ESRA ONDUR

← Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

DOKTORA TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL – 2018

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

İKİNCİ NESİL TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN İYİLEŞMESİNE ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

ESRA ONDUR

DANIŞMAN
PROF.DR.SELİM ERSANLI

ORAL İMPLANTOLOJİ ANABİLİM DALI
ORAL İMPLANTOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Oral İmplantoloji Anabilim Dalı, Oral İmplantoloji Programında Doktora öğrencisi **Esra Ondur** tarafından **Prof. Dr. Selim Ersanlı** 'nın danışmanlığında hazırlanan "**İkinci nesil trombositten zengin fibrinin kemik içi defektlerin iyileşmesine etkisi: Deneysel Çalışma**" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21/06/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında **BAŞARILI** bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı-Danışman
Prof.Dr.Selim ERSANLI
İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi
Oral İmplantoloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof.Dr.Serdar YALÇIN
İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi
Oral İmplantoloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof.Dr.Yaşar ÖZKAN
Marmara Üniversitesi Dişhek.Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

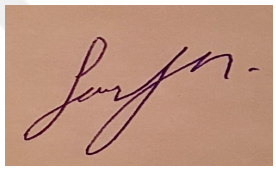
Jüri
Prof.Dr.Buket AYBAR
İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

Jüri
Prof.Dr.Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK
Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Esra Ondur (İmza)



İTHAF

Hayatım boyunca benim arkamda duran desteklerini bir gün bile olsun benden esirgemeyen annem Gülten Yıldırım'a, babam Mahmut Yıldırıma' a, her türlü destek ve sevgisi ile yanımda olan sevgili eşim İsmail Ondur'a, hayatımda benim için çok değerli olan abim Mehmet Salih Yıldırım'a, ablam İkra Deliceoğlu'na, kardeşim Ahmet Raşit Yıldırım'a ve oğlum Ahmet Eren Ondur ile heyecanla gelişini beklediğimiz kızıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu doktora tezinin hazırlanmasında ve doktora eğitimim boyunca büyük emeği geçen sayın hocam Prof. Dr. Selim Ersanlı'ya, sevgili Doç. Dr. Nilüfer Bölükbaşı Balcıoğlu'na doktora çalışmam esnasında deney hayvanlarının çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Kemal Altunalmaz'a elde edilen kesitlerin histomorfolojik incelemesinde emeği geçen Yar. Doç. Dr. Merva Soluk Tekkeşin ve çalışmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Dr.Dt. İsmail Ondur'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 18898

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİİ
BEYAN ..... İV
İTHAF V
TEŞEKKÜR ..... Vİ
İÇİNDEKİLER ..... Vİİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XİV
ÖZET ..... XVİ
ABSTRACT ..... XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kemik Dokusu 3
2.2. Kemik Zarları 3
2.2.1. Periost (Perıosteum) 3
2.2.2. Endost (Endosteum) 4
2.3. Kemik Hücreleri 4
2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler) 5
2.3.2. Osteoblastlar 5
2.3.3. Osteositler 6
2.3.4. Osteoklastlar 6
2.4. Kemik Tipleri 7
2.4.1. Primer kemik dokusu 7
2.4.2. Sekonder kemik dokusu 8
2.4.2.1. Spongiyoz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik 8
2.4.2.2. Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik 9
2.5. Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri 9
2.6. Kemik Onarımı 11
2.7. Kemik İyileşme Süreci 11
2.8. Defektlerin Ogmentasyonunda Kullanılan Greft Materyalleri 14

2.8.1. İdeal Greft Materyalinin Özellikleri 14
2.8.2.1. Otojen Greftler 17
2.8.2.2. Homojen Greftler (Homo Greftler) 19
2.8.2.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler- Ksenogreftler) 20
2.8.2.4. Sentetik Greftler 21
2.9. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu 23
2.9.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Bariyer Membranlar ... 25
2.9.1.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar 26
2.9.1.2. Rezorbe Olabilen Bariyer Membranlar 26
2.10. Trombositlerin Yapısı ve İçerikleri 27
Alfa Granül 29
Delta Granül 29
Lambda Granül 29
Glikoproteinler 29
Nükleotidler 29
- ATP,ADP 29
- GTP,GDP 29

Aminler 29
- Serotonin 29
- Histamin 29

Çift değerlikli Katyonlar 29
- Kalsiyum 29
- Magnezyum 29

Asit Proteazlar 29
- Katepsin D, E 29
- Karboksipeptidazlar 29
- Kollajenaz 29
- Asit Fosfataz 29
- Arisülfataz 29

Glikohidrolazlar 29
- Heparinaz 29
- Diğerleri 29

2.11. Kemik İyileşmesinde Etkili Büyüme Faktörleri..... 30
2.11.1. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor) (PDGF) :..... 31
2.11.2. Transforming Growth Factor – Beta (TGF-β) :..... 31
2.11.3. Insulin- Like Greowth Factor (IGF): 32
2.11.4. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF): 33
2.11.5. Fibroblast büyüme faktörü (FGF):..... 33
2.11.6. Trombosit Kaynaklı Angiogenezis Faktörü (PDAF):..... 34
2.11.7. Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF):..... 34
2.12. Kemik İyileşmesi ve Yeniden Onarımı (Remodeling) Üzerine Büyüme Faktörlerinin Etkisi..... 34
2.12.1. Kemik Tamir Fizyolojisi:..... 35
2.12.2. Greft İyileşmesi: 35
2.12.3. Büyüme Faktörlerinin Etki Mekanizması: 35
2.12.4. Büyüme Faktörleri Arasındaki İlişkiler: 36
2.13. Trombosit Konsantrelerinin Gelişimi..... 38
2.13.1. Fibrin Yapıştırıcı :..... 38
2.13.2. Trombositten Zengin Plazma (PRP):..... 38
2.13.3. Plateleti Zengin Büyüme Faktörleri (PRGF): 41
2.13.4. Trombositten Zengin Fibrin (PRF):..... 41
2.13.4.1. PRF' nin Üç Boyutlu Yapısı ve Hücresel Birleşimi: 43
2.13.4.2. PRF'nin içeriği:..... 44
2.13.4.3. PRF'nin İçeriğindeki Mediyatörler ile İlgili Yapılmış Çalışmalar:..... 48
2.13.4.4. PRF'nin Farklı Hücreler Üzerindeki Etkisi ile İlgili Yapılmış in Vitro Çalışmalar: 50
2.13.4.5. PRF ile İlgili Deneysel Çalışmalar..... 51
2.13.4.6. PRF ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar:..... 53
2.13.5. C.G.F. (Concentrated Growth Factors):..... 57
3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 58
3.1. Operasyon Öncesi İşlemler..... 58
3.1.1. Genel Bilgi 58
3.1.2. Operasyon Öncesi Hazırlıklar 58
3.1.3. Genel Anestezi..... 58

3.1.4. PRF Hazırlanması: 59
3.1.5. Cerrahi Aşama: 59
3.1.6. Sakrifikasyon 66
3.1.7. Histolojik Değerlendirme 66
3.1.8. İstatiksel Değerlendirme 66
4. BULGULAR 68
4.1. HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR 79
5. TARTIŞMA 89
KAYNAKLAR 99
ETİK KURUL KARARI 118
ÖZGEÇMİŞ ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Trombositlerin yapısı ve içerikleri.....29
Tablo 2-2: PRF içindeki büyüme faktörlerinin salınım oranları (ng). [220] 46
Tablo 4-1: Grupların 10. Gün, 20. Gün ve 40. Günde iltihap görülme oranlarının değerlendirilmesi.....80
Tablo 4-2: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi 81
Tablo 4-3: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar.....83
Tablo 4-4: Zamandan Bağımsız Olarak Tüm Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı.....84
Tablo 4-5: Tüm Yeni Kemik Miktarı Ölçümleri için Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar 85
Tablo 4-6: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Değerlendirilmesi.....86

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:Kemik Hücreleri 5
Şekil 2-2: Kansellöz ve kortikal kemiğin kollajen yapıları (A) Tipik, gelişigüzel kollajen lif dağılımı sergileyen kansellöz kemik kesiti. (B) 10
Şekil 2-3: Kortikal kemiklerde kemik iyileşme süreci[118] 14
Şekil 2-4:Santrifüj Cihazı Şekil 2-5:Kan alma kiti 42
Şekil 2-6: Santrifüj sonrası görülen tabakalar 43
Şekil 2-7: PRF membran 43
Şekil 3-1:Deri ve periostun kaldırılması 60
Şekil 3-2:Kemiğin açığa çıkarılması 61
Şekil 3-3:Defektlerin açılması 61
Şekil 3-4:Boş bırakılan ve Bio-oss yerlestirilen defektler 62
Şekil 3-5:Boş bırakılan ve Bio-oss+Bio-guide yerleştirilen defektler 62
Şekil 3-6:Santrifüj edilen kanın tabakaları 63
Şekil 3-7:PRF elde edilmesi 63
Şekil 3-8:PRF ve Bio-oss'un karıştırılması 64
Şekil 3-9:PRF ve PRF+Bio-oss yerleştirilen defektler 64
Şekil 3-10:Periostun dikilmesi 65
Şekil 3-11:Derinin primer kapatılması 65
Şekil 3-12:Bacağın sabitlenip sarılması 66
Şekil 4-1: PRF+GREFT yerleştirilen grup 10. Gün. Greft partikülllerinin arasından kemik yapım alanları ve çevrelerinde fibrozis. G:Greft Partikülü, YK:Yeni Kemik, F:fibrozis. (H&E, x100) 68
Şekil 4-2:PRF yerleştirilen grup 10.gün. Defekt duvarının hemen yanında başlayan yeni kemik yapım alanları ve kemik iliği. KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, Kİ: kemik iliği, YK: yeni kemik. (H&E, x100) 69
Şekil 4-3: Kontrol grubu 10.gün. Defekt bölgesinde defekt duvarının hemen yanından yeni lameller tarzda kemik yapımı, yoğun fibrozis alanları ve kemik iliği. KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, YK: yeni kemik, Kİ: kemik iliği, F: fibrozis.(H&E, x40) ... 70
Şekil 4-4: Bio-oss+Bio-guide yerleştirilen grup 10.gün.Defekt bölgesinde greft partikülleri, yeni kemik yapımı ve fibrovasküler yapı. YK: yeni kemik, F: fibrozis, G: greft partikülü. (H&E, x100) 71

Şekil 4-5: PRF + Bio-oss yerleştirilen grup 20.gün. Greft partikülllerinin çevresini sarmış yeni kemik yapım alanları. G:Greft partikülü, YK: yeni kemik, F: fibrozis. (H&E, x100) 72
Şekil 4-6: PRF yerleştirilen grup 20.gün. Defekt yan duvarından başlayıp ortalara kadar ilerleyen yeni kemik yapımı ve belirgin fibrozis. YK: yeni kemik, KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, F: fibrozis. (H&E, x100) 73
Şekil 4-7: Kontrol grubu 20.gün. Yeni kemik yapım alanları ve arada fibrovasküler yapılar. YK:yeni kemik,F: fibrozis (H&E, x100). 74
Şekil 4-8: Greft+ membran yerleştirilen grup 20.gün. Defekt duvarından azalmış greft partikülleri ve bunları kuşatmış yeni lameller tarzda kemik yapımı. YK: yeni kemik, G: greft partikülü, DD: Defekt Duvarı, F: fibrozis. (H&E, x100)..... 75
Şekil 4-9: PRF+greft yerleştirilen grup 40.gün. Defekti dolduran kompakt yapıda kemik yapım alanları arasında az sayıda greft partikülleri ve kemik iliği. YK: yeni kemik, G: greft partikülleri. (H&E, x100) 76
Şekil 4-10: PRF yerleştirilen grup 40.gün. Defektin büyük bölümünde kemik yapımı ve arada fibrovasküler yapı. YK: yeni kemik, FV: fibrovasküler yapı. (H&E, x100) 77
Şekil 4-11: Kontrol grubu 40.gün. Çevresinde aktif osteoblastların olduğu defekti dolduran yeni kemik yapım alanları. YK: yeni kemik, F: fibrozis. (H&E, x100)..... 78
Şekil 4-12: Greft + Membran yerleştirilen grup, 40.gün. Greft partikülleri oldukça azalmış ve çevrelerinde yoğun yeni kemik yapım alanları ve arada normoselüler kemik iliği. G: greft partikülü, YK: yeni kemik yapımı, F: fibrozis. (H&E, x100) 79
Şekil 4-13: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarının Dağılımı 82
Şekil 4-14: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı..... 83
Şekil 4-15: Gruplara Göre Zamandan Bağımsız Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı 85
Şekil 4-16: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Dağılımı 87
Şekil 4-17: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Dağılımı 88

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PRF:	Trombositten zengin fibrin
L-PRF:	Lökosit ve trombositten zengin fibrin
PRP:	Trombositten zengin plazma
PRGF:	Plateleti Zengin Büyüme Faktörleri
PPP:	Trombositten fakir plazma
CGF:	Konsantre büyüme faktörleri
cAMP:	Siklik adenosin monofosfat
$CaPO_4$:	Kalsiyum Fosfat
TCP:	Trikalsiyum fosfat
β –TCP:	Beta trikalsiyum fosfat
BMP:	Kemik morfogenetik protein
IGF:	İmmunoglobulin faktör
TGF:	Transforming büyüme faktörü
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDEGF:	Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü
PDAF:	Trombosit Kaynaklı Angiogenezis Faktörü
vWF:	Von Willebrand Faktörü
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
bFGF:	Bazik fibroblast büyüme faktörü
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
IGF:	İnsülin –like büyüme faktörü
IL-1β:	İnterlökin bir beta
TNF-α:	Tümör nekroz factor- alfa
ADP:	Adenozin difosfat
ATP:	Adenozin trifosfat
ALP:	Alkalen fosfataz
MMP:	Matriks metallopeptidaz
TSP-1:	Trombospontin 1
PMNL:	Polimorfonüveli lökosit
DPH:	Dental pulpa hücreleri
OPG:	Osteoprotegerin

HA: Hidroksi apatit

BHA: Sığır kaynaklı Hidroksi apatit

DKKA: Dondurulmuş kurutulmuş kemik allografti

DDKKA: Demineralize edilmiş dondurulmuş - kurutulmuş kemik allografti

YKR: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

PTFE: Politetrafluoretilen

e-PTFE: Expanded-politetrafluoretilen

PLA: Polilaktik asit

PGA: Poliglikolik asit

Bio-oss: Sığır kaynaklı kemik grefti

Bio-guide: Kollajen esaslı membrane

NSAİ: Nonsteroid antienflamatuar

H&E: Hematoksilen – eosin

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

YK: Yeni kemik

FV: Fibrovasküler yapı

F: Fibrozis

G: Greft partikülü

MTT: Sitotoksisite testi

ÖZET

Ondur Esra. İkinci nesil trombositten zengin fibrinin kemik içi defektlerin iyileşmesine etkisi:Deneysel Çalişma. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Oral İmplantoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018

Anahtar Kelimeler: PRF, Ogmentasyon, Kemik Grefti, Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu, Kemik İyileşmesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:18898

İmplant endikasyonu olan vakalarda, rezorbsiyon sonucu horizontal veya vertikal kemik kaybı olan bölgelerde implant uygulaması öncesi veya sırasında ogmentasyon işlemleri uygulanır. Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesine etkilerine dair yapılmış yakın tarihli birçok çalışma mevcuttur. Büyüme faktörlerinin temel kaynağı olan ve periferal kandan elde edilen trombositten zengin biyomateryaller çok sayıda klinik uygulamada kullanılmaktadır.

PRF tekniği temelde hastadan alınmış venöz kanın santrifuj edilmesi sonucu trombosit ve büyüme faktörlerinin fibrin matriks içerisinde toplanması işlemi olup, uygulandığı bölgede mikrovaskülarizasyon ve epitel hücre göçünün gerçekleşmesini sağlamakta, bu da açık yaralarda yara iyileşmesinin hızlanması sonucunu doğurmaktadır. Bununla birlikte, hem lökosit içermesi hem de lökosit göçünü yönlendirici yapısı PRF'nin enfekte yaralarda da kullanılmasını mümkün kılmaktadır. İyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi soket koruma tekniğinde kullanılmasına da imkan vermekte; ağrı, kuru soket benzeri olası komplikasyonlara karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. İçeriğindeki büyüme faktörlerine bağlı olarak kemik greftleri ile birlikte kullanımı iyileşme süreçlerinde daha hızlı ve iyi sonuç alınmasına vesile olmaktadır.

