₁=Kontrol sahası 1, k₂=Kontrol sahası 2, k₃= Kontrol sahası 3, k₄= Kontrol sahası 4, K=Tüm kontrol sahalarında ölçülen histogram değerlerinin aritmetik ortalaması, Sağ/K= Sağ taraftaki çekim soketinin histogram değerinin K değerine oranı, Sol/K= Sol taraftaki çekim soketinin histogram değerinin K değerine oranı)

HASTA NO:	1. AY								
	sağ	sol	k1	k2	k3	k4	K	sağ/K	sol/K
1	107,93	104,34	104,54	100,05	107,32	102,48	103,5975	1,041821	1,007167
2	118,68	109,16	109,49	96,08	96,33	81,8	95,925	1,237217	1,137972
3	98,64	94,62	92,43	88,67	92,26	90,13	90,8725	1,085477	1,041239
4	108,08	102,5	72,29	60,81	66,02	55,97	63,7725	1,694774	1,607276
5	117,69	115,86	102	93,84	112,66	103,5	103	1,142621	1,124854
6	127,99	103,96	135,75	118,28	81,91	74,93	102,7175	1,246039	1,012096
7	47,51	75,12	40,86	32,81	56,76	51,92	45,5875	1,042172	1,64782
8	118,07	108,68	111,81	115,47	113,96	102,51	110,9375	1,064293	0,979651
9	125,1	155,58	122,42	113,73	155,55	150,57	135,5675	0,922788	1,14762
10	88,52	95,44	37,92	39,27	52	51,35	45,135	1,961227	2,114545
11	92,03	93,46	90,72	88,81	102,99	93,58	94,025	0,978782	0,993991
12	97,1	105,78	94,01	88,55	107,84	99,08	97,37	0,997227	1,086372
13	87,19	98,21	86,11	84,12	88,75	84,24	85,805	1,016141	1,144572
14	119,95	134,79	80,85	70,27	89,26	74,43	78,7025	1,524094	1,712652
15	182,01	174,01	180,98	172,07	173,29	153,95	170,0725	1,070191	1,023152
16	122,84	108,68	104,58	80,8	92,23	70,82	87,1075	1,410212	1,247654
17	108,32	85,94	79,52	45,65	60,17	32,94	54,57	1,984973	1,574858
18	66,12	68,9	59,46	54,28	61,41	53,42	57,1425	1,157107	1,205758

Tablo-IV: 3. ay için histogram değerleri

HASTA NO:	3. AY								
	Sağ	Sol	k1	k2	k3	k4	K	Sağ/K	Sol/K
1	191,04	169,86	192,15	178,15	182,81	166,78	179,9725	1,061496	0,943811
2	156,3	143,82	166,74	165,42	145,04	137,36	153,64	1,017313	0,936084
3	204	199,3	205,38	200,04	195,49	184,49	196,35	1,038961	1,015024
4	114,12	120,16	75,45	66,05	96,95	97,43	83,97	1,359057	1,430987
5	105,54	93,24	87,8	84,95	91,02	82,51	86,57	1,219129	1,077047
6	106,92	92,14	75,05	59,92	110,29	94,81	85,0175	1,257623	1,083777
7	148,97	161,62	138,08	117,38	152,57	127,58	133,9025	1,112526	1,206998
8	150,48	133,48	131,93	114,85	116,65	92,63	114,015	1,319826	1,170723
9	135,28	145,48	81,6	82,06	135,07	128,78	106,8775	1,265748	1,361185
10	86,42	90,46	70,88	49,58	71,22	54,8	61,62	1,402467	1,46803
11	145,01	154,74	123,38	102,36	162,12	148,86	134,18	1,080712	1,153227
12	134,44	149,19	136,73	129,98	146,64	142,57	138,98	0,967333	1,073464
13	130,13	126,25	133,67	128,04	126,27	122,09	127,5175	1,020487	0,99006
14	107,93	124,55	55,02	50,54	69,22	67,07	60,4625	1,785073	2,059955
15	161,06	136,24	152,13	143,15	139,93	128,22	140,8575	1,143425	0,967219
16	150,39	146,47	161,47	155,8	160,11	148,56	156,485	0,961051	0,936
17	129,03	117,64	108,29	113,93	104,55	101,85	107,155	1,204144	1,097849
18	150,34	143,5	109,78	117,1	117,11	116,69	115,17	1,305375	1,245984

Tablo-V: 6. ay için histogram değerleri

HASTA NO:	6. AY								
	sağ	sol	k1	k2	k3	k4	K	sağ/K	sol/K
1	105,59	116,73	103,65	82,84	107,3	91,97	96,44	1,094878	1,21039
2	109,39	55,82	87,25	60,27	47,55	27,16	55,5575	1,968951	1,004725
3	121,9	128,55	114,85	112,91	109,62	109,36	111,685	1,091463	1,151005
4	116,91	120,53	74,87	66,58	99,96	97,99	84,85	1,377843	1,420507
5	116,9	116,8	102,85	92,25	112,02	103,97	102,7725	1,137464	1,136491
6	115,57	111,57	78,83	89,39	76,87	84,33	82,355	1,403315	1,354745
7	165,82	164,12	173,31	166,4	170,37	161,09	167,7925	0,988244	0,978113
8	149,93	147,5	143,43	142,39	145,91	137,33	142,265	1,053878	1,036798
9	113,67	148,5	62,67	45,83	121,42	117,54	86,865	1,308582	1,709549
10	91,67	91,42	48,95	34,4	49,93	62,87	49,0375	1,869386	1,864288
11	90,35	94,44	50,22	46,4	86,86	84,46	66,985	1,348809	1,409868
12	139,48	144,61	137,15	136,54	138,28	138,91	137,72	1,01278	1,050029
13	166,16	165,89	167,78	169,66	154,41	154,95	161,7	1,027582	1,025912
14	110,31	132,77	54,96	53,65	68,85	67,07	61,1325	1,804441	2,17184
15	159,28	133,39	152,94	142,68	137,97	127,55	140,285	1,135403	0,95085
16	141,36	140,85	138,64	133,27	141,59	133,88	136,845	1,032994	1,029267
17	146,89	138,27	125,57	114,56	94,63	82,93	104,4225	1,406689	1,32414
18	148,04	140,83	110,87	116,78	119,45	116,29	115,8475	1,277887	1,21565

2. Yöntem: İlk yöntem kullanılarak elde edilen verilerin sağlamasını yapabilmek amacıyla, her bir taraftaki çekim boşluğunun histogram değeri aynı taraftaki iki kontrol sahasının histogram değerlerinin aritmetik ortalamasına oranlanmış ve aynı istatistiksel analizler bir kez de bu veriler üzerinde gerçekleştirilmiştir. (Tablo-VI)

Tablo-VI: 1., 3. ve 6. aylarda çekim soketlerinin histogram değerinin aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına oranı. (Sağ=PRP+HA, Sol=HA, Sağ K=k₁ ve k₂'nin aritmetik ortalaması, Sol K=k₃ ve k₄'ün aritmetik ortalaması, Sağ/Sağ K= Sağ taraf çekim soketi histogram değerinin sağ taraftaki kontrol sahalarının histogram değerlerinin ortalamasına olan oranı, Sol/Sol K= Sol taraf çekim soketi histogram değerinin sol taraftaki kontrol sahalarının histogram değerlerinin ortalamasına olan oranı)

HASTA NO:	1.AY		3.AY		6.AY	
	sağ/sağ K	sol/sol K	sağ/sağ K	sol/sol K	sağ/sağ K	sol/sol K
1	1,055086	0,994662	1,031812	0,971767	1,132393	1,171576
2	1,154643	1,225622	0,941113	1,018555	1,483053	1,494311
3	1,089343	1,037557	1,006364	1,049003	1,070425	1,17408
4	1,624042	1,680466	1,613004	1,236341	1,653022	1,217782
5	1,2019	1,071984	1,221881	1,074627	1,19836	1,081532
6	1,007676	1,325682	1,584352	0,898489	1,374034	1,384243
7	1,289806	1,382407	1,166288	1,15381	0,976244	0,990285
8	1,038983	1,004111	1,219548	1,275612	1,049122	1,04152
9	1,059496	1,016464	1,653183	1,102748	2,0953	1,242886
10	2,293561	1,9651	1,434833	1,435645	2,19964	1,620922
11	1,025233	0,950908	1,284752	0,995177	1,870213	1,102498
12	1,06376	1,022424	1,008136	1,031707	1,019255	1,0434
13	1,024379	1,135441	0,99446	1,016669	0,984827	1,072472
14	1,58748	1,646894	2,044903	1,82772	2,031305	4,602266
15	1,031072	1,063501	1,090897	1,016148	1,0776	1,004745
16	1,325278	1,333088	0,948025	0,949039	1,039756	1,022616
17	1,730766	1,845989	1,161282	1,139922	1,223421	1,557445
18	1,162652	1,200035	1,325282	1,227545	1,300593	1,194791

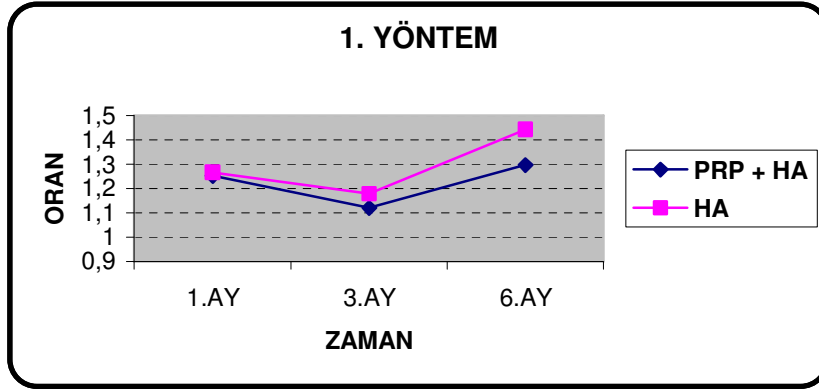
4.3. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi amacıyla “tekrarlayan ölçümler varyans analizi” (ANOVA) tekniği kullanılmıştır. Zaman faktörünün 1, 2, 3 olmak üzere üç seviyesi ve uygulama faktörünün 1, 2 olmak üzere iki seviyesi bulunmaktadır. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak elde edilen veriler, tekrarlayan ölçümler varyans analizi tekniği ile değerlendirilmiş ve “zaman x uygulama interaksyonu” istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,699 > 0,05$) (Tablo-VII)

Postoperatif 1.,3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak yapılan ölçümlere göre, her iki çekim soketinin kemik yoğunluğunda gerçekleşen değişim şekil-4'te görülmektedir.

Tablo-VII: 1., 3. ve 6. aylardaki histogram ölçümleri üzerine gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) sonuçları. X = ortalama, S = standart sapma, n = denek sayısı ($p = 0,699 > 0,05$)

	Grup	X	S	n
1. Ay	Sağ	1,25429	0,32937	18
	Sol	1,26718	0,32316	18
	Toplam	1,26073	0,32166	36
3. Ay	Sağ	1,1957	0,2013	18
	Sol	1,1787	0,2744	18
	Toplam	1,1872	0,2373	36
6. Ay	Sağ	1,2967	0,3050	18
	Sol	1,4438	0,9507	18
	Toplam	1,3703	0,6998	36



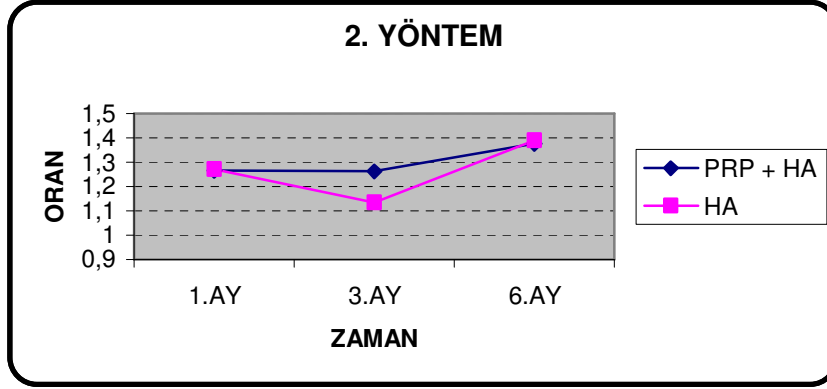
Şekil-IV: 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak elde edilen veriler ile gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi sonuçlarına göre; $p > 0,05$ olduğu için, zaman x uygulama interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,761 > 0,05$) (Tablo-VIII)

Bu yöntem kullanılarak çekim soketlerindeki kemik yoğunluğunda izlenen değişim şekil-V' te görülmektedir.

Tablo-VIII: Çekim soketlerinin histogram değerinin, 1., 3. ve 6. aylarda aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına olan oranı, tekrarlayan ölçümler varyans analizi. ($p = 0,761 > 0,05$)

	Grup	X	S	n
1. Ay	Sağ	1,26473	0,34160	18
	Sol	1,27235	0,31435	18
	Toplam	1,26854	0,32355	36
3. Ay	Sağ	1,2628	0,3005	18
	Sol	1,1345	0,2183	18
	Toplam	1,1986	0,2669	36
6. Ay	Sağ	1,3766	0,4144	18
	Sol	1,3900	0,8246	18
	Toplam	1,3833	0,6432	36

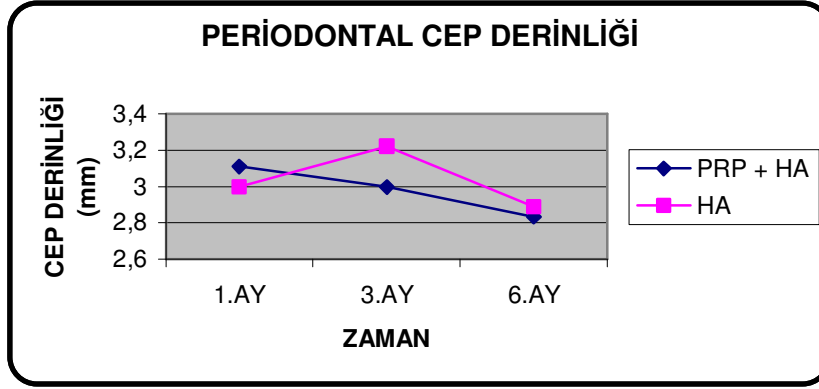


Şekil-V: 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Periodontal cep derinlikleri açısından da zaman x uygulama interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p = 0,875 > 0,05$) (Tablo-IX) Çekim boşluğuna komşu alt ikinci molar dişlerin distalinden yapılan periodontal cep derinliği ölçümlerinin sonuçlarına göre zaman içerisinde periodontal cep derinliklerinde gerçekleşen değişim şekil-VI'da görülmektedir.

Tablo-IX: 1.,3. ve 6. aylarda alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinlikleri, tekrarlayan ölçümler varyans analizi

	Grup	X	S	n
1. Ay	Sağ	3,1111	1,1967	18
	Sol	3	1,2018	18
	Toplam	3,0555	1,2006	36
3. Ay	Sağ	3	1,1055	18
	Sol	3,2222	1,1331	18
	Toplam	3,1111	1,1249	36
6. Ay	Sağ	2,8333	1,0671	18
	Sol	2,8889	0,8749	18
	Toplam	2,8611	0,9761	36



Şekil-VI: 1.,3. ve 6. aylarda alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinlikleri

4.3.1. İki Grubun Zamana Bağlı Olarak Karşılaştırılması

Belirtilen zamanlarda gruplar arasında fark olup olmadığının anlaşılması amacıyla “bağımlı iki grup T testi” (Paired T-Test) tekniği kullanılmıştır. Bu teknik kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalar sonucunda, belirtilen kontrol zamanları için elde edilen sonuçlar Tablo-X’ da görülmektedir. Bu sonuçlara göre, yalnızca 3. ayda, 2 yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlerin sonuçlarına göre sağ ve sol çekim soketlerindeki kemik iyileşmesi seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo-X: 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem, 2. yöntem ve periodontal cep derinliği ölçümü sonuçlarına göre sağ-sol çekim soketleri arasındaki farkın istatistiksel analizi (Bağımlı İki Grup T-Testi)

Sağ-Sol Arası Fark	1. Ay	3. Ay	6. Ay
1. Yöntem	$p = 0,802 > 0,05$	$p = 0,566 > 0,05$	$p = 0,463 > 0,05$
2. Yöntem	$p = 0,807 > 0,05$	$p = 0,023 < 0,05$	$p = 0,937 > 0,05$
Periodontal Cep	$p = 0,756 > 0,05$	$p = 0,466 > 0,05$	$p = 0,854 > 0,05$

4.3.2. Gruplarda Zaman İçerisinde Meydana Gelen Değişimlerin Değerlendirilmesi

Zaman içerisinde gruplarda meydana gelen değişimlerin, ya da diğer bir deyişle; sağ ve sol taraf çekim boşluklarındaki kemik iyileşmesinde zaman içerisinde ortaya çıkan farklılıkların daha net anlaşılabilmesi amacıyla, iki farklı ölçüm yöntemi ve periodontal cep derinliği ölçümleri sonucu her bir gruptan elde edilen veriler, 1.-3. ay, 3.-6. ay ve 1.-6. aylar arasındaki farklılıklar bakımından ayrı ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla “bağımlı grupların karşılaştırılması” (Paired Samples Test) tekniği kullanılmıştır.