Koyun tibialarında yaptığımız çalışmada sığır kaynaklı kemik grefti ile PRF nin etkinliği karşılaştırılmıştır. Birlikte kullanıldığında greftin etkinliğini arttırdığı saptanmıştır. Tek başına kullanımında kemik içi iyileşmesini anlamlı derecede etkilemediği ortaya çıkmıştır.

ABSTRACT

Ondur Esra. Effect Of Second Generation Platalet Rich Fibrin On Healing Of Intrabony Defects: Experimental Study. İstanbul University, Institute of HealthScience, Oral Implantology Department, Ph.D.Thesis. İstanbul. 2018.

KeyWords: PRF, Augmentation, Bone Graft, Guided Bone Regenaration, Bone Healing

The present work wass upported by the Research Fund of IstanbulUniversity. Project No:18898

Bone augmentation procedures applied during and before dental implant indicated cases because of the horizontal and vertical bone deficiencies. Recent years there are many researches about growth factors and effects on wound healing. Platelet, which is obtained from peripheral blood, is the main source of growth factors. This is why platelet rich biomaterials use in many clinical applications.

Platelet rich fibrin (PRF) is one of the techniques that obtain platelet rich biomaterial. PRF technique base on collecting and centrifuge peripheral blood, this causes the growth factors and platelet accumulate in fibrin matrix. PRF, increases the micro vascularization and epithelium immigration at the side it applied. By this way it speeds up the open wound healing. Moreover it contain leukocyte and it orient the leukocyte immigration. Because of this propertie of PRF, it can be used in infected wounds. It can also be used as a socket protection technique because it speeds up the wound healing. It can decrease the complication prevalence and occurrence as pain, dry socket. When PRF and bone graft combination applied on a side they speeds up and improve the wound healing because it contains growth factors.

In this study, we compare the efficiency of PRF and bovine biomaterial on sheep tibia bony defects. According to findings it improves the efficiency when their combination applied. When they applied separately, they do not improve the bone healing significantly.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endodontik patolojiler, periodontal hastalıklar, dişlerdeki aşırı madde kayıpları ve travma gibi sebeplerden dolayı dişlerin çekimi gerekmektedir. Alveol kretinde diş çekimi sonrası fizyolojik bir rezorpsiyon süreci başlamaktadır ve bu süreç ömür boyu sürmektedir.

Yapılan çalışmalar rezorpsiyonun diş kayıplarını takiben özellikle ilk birinci yılda meydana geldiğini göstermektedir. Maksilla ve mandibuladaki rezorpsiyon miktarı ve şekli kıyaslandığında ise maksillanın yüzey alanının daha geniş olmasına bağlı olarak mandibulaya göre daha yavaş ilerlemektedir. Maksillada rezorpsiyonun yönü vestibülden palatinale, mandibulada ise lingualden vestibüle doğru olmaktadır. Dental implantların uzun dönem başarısı implantların ideal konumda yerleştirilmesine ve implantların çevresindeki sert ve yumuşak dokunun sağlığına bağlıdır.

İleri derecede rezorbe olan alveol kreti varlığında implantların uzun dönem başarısını sağlamak için dental implant cerrahisi öncesi kemik ogmentasyonu işlemleri gerekmektedir.

Uzun zamandır pek çok araştırmacı kemik defekti onarımı işleminde yeni kemik yapımını stimüle edici etkiye sahip greft ve biyomateryal geliştirimi üzerine çalışmalar yapmaktadırlar. Bu materyaller iyileşme sürecinin daha hızlı ve sorunsuz geçirilmesini sağlamaya katkısı olacağı düşünülerek tekil ve kombine halde kullanılmaktadır.

Ogmentasyon işlemlerinde otojen, allojen ve alloplastik kemik greftleri kullanılmaktadır. Bu materyallerin kendilerine özgü avantantaj ve dezavantajları vardır. Otojen greftler yüksek biyouyumluluğa sahiptir. Uygulama ve iyileşme sırasında greft materyalinin hücresel yapısının ve moleküler bileşenlerinin bir kısmı varlığını korumaktadır. İmmünolojik reaksiyona yol açmazlarken allojen greftler ve heterojen greftler antijenite oluşturabilir. Otojen greftlerin iki farklı bölgede operasyon sahası oluşturmaları operasyon süresini uzatmakta ve morbiditeyi arttırmaktadır. Ksenogreftler hayvansal kaynaklı donörlerden elde edilen ve çeşitli işlemlerle deproteinize edilerek organik kısmı uzaklaştırılmış greft materyalleridir. Ksenogreftlerin kullanıldığı deneysel hayvan çalışmalarında materyalin ideal bir yapı iskeletine sahip olduğu bildirilmektedir. Ksenogreftlerin iyileşme mekanizmaları incelendiğinde alıcı sahadaki kemikteki

osteojenik hücrelerin rehberliğinde kemik büyümesi başladığı gözlenmektedir. Yüksek biyouyumluluğa sahip olduğu ve tüm bu avantajlarından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir.

Onarımın sağlanmasında, defektin durumu dışında hastanın ekonomik şartları da önemli etkendir. Greft materyallerinin maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle araştırmacılar farklı çalışmalara yönelmişlerdir. Ogmentasyon işlemlerinde hastalar açısından bir diğer dezavantajıda cerrahi sonrası 3 ila 8 ay süresinde defektin hacmine ve hastaya bağlı faktörlere göre değişen bekleme sürecidir.

Bu amaçla araştırmacılar cerrahi sonrası iyileşme süresini kısaltabilecek, oluşan kemik kalitesini arttıracak, maliyeti diğer greft materyallerine göre daha düşük olan yeni biyomateryaller arayışına girmişlerdir.

Trombositten zengin fibrin (Platelet Rich Fibrin- PRF) ilk kez 2001 yılında özellikle maksillofasiyal alanda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir trombosit konsantrasyonu hazırlama tekniğidir. Oldukça basit bir tekniktir. Hastadan alınan venöz kan santrifüj edilerek yara iyileşmesinde etkili olan büyüme faktörlerini içeren bir fibrin konsantrasyonu hazırlanmaktadır. PRF' nin en büyük avantajı otolog üretilmesi, çok sayıda büyüme faktörü içermesi ve maliyetinin düşük olmasıdır.

Deneysel çalışmalar bakımından literatürde eksiklik gözlenen trombosit zengini fibrin konusunda teoride çok yüksek başarı oranı sağlamak mümkün gibi görünse de kontrollü çalışma sayısındaki yetersizlik bu durumu şüpheli kılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, yüksek oranda klinik uygulaması olan sığır kaynaklı kemik greft materyali ve PRF kombinasyonunun kemik defekti tedavisinde iyileşmeye etkisinin deneysel olarak hazırlanan modellemelerde histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Vücutta kıkırdak dokusundan sonra en dayanıklı doku olan vücudun en sert dokularından kemik dokusu inorganik tuzların hücrelerarası madde üzerine çökelmesi sonucu sağlamlık, esnkelik benzeri fiziksel özellikler kazanmış bir bağ dokusu türüdür. Hayati önemdeki dokuları koruyucu işlev görmekte, iyon depolayarak vücutta iyon dengesini kontrol edici rol oynamakta ve çizgili kas kasılmaları sonucu ortaya çıkan kuvvetleri arttırarak vücutsal hareketlere dönüştürmektedir.

Kollajen ve esas maddeden meydana gelen bir organik kısımla kalsiyum ve fosfat tuzlarından meydana gelen bir inorganik kısımdan ibarettir. İnorganik kısım kemik kuruağırlığının % 65'ini meydana getirirken bu oran organik kısım için % 30'lar düzeyindedir.

Metabolik ve biyolojik açıdan dinamik bir doku özelliğine sahip olan bütünleşmiş birçok hücreden oluşan kemik dokusunun büyüme ve iyileşmesi pek çok biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik olayın zincirleme reaksiyonu olarak tasvir edilebilir. [14,118]

2.2. Kemik Zarları

İç ve dış yüzeyleri hücreler ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülü olan kemiklerin dış yüzey tabakalarına periost (periosteum), iç yüzey tabakalarına ise endost (endosteum) denilmektedir.

2.2.1. Periost (Perıosteum)

Periosteum, vasküler, konnektif bağ doku tabakasıdır ve eklem yüzeyleri hariç tüm kemiği dıştan çevreler. Gelişme döneminde perikondriyum bol damar içeren, iki tabakalı bir zardır. Gelişme döneminde perikondriyum bol damar içeren, iki tabakalı bir zardır. Fibroblast içeren kalsifiye olmayan düzensiz sıkı bağ yapısındaki kalın dış tabaka "fibröz tabaka" olarak adlandırılıp kollajen lif zenginidir ve düzensiz, yoğun konnektif dokudan müteşekkildir.İçteki zayıf ve daha ince olan gevşek bağ dokusundaki tabaka da "osteojenik tabaka" olarak bilinip hücreden zengindir ve yassı şekilleri ve konumlanışı ile bilinen osteoprogenitör hücrelerden müteşekkildir.

Tabakaların her birinin ayrı fonksiyonları vardır. Dış kat metabolizmada rol alan damarları ve lenfatikleri içerir. İç tabakanın hücreleri ise kemik hasarında osteoblast haline dönüşerek yeni kemik oluşumunu sağlar. Normal koşullarda aktif olmayan ve kemik oluşumu ve onarımı sürecinde oldukça aktif hale gelen içkat olgunlaşmış kemiklerde büyük oranda incelmekle birlikte, bir miktar osteoprogenitör hücre yedek olarak muhafaza edilir.

.

Periosteumun kemiğe destek sağlamada, beslenmesinde, gelişiminde ve tamir olaylarında önemli rolleri vardır. Yapısında temel olarak kollajen veelastik lifler bulunur. Sharpey lifleri olarak da adlandırılan dış katmandan ayrılmış kollajen lifler kemik dokusuna nüfuz ederek dış sirkumferansiyel lamellar ile yüzeye yakın konumlanmış ara lamellerin derinine inerek periostu kemiğe bağlar. Periost, olgunlaşmış kemiklerde dokuya sıkıca yapışmış bir haldedir. [14,118,129]

2.2.2. Endost (Endosteum)

Kemik içindeki tüm boşlukları örten ve içerisinde osteoblastlar ve yer yer osteoklastlar da mevcut olan endost, kemik dokusuna dönük kısımda eser miktarda kemik iliği dokusunun devamı olan retiküler bağ dokusu ile tek sıra halindeki yassı ve tek katlı yapıya sahip osteoprogenitör hücrelerden oluşmakta, kompakt kemiklerde iç yüzeyi ve spongiyoz kemikleri oluşturan trabeküllerde de dış yüzleri örtmektedir.

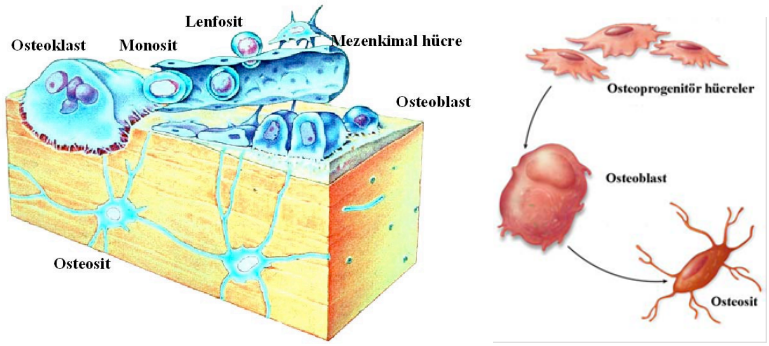
Tek kat osteojenik hücre içeren ve kalınlığı periosteumdan daha az olan endosteum tabakası hem kemik doku hem de hemopoetik hücreleri yapabilme niteliğini haizdir.[14,118,129]

Periost ve endost tabakaları, temel olarak, kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için ihtiyaç duyulan yeni osteoblastların aralıksız temini işlevlerini yerine getirmektedirler.

2.3. Kemik Hücreleri

- Osteoprogenitör hücreler,
- Osteoblastlar,
- Osteoklastlar,
- Osteositler,

• Kemik iliği hematopoetik hücreler (Şekil 2-1)



Şekil 2-1:Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri ve bunların farklılaşma yollarının şematik gösterimi. Osteoklastlar, kemik iliğinde mevcut makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonuyla meydana gelir. Kemikteki aktiviteye bağlı olarak, osteoprogenitör hücreler osteoblastlara, osteoblastlar ise osteositlere farklılaşabilir. [129]

2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)

Periostun derin tabakasını ve internal medüller yüzeye uzanan endostu meydana getiren osteoprogenitör hücreler, kemiğin tüm yüzeylerinde mevcut olup, kemik hücresi olmaya koşullu mezenkim hücreleridir. Mitoz bölünme ile çoğalan ve iğ şeklinde fibroblastları andıran bu hücrelerin bir kısmı osteoblastlara dönüşmektedir. Kırıklarda yeni oluşan kemik dokusunun şekillenmesi veya kemik dokusunun birim yapısı sayılan ve yıkılan osteonların yerlerine yenilerinin yapımı esnasında aktif hale gelerek bölünen bu hücreler osteoblastları meydana getirmekte ve genel olarak soluk boyanan nükleuslu, asidofilik, sitoplazmalı hücreler şeklinde, periostun derin katmanında, Havers ve Volkman kanallarındaki bağ dokusunda, endosteumda bulunmaktadırlar. [14,118,129]

2.3.2. Osteoblastlar

Osteoblast hücreler, matür, metabolic açıdan aktif ve kemik üretimi gerçekleştiren hücreler olup, matriksi meydana getiren osteoid yapıyı oluştururlar. Kemik yapım aktivitesi sona ermeye yüz tuttuğunda, bir kısım osteoblast osteosite dönüşürken, diğer bir kısım ise periost ve endostal yüzeyi kaplayan hücrelere dönüşmektedir.Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının; kollagen liflerin, proteoglikanların ve glikoproteinlerin sentezinden sorumludur. Henüz kalsifiye olmamış

olan bu dokuya osteoid adı verilir Oluşturdukları osteoid içinde gömülü kalan osteoblastlar, kalsifiye hale gelen dokuda aktivitelerini azaltarak basık şekilli osteositlere dönüşürler.

Kemiğin inorganik kısımlarının oluşturulabilmesi, kemik yüzeylerinde epitel hücrelere benzer bir şekilde yanyana sıralanan osteoblastların varlığına gereksinim duymaktadır. Matriks sentezine başlayan osteoblastlar kübik, prizmatik gibi şekiller alabilmekte, aktivite durumlarına göre oval hale de gelebilmektedirler.Komşu osteoblastlar ile temaslarını sitoplazmik uzantılar vasıtasıyla sağlamaktadırlar. Lakuna ve kanalcıklar, matriksin hücre ve sitoplazmik uzantılar etrafında oluşmasıyla belirgin hale gelmektedir.

Kutuplaşmış hücreler olan osteoblastlar tek sıra halinde kemik trabeküllerinin veya lamellerin yüzeyinde dizilirler. Osteoblastlar ile daha önce oluşmuş kemik matriksi arasında yer alan yeni oluşmuş kalsifiye olmamış matriksin sekresyonu daha önce yapılan kemik matriksiyle temas halindeki osteoblast yüzeylerinden sağlanır ve bu duruma kemik apozisyonu denilmektedir. Kemik trabekül ve lamelleri üzerinde kemik yapımı süreci boyunca sürekli olarak bir osteoblast dizini yer alır. [14,118,129]

2.3.3. Osteositler

Kalsifiye kemik dokusu içerisinde bulunan ve kemik matriks içerisinde lakün olarak adlandırılan küçük boşluklarda yerleşik olan osteoblastlara osteosit denir ve her bir lakunada sadece bir adet osteosit mevcuttur.Şekilleri lakunalara uygun olacak şekilde yassı, oval biçimdedir. Lakünlerde mevcut kanaliküller vasıtasıyla kan damarlarına ve diğer lakünlere bağlanan sitoplazmik uzantılar her bir osteositten çıkarak diğer osteositlere uzanır ve bir ağ oluştururlar.Ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli bir işlev gören osteositler lokal çevre faktörlerinden etkilenmekte ve kemiğe etki eden kuvvetlere bağlı olarak siklik adenosine monofosfat (cAMP), osteokalsin ve IGF salgılamaktadırlar. Bu faktörlerin salgılanması öncül osteoblastların sayısında artışa ve bu durum da kemikte remodeling ve apozisyon görülmesine neden olmaktadır. [14,118,129]

2.3.4. Osteoklastlar

Hormonal ve hücersel mekanizmaların kontrolünde kemik rezorpsiyonu yapan sitoplazmik uzantıları olan çok çekirdekli hücrelerdir. Kemiği yıkıma uğratan osteoklastlar, kanda bulunan monositlerin birleşmeleri sonucu şekillenir veya kemik iliği prekürsor hücresinden gelişirler. Kemik yüzeylerine tutunmuş "cuttingcones" olarak adlandırılan gruplardaki bu hücreler içerdikleri kollajenaz aracılığıyla diğer proteolitik enzimleri salgılama, kemiğin inorganic ve organic matriksiyle kalsifiye kartajı çözme işlevlerini yerine getirmekte ve bunun sonucunda "Howship Lakünaları" olarak bilinen kemik yüzeyi erozif alanları oluşmaktadır.

İnterlökin-1, -3, -6 ve -11, TNF-α ve TGF-α'nın, kemik iliğinde yer alan granülositik makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonu sonucu oluşan ve hormonlara karşı oldukça duyarlı olan osteoklastların oluşumunu etkileyen faktörler olduğu sanılmaktadır. Parathormon, kalsitonin ve osteoblast stimule edici faktör bağlayan reseptörleri vardır. Örneğin kalsitonin hormone hücrede RNA sentezini azaltıcı etkiye sahip olurken, paratiroid hormone tersi yönde etkiye sahip olmaktadır. Osteoklast ve osteoblastların işbirliği sonucu gerçekleşen kemik yıkımı, kemiğin şekillenmesinde temel bir işleve sahiptir. [14,118,129,126,162]

Kemik yapımı sırasında trabeküllerin yüzeyinde veya kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek bu alanları rezorbe eden osteoklastlar kemiklerin uzaması ve genişlemesini, hormonal ve hücresel mekanizmaların kontrolünde kemik rezorbsiyonunu sağlarken, kemiklerdeki yıkım sırasında kana geçen açığa çıkan kalsiyum da kandaki kalsiyum seviyesini ayarlamaktadır. [14,118,129]

2.4. Kemik Tipleri

Mikroskobik incelemeye tabi tutulan kemiğin primer ve seconder olarak 2 farklı tür dokusu olduğu gözlemlenmiştir. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olan kollajen lif dağılımının aksine rasgele ve farklı yönlere dağılan ince kollajen liflere sahip primer kemik, embriyolojik gelişim aşamasında, kırık ve diğer onarım faaliyetlerinde ilk olarak meydana gelen kemik türü olup, geçici yapıdadır ve yetişkinlerde yerini sekonder kemik alır.

2.4.1. Primer kemik dokusu

Nonlameller (Woven, reticulated) kemik de denir. Embriyonik dönemde, kırık iyileşmesinde, hiper paratiroidizm ve Paget hastalığı gibi patololojik süreçlerde vardır. Primer kemik dokusu intrauterin hayatta şekillenir.

Primer kemik dokusunu oluşturan kollajen iplikler dağınık bir şekilde ağlar yapan düzensiz kollajen demetler halindedirler. İlerleyen süreçte yerini sekonder kemik dokusu yani olgunlaşmış kemik dokusuna bırakan bu yapı kollajen lifler ve osteoblastlardan örülü düzensiz vasküler boşluklardan oluşmaktadır.

Sekonder kemiğe nispeten daha az mineral component ihtiva eden hücre zengini bu dokuda henüz yeterince kalsifiye olmamış temel madde mevcuttur. Nonlameller kemik embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu mevcut olup bu durum yeniden yapılanma neticesinde kortikal veya kansellöz kemik oluşumuyla sonuçlanır. [129]

2.4.2. Sekonder kemik dokusu

Hem primer kemik dokusunda hem de ona oranla daha kalsifiye ve güçlü olan sekonder kemik dokusunda mevcut olan osteositler, primer kemik dokusunda dağınık bir yapıda yerleşikken, sekonder kemik dokusunda sayıca daha az olup komşu lamellerin arasında sıkışmış vaziyettedirler.

Sekonder kemik dokusu yapısı lamelli bir yapıya sahip olup, bu yapılar kemik lamelleri olarak adlandırılmaktadır.Özel bir seyir takip eden ve her lamelde mevcut olan kollajen fibriller birbirlerine parallel ama komşu lamellerdekilere çapraz yönde olup spiral şeklindedirler. Bu özel yapı sekonder kemiğe dayanıklılık kazandırmaktadır.Primer ve sekonder kemik dokularında HA kristalleri çoğunlukla kollajen fibriller üzerine oturduğundan kemik dokusu oldukça sert yapıdadır

Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Sekonder kemik dokusunun spongiyoz (süngerimsi, kansellöz) kemik ve kortikal (kompakt, lameller) kemik olmak üzere iki türü vardır.

2.4.2.1. Spongiyoz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik

Birbiriyle anastomozlaşan ve aralarında kemik iliği dolu, düzensiz şekle sahip boşluklar bulunan ince kemik trabeküllerinden müteşekkil spongiyoz kemik, kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinin iç kısımlarında ve yassı kemiklerin iç

yüzlerinde bulunur. Spongiyoz kemikleri oluşturan bu trabeküller besin maddelerini sitoplazma uzantılarını kullanarak, kemik iliğinde bolca mevcut olan kan damarlarından alırlar.

2.4.2.2. Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik

Yassı kemiklerde iç ve dış tabakayı, uzun kemiklerde dış yüzeyi oluşturan ve tüm kemiklerin dış yüzeyinde mevcut olan kortikal kemik, nonlameller kemiğin yeniden yapılanmasıyla oluşmaktadır.Kortikal kemiğin ana yapısı "Harvesian sistem" olarak da adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına dizili vasküler Harvesian kanalları saran silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizilimli Volkman kanallar komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır.

Bal peteği görünümlü hematopoetik elemanlar içeren ağ ve kemik trabeküllerden oluşur. Trabeküller, kortekse dik yerleşimli olduklarında dış yüklenmeye yapısal karşı koyma gücü sağlar. Kansellöz kemik internal endostal yüzeyde sürekli yeniden yapılanma oluşturur.

Kompakt kemik dokusunda iki türlü kanal bulunur. Havers kanalları; kompakt kemiğin uzun eksenine paralel aralıklarla yerleşirler. Volkman kanalları; komşu Havers kanallarını birbirlerine bağlayan yan kollardır. Kan damarları, kemiklerin foramen nutrisyumlarından girdikten sonra Volkman kanallarını aşarak Havers kanallarına girer ve oradan dallanarak iki yöne ayrılır. İçte yer alan kemik iliği boşluğuna ulaşmadan önce de daha iç kısımdaki Volman kanalları aşıp daha derinlerde yer alan Havers kanallarına girer. Bu yapı kan damarlarının kompakt kemiğin tüm kısımlarına ulaşmasını sağlar.

2.5. Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri

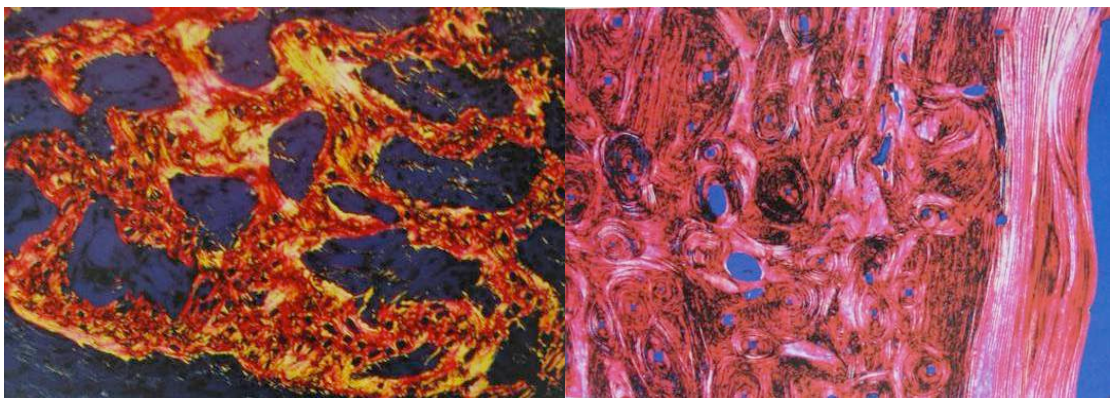
Kemik; organizmaya destek sağlayan, biçim kazandıran ve organizmanın yükünü taşıyan destek yapısıdır.

Yalnızca organik öğelerden müteşekkil diğer destek yapılarının aksine kemik dokusunda inorganik maddeler de bulunmakta, organik ve inorganik elemanlardan oluşmaktadır.Ağırlığının %20'ye tekabül eden kısmı su olup, kuru kemik ağırlığına bakıldığında %60-70 oranında inorganik kalsiyum fosfat, %30-35 oranında ise organik fibröz protein ve kollajenden müteşekkildir.Yapısında bulunan kalsiyum fosfat (CaPO4), iğne biçiminde HA kristalleri (Ca10…..) formundadır. Bunun haricinde,

inorganik kısımda, dokuya sertliğini veren ve temel maddenin kuru ağırlığının yarısına tekabül eden oranda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodium, potsayum ve florid bulunmaktadır. HA, mineral kristallerden oluşmaktadır. [14,118,129,126,162]

Kemik organik matriksi osteoid adı verilen, osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik yapıdan oluşur. İnorganik yapıdaki mineral tuzlar tarafından oluşturulan osteoid mineralizasyonu kemiğe gücünü ve sertliğini vermektedir Organik maddelerin %90'ını tip I kollajendir. %10'unu ise nonkollajenöz proteinler (glikoproteinler, proteoglikanlar), peptitler, karbohidratlar ve lipidler meydana getirir. Tip 1 kollajenden ve proteinler ile bağlantılı glikozaminoglikanları ihtiva eden amorf temel maddeden müteşekkil organik madde, çok sert yapıda olup, kemiklerin kolay bir şekilde kırılmasını engeller.Nonkollajenöz proteinlerin, büyüme faktörlerinin salınımının gerçekleştirilmesi, hücrelerin organik matrikse tutunmaları ve organik matriks kalsifikasyonu gibi işlevleri yerine getirdiğine inanılmaktadır.

Gelişmiş bir kemik dokuda lifler paralel ve porlar bırakacak şekilde dizilmiş olup, aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşiktir. Hidroksiapatit kristallerinin kemikteki önemi, osteoid mineralizasyonu sayesinde, kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlamasıdır. (Şekil 2-2 A,B)[14,118,129,162,119]



Şekil 2-2: A **Şekil 2-2: B**

Şekil 2-2: Kansellöz ve kortikal kemiğin kollajen yapıları (A) Tipik, gelişigüzel kollajen lif dağılımı sergileyen kansellöz kemik kesiti. (B)

Kortikal kemikte kollajen liflerinin düzenli paralel ve havers sistemini oluşturan yapısını gösteren kemik kesiti[118]

Kemik metabolizması hormonlar ve lokal faktörlerin kontrolü altındadır. Kemik metabolizmasını etkileyen üç kalsitrafik hormon bulunup bunlar Paratiroid hormon, Vitamin D ve kalsitonindir. Ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin nispeten sabit oranlarda olmasını sağlayan paratiroid hormonun kalsiyum üzerinde kalsiyon boşluklara geçişi arttırıcı etkisi vardır. Kemik hücreleri arasında, kalsiyum reseptörleri yalnızca osteoblastlarda bulunmakta, bu da osteoblastların paratiroid hormon etkisinde olmasına yol açmaktadır. Vitamin D ise intestinal ve renal kalsiyum bağlayıcı proteinleri stimüle edip aktif kalsiyum transportunu kolaylaştırır. Kalsiyuma bağlı selüler metabolik aktiviteyi inhibe eden kalsitonin, plazma kalsiyum seviyesindeki akut artışa karşılık tiroid glandın parafoliküler hücrelerinden salınır.[119]

Trombosit, makrofaj ve fibroblast kaynaklı bazı proteinler ve büyüme faktörleri de kemik metabolizmasını etkileyip kemikler üzerinde iyileştirici etki oluşturmakta, monosit, fibroblast gibi mezankimal kaynaklı hücrelerin kemik hücrelerine migrasyonuna, prolifere olmalarına ve diferansiasyonlarına katkıda bulunmaktadır.BMP (bone morphogenetic protein)'ler, "insülin-like growth factor", "transforming growth factor", "platelet derived-growth factor" ve "fibroblast growth factor" kemik iyileşmesini hızlandırır. BMP bu proteinlerin en bilineni ve kemik matriks kaynaklı glikoprotein ailesinin bir üyesi olup, mezankimal hücrelerden kemik hücrelere oluşan diferansiasyonu indükler. Vücutta az miktarda bulunmaktadır.[119]

2.6. Kemik Onarımı

Kemik onarımı üç fazda gerçekleşen ve süreklilik gösteren bir olaydır.

Birinci faz hematom oluşma fazıdır. Defekt bölgesinde fibrin ağı, fibroblast ve yeni kapiller yapıların gelişimine imkan sağlayan kan pıhtısı oluşumu ve bağ dokusu haline gelmiş olan yapının ortaya çıkma süresi on gündür.Periost üzerinde bulunan inaktif hücreler travmanın etkisi ile uyarılır ve kemik kallusunu oluşturacak yeni kemik oluşumuna başlar.

Kallus formasyonu ikinci fazı oluşturur. Bu fazda primer ve sekonder kallus oluşmaktadır. Birinci haftanın sonunda yumuşak doku kallusunun içerisinde dağınık olarak yeni kemik ve kıkırdak gözlenmektedir. Oluşan bu düzensiz kemik yığılımı primer kallustur.

20-60 günlük bir sürede oluşan ve Sekonder kallus Havers sistemini içeren yapını oluşumunu da defekt veya fraktür bölgesinde parçaları birleştirme işlemini gerçekleştiren bu doku sağlamaktadır.