Buna göre; PRP ve HA kemik greft materyalinin kombine olarak kullanıldığı sağ taraftaki çekim soketinde, belirtilen zamanlarda gerçekleştirilen ölçümler arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo-XI)

HA kemik greft materyalinin tek başına kullanıldığı sol taraftaki çekim soketinde ise, yalnızca 2. Yöntem kullanılarak 1. ve 3. aylarda gerçekleştirilen ölçümlerin sonuçları arasında anlamlı bir fark izlenmiştir. (Tablo-XII)

Tablo-XI: PRP ve HA kemik greft materyalinin birlikte kullanıldığı sağ taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim

Sağ (PRP+HA)	1.- 3. Ay	1.- 6. Ay	3.- 6. Ay
1. Yöntem	p = 0,418 > 0,05	p = 0,553 > 0,05	p = 0,122 > 0,05
2. Yöntem	p = 0,982 > 0,05	p = 0,231 > 0,05	p = 0,102 > 0,05
Periodontal Cep	p = 0,430 > 0,05	p = 0,280 > 0,05	p = 0,269 > 0,05

Tablo-XII: HA kemik greft materyalinin tek başına kullanıldığı sol taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim

Sol (HA)	1.- 3. Ay	1.- 6. Ay	3.- 6. Ay
1. Yöntem	p = 0,165 > 0,05	p = 0,392 > 0,05	p = 0,135 > 0,05
2. Yöntem	p = 0,041 < 0,05	p = 0,510 > 0,05	p = 0,118 > 0,05
Periodontal Cep	p = 0,215 > 0,05	p = 0,579 > 0,05	p = 0,55 > 0,05

5. TARTIŞMA

Günümüzde tıp ve diş hekimliğinde, çeşitli nedenlerle gerçekleştirilen pek çok operasyon, kemik dokusunda kayıplara neden olabilmektedir. Bu defektlerinin tedavisi amacıyla bugüne kadar pek çok farklı greft materyali değişen başarı oranlarıyla kullanılmıştır ve bir kısmı halen kullanılmaya devam etmektedir.^{37, 50, 57, 62, 69, 82, 99, 185-191}

Pek çok araştırmacıya göre, yüksek osteojenik özellikleri, minimal antikor cevabı geliştirmeleri, nozokomiyal enfeksiyon riskinin ve karsinogenezis potansiyelinin olmaması, biyodegradasyon gelişmemesi, kısa sürede en mükemmel damarlanma ve primer kallus oluşumu sağlaması gibi özellikleri nedeniyle kemik greftlerindeki altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır.²⁻⁵

Ancak otojen greftlerin kullanımında yaşanan; ikinci bir cerrahi saha oluşturulması ve buna bağlı hasta morbiditesindeki artış, anatomik sınırlamalar nedeniyle istenilen miktarda kemik greftinin her zaman elde edilememesi, kemik greftinde gelişen rezorpsiyon gibi bir takım zorluklar, araştırmacıları otojen kemik greftlerine yeni alternatifler geliştirmeye yöneltmektedir.²⁻⁵

Kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda uzun yıllardır başarıyla kullanılan kemik greft materyallerinden biri de Hidroksiapatit (HA) 'tir.^{68, 79, 82, 105, 113}

Bugüne kadar gerçekleştirilen pek çok insan ve hayvan çalışmasında, HA'ın biyouyumluluğunun oldukça iyi olduğu, özellikle granüler formunda yüksek derecede osteokondüktif özellik izlendiği bildirilmiştir.^{192, 193} Buna ek olarak kimi çalışmalarda, HA pöröz formda

kullanıldığında^{192, 194, 195} ve osteoblast diferansiasyonu ve aktivasyonunu arttıran maddeler ile karıştırılarak uygulandığında^{193, 196-201}, kemik formasyonu ve osteointegrasyon seviyelerinde bir artış olduğu ifade edilmektedir.

Bizim çalışmamızda da sığır kortikal ve süngerimsi kemiğinden elde edilmiş HA içerikli bir biyomateryal * kullanılmıştır.

Bu greft materyali sterilize edilmiş sığır kortikal kemiğinden elde edilen, çapları 500-1000 µm arasında değişen HA partiküllerinden oluşmaktadır.^{114, 178} Fiziksel özellikleri bakımından insan kemiğine oldukça benzediği belirtilen bu biyomateryal kullanılarak gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, gerçekten de bu materyalin osteokondüktif özellikler taşıdığı, konak bölgeye son derece iyi entegre olduğu ve 5 aylık bir süre içinde kısmen rezorbe olabildiği belirtilmiştir.¹⁷⁸

Orsini²⁰² ve arkadaşları ayrıca bu greft materyalinin doğal kemik rejenerasyon süreçleri ile etkileşime geçmeyen, biyouyumluluğu yüksek bir materyal olduğunu bildirmişlerdir.

Plateletten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma – PRP) ve içeriğinde bulunan büyüme faktörlerinin kemik greftleri kullanılarak kemik rejenerasyonu sağlanmasındaki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmamızda; osteoindüktif özelliğinin bulunmayışı, kemiğin rejeneratif süreçleri üzerinde aktif bir etki göstermemesi ve yerleştirildiği dokular ile iyi uyum sağlaması nedeniyle, bu sığır kaynaklı HA kemik greft materyalinin kullanılmasının uygun bir tercih olabileceği düşünülmüştür.

* Apatos Mix 1 g, 500-1000 µm, Ref: AS1005FE, OsteoBiol, Tecno s.r.l., Torino

Son yıllarda, kemik greftleri ve biyomateryaller ile ilgili yapılan insan çalışmalarında gömülü 3. molar dişlerin çekim soketleri daha sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. İkinci molar dişlerin distalinde gelişebilecek periodontal defektlerin önlenmesi bu çalışmaların birçoğunun ana hedefi olmakla beraber; pek çok araştırmacı tarafından da bu bölge, biyomateryallerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda standardizasyonu kolaylaştırdığı için tercih edilmektedir. ^{17, 18, 203, 204}

Diğer yandan, deney ve kontrol gruplarının farklı bireylerden oluştuğu gruplar arası çalışma tasarımına kıyasla; bireylerin hem deney hem de kontrol grubu olarak kullanıldığı grup içi çalışma tasarımında, bireye özgü kemik yoğunluğu, yaş, cinsiyet gibi değişkenlerin yaratacağı etkiler elimine edilmekte, bu sayede çalışmanın standardizasyonu daha kolay sağlanabilmektedir. ²⁰³

Bu sebeple, bizim çalışmamıza da yalnızca simetrik, tam gömülü mandibular 3. molar dişi bulunan bireyler dahil edilmiş; deney ve kontrol grubu olarak aynı bireylerin sağ ve sol taraflarındaki çekim soketlerinin kullanılması ile, kişiden kişiye farklılık gösterebilecek çeşitli değişkenlerin gruplar arasındaki standardizasyonu olumsuz etkilemesi engellenmeye çalışılmıştır. Sağ ve sol taraftaki çekim soketlerinin bir tarafına HA, diğer tarafa ise HA ve PRP kombinasyonu uygulanmasının, PRP'nin HA ile birlikte kullanıldığında kemik iyileşmesi üzerine olası etkinliğinin incelenmesinde uygun bir metot olabileceği düşünülmüştür. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde, bu çalışma dizaynının pek çok araştırmacı tarafından benimsendiği görülmektedir. ^{17, 18, 203, 204}

Diğer yandan, çeşitli sistemik hastalıkların ve sigara kullanımının, kemik greftleri ve periodontal dokuların iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. ^{25, 205-208} Bu sebeple anamnezinde herhangi bir

sistemik hastalık ya da sigara alışkanlığı bulunan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Özelikle kemik grefti uygulamalarından sonra enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla preoperatif ve postoperatif antibiyotik kullanımı sıklıkla önerilmektedir.²⁰⁹⁻²¹² Pek çok çalışmada da enfeksiyon kontrolü ve periodontal dokuların sorunsuz iyileşmesini sağlamak amacıyla antibiyotiklerle birlikte ağız gargaralarının kullanıldığı^{213, 214}, postoperatif ağrı kontrolü için ise sıklıkla non-steroid antiinflatuar ilaçların tercih edildiği görülmektedir.²¹⁵⁻²¹⁷ Bu sebeple bizim çalışmamızda da hastalara operasyondan bir gün önce tablet formunda amoksisilin 500 mg, postoperatif 1 hafta boyunca % 0.12'lik klorheksidin içeren ağız gargarası, tablet formunda amoksisilin 500 mg ve naproksen sodyum 550 mg günlük dozlarında kullanırlanmıştır.

PRP ve kemik greftlerinin kullanımıyla ilgili literatür incelendiğinde, kemik iyileşmesini değerlendirmek amacıyla farklı metotlar kullanıldığı görülmektedir. Çoğu araştırmacıya göre, hücresele düzeydeki olayların takip edilmesine olanak vermesi sebebiyle histolojik inceleme bu tür çalışmalardaki en uygun yaklaşımdır.^{141, 218-220} Mevcut literatürdeki pek çok insan çalışmasında, kemik augmentasyonu ya da sinüs yükseltilmesi gibi operasyonların ardından bu bölgelere dental implant yerleştirildiği, bu sayede fazladan bir cerrahi işleme gerek duyulmaksızın kemik örneği alınıp histolojik inceleme yapılabildiği görülmektedir.^{123, 185, 202, 221-224} Diğer yandan, gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin çekimini takiben çekim soketlerinin tedavisinde PRP ve HA greft materyali kombinasyonunun etkinliğini incelediğimiz mevcut çalışmamızda, hiçbir hastamızda dental implanta ihtiyaç duyulmaması ve kemik biyopsisi için fazladan bir cerrahi girişimde bulunmanın yaratacağı etik problem nedeniyle histolojik analiz gerçekleştirilememiş; kemik iyileşmesinin takibi,

literatürde sıklıkla tercih edildiğini gördüğümüz periodontal cep derinliği ölçümü^{19, 203, 217, 225-227} ve radyolojik analiz^{11, 18, 144, 204, 228-231} yöntemleriyle yapılmıştır.

Kemik iyileşmesinin radyolojik takibi amacıyla sıklıkla tercih edilen yaklaşımlardan birisi, üç boyutlu görüntüsü ile kemiğin kalite, kantite ve hacmi hakkında detaylı bilgi veren, düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımıdır.²³² Diğer yandan, kimi araştırmacılar BT yönteminde hastanın maruz kaldığı radyasyon miktarının fazla olduğunu, bu sebeple küçük ve orta boyuttaki rutin vakalarda panoramik radyografların kullanımının daha uygun olacağını ifade etmektedirler.^{233, 234} Pahalı bir yöntem oluşu ve hastanın fazla miktarda radyasyona maruz kalması nedeniyle bizim çalışmamızda BT kullanılmamış, geleneksel radyolojik yöntemler tercih edilmiştir.

Mikro bilgisayarlı tomografi ise, trabeküler kemiğin miktarı ve kalitesi hakkında detaylı bilgiler veren, yeni sayılabilecek bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar, kemik dokusundaki erken iyileşmenin bu yöntemle 3. haftadan itibaren saptanabildiğini göstermektedir.²³⁵ Diğer yandan, yöntemin tam olarak standardize edilememesi, rutin kullanımındaki problemler ve verilerin histomorfometrik olarak desteklenmesi ihtiyacı, bu yöntemin insan çalışmalarında kullanımını sınırlamaktadır.²³⁵

Mevcut çalışmamızda, dijital panoramik radyograflar ve Adobe Photoshop CS2 programının histogram özelliğinin kemik iyileşmesinin takibi amacıyla kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiştir. Yapılan çalışmalar, dijital panoramik radyograflar ile elde edilen görüntülerin, görüntü kalitesi açısından film bazlı panoramik radyograflar ile eşdeğer olduğunu göstermektedir.¹⁶⁴ Bununla birlikte, dijital görüntüleme yöntemlerinde film banyo işleminin olmaması nedeniyle hem

zaman tasarrufu sağlanmakta, hem de banyo sürecinde ortaya çıkabilecek hataların önüne geçilmektedir. Konvensiyonel filmlerin banyosunda kullanılan solüsyon içinde biriken gümüş gibi zararlı metaller atık su şebekesine katılarak çevreye zarar verebilmekte, banyo solüsyonlarının deriyle teması sonucunda da allerjik reaksiyonlar ve tahrişler oluşabilmektedir. Aynı şekilde, çekilen filmlerin kapları da çevreye zarar verirken enfeksiyon açısından da tehlike oluştururlar. Ancak dijital radyografi tekniğinde banyo işleminin olmaması ve film kullanılmaması, konvensiyonel film bazlı radyografik yöntemlerle kıyaslandığında bu tekniği daha çevre dostu kılmaktadır. Digital radyografi tekniğinin önemli avantajlarından biri de, elde edilen verilerin bilgisayar ortamına aktararak kolaylıkla arşivlenebilmesi ve bilgisayarlar arası ağ ya da internet aracılığıyla diğer bölgelerdeki kullanıcılara rahatlıkla ulaştırılabilmesidir. Ayrıca, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, çeşitli bilgisayar programları kullanarak görüntülerin teşhise yönelik performansları arttırılabilmektedir.^{163, 236}

Çalışmamızda kısa, orta ve uzun vadede gerçekleşen kemik iyileşmesinin radyolojik takibi amacıyla, literatürde kontrol zamanı olarak sıklıkla kullanıldığını gördüğümüz^{19, 204, 217, 222, 223, 227} postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda hastalardan dijital panoramik radyograflar alınmış, elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında analiz edilmek üzere, kayıpsız bir veri transferi sağladığı bilinen¹⁸⁴ TIFF formatına çevrilerek Adobe Photoshop CS 2 programına aktarılmıştır.

Gülçiçek²³⁷ ve Akar²³⁶ çalışmalarında dijital panoramik radyografileri Adobe Photoshop 7.0 programına aktarmışlar, programın sahip olduğu histogram özelliği sayesinde bu yöntemle kemik iyileşmesinin radyolojik takibinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir.

Hatakeyama ²³⁸ ve arkadaşları tavşan kalvaryal defektleri üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmalarında iki farklı metotla elde edilen PRP'nin otojen kemik greftleriyle kombinasyonunu incelemişlerdir. Kemik iyileşmesinin radyolojik takibi amacıyla alınan dijital radyografik görüntüler Adobe Photoshop programına aktararak, greftlenen bölgedeki kemik yoğunluğu sağlam kemik yoğunluğuyla karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da Adobe Photoshop CS 2 programına aktarılan dijital panoramik radyograflar üzerinde çeşitli anatomik bölgeler referans alınarak, ikisi sağ, ikisi solda olmak üzere sağlıklı kemik dokusu üzerinde 4 standart saha belirlenmiş; çekim soketlerinde ölçülen histogram değerleri bu kontrol sahalarında ölçülen histogram değerlerinin ortalamasına oranlanmıştır. Ancak dijital radyograflar incelenirken, kimi radyograflarda bir taraftaki çekim soketi ve kontrol sahası histogram değerlerinin diğer taraftakine göre dikkate değer derecede fazla olabildiği görülmüş; bu farkın yumuşak ve sert dokuların süperpozisyonu sonucu oluşabileceği düşünülmüş, verilerin sağlamasını yapmak amacıyla her bir çekim soketinin histogram değeri, bu sefer sadece aynı taraftaki kontrol sahalarının histogram değerleriyle karşılaştırılmıştır. İlk yöntem ile yapılan analizlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamazken, ikinci yöntemle yapılan analizlerde PRP ve HA kemik greft materyalinin birlikte kullanıldığı grupta 3. ayda izlenen kemik yoğunluğunun, diğer gruba oranla anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, 1. ve 6. aylarda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tüm iskelet sisteminde olduğu gibi, maksillofasiyal bölgenin gelişiminde de hormonlar ve büyüme faktörleri önemli bir rol oynamaktadır. Gerçekleştirilen pek çok çalışmada, sistemik hormonlar ve büyüme faktörlerinin sert ve yumuşak doku metabolizması üzerine olan etkileri araştırılmıştır. ^{27, 42, 239-242} Büyüme faktörleri özellikle yara iyileşmesi sürecindeki proliferasyon, diferansiyasyon, kemotaksis ve morfogenez gibi hücrel olayların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. ^{42, 243}

Hormonların iyileşmedeki rolünün daha iyi anlaşılması ve otojen platelet konsantrasyonlarının keşfiyle birlikte, yumuşak ve sert doku rekonstrüksiyonunda yeni bir çağa girilmiştir.^{32, 43, 122, 218}

Bugün plateletlerin basit hemostaz sağlamanın dışında da pek çok önemli görevleri olduğu bilinmektedir. Plateletler α -granüllerinde, aralarında PDGF, TGF- β , IGF-I'nin de bulunduğu pek çok büyüme faktörü içermektedirler.^{27, 38, 39, 44, 121, 123, 124, 144, 147-152} Yaralanma ya da cerrahi sonucunda damarsal yapının bozulması, fibrin oluşumu ve plateletlerin agregasyonunu tetikler. Yaralanma sonrasında plateletler ve çevre dokulardan salınan büyüme faktörleriyle iyileşme süreci başlamış olur.^{32, 244-246}

PDGF, A ve B zincirleri olarak anılan iki disülfid-bağlı polipeptitten oluşan basit bir dimerik glukoproteindir ve AA, BB, heterodimerik AB olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır. Plateletlerin adezyonuyla birlikte, her üç PDGF izoformu da yara yerine salınır.^{240, 247 248}

Bugüne kadar gerçekleştirilen in vitro ve in vivo çalışmalar sayesinde, günümüzde alveol kemiği ve periodonsiyumun iyileşmesi üzerine olan etkileri en iyi anlaşılmış büyüme faktörü PDGF'dir. In vitro çalışmalarda, tüm PDGF izoformlarının periodontal ligament fibroblastları üzerinde proliferatif ve kemotaktik etki yaptığı, kollajen ve protein sentezini arttırdığı gösterilmiştir.²⁴⁹⁻²⁵² Ayrıca kimi araştırmacılar; AA ve BB izoformlarının, osteoblast kültürlerinde otokrin etki göstererek PDGF-AA üretimini arttırdığı ve kemik hücrelerinin proliferasyonunu hızlandığını belirtmektedirler.^{240, 253, 254} Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir in vivo çalışmada, rezorbe olabilen bir membran ile birlikte kullanıldığında PDGF'nin kalvariya defektlerdeki kemik rejenerasyonunu arttırdığı

gösterilmiştir.²⁵⁵ Bir diğer in vivo çalışmada, köpeklerdeki sınıf-III furkasyon defektlerinde, bariyer membran ile birlikte PDGF kullanılması kemik doku ve periodontal ligament gelişiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir.²⁵⁶ Benzer şekilde, maymunlardaki periodontal defektler üzerinde yapılan bir çalışmada, tek dozluk PDGF uygulamasının, alveolar kemik yüksekliğinde artışa neden olduğu bildirilmektedir.²⁵⁷

PDGF kimi etkilerini ise diğer bazı büyüme faktörleriyle etkileşime geçerek göstermektedir.^{239, 249, 258-263}

IGF'nin IGF-I ve IGF-II olmak üzere, her biri iki tek zincirli peptitten oluşan iki farklı formu bulunmaktadır. IGF, insülinle aynı reseptörlere bağlanır ve arasında dişlerin de bulunduğu pek çok dokunun gelişiminde rol oynar.²⁶⁴⁻²⁶⁷ Her iki IGF formu da, hematopoietik hücreler, fibroblastlar ve sinir sisteminin canlılığının korunmasında önemlidir.²⁶⁸⁻²⁷⁰