Kallus, organizasyon fazı olan üçüncü fazda olgun kemiğin yerini almaya başlamaktadır.Trabeküller, mekanik kuvvetlerin önem arz etmeye başladığı bu devrede işlevsel ihtiyaçlarını karşılayacak biçimde düzenlenmektedir. [162,12]

2.7. Kemik İyileşme Süreci

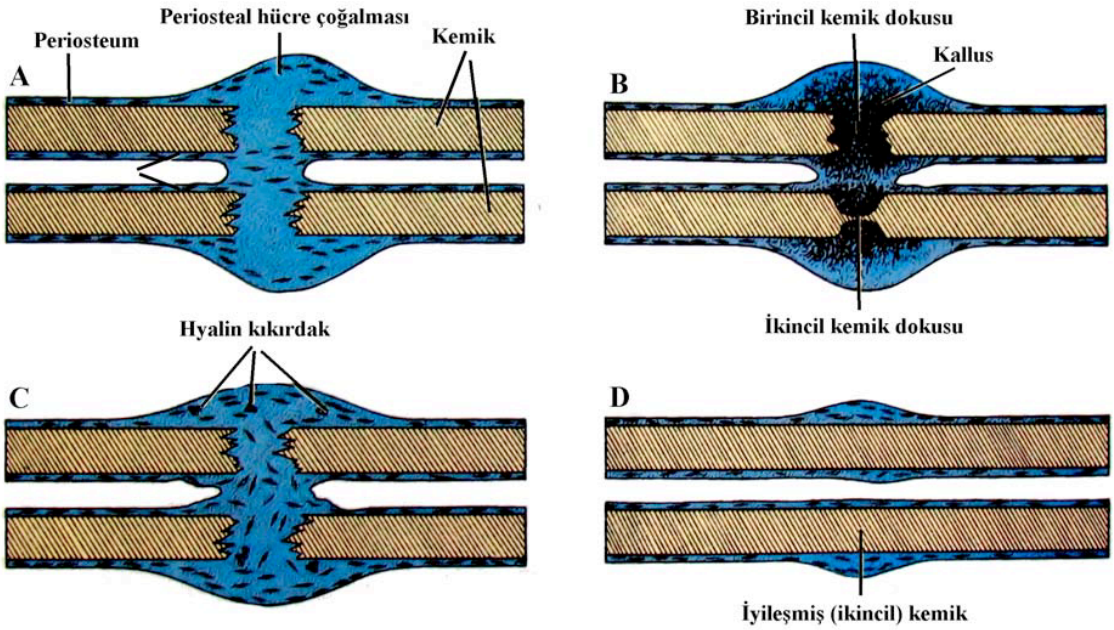
Kemik iyileşmesi genel olarak 3 evrede incelenir: erken enflamatuar dönemi, onarım dönemi, yeniden yapılanma dönemi (remodeling). Evreleri zaman bakımından birbirinden keskin şekilde ayırmak güçtür ve her bir evre kendisini takip eden veya önceleyen evreyle her zaman içiçe ilerlemektedir. [30,55]

Enflamatuar fazda öncelikle, ilk birkaç saat ile bir kaç gün içerisinde periost altında hematom oluşur. Kırık bölgesinde yaralanan damarlardan kanama, pıhtılaşmayı sağlamak için trombositlerin toplanmasıyla moleküler aracıların yaralanma bölgesine salınması ve bunun sonucu olarak pıhtılaşma meydana gelir.Hemotam sayesinde kırık uçları bir arada tutulur, ortamındaki trombositler ile diğer hücrelerden salınan büyüme faktörü (TGF –β,PDGF gibi) ve proteinler ile hücre göçünü, periosteal hücre çoğalmasını ve onarım dokusu matriksinin sentezini başlatır. Prostoglandin salınımı ile birlikte enflamatuar hücreler (makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler) ve fibroblastlar kemiğe infiltre olur.Kemikte oluşan dolaşım bozukluğundan dolayı nekroz bölgesi oluşur.Bu bölgeye nötrofil ve makrofajlar göç ederek hasarlı dokuyu ortadan kaldırır. Kırık bölgesindeki hematomun organize olmasıyla birlikte 48 saat içinde fibrin matriks oluşur. Fibrin matriks içindeki öncü hücreler farklılaşmaya hazırdır.[30,55,53]

7-12 gün süren onarım fazı boyunca öncü hücrelerde yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücrelerin oluşumunu sağlamak üzere farklanma ve düzenlenme başlamaktadır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik uyarıların sö konusu olduğu bu evrede prostoglandinlerin etkisi ile birlikte yeni osteoklast oluşumunda ve mevcut osteoklast aktivitesinde artış gözlenirken, fibroblastlar kollajen, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan ve osteoblastlar da osteidi salgılarlar. Fibroblastlar, stromaya yerleşmeye başlayarak vasküler oluşuma yardımcı olurlar. Vasküler oluşumun artışıyla kollajen matriks belirginleşir. İyileşen kemiğin içerdiği

kollajen miktarı ile gerilmeye karşı dayanıklılığı arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bunun yanısıra osteoid sekresyonu ve takiben mineralizasyon olur. Kırık hattı bölgesi ve çevresinde ilk 4–6 haftalık sürede yumuşak kallus oluşur. Oluşan bu kallusun harekete karşı direnci düşüktür. Kırık iyileşmesinin erken döneminde periosteal damarlar, geç döneminde ise besleyici damarlar, kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olmakta, böylece kallus ossifiye olup kırık yüzleri arasında nonlameller kemik köprüsü oluşturmaktadır. Eğer uygun immobilizasyon yapılmazsa, stabil bir iyileşme koşulu oluşturulmazsa kallus ossifikasyonu yeterince oluşamaz ve iyileşme sürecinde pek istenmeyen instabil fibröz birleşme gelişebilir.Hasara uğramış veya ortamdan uzaklaştırılmış periosteum kırğın iyileşme sürecini yavaşlatıcı etki yapacaktır. [30,55,53]

Yeniden yapılanma evresi; kemiğin orjinal güç, şekil ve yapısını kazandığı, kemik iyileşmesinin en uzun ve yıllarca sürebilen son fazıdır. Bu fazda, düzensiz ve syapıdaki kallusun, normal veya normale yakın güçte daha düenli lameller kemiğe evrilmesi gerçekleşir. Wolf kanuna göre kemiğin işlevsel ve yapısal değişikliği devam etmektedir. Maruz kalınan mekanik stres kemikte konveks yüzün pozitif elektrikle, konkav yüzün de negatif elektrikle yüklenmesine sebep olduğundan, kırığın osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav tarafında kemikleşme ve osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks tarafında da geri emilim olmaktadır. *(Şekil 2-3)* [30,55,53]



Şekil 2-3: **Kortikal kemiklerde kemik iyileşme süreci**[118]

2.8. Defektlerin Ogmentasyonunda Kullanılan Greft Materyalleri

Terminolojide greft sözcüğü, doku ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerdeki rekonstrüksiyon işlemlerinde yer tutucu özelliğinin yanısıra kemik yapımını uyarıcı özellikteki tüm materyalleri kapsayacak biçimde kullanılmaktadır. [114]

Kemiğin iyileşmesi bağ dokusundan ve diğer dokulardan farklıdır. Kemik, skar dokusu oluşturmak yerine kendi kendini rejenere edebilme yeteneğine sahiptir. Bir dizi hücresel olay ile koordine edilen rezorpsiyon ve yeniden şekillenme kemikte devamlı süren bir döngüdür. Kemik tamiri de pek çok dokuda olduğu gibi inflamatuar cevap ile başlar ve bununla birlikte granülasyon dokusunun bölgedeki gelişimini stimüle eder. Granülasyon dokusu bölgeye damarları, fibroblastları ve osteoprogenitör hücreleri getirir. Bölgeye gelen osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar kemik organik matriksini oluştururlar ve mineralizasyon başlar. Bu yeni olusan ve organize olmayan kitleye “kallus” denir. Zamanla bu yapı yeniden şekillenir ve lameller kemikle yer değiştirir. Bütün bunlar olurken aynı zamanda organize yapıyı olusturmak üzere yeni kemik gelişimi sağlanır.

Osteogenezis ya da kemik oluşumu süreci, hastanın mevcut doğal kemiğinden ya da yerleştirilen kemik grefti materyalinin içerdiği hücrelerden kaynaklanan osteoblastlarla başlar. Enflamasyon ile başlayan ve aşamalı olarak gerçekleşen kemik oluşumu sürecinde, zamanla yerleştirilen kemik grefti bölgedeki mevcut doğal kemik ile birleşir.[199]

2.8.1. İdeal Greft Materyalinin Özellikleri

Hem sert doku, hem de yumuşak doku veya kombine defektlerin onarımında, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan greft materyallerinin asıl işlevi, defektlerin yeni doku oluşumuna öncülük edecek şekilde, anatomik forma en uygun biçimde ve en kısa sürede kapatılmasını sağlamaktır.Kemiğin yeniden oluşumunun gerektiği cerrahi ve periodontal destek dokuların restorasyonuna ihtiyaç duyulan tüm durumlarda kemik greftleri kullanım alanı bulmaktadır. İdeal kemik greft materyalinin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Antijenik olmamalı
2. Karsinojenik ve toksik özellik taşımamalı
3. Güçlü ve dayanaklı bir yapıyı haiz olup, yeterli derecede destek ve stabilite sağlayabilmeli
4. Enfeksiyona dayanıklı olmalı
5. Alıcı sahaya uyumlu olmalı,
6. Kolay uygulanabilmeli ve istenilen forma kolayca getirilebilmeli
7. Hızlı ve yeterli miktarda elde edilebilmeli
8. Minimal cerrahi işlemle kullanılabilmeli
9. Maliyeti ucuz olmalı
10. Osteoindüktif ve kondüktif nitelikleri haiz olmalı
11. Revaskülarizasyonu, osteogenezisi ve osteoindüksiyonu kolaylaştırmalı,
12. Geniş defek oluşumuna sebebiyet veren cerrahi müdahaleler neticesinde oluşacak doku kayıplarını karşılayabilmeli
13. Cerrahi alandaki mekanik kuvvetlere karşı dayanıklılık göstermeli,

14. İkinci bir cerrahi operasyona ihtiyaç duyulmamalı,
15. Kolayca istenilen şekil verilebilmeli
16. Sterilizasyonu etkili ve kolay olmalı,
17. Allerjik olmamalı,
18. Adheziv yeteneği iyi olmalı,
19. Uygulamasında detaylı ekipman gereksinimi oluşmamalı
20. Uygulanımları kolay olmalı,[199]

Literatür incelendiğinde bu özelliklerin tümünü birden taşıyan ideal bir kemik grefti materyalinin henüz mevcut olmadığı görülmektedir. Bugün uygulanan greft materyalleri aktif olarak kemik oluşturabilirler, kemik oluşumunu indükleyebilirler, kemik oluşumu için pasif yüzey yaratabilirler.[199] Uygulanan kemik greft materyalinin o bölgedeki canlı kemik dokusuyla teması halinde yeni kemik oluşumunu uyarması **"osteokondüktif etki"** olarak adlandırılır. Greft materyalinin kemik oluşturma potansiyeli olmayan bir doku içerisinde yeni kemik oluşumunu uyarmasına ise **"osteoindüktif etki"** adı verilir.[84,81]

Moore ve arkadaşları ideal bir kemik greftinde olması gereken özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:[167]

- **Osteointegrasyon** : Fibröz doku arada olmaksızın kimyasal olarak kemik yüzeyine tutunabilme özelliği,
- **Osteokondüksiyon** : Yüzeyinde kemik oluşumunu destekleme özelliği,
- **Osteoindüksiyon** : Çevre dokulardaki yüksek farklılaşma özelliğine sahip kök hücrelerinin osteoblastik fenotipli hücrelere farklılaşmasını indükleyici özelliği,
- **Osteogenezis** : Greft materyalinin içindeki osteoblastik hücrelerle yeni kemik oluşturabilme özelliği.

Bütün bu özelliklere sahip olan tek greft materyali canlı kemik hücrelerine sahip olan otogreftlerdir. Diğer bir ifadeyle otojen kemik, osteogenetik nitelikteki tek greft materyalidir. Allogreftler osteointegrasyon özelliği, osteokondüktif ve bazen osteoindüktif özellik gösterebilirler. Allogreftler osteogenezis özelliğine sahip değildirler, çünkü canlı hücresel komponentleri yoktur. Günümüzde üretilen sentetik greft materyalleri ise sadece osteointegrasyon ve osteokondüktif özelliklerine sahiptirler.[167,204]

2.8.2. Defektlerin Ogmentasyonunda Kullanılan Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Bauer ve Müschler kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre sınıflamışlardır:[17]

A. Otogreftler

1. Aspire edilmiş kemik iligi ya da işlenmiş kemik oluşturabilme yeteneğindeki hücreler,
2. Kansellöz kemik
3. Non-vaskülerize kortikal kemik
4. Vaskülarize kemik

B. Allogreftler

1. Greft Anatomisine Göre
    i. Kortikal
    ii. Kansellöz
    iii. Osteokondral
2. Greft işlenişine Göre
    i. Taze
    ii. Dondurulmuş
    iii. Dondurulmuş-kurutulmuş
    iv. Demineralize

3. Greft Sterilizasyonuna Göre

    i. Steril şekilde işlenmiş

    ii. Radyasyona maruz bırakılmış

    iii. Etilen dioksit uygulanmıs

4. Kullanım formuna göre (paketlenmis üründe)

    i. Toz

    ii. Partiküllü

    iii. Jel

    iv. Macun kıvamı ya da Putty

    v. Çip

    vi. Serit ya da blok

    vii. Masif

C. Sentetik İskeletsel Materyaller

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

Günümüzde geçerlilik taşıyan bir başka kemik greftleri sınıflandırması da aşağıdaki gibidir. [41,172]

A- İnsan kaynaklı kemik greftleri

- **Otojen greftler (Otogreftler)**
- **Homojen Greftler (Homogreftler)**

    1.Allojenik greftler (Allogreftler)

        a-Taze dondurulmuş kemik

b-Dondurulmuş - kurutulmuş kemik allografti (DKKA)

c-Demineralize edilmiş dondurulmuş - kurutulmuş kemik allografti (DDKKA)

2.İzojenik Greftler (İzogreftler)

a-Taze kansellöz kemik ve kemik iliği

B- İnsan kaynaklı olmayan kemik greftleri

- **Heterojen Greftler (Heterogreftler)**

1- Ksenojenik greftler (Ksenogreftler)

a -Sığır kaynaklı hidroksiapatit

b-Mercan kalsiyum karbonat

- **Sentetik Greftler**

2- Alloplastik greftler (Alloplastlar)

a-Polimerler

b-Bioseramikler

i- Trikalsiyum fosfat

ii- Hidroksiapatit

c- Bioaktif camlar

2.8.2.1. Otojen Greftler

Hastanın kendisinden alınan osteojenik özelliğe sahip greft materyalleridir. İçeriğinde canlı osteoblastlar ve osteoprogenitör kök hücreler bulunan ve tatbik edildikleri bölgede osteogenezis ile iyileşme oluşumu sağlayan bu greft türü diğer greft materyalleri arasında kendisine "altın standart" olarak yer edinmiştir.

Kemiğin nonimmunojenik matriksinin kullanımı esasına dayanan ve yüksek biyouyumluluk gösteren otojen kemik greftleri intraoral olarak mandibula ramus ve semfiz, tüber maksilla, ekzostozlar,dişsiz bölgelerden, ekstraoral olarak ise; kosta, scapula, metatarsus, kalvarium, iliak kemik, fibula, radius, tibia gibi donör bölgelerden elde edilmektedir. [184,199]

Süratli revaskülarize olmaları ve immünolojik tepkimeye sebebiyet vermemeleri, hastalık transfer riski taşımamaları ve ek maliyet oluşturmaması gibi avantajları bulunmasına rağmen, hastada ikinci bir operasyon alanı oluşması ve bunun sonucunda operasyon süresinin uzaması, donör bölgedeki morbidite, büyük defektlerde kafi miktarda elde edilememesi, nekroz, sınırlı damarlanma, greftin alıcı bölgesine yerleştirilmesindeki güçlükler, yüksek infeksiyon riski, hospitalizasyon zorunluluğu ve en önemlisi iyileşme dönemi ve sonrası bakımından kimi vakalarda %60-70'e varan oranlardaki öngörülmesi mümkün olmayan rezorbsiyonlar gibi dezavantajlar nedeniyle diğer kemik greft materyalleri başarı ile kullanılabilir ve tercih edilebilir. [125,195,247,48]

2.8.2.2. Homojen Greftler (Homo Greftler)

Aynı türün değişik bireylerinden alınan greft türüdür. Bunun alt grubu olan **izogreftler** ise aralarında genetik benzerlik olan bireyler (örneğin; tek yumurta ikizleri) arasında yapılan greft uygulamalarıdır, fakat verici bulma güçlüğü nedeniyle sık uygulanmamaktadır. Genetik benzerlik bulunmayan bireylerden elde edilen greftler ise **allogreftler**dir ve bu greftlerin antijenik özelliğini kaldırmak ve materyalleri uzun süreli muhafaza edebilmek için kimyasal işlemlerin uygulanması (etanol gibi), dondurup-kurutma, demineralizasyon gibi yöntemler kullanılır.[199,189,198]

Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA) ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri (DDKKA) günümüzde en çok kullanılan allogreftlerdir.Mineralize formda ve osteokondüktif olan, ancak kemik gelişimini aktive etmeyip yeni kemik oluşumu için iskelet görevi gören DKKA, yerleştirildiği mezankimal dokulara rezrobe olarak yeni kemiğin yerini alır. [2,163]Yeni kemiğin DDKA'da oluşumu osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon aşamalarını müteakip gerçekleşmektedir.