IGF-II miktarı daha fazla olmakla beraber, kemik matriksi içerisinde her iki formdaki IGF de bulunmaktadır.²⁷¹ Ancak diş hekimliğinde araştırmalar genellikle IGF-I üzerinde yoğunlaşmaktadır. IGF-I'in periodontal ligament hücreleri için kemotaktik olduğu ve periodontal ligament fibroblastları ile protein sentezi üzerine güçlü etkileri bulunduğu bilinmektedir.²⁵² Osteoblastlar tarafından salınan ve sentezlenen IGF-I, proliferasyon ve diferansiyasyon yoluyla kemik gelişimini uyarır.²⁷²⁻²⁷⁴ Ayrıca osteoblastlar üzerinde de doza bağlı bir takım kemotaktik etkileri olduğu düşünülmektedir.²⁷⁵ Yapılan bazı çalışmalarda ise PDGF, IGF-I, TGF- β ve EGF birlikte kullanıldığında insan osteoblastlarının proliferasyonunda artış olduğu bildirilmiştir.²⁵⁸

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir in vivo çalışmada, yüzeyine IGF-I uygulanan fare molar dişlerinde, reimplantasyonu takiben

sement oluşumunda artış izlendiği belirtilmiştir. ²⁷⁶ IGF-I ve PDGF kombine olarak kullanıldığında ise dental implantların yüzeyindeki kemik oluşumunda artış olduğu iddia edilmektedir. ^{259, 260} IGF-I ve PDGF karışımına ek olarak bariyer membranların kullanıldığı benzer bir başka çalışmada da kemik ile implant arasındaki temas oranında artış olduğu ifade edilmektedir. ²⁶¹ Köpekler ve primatlardaki periodontal lezyonlar üzerinde gerçekleştirilen iki farklı çalışmada da PDGF-BB ve IGF-I karışımının yeni kemik, periodontal ligament ve sement gelişimini arttırdığı belirtilmektedir. ^{239, 262}

İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise; taşıyıcı olarak kullanılan metilsellüloz bir biyomateryale, rekombinant insan PDGF-BB (rhPDGF-BB) ve 150 mg/mL rhIGF-I emdirilerek periodontal defektlere uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak kullanılan biyomateryalin tek başına kullanıldığı bölgelerde kemik dolumu % 18.5, rhPDGF-BB ve rhIGF-I emdirilmiş biyomateryalin uygulandığı bölgelerde ise % 43.2 olarak ölçülmüştür. ²⁶³

TGF- β , pek çok dokunun oluşum ve gelişiminde önemli rol oynayan bir homodimerik protein ailesine verilen isimdir. ²⁷⁷ Salgılandıklarında, transmembranöz heterodimerik reseptörlere bağlanarak bazı intrasellüler proteinleri aktive ederler. Bu intrasellüler proteinler, hücreler arası bir sinyal yolu oluşturarak bir dizi genin aktive olmasını sağlar. ^{278, 279}

In vitro olarak gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda, TGF- β 'nın periodontal ligament fibroblastlarının ekstrasellüler matriks üretimini arttırdıkları; ^{252, 280} tek başına ya da PDGF-BB ile birlikte kullanılan TGF- β_1 'in periodontal ligament fibroblastlarının proliferatif aktivitelerini uyardığı ²⁴⁹ saptanmıştır. Kimi araştırmacılar ise TGF- β 'nın in vitro olarak

kollajen jel oluşumunu arttırdığını, PDGF-BB ve IGF kombinasyonunun ise bu etkileri daha da güçlendirdiğini belirtmektedirler.²⁸¹⁻²⁸³Buna ek olarak, bazı in vitro çalışmalarda da TGF- β 'nın Tip-I kollajen ve fibronektin sentezini ve kemik matriks yapımını uyardığı ifade edilmektedir. ^{280, 284, 285}

Hong ²⁸⁶ ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği in vivo çalışmada TGF- β tavşan kalvariya defektlerine tek başına veya jelatin biyomateryal ile birlikte uygulanmış; tek başına uygulandığı grupta herhangi bir terapötik etki gözlenmezken, jelatin biyomateryal ile birlikte kullanıldığında artmış kemik rejenerasyonu rapor edilmiştir. TGF- β_1 'in rezorbe olabilen osteojenik bir materyal ile birlikte tavşan kalvariya defektlerine uygulandığı bir diğer çalışmada da kemik rejenerasyonunda artış izlenmiştir. ²⁸⁷

Joyce ²⁸⁸ ve arkadaşları ise gerçekleştirdikleri bir çalışmada, tekrarlayan TGF- β enjeksiyonlarının uzun kemiklerde endokondral kemik oluşumuna neden olduğunu saptamışlardır.

Köpekler üzerinde yürütülen bir diğer in vivo çalışmada da, rhTGF- β_1 'in rezorbe olmayan bir bariyer membranla kombine kullanımının, 2 ay sonunda kemik rejenerasyonunu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. ²⁸⁹

Oral cerrahi girişimlerde yumuşak ve sert dokuların iyileşmesini hızlandırmak amacıyla büyüme faktörlerinin kullanımı son zamanlarda oldukça ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. ^{42, 243 38, 39, 123, 144, 147, 151, 152}

Doku iyileşmesi ve rejenerasyonunda kullanılması düşünülen bu büyüme faktörlerinin; yüksek dozlarda, kolay, ucuz ve etkin bir biçimde

elde edilebildiği bir diğer yöntem de otojen plateletlerin konsantrasyonu yani PRP'dir.^{7, 43, 123, 147, 152, 179, 181, 217, 244, 290-293}

Kimileri diş hekimliği alanında olmak üzere, bugüne kadar gerçekleştirilen birçok çalışmada, PDGF, TGF- β ve IGF-I gibi pek çok büyüme faktörünün PRP içerisinde yüksek miktarlarda bulunduğu; yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle, bu büyüme faktörlerinin klinik kullanımının umut vaat edici sonuçlar verdiği gösterilmiştir.^{7, 43, 123, 147, 152, 179, 181, 217, 244, 290-293}

PRP'nin sahip olduğu özellikler, plateletlerin aktivasyonu sonucu üretilen ve salınan çeşitli büyüme ve farklılaşma faktörleriyle ilişkilidir. Bu faktörler yara iyileşmesi sürecinde kritik öneme sahiptirler ve mitogenez, kemotaksis, farklılaşma gibi hücrel aktivitelerin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.²⁹⁴

Bu sebeple, PRP içerisinde bulunan bu büyüme faktörlerinin, yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyon süreçlerini hızlandırması beklenmektedir.^{32, 43, 218} PDGF ve PDGF/IGF-I'in tek başına ya da kombine olarak kullanıldığı hem in vitro^{295, 296} hem de in vivo^{259, 260, 297} çalışmalarda yara iyileşmesi sürecini erken dönemde hızlandırdığı gösterilmiştir.

Günümüzde temel ve klinik araştırmalar genellikle büyüme faktörlerinin klinik uygulamalarına yönelmiş olmakla beraber, gen tedavisi de dokuların rejenerasyonunda kullanılabilecek alternatif bir yöntemdir. Yao²⁹⁸ ve arkadaşlarının yayınladıkları bir derlemede, rekombinant insan büyüme faktörlerinin kullanımıyla ilgili ana problemler olarak; bu materyallerin kısa raf ömrü, yüksek maliyetleri, terapotik etki elde etmek için yüksek dozlar gerekmesi gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bilgilerin

ışında, gen tedavilerinin ancak gelecekte uygun bir alternatif haline gelebileceğini belirtmişlerdir.²⁹⁸

PRP'nin aktive olmasıyla birlikte pek çok büyüme faktörü, yüksek miktarlarda elde edilebilmektedir. Bu nedenle büyüme faktörlerinin plateletlerden elde edilmesi, bu faktörlerin rekombinant formlarının tek başına kullanılmasından daha uygun bir yaklaşımdır.¹⁴¹ Her bir büyüme faktörünün aynı doku üzerinde farklı etki göstermesi ve farklı doku yanıtlarını tetiklemesi, bu büyüme faktörlerinin etkilerini oldukça karmaşık bir hale getirmektedir. Büyüme faktörleri ayrıca birbirleriyle etkileşime geçerek, birden fazla farklı etki mekanizması bulunan proteinleri oluştururlar. Bu yönüyle de PRP'nin, tek bir rejenerasyon mekanizmasını tetikleyen rekombinant büyüme faktörlerinin kullanımına üstün olduğu düşünülmektedir.¹⁴¹

Literatürdeki kimi çalışmalarda PRP otojen ve allojen kemik greftleriyle birlikte kullanıldığında daha hızlı epitelizasyon gerçekleştiği, daha iyi organize olmuş trabeküler yapısı bulunan, yoğun ve olgunlaşmış kemik oluşumu sağladığı rapor edilmektedir.^{19, 32, 43, 126, 155, 218, 219, 299-}

³⁰³Araştırmacılar ayrıca PRP'nin greft materyallerinin uygulanmasını kolaylaştırdığı ve greftin stabilizasyonunu arttırdığını belirtmektedirler.^{43, 123, 141, 291, 303}

Kullanılan sisteme bağlı olarak bir takım farklılıklar olmakla birlikte, PRP'nin hazırlanması işlemi temel olarak plateletlerin, tabii beraberlerinde de içerdikleri pek çok büyüme faktörünün, bir ultrasantrifuj ve hücre ayrıştırıcısı kullanılarak plazmadan ayrıştırılması ve konsantre edilmesini içermektedir.³⁰⁴

Alıcıda yarattığı yüksek kardiyovasküler stres, bilinen sağlık riskleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle kan bankalarından kesikli plazmaferez yöntemiyle elde edilen plateletlerin kullanımı kısıtlıdır.^{122, 305} Ancak dental işlemlerde kullanılmak üzere küçük miktarlarda PRP hazırlanması için kullanılan bazı yöntemler bulunmaktadır ve bu yöntemlerin birkaç dakikada tamamlanabildiği ve özellikle yaşlı hastalarda daha az strese neden olduğu bildirilmektedir.¹²²

Fibrin yapıştırıcı (PPP) elde etmek amacıyla kullanılabilecek olan sistemler arasında öne çıkanlar; SmartPReP^{*} ve Tisseel[†] sistemleridir. Kimi araştırmacılar Tisseel sisteminde, allojenik bir sistem olması nedeniyle hastalık geçiş riskinin tam olarak elimine edilemediğini, diğer yandan, SmartPReP sisteminin otolog bir sistem olması nedeniyle böyle bir risk taşımadığını öne sürmüşlerdir.¹²⁴ Ayrıca SmartPReP sistemindeki kan haznelerinin daha büyük olduğu, büyük rekonstrüktif cerrahi girişimlerde yeterli miktarda PRP elde etmek için hastadan 90-180 ml kan alınması gerektiği düşünüldüğünde, bu özelliğin önem kazandığı ifade edilmektedir.¹²⁴

Günümüzde PRP elde etmek amacıyla diş hekimleri tarafından sıklıkla tercih edilen diğer iki sistem ise; Platelet Concentrate Collection System (PCCS)[‡] ve Curasan PRP Kit[§] tir. Bazı araştırmacılar bu sistemlerin, Tisseel ve SmartPReP sistemlerine kıyasla daha fazla kullanım kolaylığı sunduğunu ve daha kısa sürede PRP elde edilebildiğini ifade etmektedirler.^{179, 180, 293}

^{*} Smart PReP Autologous Platelet Concentrate System, Harvest Autologous Hemobiologics, Norwell, Massachusetts

[†] Tisseel System, Baxter Health Corp., Deerfield , Illinois

[‡] Platelet Concentrate Collection System (PCCS), 3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, Florida

[§] Curasan PRP Kit, Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany

Weibrich ¹⁸⁰ ve arkadaşları PCCS ve Curasan sistemlerini karşılaştırdıkları bir çalışmalarında PCCS sistemiyle daha yüksek platelet sayıları elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca PCCS sisteminde TGF- β_1 ve IGF-I konsantrasyonlarının da daha yüksek olduğu saptanmış, PDGF-AB düzeyi ise Curasan'a göre daha düşük bulunmuştur. Appel ²⁹³ ve arkadaşları da gerçekleştirdikleri benzer bir çalışmada, PCCS sistemiyle sayıca daha fazla platelet elde edilebildiğini ancak, mikrolitre başına düşen platelet sayısının Curasan sisteminde daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir.

Pek çok araştırmacı, mevcut literatürde PRP'nin içermesi gereken ideal platelet sayısı ve büyüme hormon düzeyleriyle ilgili yeterli bilgi bulunmadığını belirtmektedir. ^{220, 293} Bununla birlikte, Marx ⁴³ ve arkadaşları total kandaki platelet konsantrasyonunun 3 katına ulaşıldığında bunun PRP olarak adlandırılabilirliğini öne sürmektedirler. Curasan PRP sisteminin kullanıldığı çeşitli çalışmalarda platelet konsantrasyonunun total kandakine göre 3,7 - 4,1 kat arasında arttırılabildiği ifade edilmektedir. ^{244, 306} Bu değerlerin Marx'ın ⁴³ PRP tanımlamasına uyduğu görülmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda PRP elde etmek için farklı santrifuj metotların kullanıldığı görülmektedir. Kimi araştırmacılar çift aşamalı santrifuj yönteminde daha yüksek platelet sayılarına ulaşıldığını belirtmekte ^{43, 147, 153, 219, 299, 303, 307, 308}, buna karşın bazı araştırmacılar ise tek santrifujun plateletleri konsantre etmek için yeterli olduğunu savunmaktadırlar. ^{123, 301}

Hatakeyama ²³⁸ ve arkadaşları bir çalışmalarında, daha önce Anitua ¹²³ ve Sonnleitner ¹⁵³ tarafından tarif edilen, tek ve çift santrifujlu iki PRP hazırlama metodunu karşılaştırmışlar; çift santrifujlu Sonnleitner

yöntemiyle normalin 4.6 katı platelet sayısına ulaşıldığını, bu sonuçların Kim ³⁰⁷ ve Weibrich ¹⁷⁹ tarafından elde edilen sonuçlar ile benzerlik gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Kullanım kolaylığı ve hastadan az miktarda kan alınarak kısa sürede yeterli miktar ve konsantrasyonda PRP elde edilebilmesi nedeniyle, bizim çalışmamızda da literatürde sıklıkla kullanıldığını gördüğümüz, 2400 ve 3600 devir/dakika'lık devirlerde, 10 ve 15'er dakikalık çift aşamalı santrifujun uygulandığı Curasan sistemi tercih edilmiştir. ^{179, 216, 293, 306, 309, 310} Bu yöntem kullanılarak, hastadan preoperatif dönemde alınan 8-10 ml venöz kandan 0,6 - 0,7 ml PRP elde edilmektedir. ¹²² Oral ve maksillofasiyal bölgedeki rekonstrüksiyon işlemleri gibi geniş defektlerin onarıldığı operasyonlarda, istenilen miktarda PRP elde etmek için kimi zaman hastalardan 500 ml'ye kadar kan alınması gerekebilmektedir. ^{43, 124, 304} Bununla beraber, otörler 8-10 ml kandan elde edilen PRP'nin, çekim soketlerinin augmentasyonu ya da periodontal rejeneratif tedaviler gibi minör cerrahi işlemler için yeterli olduğunu belirtmektedirler. ^{181, 217, 244} Bizim çalışmamızda da PRP çekim soketlerine 1cc'lik HA kemik greft materyali ile karıştırılarak uygulanmış ve Curasan sistemi kullanılarak bu prosedür için yeterli miktarda PRP elde edilebildiği görülmüştür.

PRP hazırlanması amacıyla preoperatif dönemde hastadan alınan kanın işlem süresince pıhtılaşmaması için çeşitli antikoagülan ajanlar kullanılmaktadır. Literatürde bu amaçla en çok tercih edilen ajanların sitrat türevleri olduğu görülmektedir. ^{6, 43, 181, 304} Hastadan alınan kandan daha fazla sayıda platelet elde etmek amacıyla sodyum sitrat ile birlikte EDTA kullanılan bir çalışmada ise platelet sayısının arttığı ancak plateletlerde hasar ve parçalanma izlendiği bildirilmiştir. ¹⁵⁴ Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak, hastadan alınan 8-10 ml kan

öncelikle 0,5 ml %10'luk trisodyum sitrat içeren steril monovetlere aktarılmıştır.

Kimi araştırmacılar santrifuj işlemlerini takiben PRP elde edilmesiyle birlikte, başlangıçta kana karıştırdıkları sitrat bileşiklerinin antikoagülan etkisini ortadan kaldırmak üzere kalsiyum bileşiklerini kullanmaktadırlar.^{43, 115, 181, 217} Diğer yandan, bazı çalışmalarda böyle bir uygulamanın yapılmadığı görülmektedir.^{154, 155, 179, 291} Bizim bilgimize göre, henüz literatürde bu bileşiklerin kullanılması ya da kullanılmamasının ne gibi etkileri olacağına dair bir çalışma ya da üzerinde uzlaşıya varılmış bir görüş bulunmamaktadır. Bu sebeple bizim çalışmamızda bu ajanlar kullanılmamıştır.

Araştırmacıların sıklıkla fikir ayrılığına düştükleri bir diğer konu da PRP içerisindeki plateletlerin aktivasyonu amacıyla kullanılan ajanlardır. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde bu amaçla en çok topikal sığır trombininin (TBT) kullanıldığı görülmektedir.^{6, 43, 181, 304, 309} diğer yandan, bazı çalışmalarda TBT kullanımının Faktör V, XI ve trombine karşı antikor gelişimine ve bunun sonucu olarak ciddi koagülopatilere neden olabileceği bildirilmektedir.³¹¹⁻³¹³ Araştırmacılar bu durumun, TBT kullanımının ardından sığır Faktör-V'ine karşı gelişen antikorların insan Faktör-V'i ile çapraz reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıktığını düşünmektedirler.³¹¹⁻³¹³ Bugüne kadar 32 kardiyovasküler cerrahi hastasında TBT'ye bağlı koagülopati geliştiği, bu hastaların büyük bölümünde TBT'nin birden çok kez kullanıldığı bildirilmiştir.³¹¹ Araştırmacılar, postoperatif kanamaların ciddiyetinin basit kanamalardan hayatı tehdit eden ciddi diatezlere kadar değişkenlik gösterdiğini ve genellikle TBT kullanımını takiben 7 ila 14 gün arasında ortaya çıktığını bildirmektedirler.³¹¹

Literatürde yer alan koagülopati vakalarından yola çıkarak, Landesberg³¹³ ve arkadaşları PRP'nin aktive edilmesi amacıyla kullanılabilecek alternatif metotlar geliştirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar daha sonra yayınlanan bir çalışmalarında, PRP'nin aktivasyonunda TBT'ye güvenli bir alternatif olarak ITA jelleşme ajanı * kullanımını önermişler; ancak, ITA'nın spesifik kompozisyonundan ya da etki mekanizmasından bahsetmemişlerdir.¹⁵⁴

Marx³¹⁴ ve arkadaşları, 1996 yılından beri tüm hastalarında TBT kullanmalarına rağmen hiçbir koagülopatiyle karşılaşmadıklarını belirtmişler; ancak yine de, rekombinant insan trombini ya da otojen trombin gibi ajanların kullanımının TBT ile ilişkili olası risk ve endişeleri ortadan kaldıracıcağını ifade etmişlerdir. Kassolis²⁹¹ ve Robiony¹⁵⁵ gibi araştırmacılar da çalışmalarında PRP'yi aktive etmek için trombin kaynağı olarak hastanın kendi kanını kullandıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da TBT kullanımının yaratabileceği olası tehlikeler göz önüne alınarak, plaletlerin aktivasyonu amacıyla yalnızca çekim soketinden alınan birkaç damla otojen kan kullanılmıştır. Ayrıca, steril bir godede kemik greftiyle karıştırılan PRP'nin otojen kan eklenerek aktive edilmesiyle birlikte, elde edilen karışımın tıpkı literatürde belirttiği gibi jelleşmeye başladığı^{141, 301, 303} ve birbirine yapışan greft partiküllerinin bu sayede defekt bölgesine çok daha rahat uygulanabildiği görülmüştür.

Tayapongsak¹¹⁸ ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada, mandibular rekonstrüksiyon amacıyla süngerimsi kemik greft materyali ile otojen fibrin yapıştırıcıyı karıştırarak uygulamışlar; araştırmanın sonucunda, otojen fibrin yapıştırıcı ilavesiyle kemik

* ITA Gelling Agent, Natrex Technologies, Greenville, NC

greftlerinin maniplasyonunun kolaylaştığını ve iyileşme süresinin neredeyse yarı yarıya azaldığını belirtmişlerdir.

PRP'nin klinik kullanımıyla ilgili ilk olumlu sonuçlar Whitman⁶ ve arkadaşlarının çalışmalarında elde edilmiş; araştırmacılar, PRP içerisinde bulunan plateletlerin aktivasyonu sonucunda hızlanmış yara iyileşmesi beklenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

PRP'nin oral ve maksillofasiyal cerrahideki popülerliğini bu denli arttırması ise, Marx⁴³ ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınladıkları bir çalışma ile birlikte olmuştur. Araştırmacılar mandibula defekti bulunan 88 hasta üzerinde yürüttükleri bu çalışmalarında, defektlerin tedavisi amacıyla hastaların bir kısmında yalnızca otojen kemik grefti kullanırken; diğer gruptaki hastalarda otojen kemik grefti PRP ile kombine edilerek uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; postoperatif dönemde gerçekleştirilen radyolojik analizler, PRP ilavesi ile kemik maturasyonunun 1.6 - 2.2 kez daha hızlı gerçekleştiğini göstermektedir. Postoperatif 6. ayda gerçekleştirilen histomorfometrik analizlere göre ise, PRP eklenen grupta trabeküler kemik oranı % 74 iken, otojen kemik greftinin tek başına kullanıldığı grupta % 55 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak, otojen kemik greftlerine PRP eklenmesinin, kemik formasyonunun derecesi ve hızını önemli derecede arttırdığını öne sürmüşlerdir.

Anitua¹²³ ve arkadaşları da bir çalışmalarında, çeşitli sebeplerle diş çekimine karar verilen, sistemik olarak herhangi bir problemi bulunmayan 20 hastayı iki gruba ayırmışlar; bir grupta çekimi takiben çekim soketine otojen kemik greftini tek başına, diğer grupta ise PRP ile karıştırarak uygulamışlardır. Çalışmaya, yalnızca çekim bölgesinin iyileşmesi sonrasında bu bölgeye dental implant yerleştirilmesi planlanan

hastalar dahil edilmiş; bu sayede, histolojik inceleme için herhangi bir ek cerrahi girişime gerek duyulmaksızın örnek alınabilmesi sağlanmıştır. Gerçekleştirilen histolojik analizler sonucunda, otojen kemik greftine PRP eklenen grupta daha iyi yumuşak ve sert doku iyileşmesi izlendiği bildirilmiştir.

Fennis³⁰² ve arkadaşları ise PRP'nin etkililiğini değerlendirmek için bir keçi modeli kullanmışlardır. Araştırmacılar 28 keçide kısmi mandibular rezeksiyon gerçekleştirmişler; otojen kemik grefti için bir taşıyıcı oluşturmak üzere rezeke edilen segmentteki kemik iliğini çıkartmış ve vasküler büyümeye izin verecek şekilde kortikal tabakaya delikler açmışlardır. Çıkartılan kemik iliğinin yerine iliak kemikten alınan otojen kemik grefti tek başına ya da PRP ile kombine edilerek yerleştirilmiş ve segment tekrar mandibulaya rijit olarak sabitlenmiştir. Postoperatif 3., 6. ve 12 haftalarda alınan radyograflar 5 farklı değişken açısından değerlendirilmiştir. Araştırmacılar 6. ve 12 haftalarda gerçekleştirilen ölçümlerde PRP kullanılan grupta osteotomi bölgelerindeki iyileşmenin anlamlı derecede daha iyi olduğunu; diğer yandan, 3. haftada iki grup arasında herhangi bir fark saptayamadıklarını belirtmişlerdir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da postoperatif 1. ayda iki grup arasında fark saptanamazken, 3. ayda PRP eklenen gruptaki kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür.

Aghaloo¹⁴⁷ ve arkadaşları da otojen kemik greftlerinin iyileşmesinde PRP'nin etkilerini araştırmak amacıyla bir tavşan modeli kullanmışlardır. Toplam 15 tavşanda dörder kalvariya defekt oluşturulmuş; bu defektlerden birine tek başına otojen kemik grefti, diğer birine tek başına PRP, diğer bir defekte ise otojen greft ve PRP kombinasyonu uygulanmış; son defekte herhangi bir tedavi uygulanmayarak kontrol amacıyla boş bırakılmıştır. Postoperatif 1., 2. ve 4. aylarda alınan

radlyograflarda, otojen kemiğin tek başına ve PRP ile kombine edilerek uygulandığı gruplar arasında herhangi bir fark izlenememiştir. Diğer yandan, araştırmacılar gerçekleştirdikleri histomorfometrik analiz sonucunda, otojen kemik grefti ile PRP'nin kombine edildiği grupta, otojen kemik greftinin tek başına kullanıldığı gruba kıyasla bir miktar daha fazla kemik iyileşmesi izlendiğini, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ifade etmişlerdir.

Jakse³¹⁵ ve arkadaşları, sinüs yükseltilmesi prosedürlerinde otojen kemik greftine PRP eklenmesinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 12 koyunda çift taraflı sinüs yükseltilmesi yapmışlar; bir taraftaki sinüse otojen kemik greftini tek başına, diğer taraftakine ise PRP ile kombine ederek uygulamışlardır. Araştırmacılar 4. ve 12. haftada gerçekleştirdikleri histomorfometrik analizlerin sonucunda, PRP eklenen taraftaki yeni kemik oluşumunun diğer tarafa göre bir miktar daha fazla olduğunu izlemişler; ancak % 3-4 arasında izlenen bu artışın PRP'nin rejeneratif etkisini ispatlamakta yetersiz kaldığını belirtmişlerdir.

Butterfield³¹⁶ ve arkadaşları tarafından tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen benzer bir çalışmada da 21 tavşanda çift taraflı sinüs yükseltilmesi operasyonu gerçekleştirilmiş; yine bir taraf otojen kemik grefti, diğer taraf otojen kemik grefti ve PRP kombinasyonu ile greftlenmiştir. Postoperatif 2.,4. ve 8. haftalarda gerçekleştirilen histomorfometrik analizlerde iki grup arasında anlamlı fark saptanamadığı bildirilmiştir.

Marx²¹⁹ ve arkadaşları, canlı hücre içermeyen kemik greft materyalleriyle birlikte kullanıldığında, PRP'nin kayda değer bir etki gösteremeyeceğine inandıklarını belirtmişlerdir.

Diğer yandan, bugüne kadar pek çok çalışmada kemik depozisyon oranını, kemik rejenerasyonunun kalitesini ve dolayısıyla, kemik greftleme prosedürünün başarısını arttırmak amacıyla PRP kullanımı önerilmiş^{115, 123, 291, 294,} içerdiği zengin büyüme faktörleri sayesinde PRP'nin kemik greftlerinin iyileşmesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.^{6, 43, 154, 317}

Mevcut çalışmamızda; çift taraflı, simetrik, tam gömülü mandibular üçüncü molar dişleri bulunan 18 hastada, aynı cerrahlar tarafından standart cerrahi yöntem kullanılarak dişlerin çekimini takiben, bir taraftaki çekim soketine sığır kaynaklı HA kemik greft materyali otojen PRP ile karıştırılarak uygulanmış; kontrol grubu olarak kullanılan diğer çekim soketine ise yalnızca HA greft materyali yerleştirilmiştir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu sağlanması amacıyla her iki çekim soketinde de greft materyalinin üzeri rezorbe olabilen bir kollajen membran ile örtülmüş ve lambo orijinal konumuna getirilerek 3.0 süturlar ile yara yeri primer kapatılmıştır. Postoperatif 1.,3. ve 6. aylardaki kontrollerde her hastadan dijital panoramik radyograflar alınmış ve elde edilen dijital görüntüler kemik yoğunluğundaki değişim açısından bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz histogram analizlerine göre, postoperatif 1. ve 6. aylarda deney ve kontrol grupları arasında radyolojik olarak kemik yoğunluğu bakımından anlamlı bir fark bulunamamış, ancak 3. ayda, HA ve PRP'nin kombine olarak kullanıldığı grupta kemik yoğunluğunun anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır.

Literatürde PRP'nin sığır kaynaklı HA kemik greft materyalleri ile kombine edilerek kullanıldığı pek çok farklı çalışma bulunmaktadır, ancak sonuçlar çelişkilidir.

Kim ²⁹⁹ ve arkadaşları 20 tavşanın her birinde ikişer kraniyal defekt hazırlamışlar; bir defekti tek başına sığır kaynaklı HA kemik greft materyali * ile, diğerini de greft materyalini PRP ile kombine ederek greftlemişlerdir. Postoperatif 1. ve 2. aylarda gerçekleştirilen radyolojik analizlerde, PRP eklenen grupta daha yoğun kemik iyileşmesi izlendiği bildirilmiştir.

Aghaloo ³¹⁸ ve arkadaşları ise 15 tavşanın her birinde dörder kraniyal defekt oluşturmuşlar; bu defektlerden üçünü sırasıyla, otojen kemik grefti, sığır kaynaklı HA kemik greft materyali †, sığır kaynaklı HA kemik greft materyali ve PRP kombinasyonu kullanarak greftlemişler, son grubu kontrol amacıyla boş bırakmışlardır. Postoperatif 1., 2. ve 4. aylarda gerçekleştirilen histomorfometrik analizlerde, PRP eklenen grupta eklenmeyene göre daha yüksek kemik oluşum yüzdesi izlenmiş; bununla birlikte, otojen kemiğin her iki gruptan da daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.

Fürst ³¹⁹ ve arkadaşları 12 domuzda çift taraflı sinüs yükseltmesi yapmışlar, bir tarafta sığır kaynaklı HA kemik greft materyalini* tek başına kullanırken, diğer tarafa PRP ile kombine ederek uygulamışlardır. Buna ek olarak, her iki tarafa da aynı seansta birer dental implant yerleştirilmiştir. Araştırmacılar 3., 6. ve 12. haftalarda implantların osseointegrasyon miktarını ölçmüşler, her iki tarafta da zamanla birlikte implant ile greftlenen kemik arasındaki temas yüzde ve sayısında artış olduğunu bulmuşlardır. Ancak araştırmacılara göre, sığır kaynaklı HA kemik greft materyaline PRP eklenmesi, greft materyalinin tek başına kullanıldığı gruba kıyasla, implantların osseointegrasyonunda herhangi bir artışa neden olmamıştır.

* Bio-Oss, Geistlich, Wolhusen, Switzerland

† Bio-Oss, Geistlich, Wolhusen, Switzerland

Bir insan çalışmasında, Froum ²⁹² ve arkadaşları da 3 hastada çift taraflı sinüs yükseltmesi yapmışlar, yine bir tarafta sığır kaynaklı HA kemik greft materyalini tek başına kullanırken, diğer tarafa PRP ile kombine ederek uygulamışlardır. Daha sonraki dönemde, canlı kemik miktarını tespit edebilmek için dental implantlar yerleştirilmeden önce kemik dokusundan örnekler alınmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre, sığır kaynaklı HA kemik greft materyali PRP ile kombine edildiğinde canlı kemik yüzdesi bir miktar fazla olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kimi çalışmalarda ise PRP'nin sığır kaynaklı HA ile kombine edilerek kullanılmasının periodontal dokuların rejenerasyonundaki etkileri incelenmiştir ve sonuçlar yine çelişkilidir.

Okuda ¹¹ ve arkadaşları, kronik periodontitis nedeniyle gelişmiş interproksimal kemik içi periodontal defektleri bulunan sistemik olarak sağlıklı 70 birey üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında hastaları rastgele olarak iki gruba ayırmışlar; defektlerin tedavisi amacıyla bir grupta PRP ve HA kemik greft materyalini kombine olarak kullanırken, diğer gruba HA greft materyalini tek başına uygulamışlardır. Preoperatif ve postoperatif 12. ayda yapılan klinik ve radyolojik ölçümlerin sonuçlarına dayanarak araştırmacılar, HA greft materyalinin tek başına kullanılmasına kıyasla, PRP ve HA kombinasyonunun periodontal dokuların rejenerasyonu üzerinde anlamlı derecede daha olumlu etkileri olduğunu iddia etmişlerdir.

Hanna ²²⁵ ve arkadaşları da yayınladıkları benzer bir çalışmada, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde sığır kaynaklı HA kemik greftlerine PRP eklenmesinin, periodontal dokuların iyileşmesine anlamlı katkı sağladığını ifade etmektedirler.

Literatürde yer alan çalışmalar, kemik greftleriyle birlikte yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) uygulanmasının, kemik içi ve furkasyon defektlerinin tedavisinde olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir.³²⁰⁻³²⁵ Bu çalışmaların pek çoğunda, kemik greftlerinin YDR ile kombine olarak kullanılmasının, tek başına kullanıldıkları durumlara oranla daha başarılı sonuçlar verdiği ifade edilmektedir.³²⁰⁻³²⁵

Sığır kaynaklı HA kemik greft materyalleri, sığır kemiğinin deproteinizasyonu ile elde edilen, insan süngerimsi kemiğinkine benzer trabekülasyona ve dolayısıyla, yeni kemik oluşumunu artırma potansiyele sahip HA kristallerinden oluşmaktadır.³²⁶ Bu özellikleri nedeniyle rejeneratif periodontal prosedürlerde tek başlarına ya da YDR ile kombine olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Gerçekleştirdikleri kontrollü bir klinik çalışmada Camargo³²⁷ ve arkadaşları kemik içi defektlerin tedavisinde sığır kaynaklı HA kemik greft materyali ve YDR kombinasyonunu açık flep debridmanı ile karşılaştırmışlar; HA ve YDR kombinasyonu, klinik ataçman seviyesinde ve yeni kemik oluşumunda daha olumlu sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir.

Camelo³²⁸ ve arkadaşları ise kemik içi defektlerin sığır kaynaklı HA ve YDR kombinasyonu ile tedavi edildiği iki vakayı sundukları bir raporda, bu yöntem ile klinik ataçman seviyesinde sağlanan kazancın yanında, ataçman aparatının histolojik rejenerasyonunun da daha düzgün gerçekleştiğini iddia etmişlerdir.

Kemik içi periodontal defektleri bulunan 24 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada Döri²²⁶ ve arkadaşları hastaları iki gruba ayırmışlar; defektlerin tedavisi amacıyla bir grupta sığır kaynaklı HA greft materyali ve PRP kombinasyonunu, diğer grupta ise tek başına HA greft materyalini kullanmışlardır. Her iki grupta da YDR sağlanması amacıyla greftlerin üzeri ePTFE membranlarla örtülmüştür. Postoperatif 1. yılın sonunda yaptıkları klinik ölçümlerin neticesinde araştırmacılara her iki grupta da defektlerin tedavisinde optimal sonuçlar elde edildiğini, ancak PRP eklenmesinin sonuçlarda anlamlı bir fark yaratmadığını ifade etmişlerdir.

Bilindiği gibi, oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde travma, malignansiler, dişler ve çevre dokuların enfeksiyöz hastalıkları gibi nedenlerle gelişen kemik içi defektlerin yanında, gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi sonrası ikinci molar dişlerin distalinde gelişen periodontal defektler de sıklıkla karşılaşılan problemler arasındadır. Bu defektlerin tedavisi amacıyla, kontamine sementin kürete edilmesi, asit jeller ile sement yüzeyinin pürüzlendirilmesi gibi pek çok farklı yöntem denenmiş olmakla beraber; üçüncü molar dişlerin çekimini takiben çekim bölgesine kemik greftleri yerleştirerek yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) sağlanması da son yıllarda popülerliğini arttırmış olan bir yaklaşımdır.^{17, 18, 203, 204}

Munhoz²⁰⁴ ve arkadaşları, bilateral gömülü mandibular 3. molar dişleri bulunan 39 hastada dişlerin çekimini takiben bir taraftaki çekim soketine hayvan kaynaklı kemik grefti* ve rezorbe olabilen kollajen membran† kullanarak YDR gerçekleştirmişler, diğer taraftaki çekim soketlerini ise kontrol grubu olarak kullanmak üzere boş bırakmışlardır. Operasyondan hemen sonra ve postoperatif 2. ve 6. aylarda alınan dijital

* Gen-Tech, Baumer SA, Mogi Mirim, Brazil

† Gen-Derm, Baumer SA, Mogi Mirim, Brazil

panoramik radyograflar bilgisayar ortamına aktarılarak bir görüntü analiz programı* yardımıyla incelenmiştir. Araştırmacılar, greft yerleştirilen gruptaki kemik yoğunluğunun, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu; ikinci molar dişin sement-mine birleşimi ile kret tepesi arasındaki mesafenin de deney grubunda daha az olduğunu saptamışlardır. Bu sebeple araştırmacılar, 3 molar dişlerin çekimi sonrası çekim soketine kemik grefti yerleştirilmesinin, 2. moların distalinde gelişebilecek olası periodontal defektlerin önlenmesinde etkili bir yöntem olabileceğini belirtmektedirler.