Damarlanması iyi olan bir kemik bölgesine uygulandığında mezenkimal hücrelerin defektin olduğu bölgeye göç etmesini, bağlanmasını ve osteogenezi uyarırlar. Kemik oluşturmayan dokulara uygulandığında greftlerin endokondral kemikleşmeyi uyardığı görülmüştür.[232] Mineral fazı ayıran demineralizasyonun kortikal kemiğin osteojenik potansiyelini arttırmasıyla genel adı kemik morfogenetik proteinler olan kemik uyarıcı proteinler açığa çıkar. [213]

Allogreftler spongioz, kortikal veya her ikisinin kombinasyonu halinde bulunabilmektedir. DDKKA greftlerinin üretim aşamasında uygulanan işlem sırasının markalar arasında farklılık göstermesi osteoindüktif kapasitelerin standart olmamasına yol açmaktadır. Yaklaşık 30 senedir kullanılmalarına rağmen hastalık bulaşma riski, immün reaksiyona neden olma ihtimali, maliyetleri ve finansal nedenler kullanımlarını sınırlandırmaktadır.[178,182]

2.8.2.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler- Ksenogreftler)

Farklı tür canlılardan alınan greft materyalleridir. Bu grupta yer alan materyaller genellikle çeşitli işlemlerden geçirilmiş sığır kemikleri ve doğal mercan esaslı kalsiyum karbonatlardır. Farklı canlılardan elde edilen greftlerde kaynatma, proteinlerden arındırma, dondurma, dondurup-kurutma, kuru ısıtma veya radyasyon benzeri yöntemlere baş vurularak immün reaksiyonun oluşmaması ve antijenitesini önlenmesi amaçlanmaktadır. Fakat bu işlemler sırasında kemikteki osteoindüktif proteinlerin belli oranda kaybı, damarlanmalarda yavaşlama ve dondurma kurutma işlemleri sırasında alınan greft materyalinde hücre kaybı ve doku hasarı söz konusu olabilir. Bu durumun vasküler penetrasyonun geç dönemde gerçekleşmesi, kemik iyileşmesinde yavaşlama ve kemik rezorpsiyonuunda hızlanma görülmesi, geç ya da tamamlanamayan greft-kemik bütünleşmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.[134]

Ksenogreftler hayvansal kaynaklı donörlerden elde edilen, çeşitli işlemlere tabi tutularak deproteinize edilip organik kısmı uzaklaştırılmış, greft materyalleridir. Bahsedilen materyaller mercanın kalsiyum karbonat iskeletinden sentezlenen doğal hidroksiapatit ve organize olmamış sığır kemiğidir. Yüksek oranda biyouyumluluğa sahip materyalde HA; 200 μm'lik por çapı ortalaması ile doğal kemiğin üç boyutlu mikroyapısına sahiptir.

Deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan ve ideal bir yapı iskeletine sahip olan ksenogreftlerin iyileşme mekanizmaları incelendiğinde alıcı sahadaki kemikte osteojenik hücrelerin rehberliğinde greft partikülleri arasında örgü kemikten oluşan köprüler meydana gelecek şekilde kemik büyümesi başlangıcı gözlenmekte olup, total mineralize doku olarak adlandırılan bu yapılar ksenogreftten oluşmaktadır. Örgü kemik kombinasyonu ile oluşmuş olgunlaşmamış haldeki bu doku yeniden şekillenme ve yer değiştirme periyotlarını müteakip lameller kemiğe evrilmektedir.[134]

Dental implant çevresinde mevcut kemik defektlerinde ksenogreftlerin kullanımına dair rapor edilmiş çok sayıda başarılı sonuç mevcuttur.[1,19]

Berglundh ve Lindhe[38] köpek mandibulasında gerçekleştirdikleri bir çalışmada implant çevresindeki kemik defektinin 3-7 aylık süre zarfında tamamıyla dolduğunu rapor etmişlerdir. Abushahba ve ark.'ın[1] benzer cerrahi metodla yaptıkları otojen greft ile sığır kaynaklı HA greft kullanılan ve kemik defektlerindeki yeni oluşan kemik miktarının 10.2 mm^2 ve 9.4 mm^2 şekklinde ölçüldüğü deneysel çalışmada 3 aylık iyileşme periyodu sonunda başarılı sonuçları rapor edilmiştir. Kontrol grubundaki ölçümün sonucu ise 8 mm^2'dir. Kontrol grubuyla karşılaştırılan otojen greft ve sığır kaynaklı HA grubunun sonuçları anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar Berglundh ve Lindhe'nin[23] sonuçlarıyla uyum göstermektedir.[231]

Kemik greft materyalinin başarısına etki eden bir faktör de biodegradasyon olarak da adlandırılan rezorpsiyon olup işlemin doğru zamanda gerçekleşmesi önem taşımaktadır. Osteoklastlar tarafından kademeli olarak çözülen ksenogreftler rezorbe edilir. Literatürde yer alan sığır kaynaklı HA'nın rezorbsiyonu ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Kimi deneysel çalışmalarda histolojik sonuçlar bu greft materyalinin rezorbe olduğunu göstermekteyken[134,23] , kimi çalışmalarda ise rezorbsiyonun oldukça yavaş ve anlamsız gerçekleştiği bildirilmiştir. Schlegel ve Donath[208] tarafından yapılan klinik çalışmada mandibuladaki % 100 sığır kaynaklı HA ile doldurulan kemik defektlerinde greftleme işleminin üzerinden 6 yıl geçtikten sonra dahi greft materyallerinin önemli ölçüde varlığını koruduğu gözlemlenmiştir. Yine benzer bir raporda, granül varlığı histolojik olarak maksiller alveoler augmentasyondan 44 ay sonrasında bile belirlenmiştir.[219] Bu raporlar, söz konusu materyalin rezorpsiyonuna dair kesin olarak kabul edilmiş bir bilginin mevcut olmadığını göstermektedir. Yıldırım ve ark. da bu greftte eser miktarda rezorbsiyon olduğunu belirtmişlerdir.[248,231]

Yapılan deneysel çalışmaların da gösterdiği şekilde, dental implant çevresinde yer alan defektlerde ksenogreftler güvenilir bir biçimde kullanılabilmektedir.[1,19,231]

Gerek allogreftlerin gerekse de ksenogreftlerin içerdikleri organik yapıdan tam olarak arınmadıklarına ve viral kontaminasyon riski bulunduğu ve yeterli doku uyumu sağyamadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır.[213,43] Özellikle ilk kullanıma giren materyallerde, çeşitli kimyasallarla muamele edilmelerine rağmen proteinlerinden tamamen arındırılamadıkları için doku reaksiyonu uyandırdıkları gözlenmiştir.

Günümüzde ise deproteinize edilmiş, doğal olarak yapısında mikroporlar barındıran sığır kaynaklı hidroksiapatitler ile başarılı sonuçlar alınmakta, doku uyumu problemleri ile karşılaşılmadığı için aktif bir şekilde kullanılmaktadırlar.[43]

2.8.2.4. Sentetik Greftler

Sentetik kaynaklı greft materyalleri ya da diğer adıyla alloplastlar greft materyalleri arasında osteokonduktif özelliği dışında başka özelliği bulunmayan tek greft materyalleridirler. Kemiğin inorganik yapısına benzeyen sentetik greft mateyalleri yapay yoldan elde edilirler. Kullanım açısından sağladığı kolaylıklar, otojen greftler kaynaklı riskleri taşımamaları, hastalık bulaşma riski bulundurmamaları ve kolay elde edilebilir olmalarına karşın yabancı cisim reaksiyonuna sebep olma gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Alloplastik greft materyalleri kapsamında çeşitli polimerler üzerinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda polimetilmetakrilatlar ve proplast (politetrafloretilen ile vitröz karbondan elde edilir) kemik defektlerinde denenmişler, fakat bu rezorbe olmayan materyallerle istenilen kriterlerde başarılı sonuçlar elde edilememiştir.[41]

Alderman(1969) tarafından ilk olarak kemik içi defektlerde kullanılan kalsiyum sülfat dihidrat "paris alçısı " olarak da bilinmektedir, doku tarafından kabul edilen ve zamanla rezorbe olabilen bir materyaldir. Tek başına uygulandığında yeni kemik oluşumu üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi olmadığı ancak 1-2 haftada tamamen rezorbe olduğu bildirilmiştir.[41,237]

Bioseramikler; kemiğin mineral komponentlerini içeren ve primer olarak kalsiyum fosfatlardan teşekkül eden ve greft materyalleridirler. Günümüzde kullanım alanı en geniş ve en tanınan fosfat grubu seramikler, **Hidroksiapatit** (HA) [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] ve **trikalsiyum fosfat** (TCP) [$Ca_3(PO_4)_2$] greft materyalleridir.[166,111,112]

Kalsiyum fosfat grubu lokal ya da sistemik bir toksisite meydana getirmediği, enflamasyon ve yabancı doku reaksiyonu oluşturmadığı, kemiğe direkt olarak bağlanabildiği ve arada fibröz doku oluşmasına izin vermediği bildirilmiştir.[111] Bir sentetik kemik grefti için son derece önemli olan bu özelliklerin farklı kimyasal kompozisyon ve materyal yapısı gösteren kalsiyum fosfat türlerinde bulunması bu

grubun bir avantajı olduğu ve implante edildikleri kemik dokusu ile kalsiyum ve fosfat alışverişi yaptığı kaydedilmiştir.[166,111]

Sentetik HA'lar porlu rezorbe olmayan, yoğun rezorbe olmayan ya da rezorbe olabilen (non-seramik, porlu) gibi çeşitli formlarda piyasada bulunmaktadırlar. Yüksek ısı ve basınca maruz bırakılan hidroksiapatit tozlarının birbirileriyle kaynaştırılması (sinterizasyon) yoluyla elde edilirler. HA'ların rezorbe olup olmaması oluşturuldukları ısı ile yani sinterizasyon ısısı ile belirlenir. Yüksek ısıda sinterizasyona uğramış olanlar rezorbe olmazlar, porlu değillerdir, yoğundurlar ve büyük kristal boyutlarına sahiptirler ve bu yoğun HA'lar doku uyumu iyi olan osteokondüktif özellikte materyaller olarak tanımlanmışlardır. Kemik içi implantlarda ve sinus ogmentasyonu operasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar.[4,90,225]

Kalsiyum fosfattan oluşan **trikalsiyum fosfat (TCP),** ilk kez 1920 yılında Albee ve Morrison tarafından sentetik kemik greft materyali olarak kullanılmıştır.[166] HA'ya kimyasal benzerlik taşımakla birlikte, kimysal kompozisyonu doğal kemiğinkine benzer bir yapıda değildir. Porlu ya da solid formda, hem granüler hem de blok halinde bulunabilir ve aynı zamanda beta-trikalsiyum fosfat (β-TCP) olarak bilinirler.[167,4,173]

Fujita ve ark. ratların pariyatel bölgesinde HA ve TCP kullanmışlardır. Osteogenezis ve rezorbsiyon açısından iki materyali kıyaslamışlardır. 1., 2., 4., 8. ve 24. haftalarda histolojik incelemeler yapmışlardır. 24. haftada HA bloklarının TCP'a oranla daha stabil olduğunu görmüşlerdir. Histomorfometrik olarak değerlendirildiğinde HA çevresinde TCP'a oranla daha fazla yeni kemik oluşumunu izlemişlerdir. HA greftin kemikleşmeyi daha çok artırdığını öne sürmüşlerdir.[173]

TCP ile ilgili günümüze kadar bir çok detaylı çalışma yapılmıştır. Küre şeklinde ve poröz yapıda olan bu materyalin oral implantoloji ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında kullanımı için çalışmalar devam etmektedir.[61]

Bioaktif cam greftler; granüllerinin ortalama boyutu 300-355 μm olan kalsiyum tuzu, sodyum tuzu ve silikon karışımından meydana gelmektedir.Cam yüzeyinde hidroksikarbonat apatit tabakası oluştuğu ve materyalin kemiğe bağlandığı bildirilmiştir. Cam granüllerinin birbirine bağlı ve kan ile temas ettiğinde dağılmayan bir kitle oluşturduğu rapor edilmiştir. [206]

2.9. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Diş çekimi, travma, enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı meydana gelen defektlerin doldurulmasındaki esas gaye yeni kemik oluşumunu sağlamaktır. Başarıyla tamamlanan bir kemik iyileşmesi evresini izleyen yeni kemik oluşumu sürecinde karşılaşılabilecek en büyük risk; yara bölgesine ya da defekt içerisine hızlı büyüyen yumuşak dokulardır. Bu yumuşak doku göçünün osteogenezisi tamamen veya kısmen engelleyip engellemediği ve osteogenezis üzerine nasıl bir etkide bulunduğu tam olarak aydınlatılmış değildir. *In vitro* çalışmalar fibroblastlar tarafından salgılanan kimi faktörlerin kemik hücresindeki farklılaşma ve osteogenezisi önlemede etkili olabileceğini göstermektedir.[176]

Defekt bölgesindeki kemik iyileşmesinin fibröz iyileşme şeklinde olması istenmeyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tip problemlerin ortaya çıkmaması amacıyla 'yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniği' geliştirilmiştir. Bu tekniğin amacı; iyileşme beklenen bölgede iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyecek olan hücreleri ortamdan uzak tutmaktır.[5,170]

Yapılan kimi deneysel çalışmalarda hayvan modellerinde mekanik bariyer kullanımında osseoz rejenerasyonunun arttığı gözlenmektedir. Bu konsept bariyer membran kullanımının yumuşak dokunun defekt içine büyümesinin önüne geçtiğini göstermektedir. Yerleştirilen bariyer membranın greft materyali üzerinde bir çatı görevi görerek greft stabilizasyonunu sağladığı ve daha fazla kemik rejenerasyonu oluşturulmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir.[229]

Yapılan denyesel çalışmalar neticesinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu konseptinin mekanizmasına dair bilinen en temel verilerin yeni kemiğin periost ve osteojenik potansiyel taşıyan kemik iliği kökenli hücrelerden oluştuğu şeklinde olduğu görülmüştür. Buna dayanarak bariyer membranın asıl işlevinin belirli bir süre zarfında kemik rejenerasyonuna elverişli bir ortam sağlamak olduğu söylenilebilir. Membranların kemik oluşumuna etkisinin farklı mekanizmaların kombinasyonu sonucunda olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalar;

1. Fibroblast kütle aktivitesinin önüne geçilmesi,

2. Heterotrofik hücre etkileşimi kanalıyla kontakt inhibisyonunun önüne geçilmesi,

3. Hücresel inhibisyon faktörlerinin uzaklaştırılması,

4. Lokal büyüme faktörlerinin konsantrasyonu,

5. Membranın kendi stimülasyon nitelikleridir.

2.9.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Bariyer Membranlar

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan bariyer membranlar iki grupta incelenmektedir.