Dodson²⁰³ ve arkadaşları da, simetrik gömülü bilateral mandibular 3. molar dişleri bulunan hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 3. molar dişlerin çekimini takiben 2. molar dişlerin distalinde gelişebilecek periodontal defektlerin önüne geçilmesinde kemik greftlerinin ne derece etkin olduğunu araştırmışlardır. Çalışmaya katılan hastaların bir tarafındaki çekim soketine demineralize kemik tozu yerleştirilirken, diğer taraftaki çekim soketleri kontrol amacıyla boş bırakılmıştır. Araştırmacılar 6 ay sonunda yaptıkları klinik ölçümlere göre kemik grefti uygulanan soketlerde ataçman kaybının daha az izlendiğini belirtmişlerdir.

Aynı araştırmacıların, alt 2. molar dişlerin distalinde periodontal defekte neden olmuş gömülü alt 3. molar dişleri bulunan hastalar üzerinde yürüttükleri bir çalışmada ise hastalar üç gruba ayrılmış; 1. deney grubunda, çekimi takiben sokete demineralize kemik matriksi (DBM) kemik grefti yerleştirmiş, 2. grupta ise rezorbe olabilen bir membran ile YDR uygulanmıştır. 3. gruptaki hastalara herhangi bir tedavi uygulanmamış ve çekim soketleri boş bırakılarak kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Preoperatif olarak ve çekimden 26 hafta sonra 2. molar

* Digora Software, Sorodex Orion Corporation, Helsinki Finland

dişlerin distalindeki klinik ataçman seviyeleri ölçülerek yapılan analizlerde, YDR uygulanan grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamış; buna karşın, çekim soketine DBM yerleştirilen grupta, diğer gruplara göre anlamlı derecede daha olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.³²⁹

Throndson¹⁸ ve arkadaşları da 14 hastada mandibular 3. molarların çekimini takiben bir taraftaki çekim soketine bioaktif cam partiküllerinden oluşan kemik grefti* uygulamışlar, diğer taraftaki çekim soketlerini ise boş bırakmışlardır. Postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda yapılan klinik ölçümler ve 6. ile 12. aylarda gerçekleştirilen radyolojik incelemeler sonucunda, araştırmacılar, kemik grefti uygulanan taraftaki çekim soketlerinde klinik ataçman seviyelerinin daha iyi korunabildiğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, hem HA greft materyalinin tek başına kullanıldığı kontrol grubunda hem de PRP ile kombine edilerek kullanıldığı deney grubunda, greftin yerleştirilmesini takiben YDR sağlanması amacıyla rezorbe olabilen bir kollajen membran kullanılmıştır.

Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda gerçekleştirdiğimiz periodontal cep derinliği ölçümlerine göre, her iki grupta da, belirtilen zaman aralıklarında cep derinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim meydana gelmemiş; diğer bir deyişle, klinik ataçman seviyeleri her iki grupta da değişmeksizin muhafaza edilebilmiştir. Yalnızca, postoperatif 1. haftada dikişlerin açılmasıyla alveolit gelişerek kemik greftinin kısmen kaybedildiği bir hastada, greftin kaybedildiği bölgede cep derinliğinde ve ataçman kaybında artış olduğu izlenmiştir.

* BioGran, Orthovita, Malvern, Penn

Çalışmamızın sonucunda elde etmiş olduğumuz veriler; HA kemik greftleri kullanılarak YDR uygulanmasının, greft materyaline PRP eklenmesine bağımlı olmaksızın²²⁶, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde etkili bir yol olduğunu belirten mevcut literatürü destekler niteliktedir.^{17, 18, 203, 204, 226, 320-325, 327, 328} Diğer yandan, histolojik incelemenin gerçekleştirilememiş olması nedeniyle, bu çalışmada elde edilen veriler PRP'nin periodontal yapıların rejenerasyonunda gerçekte ne gibi etkileri olduğunu anlatmakta yetersiz kalmaktadır.

PRP ile ilgili literatür incelendiğinde pek çok farklı sonuç elde edildiği görülmektedir. Kimi araştırmacılar PRP kullanımıyla birlikte kemik iyileşmesinin hızlandığını^{32, 43, 126, 155, 218, 219, 299-303} ve yoğunluğunun arttığını^{43, 218, 300}, ayrıca PRP ile karıştırıldığında greft materyellerinin yara bölgesine daha kolay uygulanabildiğini ve stabilitelerinin arttığını belirtmekte;^{141, 301, 303} diğer yandan, bazı araştırmacılar ise PRP kullanımıyla kemik iyileşmesinde herhangi bir artış izleyemediklerini ifade etmektedirler.^{147, 292, 316, 330-333} Elde edilen sonuçlardaki farklılık pek çok sebepten kaynaklanıyor olabilir. Mevcut literatür incelendiğinde; otojen PRP'nin elde ediliş metodu, bu amaçla kullanılan santrifuj cihazları ve santrifuj yöntemi, plateletlerin aktivasyonu için kullanılan ajanlar, in vitro çalışmaların tasarlanması, in vivo çalışmalar için seçilecek canlılar, PRP'nin uygulanacağı bölgeler ve kombine olarak kullanılacağı biyomateryaller, çalışmayla ilgili verilerin elde ediliş ve değerlendiriliş biçimi gibi pek çok konuda araştırmacıların farklı görüş ve yaklaşımları benimsediği görülmektedir.²²⁰

Güncel literatür bilgilerimizin ışığında, şu an itibarıyla literatürde PRP'nin kesin etki süresinin belirtildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, plateletlerin ve içerdikleri büyüme faktörlerinin yaşam ve etki süreleri sıklıkla tartışılmaktadır.^{152, 154, 315, 334, 335}

Pek çok araştırmacıya göre, PRP iyileşme sürecinin özellikle erken safhalarında etkili olmaktadır.^{8, 126, 315, 336} Kimi araştırmacılar plateletlerin degranülasyonu ve içerdikleri büyüme faktörlerinin salınımının ilk 3-5 gün içerisinde olduğunu; bu sebeple, büyüme faktörlerinin 7-10 günlük zaman dilimi içerisinde etki gösterdiklerini ifade etmektedirler.³³⁴ Bazıları ise, bu süre sonunda büyüme faktörlerinin direkt etkilerinin yavaş yavaş azalacağına katılmakla birlikte, aktif osteoblastların ömrünün yaklaşık 3 ay olduğunu ve bu sebeple kemik rejenerasyonunun hızlanmış bir biçimde devam edeceğini öne sürmektedirler.^{43, 315, 335}

Ciddi maksiller kemik rezorpsiyonu bulunan 97 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, dental implant yerleştirilmesi planlanan bölgelerde sinüs yükseltilmesi ve alveol kemiğin augmentasyonu için otojen ve heterojen kemik grefti karışımı PRP ile kombine edilerek kullanılmış, normalde 6-9 ay arasında olması beklenen kemik iyileşmesinin PRP eklenmesiyle birlikte 3 ay kadar kısa bir sürede gerçekleştiği bildirilmiştir.²³⁰

Çalışmamızda ise, 1. ve 6. aylarda deney ve kontrol grupları arasında radyolojik kemik yoğunluğu bakımından herhangi bir fark bulunamamış; buna karşın, 3. ayda izlenen radyolojik kemik yoğunluğunun PRP eklenen tarafta anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ise HA kemik greftine PRP eklenmesiyle ilk aydan itibaren kemik rejenerasyonunda artış rapor edildiği görülmektedir. Bu sebeple bizim çalışmamızda da ilk kontrol tarihi olarak postoperatif 1. ay seçilmiştir. Ancak etik sebeplerle çalışmamızda histolojik inceleme yapılamamış ve artmış osteoblast proliferasyonu gibi erken dönemde gerçekleşmesi beklenen hücresel olayların takibi mümkün olmamıştır. Biz, bu sebeple 1. ayda iki grup arasında anlamlı fark

saptayamadığımızı; ancak iyileşmekte olan kemik dokusunun kalsifiye olmasıyla birlikte, 3. ayda iki grup arasındaki kemik yoğunluk farkının radyolojik olarak izlenebilir hale geldiğini düşünüyoruz. Diğer yandan, postoperatif 6. ayda iki grup arasında radyolojik olarak anlamlı bir fark izlenememiştir. Bu da bize, iyileşmekte olan kemik dokusunun olgunlaşmasıyla beraber iki grup arasındaki farkın ortadan kalktığını göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler ve güncel literatür bilgilerimizin ışığında biz, kemik greftlerinin PRP ile kombine edilerek kullanılmasının, kısa sürede kemik iyileşmesinin hedeflendiği durumlarda uygun bir yaklaşım olabileceğini, dijital panoramik radyografi yöntemi ve Adobe Photoshop programının histogram özelliği sayesinde kemik greftlerinin iyileşmesinin kolay ve ekonomik bir biçimde takip edilebileceğini; diğer yandan, kemik iyileşme sürecinin erken ve geç dönemlerinde meydana gelen olayların ancak histolojik ve histomorfometrik analizlerle net olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. 8, 19, 32, 43, 126, 155, 218, 219, 230, 299-303, 315, 336

Bu sebeple, gelecekte yapılacak daha geniş çaplı, kontrollü, histolojik ve histomorfometrik verilerle desteklenmiş insan çalışmalarının, bu konuda daha detaylı ve gerçeğe yakın bilgiler sağlayacağını düşünüyoruz. Diğer yandan, günümüzde sıklıkla tercih edilen dijital radyografi yöntemlerinin, dijital görüntüleme ve bilgisayar destekli görüntü analiz teknolojilerinde yaşanan hızlı gelişimle birlikte popülerliğini daha da arttıracığına ve kemik iyileşmesinin takibinde invaziv olmayan bir alternatif sunacağına inanıyoruz.

6. SONUÇLAR

Gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin çekimini takiben mandibular ikinci molar dişlerin distalinde gelişen kemik içi defektlerin tedavisinde PRP'nin sığır kaynaklı HA kemik greftiyle kombine olarak kullanılmasının etkinliğini klinik ve radyolojik olarak incelediğimiz bu çalışmamızda; her iki mandibular üçüncü molar dişin aynı seansta çekimini takiben, bir taraftaki çekim soketine sığır kaynaklı HA kemik grefti tek başına, diğer taraftaki sokete ise preoperatif dönemde hazırlanan otojen PRP ile karıştırılarak uygulanmış, greft materyalinin yerleştirilmesini takiben her iki çekim soketi de rezorbe olabilen bir kollajen membran ile örtülerek YDR sağlanması amaçlanmıştır. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağırılarak periodontal cep derinlikleri ölçülmüş, dijital radyograflar alınarak elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarılmış ve Adobe Photoshop programının histogram özelliğini kullanarak kemik iyileşmesini takip etmenin mümkün olup olmayacağı araştırılmıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre;

1. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz Curasan metoduyla, hastadan az miktarda kan alınarak, çekim soketlerinin augmentasyonu gibi minör cerrahi işlemlerde kullanılmaya yetecek miktarda PRP elde edilebildiği görülmüştür.
2. PRP'nin sığır kaynaklı HA kemik greft materyali ile karıştırılmasının, greft materyalinin uygulanışını kolaylaştırdığı gözlenmiştir.
3. Her iki grupta da iyileşme sorunsuz gerçekleşmiştir.
4. İki grup arasında ağrı ve ödem açısından herhangi bir fark izlenmemiştir.

5. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda yapılan ölçümler, periodontal cep derinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir.
6. Bununla birlikte, her iki grupta da ikinci molar dişlerin distalinde periodontal defekt gelişimi başarıyla önlenmiştir.
7. Dijital panoramik radyograflar ve Adobe Photoshop programını kullanarak kemik iyileşmesinin bilgisayarlı ortamda analiz edilmesinin mümkün olduğu görülmüştür.
8. Postoperatif 1. ve 6. aylarda radyolojik kemik yoğunluğu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır.
9. Postoperatif 3. ayda ise HA kemik greft materyalinin PRP ile birlikte uygulandığı grupta radyolojik kemik yoğunluğunun anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sebeple, özellikle daha kısa sürede kemik iyileşmesi hedeflenen durumlarda, HA greft materyalinin PRP ile birlikte kullanılmasının uygun bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür.
10. Çalışmamızda, etik sebepler ile histolojik analiz gerçekleştirilememiştir. Bu sebeple erken dönemde gerçekleşmesi beklenen hücresel olayların takibi mümkün olmamıştır.
11. Postoperatif 3. ayda radyolojik kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu saptanmakla beraber, histolojik ve histomorfometrik analizlerle desteklenmiş, geniş çaplı, kontrollü insan çalışmalarının, PRP'nin olası etkileriyle ilgili daha doğru bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

Maksillofasiyal Bölgedeki Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Plateletten Zengin Plazma'nın Hidroksi Apatit Kemik Greftleri ile Birlikte Kullanımının Etkinliğinin Klinik ve Radyolojik Olarak İncelenmesi

Bu çalışmanın amacı, gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin çekimini takiben ikinci molar dişlerin distalinde gelişen kemik içi defektlerin tedavisinde PRP'nin sığır kaynaklı HA kemik greftleri ve kollajen membranlar ile birlikte kullanıldığındaki etkinliğinin klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi kliniğine bilateral, tam gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekimi için başvuran 18 hasta üzerinde yürütülmüş; herhangi bir sistemik rahatsızlığı yada sigara alışkanlığı bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Standart cerrahi teknik kullanılarak her iki gömülü alt üçüncü molar dişin çekimini takiben bir taraftaki çekim soketi PRP ve HA kemik greftiyle greftlenmiş, diğer taraftaki çekim soketi ise yalnızca HA ile greftlenerek kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Her iki çekim soketi de kemik greftlerinin uygulanmasını takiben YDR sağlanması amacıyla rezorbe olabilen bir kollajen membran ile örtülmüş ve lambo orijinal konumuna getirilerek primer kapatılmıştır.

Tüm hastalar postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda kontrole çağırılarak periodontal cep derinliği ölçümleri yapılmış ve dijital panoramik radyograflar alınarak, bir program yardımıyla kemik iyileşmesi analiz edilmek üzere bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Her iki grupta da

periodontal defekt gelişiminin başarıyla önlendiği görülmekle birlikte, istatistiksel analiz sonuçlarına göre, belirtilen zamanlarda periodontal cep derinlikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Radyolojik kemik yoğunluğu açısından da postoperatif 1. ve 6. aylarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı; ancak, 3. ayda PRP eklenen taraftaki kemik yoğunluğunun anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu çalışmamızın sonuçları; kemik iyileşmesinin dijital panoramik radyograflar ve görüntü analiz programları yardımıyla takibinin kolay, etkili ve ekonomik bir yöntem olduğunu; ayrıca, kemik içi defektlerin tedasında, kısa sürede kemik iyileşmesi hedeflenen durumlarda, PRP ve sığır kaynaklı kemik greftlerinin birlikte kullanılmasının uygun bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Plateletten zengin plazma, hidroksi apatit, kemik iyileşmesi, dijital panoramik radyografi.

8. SUMMARY

Clinical and radiographic evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite bone graft substitutes in the treatment of intrabony defects in maxillofacial region.

The aim of this study is to evaluate the efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) clinically and radiographically when combined with bovine derived Hydroxyapatite (HA) bone grafting materials and resorbable collagen membranes for the treatment of intrabony defects frequently seen at the distal aspect of mandibular second molars following the surgical extraction of fully impacted mandibular wisdom teeth.

This study was conducted on 18 patients who referred to the Gazi University, Faculty of Dentistry department of Oral & Maxillofacial Surgery, for surgical removal of their bilateral, fully impacted wisdom teeth. Patients who had any systemic disease and/or smoking habit were excluded from this study.

After simultaneous extraction of both wisdom teeth using standart surgical technique, the extraction socket on one side was grafted with a combination of PRP and HA, while the other side was grafted with HA alone and served as control. Following the grafting procedure, both sockets were covered with a resorbable collagen membrane in order to maintain guided tissue regeneration. Flaps were returned to their original positions and closed by primary intension.

All patients were scheduled for postoperative visits at 1, 3 and 6 months postoperatively, probing depths were measured and digital

panoramic radiographs taken at those time intervals were then transferred to an image analysis software for computer-aided evaluation of bone regeneration. Both groups showed optimal periodontal healing but on the other hand, statistical analysis revealed no significant difference on probing depths among two groups. Radiographic assessment also showed no significant difference among groups at 1st and 6th month intervals, while 3 months postoperatively the amount of radiographic density at the PRP side was significantly higher.

The results of this study indicate that radiological assessment of bone healing via digital panoramic images and image analysis softwares is an easy and cost-effective method, and combined used of PRP and bovine-derived HA graft materials for the treatment of intrabony defects might be an appropriate approach when the main goal is providing earlier bone regeneration.

Keywords: Platelet-rich plasma, hydroxyapatite, bone healing, digital panoramic radiography.

9. KAYNAKLAR

1. MacEwen W. Observations Concerning Transplantation of Bone: Illustrated by a case of inter-human osseous transplantation, whereby over two-thirds of the shaft of a humerus was restored. . Proc Royal Soc 1881;32:232-47.
2. Babbush CA. Dental Implants-The Art and Science: W.B. Saunders Co; 2001.
3. Peterson LJ. Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
4. Güven O, Keskin A. Preprotetik Cerrahi: Çağdaş; 2001.
5. Cranin AN. Atlas Of Oral Implantology: Mosby; 1999.
6. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg 1997;55:1294.
7. Kim SG, Chung CH, Kim YK. Use of particulate dentinplaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2002;17:86-94.
8. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical size defects. Clin Oral Impl Res 2004;15:187.
9. Choi BH, Im CJ, Huh JY. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:56.
10. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Reconstruction of the mandible with an autogenous irradiated cortical scaffold, autogenous corticocancellous bone-graft and autogenous platelet-rich-plasma: An animal experiment. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:158-66.
11. Okuda K, Tai H, Tanabe K. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. J Periodontol 2005;76:890.

12. Kugelberg CF, Ahlstrom U, Ericson S, Hugoson A. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery. A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1985;14:29-40.
13. Kugelberg CF. Periodontal healing two and four years after impacted lower third molar surgery. A comparative retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19:341-45.
14. Kugelberg CF, Ahlstrom U, Ericson S, Hugoson A, Kvint S. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery in adolescents and adults. A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20:18-24.
15. Peng KY, Tseng YC, Shen EC, Chiu SC, Fu E, Huang YW. Mandibular second molar periodontal status after third molar extraction. *J Periodontol* 2001;72:1647-51.
16. Dodson TB. Reconstruction of alveolar bone defects after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:241-47.
17. Petri III WH, Wilson TM. Clinical evaluation of antibiotic-supplemented bone allograft. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:982-85.
18. Thronsdon RR, Sexton BS. Grafting mandibular third molar extraction sites: a comparison of bioactive glass to a nongrafted site. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:413-19.
19. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Periodontal Defect Treatment After Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:766-70.
20. Kalfas IH. Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus* 2001;10(4):1-4.
21. Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi: Beta Basım Yayım A.Ş.; 1989.
22. Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul; 1992.
23. Erkoçak A. Genel Histoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1975.
24. Akay MT. Genel Histoloji: Palme Yayıncılık; 1975.

25. Garg AK. Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Quintessence Publishing Co, Inc; 2004.
26. Meyer U, Wiesmann HP. Bone and Cartilage Engineering: Springer; 2006.
27. Linkhart TA, Mohan S. Growth Factors For Bone Growth And Repair: IGF TGF-B And BMP. Bone 1996;19(1):1s-12s.
28. Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L, Albisetti W, d'Imporzano M, Peretti G. An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or AGFs in long bone non-union: Protocol description and preliminary results. Injury 2006;37(3, Supplement 1):S43-S50.
29. Veillette CJH, McKee MD. Growth factors -- BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? Injury 2007;38(1, Supplement 1):S38-S48.
30. Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. 8. Baskı ed. İstanbul: Barış Kitabevi Ltd.Şti.; 1998.
31. Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fak. Yayınları; 2002.
32. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: A Source Of Multiple Autologous Groth Factors For Bone Grafts. Tissue Engineering 1999;Chapter:4:71-82.
33. Li N, Yuan RT, Chen T, Chen LQ, Jing XM, Li J. The effect of platelet-rich plasma and latissimus dorsi myofascial with blood vessels on the vascularization of tissue engineering bone in dogs. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2007;36(11):1108-08.
34. Boyan BD, Ranly DM, Schwartz Z. Use of Growth Factors to Modify Osteoinductivity of Demineralized Bone Allografts: Lessons for Tissue Engineering of Bone. Dental Clinics of North America 2006;50(2):217-28.
35. Tomoyasu A, Higashio K, Kanomata K, Kodaira K, all. e. Platelet-rich plasma stimulates osteoblastic differentiation in the presence of BMPs Biochemical Biophysical Res 2007;361:62-67.

36. Mazzonetto R, Serra e Silva F, Barbosa JRA. Clinical and histological evaluation of the association between bovine organic osseous matrix and bone morphogenetic protein (BMP) in maxillary sinus augmentation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(Supplement 1):124-24.
37. Baas J, Elmengaard B, Jensen TB, Jakobsen T, Andersen NT, Soballe K. The effect of pretreating morselized allograft bone with rhBMP-2 and/or pamidronate on the fixation of porous Ti and HA-coated implants. *Biomaterials* 2008;29(19):2915-22.
38. Wergedal JE, Mohan S. Skeletal Growth Factor And Other Groth Factors Known To Be Present In Bone Matrix Stimulate Proliferation And Protein Synthesis In Human Bone Cells. *Journal Of Bone And Mineral Research* 1990;5(2):179-86.
39. Wang HL, Papert TD. The Effect Of Platelet-Derived Growth Factor On The Cellular Response Of The Periodontium: An Autoradiographic Study On Dogs. *J Periodontol* 1994;65:429-36.
40. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA. Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steadystate amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochem J* 1987;247(3):597-604.
41. Strayhorn CL, Garrett JS, Dunn RL. Growth factors regulate expression of osteoblast-associated genes. *J Periodontol* 1999;70(11):1345-54.
42. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002 31:469.
43. Marx RE, Eichstaed R, Carlson ER. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
44. Robey PG, Young MF. Osteoblast Synthesize And Respond To Transforming Growth Factor-Type B (TGF-B) In Vitro. *The journal Of Cell Biology* 1987;105(July):457-63.
45. Lind M, Overgaard S, Glerup H, Søballe K, Bünger C. Transforming growth factor-[beta]1 adsorbed to tricalciumphosphate coated implants increases peri-implant bone remodeling. *Biomaterials* 2001;22(3):189-93.

46. Lind M. Growth Factor Stimulation Of Bone Healing, Effects On Osteoblasts, Osteomies, And Implants Fixation. *Acta Orthop Scand* 1998;69(Supplementum):283.
47. Smiler DG. Sinus Lift Grafts And Endosseous Implants. *Dental Clinics of North America* 1992;36(January):151-88.
48. Iturriaga M. Maxillary Sinus Reconstruction With Calvarium Bone Grafts And Endosseous Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:344-47.
49. Bernard GW. Healing And Repair Of Osseous Defects. *Dental Clinics of North America* 1991;35(3):469-77.
50. Chapman MW, Rodrigo JJ. Bone Grafting, Bone Graft Substitutes, And Growth Factors. In: Chapman MW, editor. *Chapman's Orthopaedic Surgery*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000. p. 181.
51. Riden K. Key Topics In Oral And Maxillofacial Surgery: Bios Scientific Publishers; 1998.
52. Politi M. Bone Biological Box (BBB)-An Evolution Of The Sinus Graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(1108-12).
53. Nkenke E. Morbidity Of Harvesting Bone Grafts From The Iliac Crest For Preprosthetic Augmentation Procedures: A Prospective Study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:157-63.
54. Jakse N. A Modified Technique Of Harvesting Tibial Cancellous Bone And Its Use For Sinus Grafting. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:488-94.
55. Cordaro L. Clinical Results Of Alveolar Ridge Augmentation With Mandibular Block Bone Grafts In Partially Edentulous Patients Prior To Implant Placement. *Clin Oral Impl Res* 2002;13:103-11.
56. Costantino PD. Soft-Tissue Augmentation And Replacement In The Head And Neck. *Otolaryngologic Clinics Of North America* 1994;27(1):1-12.
57. Aichelmann ME. Bone Replacement Grafts. *Dental Clinics of North America* 1998;42(3):491-503.

58. Bahat O. Complications Of Grafting In The Atrophic Edentulous Or Partially Edentulous Jaw. *Int J Periodont Rest Dent* 2001;21(5):487-95.
59. Rosenberg E, Rose L. Biologic and Clinical Considerations for Autografts and Allografts in Periodontal Regeneration Theraphy. *Dent Clin North America* 1998;43:467-90.
60. Türker M, Yüçetaş Ş. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd Şti. ; 1999.
61. Bozkaya S. Deproteinize ve Demineralize Kemik Greftlerinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2005.
62. Bauer TW, Togawa D. Bone Graft Substitutes: Towards a More Perfect Union. *Orthopedics* 2003;26(9):925-6.
63. Moghadam HG, Sandor GKB, Holmes HI, Clokie CML. Histomorphometric Evaluation of Bone Regeneration Using Allogenic and Alloplastic Bone Substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:202-13.
64. Carranza FA, Newman MG. *Clinical Periodontology*. 8th edition ed. Los Angeles: W.B. Saunders Company; 1996.
65. Manson PN. Facial Bone Healing And Bone Grafts. *Clinics In Plastic Surgery* 1994;21(3):331-47.
66. Thor A, Warfvinge G, Fernandes R. The Course of a Long-Standing Glandular Odontogenic Cyst: Marginal Resection and Reconstruction With Particulated Bone Graft, Platelet-Rich Plasma, and Additional Vertical Alveolar Distraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64(7):1121-28.
67. Silva RV, Camilli JA, Bertran CA, Moreira NH. The use of hydroxyapatite and autogenous cancellous bone grafts to repair bone defects in rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(2):178-84.
68. Jain R, Singh G, Shankar R. A comparative evaluation of bone regeneration in osseous defects using hydroxyapatite graft and the extent of ossification in osseous defects treated without grafts. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36(11):1008-08.

69. Bauer TW, Mschler GF. Bone Graft Material. An Overview of the Basic Science. Clin Orthop Relat Res 2003;371:10-27.
70. Genco RJ, Goldman HM, Cohen DM. Contemporary Periodontics. Missouri, USA: The C.V. Mosby Company; 1990.
71. Rosen SPL, Reynolds AM, Bowers MG. The Treatment of Intrabony Defects With Bone Grafts. Periodontol 2000;22:88-103.
72. Tomin E, Beksaç B, Lane JM. Amerika Birleşik Devletlerinde Ortopedik Girişimlerde Ototogreftlerin Yerine Kullanılan Materyallere Toplu Bakış. Artroplastik Artroskopik Cerrahi 2002;13(2):114-29.
73. Fleming Jr JE , Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. Orthop Clin North Am 2000;31(3):357-74.
74. Göksoy V. Erişkin Periodontitisli Vakalarda, Hidroksilapatit Greft Materyalinin Defekt Tedavisindeki Rolünün Klinik ve Radyografik Ynden Değerlendirilmesi. Doktora. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1992.
75. Ogilvie A, Frank RM, Benquen EP, Gineste M, Heughebaert M, Hemmerle J. The biocompatibility of hydroxyapatite implanted in the human periodontium. J Periodont Res 1987;22:270-83.
76. Urist M. The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP). Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994.
77. Turhani D, Cviki B, Watzinger E, Weißenböck M, Yerit K, Thurnher D, et al. In Vitro Growth and Differentiation of Osteoblast-Like Cells on Hydroxyapatite Ceramic Granule Calcified From Red Algae. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2005;63(6):793-99.
78. Cviki B, Turhani D, Weissenböck M, Watzinger E, Ewers R. In vitro effects of bone morphogenetic protein-2 and collagen I coated/non coated hydroxyapatite ceramic granules on human osteoblastic cells (SaOS-2). International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2005;34(Supplement 1):140-40.
79. Wiltfang J, Kessler P, Buchfelder M, Merten H-A, Neukam FW, Rupprecht S. Reconstruction of skull bone defects using the hydroxyapatite cement with calvarial split transplants. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004;62(1):29-35.

80. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P, Wiltfang J, Schlegel KA. Bone Regeneration in Osseous Defects Using a Resorbable Nanoparticulate Hydroxyapatite. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63(11):1626-33.
81. Thorwarth M, Wehrhan F, Srouf S, Schultze-Mosgau S, Felszeghy E, Bader RD, et al. Evaluation of substitutes for bone: Comparison of microradiographic and histological assessments. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;45(1):41-47.
82. Bucholz RW, Carlton A, Holmes RE. Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 1987;18(2):323-34.
83. Walsh WR, Arm DM. Growth factor gel and resorbable porous ceramic for use in spinal fusion. *Trans ORS* 1999;24:270.
84. Walsh WR, Loeffler A, Nicklin S, Arm D, Stanford RE, Yu Y, et al. Spinal Fusion Using an Autologous Growth Factor Gel and a Porous Resorbable Ceramic. *Eur Spine J* 2004;13(4):359-66.
85. Misch CE, Dietsh F. Bone-Grafting Materials in Implant Dentistry. *Implant Dent* 1993;2:158-67.
86. Frame JW. Hydroxyapatite As a Biomaterial for Alveolar Ridge Augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:642-55.
87. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and Clinical Responses to Porous Hydroxyapatite Implants in Human Periodontal Defects. *J Periodontol* 1987;58:689-95.
88. Jarcho M. Biomaterial Aspects of Calcium Phosphates. Properties and Applications. *Dent Clin North Am* 1986;30:25-47.
89. Kasperk C, Ewers R, Simons B, Kasperk R. Algae-Derived (Phycogene) Hydroxyapatite. A Comparative Histological Study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17:319-24.
90. Fucini SE, Quintero G, Gher ME, Black BS, Richardson AC. Small Versus Large Particles of Demineralised Freeze-Dried Bone Allografts in Human Intrabony Periodontal Defects. *J Periodontol* 1993;64:844-47.
91. Barkhordar RA, Meyer JR. Histologic evaluation of a human periapical defect after implantation with tricalcium phosphate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:201-6.

92. Froum SJ, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Human clinical and histologic responses to "Durapatite" implants in intraosseous lesions. Case Reports. J Periodontol 1982;53:719-25.
93. Moskow BS, Lubarr A. Histological assesment of human periodontal defects after durapatite ceramic implant. J Periodontol 1983;54:455-62.
94. Rabalais ML, Yukna RA, Mayer ET. Evalution of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defets. Initial six-month results. J Periodontol 1981;52:680-89.
95. Wagner JR. A clinical and histological case study using resorbable hydroxylapatite for the repair of osseous defects prior to endosseous implant surgery. J Oral Implantol 1989;15:186-92.
96. Yukna RA, Mayer ET, Brite DV. Longitudinal evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects after 3 years. J Periodontol 1984;55:633-37.
97. Zaner DJ, Yukna RA. Partide size of periodontol bone grafting materials. J Periodontol 1984;55:406-09.
98. Wiese KG, Merten HA. The role of the periosteum in osteointegration of hydroxyapatite granules. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1993;22(5):306-08.
99. Caria PHF, Kawachi EY, Bertran CA, Camilli JA. Biological Assessment of Porous-Implant Hydroxyapatite Combined With Periosteal Grafting in Maxillary Defects. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2007;65(5):847-54.
100. Piecuch JF, Ponichtera A, Nikoukari H. Long-term evaluation of porous hydroxyapatite blocks for alveolar ridge augmentation. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1990;19(3):147-50.
101. Öberg S, Rosenquist JB. Bone healing after implantation of hydroxyapatite granules and blocks (Interpore 200®) combined with autolyzed antigen-extracted allogeneic bone and fibrin glue: Experimental studies on adult rabbits. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1994;23(2):110-14.

102. Harada K, Torikai K, Funaki J. Augmentation genioplasty with hydroxyapatite blocks. A case report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993;22(5):265-66.
103. Fujita R, Yokoyama A, Kawasaki T, Kohgo T. Bone augmentation osteogenesis using hydroxyapatite and [beta]-tricalcium phosphate blocks. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61(9):1045-53.
104. Frame JW, Brady CL. The versatility of hydroxyapatite blocks in maxillofacial surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1987;25(6):452-64.
105. Ayers RA, Simske SJ, Nunes CR, Wolford LM. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1998;56(11):1297-301.
106. Sugar AW, Thielens P, Stafford GD, Willins MJ. Augmentation of the atrophic maxillary alveolar ridge with hydroxyapatite granules in a Vicryl (Polyglactin 910) knitted tube and simultaneous open vestibuloplasty. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1995;33(2):93-97.
107. Risser MJ. Augmentation of the atrophic maxillary alveolar ridge with hydroxyapatite granules in a vicryl (polyglactin 910) knitted tube and simultaneous open vestibuloplasty. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1995;53(12):1483-84.
108. Merckx MAW, Maltha JC, Stoelinga PJW. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;32(1):1-6.
109. Holmes RE, Roser SM. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in alveolar ridge augmentation: A histometric study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1987;16(6):718-28.
110. Holmes R, Hagler H. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in maxillary augmentation: An histometric study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1988;16:199-205.
111. Hallman M, Hedin M, Sennerby L, Lundgren S. A prospective 1-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with bovine hydroxyapatite and

autogenous bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;60(3):277-84.

112. Frame JW. Hydroxyapatite as a biomaterial for alveolar ridge augmentation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1987;16(6):642-55.
113. Brook IM, Lamb DJ. Management of the atrophic anterior maxilla by combined hydroxyapatite augmentation and vestibuloplasty: A pilot study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991;29(1):5-8.
114. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and Ultrastructural Analysis of Regenerated Bone in Maxillary Sinus Augmentation Using a Porcine Bone-Derived Biomaterial. *J Periodontol* 2006;77:1984-90.
115. Lozada JL, Caplanis N. Platelet-Rich Plasma Application In Sinus Graft Surgery: Part 1-Background And Processing Techniques. *J Oral Imp* 2001;1:38-42.
116. Zhu SJ, Choi BH, Jung JH, Lee SH, Huh JY, You TM, et al. A comparative histologic analysis of tissue-engineered bone using platelet-rich plasma and platelet-enriched fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:175-79.
117. Wittkampf AR. Fibrin Glue As Cement For Ha-Granules. *J Cranio-Maxillofac Surg* 1989;17:179-81.
118. Tayapongsak P, O'brien D. Autologous Fibrin Adhesive In Mandibular Reconstruction With Particulate Cancellous Bone And Marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(161-165).
119. Soffer E, Ouhayoun JP, F A. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:521-8.
120. Fortunato G, Marini E, Valdinucci F, Bonucci E. Long-term results of hydroxyapatite-fibrin glue implantation in plastic and reconstructive craniofacial surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1997;25(3):124-35.
121. Lind M. Groth Factors: Possible New Clinical Tools. *Acta Orthop Scand* 1996;67(4):407-17.

122. Tozum TF, Demiralp B. Platelet rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003;69:664.
123. Anitua E. Plasma Rich In Groth Factors: Preliminary Results Of Future Sites For Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-35.
124. Man D, Plosker H. The Use Of Autologous Platelet-Rich Plasma (Platelet Gel) And Autologous Platelet-Poor Plasma (Fibrin Glue) In Cosmethic Surgery. *Plast Reconst Surg* 2001;107(1):229-37.
125. Greenhalgh DG. The Role Of Growth Factors In Wound Healing. *J Trauma* 1996;41(1):159-67.
126. Zechner W, Tangi S, Tepper G. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:15.
127. You T-M, Choi B-H, Li J, Jung J-H, Lee H-J, Lee S-H, et al. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;103(4):e8-e12.
128. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükkartallar T, Esen H, Ça, et al. Effects of Platelet Rich Plasma on Colonic Anastomosis. *Journal of Surgical Research* 2008;146(2):190-94.
129. Yazawa M, Ogata H. Influence Of Antiplatelet Substances On Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:714-18.
130. Wojtowicz A, Chaberek S, Kryst L, Urbanowska E, Ciechowicz K, Ostrowski K. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;32(1):84-86.
131. You T-M, Choi B-H, Zhu S-J, Jung J-H, Lee S-H, Huh J-Y, et al. Treatment of experimental peri-implantitis using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;103(1):34-37.