1.Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar

2.Rezorbe Olabilen Bariyer Membranlar

2.9.1.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda (YKR) ilk başlarda kullanılan rezorbe olmayan membranlar teflon temelli politetrafluoretilen (PTFE) membranlardır. İlerleyen dönemde teflon geliştirilerek expanded-politetrafluoretilen (e-PTFE) membranlar ortaya çıkarılmıştır. YKR prosedüründe e-PTFE membranların kullanımında test grubundaki defektlerden elde edilen histolojik kesitlerde yeni kemik oluşumu gözlenmiş, kontrol grubuna bakıldığındaysa bağ dokusu saptanmıştır.[57]

e-PTFE membranların etkisi çeşitli hayvan ve insan çalışmalarına konu olmuş ve ogmentasyon için elverişli bir materyal özelliği taşıdığı bildirilmiştir.[34,35,99]

Yüksek densiteye sahip PTFE membranların tamamıyla hücre-okluzif yapıları, ekspoze olunca minimal düzeyde inflamasyon sergilemeleri, dokulara entegre olmamaları gibi avantajları yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.[15,16]

Geniş kemik defektlerinde normal membran kullanımı durumunda karşılaşılan membran kollaps probleminin ilerleyen zamanlardaa geliştirilen titanyum destekli membranlar ile ortadan kalktığı bildirilmiştir.[29,235]

Bugüne kadar yapılmış bir çok çalışma göstermektedir ki, e-PTFE, membranlarda yumuşak doku dehisensi ile karşılaşılabiliyor olsa da ve membran ekspozu sonucu ortaya çıkan enfeksiyon kemik kazanç miktarını ve başarıyı önemli oranda azaltıyor olsa da, bunların kullanımında istenilen sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak membranın çıkarılması için ikinci bir cerrahi işleme gerek duyulması ve bu vesileyle rejenere olan kemikte kayba neden olmasıbu uygulamanın dezavantajı olarak görülmektedir.[29,235]

Tüm bu problemlerin ortadan kaldırılması amacı ile biyouyumlu rezorbe olabilen membranlar geliştirilmiştir.

2.9.1.2. Rezorbe Olabilen Bariyer Membranlar

Rezorbe olabilen membranların en büyük avantajı; ikinci bir cerrahi işleme gerek olmaması ve bu sebeple morbiditenin düşük olmasıdır.

Rezorbe olan membranlarda aranan özellikler şu şekilde sıralanabilinir;

1- Membran yara bölgesinde periodontal ligament ve alveol kemiği hücrelerinin repopülasyonuna izin vermeli ve doku olgunlaşması tamamlanınca rezorbe olmaya başlamalıdır.

2- Membran yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayacak maddelerden üretilmelidir. Biyouyumlu olmalıdır.

3- Membran yumuşak dokuların göçüne engel olacak şekilde yara bölgesini kapatabilmeli, besinlerin ve sıvıların difüzyonuna izin vermelidir.

4- Membranın manipülasyon özellikleri iyi olmalı, klinik uygulaması komplike olmamalıdır.

5- Membranın doku reaksiyonu minimal olmalıdır.

6- Membranın allerjik özellikleri olmamalıdır.

7- Membran enfeksiyona direnç göstermelidir.[76,207,33]

Rezorbe olabilen iki tür membran grubu bulunmaktadır.

1.Organik temelli Kollajen Membranlar

2.Sentetik temelli Membranlar

a.Polilaktik asit (PLA)

b.Poliglikolik asit (PGA)[237]

Sentetik esaslı membranlar; hidroliz yoluyla abzorbe olmaktadırlar. Abzorbsiyon süreleri, polimer içeriklerine göre değişmekte ve moleküler ağırlıkları, yapıları ve yüzey alanları değiştirilerek ayarlanabilmektedir.[99,108]

Ancak bu membranların inert olmaması nedeniyle rezorpsiyonu sırasında doku reaksiyonları görülebilmektedir. Bu sebepten dolayı son yıllarda kollajen membranların kullanılması daha ön planda gündeme gelmiştir.

Kollajen membranlar; uygun biyolojik yapıları nedeniyle son yıllarda tercih edilmeye başlanmıştır. Kollajen insan vücudunun ve periodonsiyumun yapı taşıdır. Tip-1 kollajen, hem periodontal konnektif dokunun hem de bu tür membranların esas komponentini teşkil eder. Ayrıca kollajen; zayıf immünojenite , hemostatik özelliğinden dolayı erken pıhtı oluşumu, fibroblastlarda kemotaksise neden olması ve fibrin bağlanmasını hızlandırarak yara iyileşmesine yardımcı olması manipülasyon kolaylığı ve doku kalınlığını arttırma kabiliyeti gibi avantajları mevcuttur.[109,144,188,212]

Piyasada bulunan birçok kollajen membranın majör komponenti olan tip I kollajen insan kaynaklı (göbek kordonu), sığır kaynaklı (tendon, deri) veya domuz kaynaklı (deri) dokulardan elde edilmektedir.[237]

Yapısında bulunan materyalin rezorpsiyon sürecinin kemik greftinin iyileşmesi üzerinde doğrudan etkisi vardır. Kollajen membranlar için rezorpsiyon süresinin 2-6 hafta olduğu bildirilmiştir.[26]

Yapılan çalışmalarda insan osteoblastlarının proliferasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi üzerinde kollajen membranın arttırıcı etkisi olduğu gözlemlenmiştir.[153]

Iasella ve ark. yaptıkları çalışmada; greft ve kollajen membranla tedavi uygulanan çekim soketlerinde iyileşmeyi normal iyileşmeye bırakılan soketlerle karşılaştırmışlar ve sonucunda test grubunda kontrol grubuna oranla çok daha düşük oranda kemik kaybı gözlemlemişlerdir.[110]

Tüm bu bilgilerin ışığında biyomateryallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilme riski taşımakta ve de hastaya ek bir maliyete sebep olmaktadır. Çeşitli greftlerin dezavantajları bakımından kullanımlarının kısıtlanmasıyla birlikte araştırmacılar farklı çalışmalara yönelmişlerdir. Son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide otojen greftler, allojen greftler ve heterojen greftlere alternatif olarak trombosit zengini plazma (Platelet Rich Plasma-PRP) ve trombosit zengini fibrin (Platelet Rich Fibrin –PRF) gündeme gelmiş; çalışmalara başlanmış ve halen de devam etmektedir.

2.10. Trombositlerin Yapısı ve İçerikleri

Trombositler, üretimi kemik iliğinde bulunan megakaryositler tarafından gerçekleştirilen ve çapları 2–4 μm olan, çekirdek içermemekle birlikte mitokondri ve mRNA'ları bulunan sitoplazma parçacıklarıdır. Aktive halde değilken tipik şekilleri disk biçiminde olup, aktive hale geldiklerinde 5 μm'ye kadar ulaşabilen psödopodlar içeren globüler bir şekle bürünürler. Periferik dolaşıma geçişten itibaren 8 ila 10 gün ortalama yaşam süreleri olup, vücutta dalakta herhangi bir zamanda lokalize bir halde bulunurlar. İçerik ve yoğunlukları bakımından delta, alfa ve lambda olarak üç farklı tip granül şekli olduğu belirtilmiştir. (Tablo 2-1)[192]

Tablo 2-1: Trombositlerin yapısı ve içerikleri

Alfa Granül	**Delta Granül** (Yoğun Cisim)	**Lambda Granül** (Lizozomlar)
Glikoproteinler • Fibronektin, vWF • Trombospondin, vb **Hemostaz Faktörleri** • Fibrinojen,Faktör • V, VII, XI, XIII, Protein S, Plazminojen **Hücresel Mitojenler** • PDGF, TGF-β, EGF, VEGF, FGF-II, vb. **Proteoglikanlar** • PF4, HRGP, PBP, vb. **Proteaz İnhibitörleri** **Albümin-immünoglobulinler**	**Nükleotidler** • ATP,ADP • GTP,GDP **Aminler** • Serotonin • Histamin **Çift değerlikli Katyonlar** • Kalsiyum • Magnezyum	**Asit Proteazlar** • Katepsin D, E • Karboksipeptidazlar • Kollajenaz • Asit Fosfataz • Arisülfataz **Glikohidrolazlar** • Heparinaz • Diğerleri

Kemik iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin yanı sıra, salınan ADP ve Tromboksan A_2 gibi moleküller diğer trombositleri aktive ederek; vWF (von Willebrand Faktörü) trombositlerin birbirine yapışmasını sağlayarak pıhtılaşma mekanizmasında görev alırlar.[191,192,94]

Alfa Granüller: 200-400 nm çapında tek kat membranlı büyük organeller olup sayısal olarak trombositlerin majör granülleridir. Hemostaz, inflamasyon, kemik ve yara iyileşmesinde görevli pek çok protein ve büyüme faktörünü içermesi; trombositlerin yoğunlaştırılarak klinikte yara, kemik iyileşmesi gibi alanlarda kullanımının gündeme gelmesine neden olmuştur. Dolaşımda bulunan trombositlerin α-granüllerinde VEGF, PDGF, TGF β1 ve β2, bFGF (bazic Fibroblast Growth Factor) gibi pek çok büyüme faktörü depolanmış durumdadır. Çeşitli uyaranlara karşı trombosit aktivasyonu olduğunda bu maddeler granüllerden salınırlar.[6,54,56,106,136,139,146,241]

Delta Granüller (Yoğun Cisimler): 250-300 nm çapında kalsiyum, pirofosfat, ADP, ATP gibi molekülleri içerip, serotonin deposu olarak görev yapan granüllerdir.

Lambda Granüller (Lizozomlar): 175-250 nm çapında olup içinde asit hidrolazlar gibi lizozomal enzimler olan granüllerdir. Bakterisidal etkisi olan glikozidaz, proteaz gibi proteinleri de içerirler.[126]

2.11. Kemik İyileşmesinde Etkili Büyüme Faktörleri

Trombosit, makrofaj ve fibroblastlar kemiğin iyileşme sürecinde migrasyon, proliferasyon ve diferansiasyon ile rezorpsiyon arasındaki hassas dengeyi sağlayan çeşitli proteinler ile birlikte büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, kemiğin iyileşme süresinde işlevi olan çok sayıda kemik uyarıcı faktör tanımlanmıştır.. Bunlardan BMP (bone morphogenetic protein)'ler, TGFβ "transforming growth factor β", PDGF "platelet derivedgrowth factor" ve FGF "fibroblast growth factor", VEGF "vascular endothelial growth factor", IGF "insülin-like growth factor" en çok bilinenleridir.[27,128,159]

Son yıllarda büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini ve anjiogenezi olumlu yönde etkilediğinin saptanıp etki mekanizmalarının incelenmesi ve aydınlatılması, araştırmacıların kemik, yara, tendon, sinir iyileşmesine yönelik deneysel ve klinik uygulamalarında bu faktörleri daha büyük ilgi ile kullanmalarına neden olmuştur.[242]

2.11.1. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor) (PDGF) :

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü molekülü hücre membranındaki reseptörlere bağlanınca iyileşmede görev yapan hücreleri çoğaltıcı, kollajen, fibronektin, hyaluronik asit üretimini sağlayıcı, diğer büyüme faktörleri ve hücrelerin işlevlerini çoğaltıcı etkileri olan bir sinyal proteini aktive olur. Yara iyileşmesinin ileri safhalarında kollajenaz aktivasyonu yaparak remodelling' e katkıda bulunur.[187,120,51]

Kandaki trombositler içerisinde taşınır, trombositler içerisinde bulunan alfa granüllerinde de depolanırlar. Kanın pıhtılaşması sırasında dışarı salınırlar ve buna bağlı olarak da plazmaya ilave olunan PDGF ile hücre büyümesini stimüle ederler. Ayrıca kollajen proteinler ve non-kollajen proteinlerin sentezini sağlamanın yanında DNA sentezini ve kemotaksisini de stimüle etmektedir.[155] Kemik iyileşmesindeki temel etkisi ise; osteoblast ve inflamatuar mediatörlerin kemotaksisini sağlamak, kemik hücre ploriferasyonunu, kollajen sentezi ve döngüsünü arttırmak, kemik matriks sentez ve döngüsünü uyarmak ve diğer anjiyojenik faktörlerin salınımını uyarmak şeklindedir.[159,234] Bunun yanında IGF, TGF-β veya BMP benzeri büyüme faktörleri kanalıyla PDGF kemik rejenerasyonunu arttırır ve osteojenik potansiyeli tek başınayken yoktur. Bariyer membranlar ve öteki büyüme faktörleriyle beraber kullanımı durumunda birlikte kullanıldığı büyüme faktörlerinin etkisini arttrarak periodontal ve peri-implant kemik rejenerasyonunda etkili olur.

PDGF büyüme faktörü rezervi olan ve hemostazı sağlayan trombositlerin içerisinde bulunur. Yaralanma sonucunda oluşan yara bölgesinde pıhtı oluşur ve yaranın çevresinde trombositler bölgeye adezyonu sonucu aktive olmasıyla PDGF, TGF- β_1, EGF salınımını gerçekleştirirler. Aynı şekilde yara bölgesine komşu hücrelerden de 1-2 saat geçmesini müteakip PDGF, TGF- α, TGF- β_1 salınımı gerçekleşir. Bölgeye göç eden makrofajlarda bu büyüme faktörlerinin kaynağı olarak rol alırlar. İyileşme sürecinin hızlanmasında pıhtı içerisindeki tüm büyüme faktörlerinin katkısı bulunmaktadır. PDGF mitogenez ile iyileşme hücrelerinin artışını, anjiogenez ile yeni kapillerin gelişimini sağlar. Fibroblastik ve osteoblastik fonksiyonları düzenlemede görev alır.[142] Fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonunu; polimorfonüveli lökositlerin (PMNL) migrasyonunu stimüle edebilme yetenekleri PDGF' in yara iyileşmesinde çok önemli rol oynadığınıda göstermektedir. Metabolik etkilerini incelersek; hücre büyümesi ve migrasyonunu stimüle etmelerinin yanısıra aminoasit

geçişi ve protein sentezini sağlarlar. Yara iyileşmesindeki pozitif etkilerinin yanında, periodontal Sınıf–III defektlerinin tedavisinde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.[44]

HA taşıyıcı içerisinde lokal PDGF tatbikinin sıçan femuru üzerinde gerçekleştirildiği çalışmada önem arzeden bir kemik büyümesi gözlenmezken,[9] sıçan kalvariyası üzeründe gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise kemik rejenerasyonunun yalnızca PDGF'nin rezorbe olabilen membranla beraber kullanılması halinde gerçekleştiği bildirilmiştir.[47] Köpekler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada bariyer membranla kombine halde kullanımı halinde dikkate değer bir periodontal doku ve kemik kazanımı olmuştur.[183] PDGF, IGF ile kombine kullanıldığında maymunlarda açılan kemik defektlerinin anlamlı şekilde dolduğu rapor edilmiştir.[88] PDGF – IGF kombinasyonu kullanılan köpekler üzerindeki diğer bir çalışmada ise implant boyun defektlerinin ePTFE membran altında dikkate değer şekilde kemik yapısı ile dolduğu belirtilmiştir.[18]

PDGF' in tek başına osteojenik aktiviteye sahip olmadığı, ancak diğer büyüme faktörleriyle ve bariyer membranlarla beraber kullanımı halinde periodontal ve peri implanter rejenerasyonuna etki yaptığı ve öteki büyüme faktörlerinin etkisini arttırdığı bildirilmiştir.

2.11.2. Transforming Growth Factor – Beta (TGF-β) :

β_1 ve β_2 olmak üzere trombositlerde bulunurlar, bağ dokusu iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda görev alan TGF' nin en sık görülen alt gruplarıdır. TGF- β_2 osteoklastlar tarafındanda sentez edilir.[180] TGF–β1 ve TGF–β2'nin en temel işlevleri osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezini gerçekleştirmeleridir. Bir yandan konnektif dokuda iyileşme ve kemik oluşumunu sağlayıp, diğer yandan osteoklast oluşumu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederken, rezorbsiyonu da önleyerek kemik oluşumunu sağlar.[142]

Trombositlerin degranülasyonu veya makrofajlar tarafından sekresyonları ile parakrin büyüme faktörü olarak rol oynarlar. TGF-β lar parakrin olarak bir başka hücre tarafından sentez edilip etkilerini fibroblast, kemik iliği kök hücresi ve preosteoblast gibi hücreler üzerinde gösterebilirler ve bu hedef hücreler de yine TGF-β salgılayabilirler. Böylece TGF-β yalnızca yumuşak doku ve kemik rejenerasyonunu başlatmakla kalmayıp remodelling aşamaları ve kemik grefti olgunlaşmasında da etkili olur.[147,158,171]

Kemik oluşumunda matriks sentezi işlevi olan TGF-β çok sayıda hücrenin büyüme, proliferasyon, adezyon ve apoptozisini düzenlemeden de sorumlu bir büyüme faktörüdür.[165] Sıçan prekürsör hücrelerinin[25] ve insan kemik iliği mezenkimal hücrelerinin proliferasyonunda arttırıcı etkisi olmadığı belirtilmiştir.[77] TGF-β' nın kemik rejenerasyonuna etkilerine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Köpekler üzerinde alveoler kemik defekti vakalarına kalsiyum karbonat taşıyıcı içinde uygulanan TGF-β' nın dikkate değer bir kemik oluşumu meydana getirmediği rapor edilmişken,[222] diğer bir çalışmada BMP, PDGF ve FGF karışımının bariyer membranla birlikte uygulanmasıyla dikkate değer kemik oluşumu gözlendiği belirtilmiştir.[164]

2.11.3. Insulin- Like Greowth Factor (IGF):

Öteki büyüme faktörlerinin aksine bölgesel ve lokal seviyede metabolik ve büyüme tetikleyici işlevleri olup, iki adet tek zincirli izoformdan (IGF-I, IGF-II) oluşurlar.[174] Kas gelişimi ve iskeletsel kütle devamlılığının korunmasında ciddi rolleri vardır.[24] IGF-I fibroblast, kondrosit, keratinosit, osteoblast, mezangial eritroid progenitör hücreler benzeri çok sayıda hücre türünün çoğalmasını arttırıp büyümeyi uyarmaktadır ve bu etkisi PDGF ile beraber artmaktadır. Osteoblastlar içerisinde depolanan ve yeni kemik oluşumu esnasında bunların sayıca artmalarını sağlamak için salgılandıkları düşünülen büyüme faktörleri olan IGF-I ve IGF-II'den kemik matriksinde en yüksek oranda bulunanı IGF–II'dir. IGF, PDGF ile kombine kullanılması durumunda, kemik rejenerasyonunu implant çevresindeki dentoalveoler defektlerde stimüle ederken, sitokinlerle karıştırılmış halde kulanıldığında doğal büyüme faktörlerinin salınımını sağlayarak kemik rejenerasyonunda destekleyici bir büyüme faktörü şeklinde kullanımının mümkün olduğu ileri sürülmüştür.[221]

2.11.4. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF):

Vasküler endotelyal büyüme faaktörünün, tümör hücrelerinden salgılanan, damar geçirgenliğini arttırarak asit oluşumuna katkıda bulunan bir madde olduğu düşünülerek 1983'te "vascular permeability factor" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ışığında VEGF olarak ismi değiştirilen ve en kuvvetli fizyolojik ve patolojik anjiogenez uyarıcısı olduğu tespit edilmiştir.[56,40] VEGF kendi salınımını müteakip diğer proteoglikan-bağlı salınımı yapılan büyüme faktörlerinin (bFGF) de salınımını uyarmaktadır. Anjiogenezin başlangıç aşamalarında vasküler bazal membranların yıkılması amaçlı ihtiyaç duyulan kollajenaz ve jelatinazın

indüksiyonuna, sonrasında da anjiogenez için ihtiyaç duyulan α integrinlerin ekspresyonunu uyarıp iyileşen dokuda anjiogenezi tetikler. Yara iyileşmesinde önemli işlevi olan fibroblast, inflamatuar ve endotelyal hücrelerin uyarılarak proliferasyon ve göçünün sağlanmasında görevli olup, vasküler geçirgenliği de arttırmaktadır.[51,64,21]

2.11.5. Fibroblast büyüme faktörü (FGF):

Aralarında en fazla incelemeye konu olan altgrup bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF); fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler ve keratinositlerde mitozu arttırıcı tesiri vardır, anjiogenez ve endotelyal hücre göçünde etkilidir , TGF-β'nın dağılımının artmasında rol oynar.[175,133]

Maksimum düzeyde anjiojenik etkisi VEGF ve TNF-α ile beraber olduğu durumda görülür. Yara iyileşmesi sürecinde keratinositlerin proliferasyon ve göçünü sağlayan bFGF, bir yandan anjiogenezin tetiklenmesi için ihtiyaç duyulan fibroblastlardan kollajenaz üretimi ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonuna[56,193] ,bir yandan da granülasyon dokusu oluşumunu tetiklemeye yardımcı olmaktadır.[93]

2.11.6. Trombosit Kaynaklı Angiogenezis Faktörü (PDAF):

Yapılan çalışmalarda deneysel olarak PDAF'nin damarlanmayı arttırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Damarlanmanın olmadığı dokularda yeni kan damarlarının gelişmesini sağlarlar. IGF-I, TGF α ve β, PDGF, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), PDEGF ve interlökin 1β (IL-1β) benzeri kimi sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin düzenlenmesi PDAF tarafından yapılır.[93,238]

2.11.7. Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF):

1962'de Cohen tarafından tanımlanan ilk büyüme faktörüdür. Keratinositlerin ve dermal fibroblastların proliferasyonunu stimüle ederek, epidermal rejenerasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırır. Bunun yanı sıra diğer büyüme faktörlerinin üretimini ve etkilerini arttırır.[203] Kollajen üretiminde artışa yol açmadan fibroblastların çoğalmasına neden olduğu düşünülmüş ise de, Brown ve arkadaşları tarafından yapılan elektorn mikroskopik tetkikte sıçanlarda insizyon bölgelerine biyosentetik EGF uygulamalarının ardından artmış kollajen oluşumu tespit edilmiştir.[31]

2.12. Kemik İyileşmesi ve Yeniden Onarımı (Remodeling) Üzerine Büyüme Faktörlerinin Etkisi

2.12.1. Kemik Tamir Fizyolojisi:

Kemik grefti kullanımı ile iyileşme elde edilmesinde anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik özellikler yanında kullanılan greftin de bazı fizyolojik özellikleri önemlidir.

Otojen kemik greftlerinde mevcut olan bir özellik olan ve greft içinde canlılığını devam ettiren kemik hücrelerin (osteoprogenitör) mevcudiyetine ihtiyaç duyan osteogenezis; greftin yeni kemik yapım kabiliyetidir.

Greft içinde büyüme faktörlerinin mevcudiyetini gerektiren osteoindüksiyon ise greft materyalinde bulunan stem hücrelerini matür kemik hücrelerine dönüşümü indükleme kabiliyetidir. Temel osteoindüktif materyaller BMP'ler ve demineralize kemik matriksi iken, allojen ve otojen greftler de daha az miktarda osteoindüktif özellik göstermektedir.

Osteokondüksiyon greftin canlı kemik içine konstrükte olmasını sağlar. Osteokondüktif özellik, kansellöz otojen greftler ve allojen greftler, demineralize kemik matriksi, HA, kollajen ve kalsiyum fosfatta bulunur.

2.12.2. Greft İyileşmesi:

Greft yerleştirildikten sonra ilk 24 saat içinde greft kenarlarında hızla lökosit yoğunlaşması meydana gelir. Vasküler yapılar genişler, kan akımı hızlanır. Lökositlerin yoğunlaşmasını ve yığılmalarını takiben granülasyon dokusu meydana gelir. İleri aşamada grefti çevreleyen bu granülasyon dokusu nonspesifik granülasyon dokusu halini alır. Bu nonspesifik granülasyon dokusu içerisinde, absorbsiyonda rol oynayan makrofaj hücreleri, fibroblast ve kan damarları fazla miktarda bulunmaktadır. Bu hücreler greftin merkezine doğru ilerleyerek, bir taraftan absorbsiyon işlemini bir taraftan da yeni kollagen sentezini gerçekleştirir. Böylece greft sağlıklı doku ile entegre ve uyumlu olur. Yeni kollajen sentezi yapılarak, sağlıklı canlı doku elde edilir. Oluşan yeni kollajenin lif yapısı greftin implante edildiği yeni bölgeye göre şekillenir. Greftin bulunduğu bölgedeki kuvvetlerin geliş yönlerine göre kollagen lif yapısı şekillenir. Kanlanmanın iyi olduğu bölgelerde de iyileşme süresi kısalmaktadır. Burada önemli nokta, greft sağlam dokuyla entegre olmalı ve greft o bölge ile tam bir uyum içinde iyileşmiş olmalıdır.[48]

2.12.3. Büyüme Faktörlerinin Etki Mekanizması:

Büyüme faktörlerinin kritik işleve sahip olduğu kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumu kemiğin yeniden şekillenmesinde birlikte oluşur. Büyüme faktörlerinin salınımı osteoklastik kemik rezorbsiyonu sırasında rezorbe olan kemik matriksinden gerçekleşmektedir, özellikle TGF–β sürmekte olan osteoklastik aktivasyonu inhibe eder. TGF–β ve IGF'ler komşu periosteal yüzeylerde osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu stimüle etmektedir. Sonrasında PDGF ve TGF–β, büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin sekresyonu ile kemik matriksinin sentezini sağlayan osteoblastların rezorbsiyon bölgesine kemotaksik migrasyonunu gerçekleştirir.

Kemik iyileşmesi sürecinde, yeni kemik oluşumuna yarayan osteoblast ve osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu ve diferansiasyonunun sürekliliği için büyüme faktörlerinin devamlı surette mevcuditeyine ihtiyaç duyulur. Osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu başlatan, iyileşmenin erken evresinde kan pıhtısı içerisinden salınımı yapılan TGF–β ve PDGF'tir. Travmatize durumdaki kemik uçlarından salınan büyüme faktörleri osteoblastik aktiviteyi sürdürür.[142] Trombositler ve kemiğie ilaveten osteoblastlar tarafındanda büyüme faktörleri salınır. Yaralanmadan 7–12 gün sonra, osteoblastlar tarafından TGF–β ve PDGF tekrar sentezlenir.[143]

2.12.4. Büyüme Faktörleri Arasındaki İlişkiler:

Pek çok büyüme faktörü (ör. IGF-I, TGF-β, bFGF ve PDGF) kemikte yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve ortama salınırlar. Kemiğin tamirinde ve olgunlaşmasında pek çok büyüme faktörü ve bunların birbirleri ile ilişkileri rol oynar. Örneğin IGF-I, PDGF ile bir arada olduğunda tek başlarına yapabildiklerinden daha fazla osteogenezise neden olurlar.[39,196,252]

Lynch ve arkadaşları (1991a) 13 adet beagle köpeğinde kronik olarak oluşturdukları defektlerde periodontal dokulara kısa dönem rekombinant PDGF-IGF kombinasyonu uygulamış ve sonuçta uygulamadan 4 hafta sonra kemik metabolizmasında ve periodontal rejenerasyonda artış gözlemişlerdir. Lynch ve ark.'nın (1991b) aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada ise, beagle köpeklerinde, özel olarak imal edilip üzerine boşluklar oluşturulmuş titanyum implant çevresine tatbik edilen PDGF-IGF kombinasyonunun erken dönemde gerçekleşen iyileşmeyi stimüle ettiği ve klinik olarak bu kombinasyonun kullanımının hızlanmış ve artmış osseointegrasyon sonucu doğuracağı belirtilmiştir.[149,150]

Hayvanlar üzerinde yapılan bu çalışmaların ışığında alınan olumlu sonuçlar büyüme faktör kombinasyonlarının insanlarda kullanımını gündeme getirmiştir. Howell ve ark.'nın 1997 yılında yaptıkları çalışma büyüme faktörü kombinasyonunun insanlarda kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmada rekombinant olarak üretilmiş PDGF-BB ve IGF-I kombinasyonunun tek doz uygulanmasının güvenilirliğini belirlemek amaç edinilmiştir. Çalışmanın sonuçları rekombinant faktörlerin insanlarda güvenle kullanılabileceğini, yüksek dozda (150 μg/ml) tek sefer uygulamanın etkili olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunda %18.5 kemik defekt dolumu gözlenirken büyüme faktörü uygulanan grupta %43.2 oranında kemik dolumu meydana gelmiştir. "Araştırıcılar aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir."[104]

Pfeilcher ve arkadaşlarının (1990) yaptıkları bir başka in vitro çalışmada; IGF-I, TGF ve PDGF kombine olarak veya tek başlarına kültüre edilmiş osteoblastlara uygulanmış ve bu üç büyüme faktörünün kombine veya ikişer ikişer uygulanmasının tek başına uygulanmasına göre daha fazla kemik oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.[185]

Piche ve arkadaşlarının (1989) yaptığı bir çalışmada ise en fazla osteoblast proliferasyonunun IGF-I, TGF-β, PDGF ve EGF kombinasyonu ile sağlanabileceği öne sürülmüştür.[186]

Bu büyüme faktörlerinin yarı ömürlerinin kısa olması, hedef hücrelerde yeterli konsantrasyonda bulunamamaları, maliyetlerinin yüksek olması ve etkin olmaları için kullanım sıklıklarının fazla olması gereksinimi bu büyüme ve farklılaşma faktörlerinin lokal ve kombine kullanımlarını oldukça zorlaştırmaktadır.[146]

Tüm bu sebeplerden dolayı bu büyüme ve farklılaşma faktörlerinin önemli bir bölümünü içinde barındıran ve hastanın kendi kanından edinilebilen trombositten zengin plazmanın (PRP) ve trombositten zengin fibrinin (PRF) kemik rejenerasyonunda doğrudan veya diğer bir materyalle karıştırılarak kullanılması yakın zamanda çok sayıda araştırıcı tarafından incelenmektedir. Bu yöntem hem daha kolay ve ucuz, hem de daha etkili gibi görünmektedir.

2.13. Trombosit Konsantrelerinin Gelişimi

Günümüze kadar büyüme faktörlerinin hazırlanması ve konsantrasyonu için çok farklı sistemler geliştirilmiştir; bunlar şu şekilde listelenebilir:

Mevcut teknolojiler:

- **Fibrin Yapıştırıcı**
- **Platelet konsantrasyonu**
- **Plateleti Zengin Plazma** (PRP)
- **Plateleti Zengin Büyüme Faktörleri** (PRGF)
- **Plateleti Zengin Fibrin** (PRF)
- **Konsantre Büyüme Faktörleri** (CGF Concentrated Growth Factors)

2.13.1. Fibrin Yapıştırıcı :

Yara kapatımı ve iyileşmesinin stimulasyonunda kaynağı kan olan ve fibrinojenin konsantre edilmesiyle elde edilen fibrin yapıştırıcıların ilk kullanımı 40 yıl öncesine uzanmaktadır.[160] Molekül plazma ve trombositlerin α-granüllerinde yüksek oranda bulunan çözülebilir fibrilden müteşekkil fibrin aktive haldeki fibrinojen olup, hemostaz esnasında trombosit agregasyonunun gerçekleşmesinde tayin edici bir rol oynamaktadır. Bütün koagülasyon reaksiyonlarının nihai ürünü olarak ortaya çıkan ve çözünebilir bir protein olan fibrinojen trombinin etkisiyle çözünemez yapıdaki fibrine dönüşmektedir. Polimerize fibrin jelde, hasarlı bölgenin ilk skatrisyel matriksini meydana getirir ve koagülasyon sırasında ilk oluşan trombosit kümeleri çevresinde vasküler yapıya koruyucu bir duvar işlevi görecek biçimde biyolojik bir yapıştırıcı halini alır.[73,89]

Fibrinojenin trombinle aktif hale getirildiğinin anlaşılmasından sonra, 1940'larda Tedrick gibi araştırmacılar tarafından deri grefti sabitlemesinde ikisi kombine kullanılmış; fakat yetersiz fibrinojen miktarı nedeniyle başarı elde edilememiştir. Bundan 30 yıl sonra, fibrinojen miktarı arttırılan fibrin yapıştırıcı ile 1970'lerin başında Millesi ve arkadaşları deneysel olarak sinir anastomozunda başarı elde etmesiyle, tekrar popüler olmuş ve tüm vücutta kullanım alanı bulmuştur. Tıpta çok

amaçlı kullaılan ticari olarak hazırlanmış olan fibrin yapıştırıcıların hastalık bulaşma riski nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır.[139,56]

Fibrin yapıştırıcı kemikte daha çok frontal sinüs gibi yük taşımayan alanlarda kemik tespiti için, veya kapama sırasında kemikle periost arasına yapıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında osteoindüktif etkisi de, pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Osteoindüktif etkisi olmadığını belirten yayınlar yanında, osteoindüktif etkiyi gösteren çalışmalar da vardır. Bu özeliğinden yararlanmak amacıyla kemik greftleriyle ve kemik benzeri ürünlerle kombine kullanımı tarif edilmiştir.[113]

Bu teknikle aynı zamanda oral ve maksillofasial cerrahi uygulamalarında kullanım alanı oluşturulabileceği, kemik partiküllerinin otojen fibrin yapıştırıcı ile karıştırılarak kolay bir şekilde taşınabileceği ve yara iyileşmesine olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir.[223]

Her ne kadar kontaminasyon olasılığını ortadan kaldırmak gibi bir avantaja sahip olsa da, karmaşık üretim süreçleri ve yüksek maliyetleri otojen fibrin yapıştırıcıların kullanımının sınırlı kalması sonucunu doğurmaktadır.