132. Whitman DH. A Technique For Improving The Handling Of Particulate Cancellous Bone And Marrow Grafts Using Platelet Gel. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:1217-18.
133. Vinit GB. Role of platelet rich plasma in healing after mandibular third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36(11):1008-09.
134. Vasconcelos E, Figueiredo AC, Seghatchian J. Quality of platelet concentrates derived by platelet rich plasma, buffy coat and Apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 2003;29(1):13-16.
135. Valle DA, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Lauro AE, Ferrari D, et al. Prevention of Postoperative Bleeding in Anticoagulated Patients Undergoing Oral Surgery: Use of Platelet-Rich Plasma Gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1275-78.
136. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential Growth Factor Retention by Platelet-Rich Plasma Composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:521-28.
137. Thor A, Franke-Stenport V, Johansson CB, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36(12):1164-71.
138. Tchon S. The Use of Autogenous Bone and Alloplastic Materials Supplemented With Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Critical Size Rat Calvarial Defects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64(9, Supplement 1):67-67.
139. Swennen GRJ, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer H, Schliephake H. Effect of platelet-rich-plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:294-304.
140. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam F-W, Klongnoi B, Nkenke E, et al. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;104(3):e15-e25.
141. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:93-103.

142. Sánchez AR, Eckert SE, Sheridan PJ, Weaver AL. Influence of Platelet-rich Plasma Added to Xenogeneic Bone Grafts on Bone Mineral Density Associated with Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:526-32.
143. Roldan JC, Jepsen S, Miller J, Freitag S, Rueger DC e, Açil Y, et al. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. *Bone* 2004;34:80-90.
144. Oyama T, Nishimoto S. Efficacy Of Platelet-Rich Plasma In Alveolar Bone Grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:555-58.
145. Ogino Y, Ayukawa Y, Tsukiyama Y. The effect of platelet rich plasma on the cellular response of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:302.
146. Gotcher JJE. Platelet Rich Plasma (PRP). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63(8, Supplement 1):15-15.
147. Aghaloo TL, Moy P. Investigation Of Platelet-Rich Plasma In Rabbit Caranial Defects: A Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1176-81.
148. Solheim E. Groth Factors In Bone. *International Orthopaedics* 1998;22:410-16.
149. Smith RA. The Effect On TGF-B1 On Osteointegration. *CDA Journal* 1995;December:49-53.
150. Schmid C, Keller C. Calcium And Insulin-Like Growth Factor I Stimulation Of Sodium –Dependent Phosphate Transport And Proliferation Of Cultured Rat Osteoblasts. *Biochemical Biophysical Res* 1998;245:220-25.
151. Cho MH, Lin WL. Platelet-Derived Growth Factor-Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy. *J Periodontol* 1995;66:522-30.
152. Gruber R, Varga F. Platelets Stimulate Proliferation Of Bone Cells: Involvement Of Platelet-Derived Growth Factor, Microparticles And Membranes. *Clin Oral Impl Res* 2002;13(5):529-35.
153. Sonnleitler D, Huemer P. A Simplified Technique For Producing Platelet-Rich Plasma And Platelet Concentrate For Intraoral Bone Grafting. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:879-82.

154. Landesberg R, Roy M. Quantification Of Groth Factor Levels Using A Simplified Method Of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:297-300.
155. Robiony M, Polini F. Osteogenesis Distraction And Platelet Rich Plasma For Bone Restoration Of The Severely Atrophic Mandible: Preliminary Results. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:630-35.
156. Antoniades HN, Williams LT. Human Platelet-Derived Groth Factor: Structure And Function. *Federationproc* 1983(42):2630-34.
157. Vo JM, Landesberg R, Tsay RC, Lu HH. Novel hydrogel-based delivery of platelet rich plasma-derived growth factors. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;62(Supplement 1):46-47.
158. Ross R, Elaine WR. The Biology Of Platelet Derived Growth Factor. *Cell* 1986;48(18):155-69.
159. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-b1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:724-9.
160. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, A C. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003;24:3095-100.
161. Fuerst G M, Gruber R, Tangl S, Sanroman F, Watzek G. Enhanced Bone-to-Implant Contact by Platelet-Released Growth Factors in Mandibular Cortical Bone: A Histomorphometric Study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:685-90.
162. Cohen S. Isolation of Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the Newborn Animal. *J Biol Chem* 1962;237:217-19.
163. Angelopoulos C, Bedard A, Katz JO, Karamanis S, Parissis N. Digital panoramic radiography: An overview. *Seminars in Orthodontics* 2004;10(3):194-203.
164. Luangjamekorn N, Williams N, Angelopoulos N. Digital panoramic radiography image quality: A comparison with film-based panoramic radiography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005;99(3):E25-E25.

165. Versteeg CH, Sanderink GCH. Efficacy of digital intra-oral radiography in clinical dentistry. *J Dent* 1997 1997;25:215-24.
166. Sanderink GCH, Miles DA. Intraoral Detectors. CCD, CMOS, TFT and Other Devices. *Dent Clin North America* 2000;44:249-55.
167. Sanderink GCH. Intra-oral and extra-oral digital imaging:: an overview of factors relevant to detector design. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 2003;509(1-3):256-61.
168. van der Stelt PF. Principles of Digital Imaging. *Dent Clin North America* 2000;44:237-48.
169. Dula K, Sanderink G, van der Stelt PF, Mini R, Buser D. Effects of dose reduction on the detectability of standardized radiolucent lesions in digital panoramic radiography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1998;86(2):227-33.
170. Farman AG, Farman TT. Extraoral and Panoramic Systems. *Dent Clin North America* 2000;44:257-72.
171. Yamaoka M, Nakamura M, Okafuji N, Yasuda K. Bone Mineral Density in Hemifacial Microsomia. *Oral Science International* 2006;May:28-34.
172. Jonasson G, Jonasson L, Kiliaridis S. Changes in the radiographic characteristics of the mandibular alveolar process in dentate women with varying bone mineral density: A 5-year prospective study. *Bone* 2006;38:714-21.
173. Chiu R, Ma T, Smith L, Goodman SB. Polymethylmethacrylate Particles Inhibit Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Osteoprogenitor Cells. *J Biomed Mater Res* 2006;77A:850-56.
174. Gilbert WH, Richards GD. Digital Imaging of Bone and Tooth Modification. *The Anatomical Record (New Anat.)* 2000;261:237-46.
175. Bahar H, Yaffe A, Binderman I. The Influence of Nacre Surface and Its Modification on Bone Apposition: A Bone Development Model in Rats. *J Periodontol* 2003;74:366-71.

176. Carvalho FB, Gonçalves M, Tonamaru-Filho M. Evaluation of Chronic Periapical Lesions by Digital Subtraction Radiography by Using Adobe Photoshop CS: A Technical Report. *J Endod* 2007;33:493-97.
177. Sakakura CE, Giro G, Gonçalves D, Pereira RMR. Radiographic Assessment of Bone Density Around Integrated Titanium Implants After Ovariectomy in Rats. *Clin Oral Impl Res* 2006;17:134-38.
178. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Giardino R, Covani U. Maxillary Sinus Augmentation: Histologic and Histomorphometric Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:519-25.
179. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP Kit vs. PCCS PRP System. Collection Efficiency and Platelet Counts Of 2 Different Methods For The Preparation Of Platelet-Rich Plasma. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):437-43.
180. Weibrich G, Kleis WK. Growth Factor Levels In The Platelet Rich Plasma Produced By 2 Different Methods: Curasan-Type PRP Kit Versus PCCS PRP System. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(2):184-90.
181. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res* 2002;37:300-06.
182. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of Platelet-Rich Plasma, Bovine Porous Bone Mineral and Guided Tissue Regeneration versus Platelet-Rich Plasma and Bovine Porous Bone Mineral in the Treatment of Intrabony Defects: A Reentry Study. *J Periodontol* 2002;73(2):198-205.
183. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The Effect of Platelet-Rich Plasma Upon Implant Stability Measured by Resonance Frequency Analysis in the Lower Anterior Mandibles. *Clin Oral Impl Res* 2005;16(4):461-5.
184. Dilmeganyan N. Görüntü Dosya Formatları. *Photo Digital* 2001;14:64-69.
185. Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Guirado JLC, Covani U. Xenograft Versus Extraction Alone for Ridge Preservation After Tooth Removal: A Clinical and Histomorphometric Study. *J Periodontol* 2008;79(8):1370-77.

186. Belli E, Longo B, Balestra FM. Autogenous Platelet-Rich Plasma in Combination with Bovine-Derived Hydroxyapatite Xenograft for Treatment of a Cystic Lesion of the Jaw. *Journal of Craniofacial Surgery* 2005;16(6):978-80.
187. Beltrão GC, Abreu AT, Beltrão RG, Finco NF, Finco CF. Autogenous bone graft and PRP for maxillary reconstruction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(Supplement 1):39-40.
188. Clavero J. Ramus Or Chin Grafts For Maxillary Sinus Inlay And Local Onlay Augmentation: Comparison Of Donor Site Morbidity And Complications. *Clin Oral Impl Res* 2003;5(3):154-60.
189. De Boer HN. History of Bone Grafts *Clin Orthop* 1988;226:292-98.
190. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:48-55.
191. Ganz SD. Predictable Synthetic Bone Grafting Procedures For Implant Reconstruction. *J Oral Imp* 2002;26(4):178-83.
192. White E, Shors EC. Biomaterial Aspects of Interpore-200 Porous Hydroxyapatite *Dent Clin N Amer* 1986;30:49-67.
193. Ono I, Gunji H, Kaneko F, Saito T, Kuboki Y. Efficacy of Hydroxyapatite Ceramic As a Carrier For Recombinant Human Bone Morphogenic Protein. *J Craniofac Surg* 1995;6:238-44.
194. Grenga TE, Zins JE, Bauer TW. The Rate of Vascularization of Coralline Hydroxyapatite. *Plast Reconst Surg* 1989;84:245-49.
195. Bernard SL, Picha GJ. The Use of Coralline Hydroxyapatite in a Biocomposite Free Flap. *Plast Reconst Surg* 1991;87:96-105.
196. Marshall SG. The Combined Use of Endosseous Dental Implants and Collagen/Hydroxyapatite Augmentation Procedures for Reconstruction/Augmentation of the Edentulous and Atrophic Mandible: A Preliminary Report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:517-26.

197. Mehlisch DR. Collagen/Hydroxyapatite Implant for Augmenting Deficient Alveolar Ridges: A 24-Month Clinical and Histologic Summary. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:505-16.
198. Miller TA, Ishida K, Kobayashi M, Wollman JS, Turk AE, Holmes RE. The Induction of Bone by an Osteogenic Protein and the Conduction of Bone by Porous Hydroxyapatite: A Laboratory Study in the Rabbit. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:87-95.
199. Najjar TA, Lerdrit W, Parsons JR. Enhanced Osseointegration of Hydroxyapatite Implant Material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:9-15.
200. Ono I, Ohura T, Murata M, Yamaguchi H, Ohnuma Y. A Study on Bone Induction in Hydroxyapatite Combined With Bone Morphogenic Protein. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:870-79.
201. Ono I, Gunji H, Suda K, Kaneko F, Saito T, Kuboki Y. Bone Induction of Hydroxyapatite Combined With Bone Morphogenic Protein and Covered With Periosteum. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:1265-72.
202. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and Ultrastructural Analysis of Regenerated Bone in Maxillary Sinus Augmentation Using a Porcine Bone-Derived Biomaterial. *J Periodontol* 2006;77(12):1984-90.
203. Dodson TB. Reconstruction of Alveolar Bone Defects After Extraction of Mandibular Third Molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:241-7.
204. Munhoz EA, Ferreira Junior O, Yaedu RYF, Granjeiro JM. Radiographic Assessment of Impacted Mandibular Third Molar Sockets Filled with Composite Xenogenic Bone Graft. *Dentomaxillofacial Radiology* 2006;35:371-75.
205. Levin L, Herzberg R, Dolev E, Shwartz-Arad D. Smoking and Complications of Onlay Bone Grafts and Sinus Lift Operations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:369-73.
206. Bain CA, Moy PK. The Association Between the Failure of Dental Implants and Cigarette Smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:609-15.
207. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The Effect of Cigarette Smoking on Gingival Bleeding. *J Periodontol* 2004;75:16-22.

208. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2006;38(4):540-46.
209. Small SA, Zinner ID, Panno FV. Augmenting the maxillary sinus for implants: Report of 27 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:523-8.
210. Misch CM. The Pharmacologic Management of Maxillary Sinus Elevation Surgery. *J Oral Implantol* 1992;18:15-23.
211. Zinner ID, Small SA, Panno FV. Provisional and Definitive Prostheses Following Sinus Lift and Augmentation Procedures. *Implant Dent* 1994;3:24-28.
212. Peterson LJ. Antibiotic Prophylaxis Against Wound Infections in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:617-20.
213. Yukna RA, Mayer ET, Amos SM. 5-Year Evaluation of Durapatite Ceramic Alloplastic Implants in Periodontal Osseous Defects. *J Periodontol* 1989;60:544-51.
214. Döri F, Arweiler NB, Gera I, Schulean A. Clinical Evaluation of an Enamel Matrix Protein Derivative Combined With Either a Natural Bone Mineral or Beta-Tricalcium Phosphate. *J Periodontol* 2005;76(12):2236-43.
215. Aichelmann ME, Health CD, Reynolds AM. Clinical Evaluation of Calcium Sulfate in Combination with Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft for the Treatment of Human Intraosseous Defects. *J Periodontol* 2004;74:340-47.
216. Demiralp B, Keçeli GH, Muhtaoğulları M, Serper A, Eratalay K. Treatment of Periapical Inflammatory Lesion with the Combination of Platelet-Rich Plasma and Tricalcium Phosphate: A Case Report. *J Endod* 2004;30(11):796-800.
217. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of Platelet-Rich Plasma, Bovine Porous Bone Mineral and Guided Tissue Regeneration Versus Platelet-Rich Plasma and Bovine Porous Bone Mineral in the Treatment of Intraosseous Defects. *J Periodontol* 2002;73(2):198-205.

218. Marx RE. Platelet rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489.
219. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-28.
220. Grageda E. Platelet-Rich Plasma and Bone Graft Materials: A Review and a Standardized Research Protocol. *Implant Dentistry* 2004;13(4):301-9.
221. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinized bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61(2):157-63.
222. Molly L, Vandromme H, Quirynen M, Schepers E. Bone Formation Following Implantation of Bone Biomaterials Into Extraction Sites. *J Periodontol* 2008;79:1108-15.
223. Hallman M, Sennerby L. Histologic Analysis of Clinical Biopsies Taken 6 Months and 3 Years after Maxillary Sinus Floor Augmentation with 80% Bovine Hydroxyapatite and 20% Autogenous Bone Mixed with Fibrin Glue. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2001;3(2):87-96.
224. Stacchi C, Orsini G, Di Iorio D, Breschi L, Di Lenarda R. Clinical, Histologic and Histomorphometric Analyses of Regenerated Bone in Maxillary Sinus Augmentation Using Fresh Frozen Human Bone Allografts. *J Periodontol* 2008;79:1789-96.
225. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of Intrabony Defects With Bovine-Derived Xenograft Alone and in Combination With Platelet-Rich Plasma: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol* 2004;75(12):1668-77.
226. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of Platelet-Rich Plasma on the Healing of Intrabony Defects Treated With an Anorganic Bovine Bone Mineral and Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes. *J Periodontol* 2007;78(6):983-90.
227. Oxford GE, Quintero G, Stuller CB. Treatment of 3rd molar-induced periodontal defects with guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1997;24:464-69.

228. Pieri F, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R. Alveolar Ridge Augmentation With Titanium Mesh and a Combination of Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone: A 2-Year Prospective Study. *J Periodontol* 2008;79:2093-103.
229. Papli R, Chen S. Surgical Treatment of Infrabony Defects With Autologous Platelet Concentrate or Bioabsorbable Barrier Membrane: A Prospective Case Series. *J Periodontol* 2007;78:185-93.
230. Mannai C. Early Implant Loading in Severely Resorbed Maxilla Using Xenograft, Autograft, and Platelet-Rich Plasma in 97 Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64(9):1420-26.
231. Meijer HJA, Steen W, Bosman F, Wittkamp ARM. Radiographic Evaluation of Mandibular Augmentation With Prefabricated Hydroxyapatite/Fibrin Glue Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:138-44.
232. Zimmermann CE, Harris G, Thurmuller P, Troulis M, Perrott BR, Kaban LB. Assessment of Bone Formation in a Porcine Mandibular Distraction Wound by Computed Tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:569-74.
233. Bodner L, Bar-ziv J, Kaffe I. CT of Cystic Jaw Lesions. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:22-25.
234. Huda W, Sandison GA. The Use of the Effective Dose Equivalent as a Risk Parameter in Computed Tomography. *Br J Radiol* 1986;59:1236-38.
235. Lu M, Rabie ABM. Quantative Assessment of Early Healing of Intramembranous and Endochondral Autogenous Bone Grafts Using Micro-Computed Tomography and Q-Win Image Analyser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(4):369-76.
236. Akar V. Gömülü Alt Yirmi Ya   Dişleri   ekim Kavitelerindeki Kemik İyileşmesinin Alınan Radyografilerle Bilgisayarlı Ortamda Analizi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
237. G  l    ek T. Alt Gömülü Yirmi Ya   Di     ekim Kavitelerine Konulan Putty Formundaki Demineralize Kemik Matriksi'nin İyileşme   zerine Etkilerinin Alınan Dijital Radyografilerle Bilgisayar Ortamında Analizi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2006.