İlk defa Whitman tarafından açıklanan ve iyileşmeyi arttırmak için kullanılan trombosit konsantrelerinin kullanımı fibrin yapıştırıcıların yerini almıştır.[243]

2.13.2. Trombositten Zengin Plazma (PRP):

PRP, otolog kandan hazırlanan yüksek miktarda trombosit içeren santrifüje edilmiş kan bölümüdür. PRP hazırlamasındaki temel amaç trombositlerin konsantrasyonlarının arttırılarak içerdikleri büyüme faktörlerinin etkinliğinin arttırılmasının sağlanmasıdır. Trombositler, içerdikleri büyüme faktörleri kanalıyla bir yandan hücre mitozu ve kollajen yapımını arttırmakta, diğer yandan da vasküler büyümeyi tetikleyecek şekilde öteki hücreleri yara bölgesine toplayıp, hücre farklılaşmasını indüklemektedir. Trombositler, 7 günlük yaşam süreleri zarfında, erken yara iyileşmesinde önem taşıdıkları bilinen büyüme faktörlerinin ilk salınımlarını müteakip ek büyüme faktörü sentezler. Teker teker yaşamlarını kaybeden trombositlerin bu işlevi yara iyileşmesi amacıyla makrofajlar tarafından üstlenilip aynı büyüme faktörlerinin salınımları gerçekleştirilerek yerine getirilir. Pıhtılaşma olayı trombositleri aktive ettiğinde hücreden hücre membranına doğru büyüme faktörleri salınmaya başlar. Salınan büyüme faktörleri transmembran reseptörler yardımıyla; greft, flep veya yaradaki hücrelerin hücre membranlarının dış yüzeyine bağlanırlar. Greft, yara ya da

flebe yapışan kan pıhtısı içerisinde mevcut trombosit miktarı yara iyileşme oranını belirler. PRP ‘nin bu sayıyı arttırdırğı bildirilmiştir.[157]

Literatürde farklı farklı PRP elde edim teknikleri yer alıyor olsa da izlenecek yöntem aynıdır. PRP iki aşamada elde edilir. İlk basamakta hastadan alınan venöz kan pıhtılaşmayı önlemek amacıyla antikoagülan bir madde ile karıştırılır ve 5600 rpm’de santrifüj işlemine tabi tutulmasının ardından platelet oranı düşük plazma eritrosit, beyaz kan hücreleri ve trombositlerden ayırma işlemi gerçekleştirilir. Kan, ilk santrifüj işlemi sonucu kırmızı kan hücreleri dipte, trombositten fakir plazma (PPP) tepede ve orta tabakada da ‘buffy coat’ olacak şekilde üç tabakaya ayrışır. İkinci aşamada uygulanan teknikler farklılık arz etse de esas olarak hedeflenen kırmızı kan hücreleri, tepede trombositten fakir plazma tabakalarının eliminasyonu ile yalnızca buffy coat tabakayı elde etmektir. Bu aşamada santrifüj işlemi 2400 rpm’de gerçekleştirilerek trombosit zengini plazmanın eritrosit ve lökositlerden ayrımı sağlanır. İçeriğindeki büyüme faktörünün miktarı, trombosit sayısının miktarı ile doğru orantılıdır. Nihayet, elde edilen trombosit konsantresinde mevcut trombosit aktivasyonunu başlatan trombin ve /veya kalsiyum klorit ile beraber enjektör vasıtasıyla operasyon bölgesine tatbik edilir.[127,72]

İmplant çevresinde meydana getirilen defektlere PRP-ksenojenik kemik grefti karışımının yerleştirildiği bir çalışmada gerçekleştirilen histomorfometrik analizler PRP’nin ksenogreftin iyileşmesinde önemli bir rolü olmadığını göstermiştir.[202]

PRP ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır fakat bunlar incelendiğinde olumlu sonuçlar verenlerin yanında etkisinin bulunmadığını hatta olumsuz etki yarattığını bildiren çalışmaların da sayısı az değildir. Wiltfang ve ark., 2004 yılında domuzların alın bölgelerine 10 mm çapında defektler açmış ve PRP’yi bu defektlere; otojen kemik, trikalsiyum-fosfat granülleri, sığır kaynaklı spongiyoz kemik ve sığır kaynaklı kollajen ile beraber uygulamışlardır. 2, 4 ve 8 hafta sonunda alınan biyopsi örnekleri histomorfometrik olarak değerlendirilmiş ve yalnızca otojen kemik ile beraber uygulanan PRP’nin materyale ek avantajlar getirdiği ve bu etkinin 2. haftadan sonra kesildiği gösterilmiştir. Bu durum PRP’nin yara iyileşmesinin erken safhalarında etki etmesi ile açıklanmaktadır. PRP’nin diğer kemik greftleri ile kombine kullanımı hiçbir dönemde fazladan bir kemik dolumuna neden olmamıştır. Sonuçta araştırıcı PRP’nin otojen olmayan kemik greftleri ile birlikte kullanılmaması gerektiğini savunmuştur.[245]

PRP nin kemik rejenerasyonunu geliştiren potensiyel bioaktif bir madde olarak araştırılması artış göstermiştir. Bunun nedeni sadece kolay elde edilen otojen bir madde olması değil, için de yüksek konsantrasyonda bioaktif protein içermesidir.[155,253,240] Bu proteinler hücre proliferasyonunun situmulasyonu, angiogenesis, matriks remodeling ve alveolar kemik defektlerinde intirinsic kemik rejenerasyonu gibi özelliklere sahiptir.[173,194,215]

PRP nin ihtiva ettiği büyüme faktörlerinin kombinasyonu, iyileşme sürecine ve doku rejenerasyonuna sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir.[148,92] PRP hücre proliferasyonunu ve in vitro olarak insan osteoblast osteojenik markırlarını arttırdığı rapor edilmiştir.[120,50,230] Fakat PRP' nin in vivo olarak çalışmaları farklı sonuç vermektedir. Kanin defekt modeline PRP uygulandığı çalışmada ilk iki ayda yeni kemik yapımı saptanmıştır.[85,86] Fakat PRP jel tavşan mandibular defektlerinde kemik iyileşmesi üzerine etki göstermediği bildirilmiştir.[124] Ayrıca klinik insan çalışmalarının sonuçları tutarsızdır.[155,244,190,154] Son zaman da tartışmalar terapatik trombosit seviyesine[157] ve bioaktif proteinlerin kısa sürede etkisinin geçmesi nedeni ile çoğunluklada kısa dönem etkilere yoğunlaşmaktadır.[210] PRP' nin kemik ogmentasyonuna kısa dönem etkileri genel olarak desteklendiği için;[209,36,122] PRP' nin etkinliğini uzatacak değişik aktivatörler[8,138,228] ve taşıyıcı yeni yöntemlere yönelinmiştir.[103]

2.13.3. Plateleti Zengin Büyüme Faktörleri (PRGF):

PRGF toplardamar kanının santrifüjü sonucunda elde edilir, beyaz kan hücrelerinin altında yer alır ve pipetle alınır. PRGF biyomateryallerle ya da beyaz kan hücreleriyle karıştırıldığında ya da direkt olarak yerinde kullanıldığında rejenere olması istenen dokunun biostimulasyonunu sağladığı ve lokal iyileşme eylemine güç kazandırdığı bildirilmiştir.

2.13.4. Trombositten Zengin Fibrin (PRF):

Son zamanlarda ikinci jenerasyon platelet konsantrasyonu olarak Choukroun'nun trombositten zengin fibrini (PRF) adıyla otojen trombosit ve lökositen zengin fibrin matriks tanıtıldı. PRF ilk kez 2001'de Fransa'da özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak amacıyla Choukroun ve arkadaşlarınca

geliştirilmiştir. 2006 yılında Dohan ve arkadaşları tarafından yayınlanan derleme serilerinde tanıtılmıştır.[65] Antikoagulan, sığır trombini ilavesi veya diğer jel ajanlara ihtiyaç duyulmamasıyla PRP' den farklılaşan bu teknik kanın hiçbir biyokimyasal modifikasyon olmadan santrifuj edilmesi olarak da tarif edilebilir. Taze olarak alınan kanın antikoagülen veya thrombin eklenmeden santirifüjü ile elde edilen lökositlerin ve trombositten zengin fibrin pıhtının doğal formasyonu ile sonuçlanmaktadır. Elde edilen madde bioaktif proteinleri içinde hapsetmekte ve büyüme faktörlerinin yavaş salınımını sağlayan bir sistem oluşturmaktadır. Ayrıca fibrin oluşumu hücre göçünü de desteklemektedir.[72]

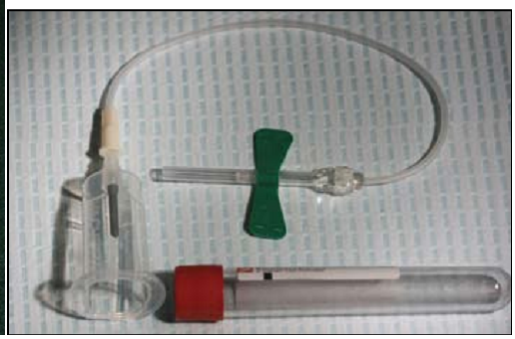
PRF protokolü uygulaması son derece kolay ve maliyeti düşük bir yöntemdir. PRF elde etmek için PC-02 santrifüj cihazı (Process, Nice, France) (Şekil 2-4) ve bir toplama kiti (Process, Nice, France) (Şekil 2-5) gerekir. Hastadan alınan venöz kan 12 dakika boyunca 2700 rpm'de santrifüj işlemine tabi tutulur. Antikoagülan bulunmadığından tüp duvarları ile temastaki kan trombositlerin birkaç dakika içerisinde aktivasyonu neticesinde pıhtılaşma gerçekleşecektir. Dolaşımdaki trombin, henüz tüpün üst kısmında yoğunlaşmamış fibrinojen tarafından fibrine dönüştürülür. Santrifüj sonrasında tüpte 3 farklı tabaka gözlenir. Bunlar:

1. Tüpün alt bölümünde toplanan kırmızı kan hücreleri tabakası.

2. Trombosit fakiri asellüler plazma, tüpün üst bölümünde toplanır.

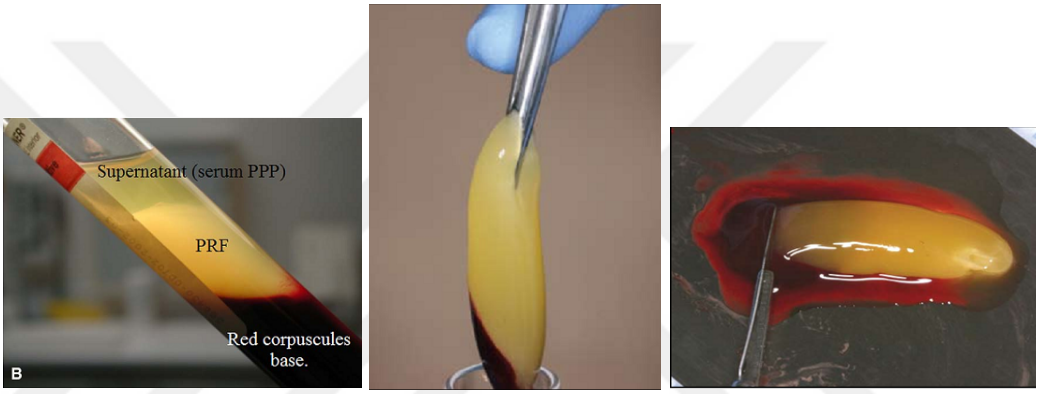
3. Tüpün orta bölümünde ise açığa çıkan trombositten zengin fibrin yani PRF pıhtısı meydana gelir. (Şekil 2-6)

Şekil 2-4:Santrifüj Cihazı

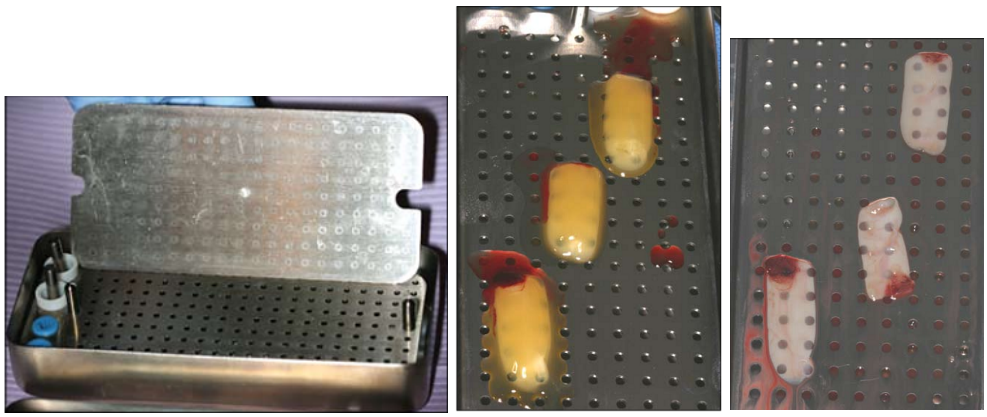


Şekil 2-5:Kan alma kiti

Teoride trombositler tek parçadan ibaret ve toplu halde fibrin kafese hapsolmuş biçimde bulunur. Bu pıhtı tüpten dışarı alınır bağlı bulunan kırmızı kan hücreleri kazınarak uzaklaştırılır. Açığa çıkan pıhtı hassas bir biçimde presel vasıtasıyla tüpten alınarak bu halde kullanılabileceği gibi PRF pıhtısı iki adet steril gazlı bez arasına koyulup basınç uygulamadan sıkıştırılarak membran haline de getirilebilir. (Şekil 2-7) Santrifüj işlemi sonucunda doğal pıhtılaşma mekanizmasıyla oluşturulan lökositten ve trombositten zengin pıhtının, kanın herhangi bir biyokimyasal modifikasyonuna ihtiyaç duyulmadan elde edilmesi sağlanır.[10]



Şekil 2-6: Santrifüj sonrası görülen tabakalar



Şekil 2-7: PRF membran

Kan tüpünün içinde antikoagulan bulunmaması trombositlerin tüpün duvarıyla temaslarından kısa süre sonra aktive olmalarına ve fibrin polimerizasyonuna yol açar.

Bu yöntemde klinik açıdan kullanıma uygun bir PRF elde edilmesi kanın toplanma ve santrifüj edilme hızıyla alakalı olup, gereken hızda davranılmaması fibrinin polimerize olması ve elde edilen üründe fibrin ağın miktarının çok düşük olmasıyla sonuçlanacaktır.

PRF'nin fibrin yapıştırıcılara ve PRP'ye kıyasla en önemli farklılığı jelleşme türü bakımındandır.[65,66,67] Gerek fibrin yapıştırıcılar gerekse PRP, pıhtılaşmanın son aşamasını başlatmak ve fibrin polimerizasyonunun hızlı bir biçimde gerçekleşmesini sağlamak için sığır trombini ve kalsiyum klorit etkileşimini kullanmakta, bu da fibrin matriksinin mekanik ve biyolojik özelliklerini yüksek oranda etkilemektedir.[169,246]

PRF'nin santrifüj esnasındaki polimerizasyonu doğal ve yavaş bir karakter gösterir