238. Hatakeyama M, Beletti ME, Zanetta-Barbosa D, Dechichi P. Radiographic and Histomorphometric Analysis of Bone Healing Using Autogenous Graft Associated with Platelet-Rich Plasma Obtained By 2 Different Methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:e13-e18.
239. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiristy CP, D'Andrea M. Comparative Effects Of Platelet Derived Growth Factor-BB and Insulin-Like Growth Factor -I Individually and In Combination, ON Periodontal Regeneration In Macaca Fascicularis. *J Periodont Res* 1996;31(5):301-12.
240. Hock JM, Canalis E. Platelet-Derived Growth Factor Enhances Bone Cell Replication, But Not Differential Function of Osteoblasts. *Endocrinology* 1994;134(3):1423-8.
241. Arpornmaeklong P, Pripatnanont P, Kittidamkerng W, Wuerzler K. Heterotopic bone formation by autologous osteogenic cells and growthfactors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(Supplement 1):124-24.
242. Ashammakhi N, Korkiakoski S, Länsman S, Salo T, Gomez E, Gonzalez J, et al. Healing of calvarial bone in rats treated with growth factor on biodegradable polymer scaffolds. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(Supplement 1):123-24.
243. Giannobile WV. Periodontal Tissue Engineering By Growth Factors. *Bone* 1996;19(1 Suppl):23s-37s.
244. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of Platelet Concentration in Platelet-Rich Plasma To The Extraction Method, Age, Sex and platelet Count of the Donor. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16(5):693-9.
245. Assoian RK, Grotendorst GR, Muller DM, Sporn MB. Cellular Transformation by Coordinated Action of Three Peptide Growth Factor From Human Platelets. *Nature* 1984;309(5971):804-6.
246. Antoniadis HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiristy CP, Lynch SE. Expression of Growth Factor and Receptor m-RNA in Skin Epithelial Cells Following Acute Cutaneous Injury. *Am J Pathol* 1993;142(4):1099-110.

247. Cochran DL, Rouse CA, Lynch SE, Graves DR. Effects of Platelet-Derived Growth Factor Isoforms on Calcium Release From Neonatal Mouse Calvariae. *Bone* 1993;14(1):53-8.
248. Rydziel S, Shaikh S, Canalis E. Platelet Derived Growth Factor-AA and -BB (PDGF-AA and -BB) Enhance the Synthesis of PDGF-AA in Bone Cell Cultures *Endocrinology* 1994;134(6):2541-6.
249. Dennison DK, Vallone DR, Pinero GJ, Rittman B, Caffase RG. Differential Effect of TGF-B 1 and PDGF on Proliferation of Periodontal Ligament Cells and Gingival Fibroblasts. *J Periodontol* 1994;65(7):641-8.
250. McAllister BS, Leeb-Lundberg F, Mellonig JT, Olson MS. The Functional Interaction of EGF and PDGF With Bradykinin in the Proliferation Of Human Gingival Fibroblasts. *J Periodontol* 1995;66(6):429-37.
251. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic Effects of Growth Factors on Human Periodontal Ligament Cells In Vitro *J Periodontol* 1993;64(2):142-8.
252. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, Chemotactic and Synthetic Responses of Rat Periodontal Ligament Fibroblastic Cells to Polypeptide Growth Factors In Vitro. *J Periodontol* 1992;63(6):515-25.
253. Schliephake H, Bertram H, Lindenmaier W, Rohde M, Mayer H, Planck H. In Vitro Engineering Of Human Bone Marrow Derived From Mesenchymal Stem Cells (MSC) For Tissue Engineered Growth Of Bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28(Suppl):107.
254. Yang D, Cheng J, Jing Z, Jin D. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-AA: A Self-Imposed Cytokine In The Proliferation of Human Fetal Osteoblasts. *Cytokine* 2000;12(8):1271-4.
255. Chung CP, Kim DK, Park YJ, Nam KH, Lee SJ. Biological Effects of Drug-Loaded Biodegradable Membranes for Guided Bone Regeneration. *J Periodont Res* 1997;32(1):172-5.
256. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ. Periodontal Regeneration in Class-III Furcation Defects of Beagle Dogs Using Guided Tissue Regenerative Therapy With Platelet-derived Growth Factor. *J Periodontol* 1995;66(6):462-77.

257. Rutherford RB, Ryan ME, Kennedy JE, Tucker MM, Charette MF. Platelet-Derived Growth Factor and Dexamethasone Combined With a Collagen Matrix Induce Regeneration of the Periodontium In Monkeys. *J Clin Periodontol* 1993;20(7):537-44.
258. Piche JE, Graves DT. Study of growth factor requirements of human bone-derived cells: a comparison with human fibroblasts. *Bone* 1989;10(2):131-8.
259. Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Sallum AW, Toledo S, Nociti FH. Platelet-Derived Growth Factor/Insulin-Like Growth Factor-I Around Implants Placed into Extraction Sockets: A Histometric Study in Dogs. *Implant Dent* 2000;9:126-32.
260. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Sitch H, Fox CH, et al. Effects of PDGF/IGF-I Combination on Bone Regeneration Around Titanium Dental Implants. Results of a Pilot Study on Beagle Dogs. *J Periodontol* 1991;62:710-16.
261. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol* 1992;63(11):929-40.
262. Giannobile WV, Finkelman RD, Lynch SE. Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I. *J Periodontol* 1994;65(12):1158-68.
263. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997;68(12):1186-93.
264. Joseph BK, Savage NW, Daley TJ, Young WG. In Situ Hybridization Evidence for a Paracrine/Autocrine Role for Insulin-Like Growth Factor-I in Tooth Development. *Growth Factors* 1996;13(1-2):11-7.
265. Kimble RM, Breier BH, Gluckman PD, Harding JE. Enteral IGF-I Enhances Fetal Growth and Gastrointestinal Development in Oesophageal Ligated Fetal Sheep. *J Endocrinol* 1999;162(2):227-35.

266. Kleinberg DL. Role of IGF-I in Normal Mammary Development. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47(3):201-8.
267. Zackenfels K, Oppenheim RW, Rohrer H. Evidence for an Important Role of IGF-I and IGF-II for the Early Development of Chick Sympathetic Neurons. *Neuron* 1995;14(4):731-41.
268. Beilharz EJ, Bassett NS, Sirimanne ES, Williams CE, Gluckman PD. Insulin-Like Growth Factor II is Induced During Wound Repair Following Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Rat Brain. *Mol Brain Res* 1995;29(1):81-91.
269. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, Li B, Chimenti S, Medow MS. IGF-I Overexpression Inhibits the Development of Diabetic Cardiomyopathy and Angiotensin II-Mediated Oxidative Stress. *Diabetes* 2001;50(6):1414-24.
270. Syroid DE, Zorick TS, Arbet-Engels C, Kilpatrick TJ, Eckhart W, Lemke G. A Role for Insulin-Like Growth Factor-I in the Regulation of Schwann Cell Survival. *J Neurosci* 1999;19(6):2059-68.
271. Mohan S, Jennings JC, Linkhart TB, Baylink DJ. Primary Structure of Human Skeletal Growth Factor: Homology With Human Insulin-Like Growth Factor II. *Biochem Biophys Acta* 1988;966(1):44-55.
272. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-Like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988;122(1):254-60.
273. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Isolation and characterization of insulin-like growth factor I (somatomedin-C) from cultures of fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1988;122(1):22-7.
274. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Further biochemical and molecular characterization of primary rat parietal bone cell cultures. *J Bone Miner Res* 1988;3(4):401-8.
275. Baker NL, Carlo Russo V, Bernard O, D'Ercole AJ, Werther GA. Interactions between bcl-2 and the IGF system control apoptosis in the developing mouse brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1999;118(1-2):109-18.
276. Cho MI, Lin WL, Garant PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of the young rat: a light and

electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991;231(1):14-24.

277. Gao J, Symons AL, Bartold PM. Expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) in the developing periodontium of rats. *J Dent Res* 1998;77(9):1708-16.
278. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987;262(6):2869-74.
279. Lee KS, Kim HJ, Li QL, Chi XZ, Ueta C, Komori T. Runx2 is a common target of transforming growth factor beta1 and bone morphogenetic protein 2, and cooperation between Runx2 and Smad5 induces osteoblast-specific gene expression in the pluripotent mesenchymal precursor cell line C2C12. *Mol Cell Biol* 2000;20(23):8783-92.
280. Wrana JL, Macho M, Hawrylyshyn B, Yao KL, Domenicucci C, Sodek J. Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of extracellular matrix proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. *J Cell Biol* 1988;106(3):915-24.
281. MacNeil RL, D'Errico J, Strayhorn C, Pickrum H, Somerman MJ. Agents with periodontal regenerative potential regulate cell-mediated collagen lattice contraction in vitro. *J Dent Res* 1996;75(3):903-11.
282. Park JS, Kim JY, Cho JY, Kang JS, Yu YH. Epidermal growth factor (EGF) antagonizes transforming growth factor (TGF)-beta1-induced collagen lattice contraction by human skin fibroblasts. *Biol Pharm Bull* 2000;23(12):1517-20.
283. Younai S, Venters G, Vu S, Nichter L, Nimni ME, Tuan TL. Role of growth factors in scar contraction: an in vitro analysis. *Ann Plast Surg* 1996;36(5):495-501.
284. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop* 1990;250:261-76.
285. Pfeilschifter J, Öechsner M, Naumann A, Gronwald RG, Minne HW, Ziegler R. Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor beta. *Endocrinology* 1990;127(1):69-75.

286. Hong L, Tabata Y, Miyamoto S, Yamada K, Aoyama I, Tamura M. Promoted bone healing at a rabbit skull gap between autologous bone fragment and the surrounding intact bone with biodegradable microspheres containing transforming growth factor-beta1. *Tissue Eng* 2000;6(4):331-40.
287. Arnaud E, Morieux C, Wybier M, de Vernejoul MC. Potentiation of transforming growth factor (TGF-beta 1) by natural coral and fibrin in a rabbit cranioplasty model. *Calcif Tissue Int* 1994;54(6):493-8.
288. Joyce ME, Roberts AB, Sporn MB, Bolander ME. Transforming growth factor-beta and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 1990;110(6):2195-207.
289. Ruskin JD, Hardwick R, Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Alveolar ridge repair in a canine model using rh TGF-beta 1 with barrier membranes. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(2):107-15.
290. Petrungaro PS. Using Platelet-Rich Plasma to Accelerate Soft Tissue Maturation in Esthetic Periodontal Surgery. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22(9):729-36.
291. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar Ridge and Sinus Augmentation Utilizing Platelet-Rich Plasma in Combination with Freeze-Dried Bone Allograft: Case Series. *J Periodontol* 2000;71:1654-61.
292. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of Platelet Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts: Three Bilateral Case Reports. *Int J Periodont Rest Dent* 2002;22(1):45-53.
293. Appel Tr, Pöttsch B. Comparison Of Three Different Preparations Of Platelet Concentrates For Growth Factor Enrichment. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(5):522-8.
294. Garg AK. The Use of Platelet-Rich Plasma to Enhance the Success of Bone Grafts Around Dental Implants. *Dental Implantol Update* 2000;11:1-5.
295. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Effects of Platelet-Derived Growth Factor on Bone Formation In Vitro. *J Cell Physiol* 1989;140:530-37.

296. Stephan EB, Renjen R, Lynch SE, Dziak R. Platelet-Derived Growth Factor Enhancement of a Mineral-Collagen Bone Substitute. *J Periodontol* 2000;71:1887-92.
297. Lynch SE, Ruiz de Castilla G, Williams RC. The Effects of Short-Term Application of a Combination of Platelet-Derived and Insulin-Like Growth Factors on Periodontal Wound Healing. *J Periodontol* 1991;62:458-67.
298. Yao F, Eriksson E. Gene therapy in wound repair and regeneration. *Wound Repair Regen* 2000;8(6):443-51.
299. Kim ES, Park EJ, Choung PH. Platelet Concentration and Its Effect on Bone Formation in Calvarial Defects: An Experimental Study in Rabbits. *J Prosthet Dent* 2001;86:428-33.
300. Marx RE. Reply of the Biology of Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(9):1120-1.
301. Eby BW. Platelet-Rich Plasma: Harvesting with a Single-Spin Centrifuge. *J Oral Imp* 2002;28(6):297-301.
302. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: A clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;31:281.
303. Maiorana C, Sommartiva L, Brivio P, Sigurta D, Santoro F. Maxillary Sinus Augmentation with Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) and autologous Platelet-Rich Plasma: Preliminary Clinical and Histologic Evaluations. *Int J Periodont Rest Dent* 2003;23(3):227-35.
304. Gonshor A. Technique For Producing Platelet-Rich Plasma And Platelet Concentrate: Background And Process. *Intl J Periodont Rest Dent* 2002;22(6):547-57.
305. Westphal RG. Health Risks to Cytapheresis Donors. *Clin Haematol* 1984;13(1):289-301.
306. Thorwarth M, Rupprecht S, Falk S, Felszeghy E, Wiltfang J, Schlegel KA. Expression of Bone Matrix Proteins During De Novo Bone Formation Using a Bovine Collagen and Platelet-Rich Plasma (PRP): An Immunohistochemical Analysis. *Biomaterials* 2005;26(15):2575-84.

307. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;60(9):1018-25.
308. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H. Platelet-Rich Plasma Contains High Levels of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor- β and Modulates the Proliferation of Periodontally Related Cells In Vitro. *J Periodontol* 2003;74(6):849-57.
309. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The Effect of Platelet-Rich Plasma Upon Implant Stability Measured by Resonance Frequency Analysis in the Lower Anterior Mandibles. *Clin Oral Impl Res* 2005;16:461-65.
310. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth Factor Levels in Platelet-Rich Plasma and Correlations with Donor Age, Sex and Platelet Count. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2002;30(2):97-102.
311. Cmolik BL, Spero JA, Magovern GJ. Redo Cardiac Surgery: Late Bleeding Complications From Topical Trombin-Induced Factor Five Deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:222-28.
312. Muntean W, Zenz W, Finding K. Inhibitor to Factor V After Exposure to Fibrin Sealant During Cardiac Surgery in a Two-Year Old Child. *Acta Paediatr* 1994;83:84-87.
313. Landesberg R, Moses M, Karparkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1998;56(9):1116-17.
314. Marx RE. Quantification of Growth Factor Levels Using a Simplified Method of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation (Discussion). *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:300-01.
315. Jakse N, Tangl S, Gilli R. Influence of PRP on Autologous Sinus Grafts: An Experimental Study on Sheep. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:578-83.
316. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of Platelet-Rich Plasma With Autogenous Bone Graft for Maxillary Sinus Augmentation in a Rabbit Model. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:370-76.

317. Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M. Effects of Platelet-Rich Plasma on the Healing of Autologous Bone Grafted Mandibular Defects in Dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:443-51.
318. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Xenograft Materials in the Rabbit Cranium: A Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60((Supp)):38.
319. Fürst G, Gurber R, Tangl S. Sinus Grafting with Autogenous Platelet-Rich-Plasma and Bovine Hydroxyapatite: A Histomorphometric Study in Minipigs. *Clin Oral Impl Res* 2003;14(4):500-08.
320. McClain PK, Schallhorn RG. Combined Osseous Composite Grafting, Root Conditioning and Guided Tissue Regeneration. *Int J Periodont Rest Dent* 1993;13:9-27.
321. Guillemin MR, Mellonig JT, Brunsvold MA. Healing of Periodontal Defects Treated By Decalcified Freeze-Dried Bone Allografts in Combination With ePTFE Membranes. I. Clinical and scanning Electron Microscopic Analysis. *J Clin Periodontol* 1993;20:528-36.
322. Chen CC, Wang HL, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of a Collagen Membrane With and Without Bone Grafts in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. *J Periodontol* 1995;66:838-47.
323. Zaner DJ, Yukna RA, Malinin TI. Human Freeze-Dried Dura Mater Allograft As a Periodontal Biologic Bandage. *J Periodontol* 1989;61:617-623.
324. Anderegg CR, Martin SJ, Gray JL, Mellonig JT, Gher ME. Clinical Evaluation of the Use of Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft With Guided Tissue Regeneration In the Treatment Of Molar Furcation Invasions. *J Periodontol* 1991;62:264-68.
325. Lekovic V, Kenney EB, Carranza FA, Danilovic V. Treatment of Class II Furcation Defects Using Porous HA in Conjunction With an ePTFE Membrane. *J Periodontol* 1990;61:575-78.
326. Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Bone Apposition Onto Oral Implants in the Sinus Area Filled With Different Grafting Materials. A Histological Study in Beagle Dogs. 1995.

327. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M. A Controlled Re-Entry Study on the Effectiveness of Bovine Porous Bone Mineral Used in Combination with a Collagen Membrane of Porcine Origin in the Treatment of Intrabony Defects in Humans. *J Clin Periodontol* 2000;27:889-96.
328. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK. Clinical, Radiographic and Histologic Evaluation of Human Periodontal Defects Treated With Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodont Rest Dent* 1998;18:321-31.
329. Dodson TB. Is There a Role for Reconstructive Techniques to Prevent Periodontal Defects After Third Molar Surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(7):891-96.
330. Shanaman R, Filstein MR, Danesh-Meyer MJ. Localized Ridge Augmentation Using GBR and Platelet-Rich Plasma: Case Reports. *Int J Periodont Rest Dent* 2001;21(4):345-55.
331. Farrell B, Block MS, Boudrwaux D, Stover J. Effect of PRP With and Without Membranes on Bone Defect Healing. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(8):38.
332. Palmisano W, Degen M, Block MS. Craniotomy Bone Defect Healing with PRP Combined with Mineralized Bone. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(8):39.
333. Dudziak ME, Block MS. Ridge augmentation with PRP/PPP and mineralized bone in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61(8, Supplement 1):41a-42.
334. Kovacs K, Velich N, Huszar T, Fenyves B, Suba Z, Szabo G. Experimental Design. Histomorphometric and Densitometric Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma on the Remodelling of B-Tricalciumphosphate in Beagle Dogs. *J Craniofac Surg* 2005;16(1):150-4.
335. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21(2):115-37.
336. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-Rich Plasma Enhances Human Osteoblast-Like Cell Proliferation and Differentiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:362-69.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Melih

Soyadı: Çakır

Doğum Yeri ve Tarihi: Bursa / 05.08.1979

Medeni Hali: Evli

Eğitimi:

2003-2009: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

2005-2006: Aristotle University School of Dentistry, Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery

2005-2006: Aristotle University School of Dentistry Dept. of Dentoalveolar Surgery & Implantology

2005-2006: Aristotle University School of Dentistry, Dept. of Stomatology

1997-2002: Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

1995-1997: Kırklareli Anadolu Lisesi

1993-1995: Lefkoşa Türk Maarif Koleji

1990-1993: Gazi Anadolu Lisesi

1985-1990: Nurettin Ersin ilköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği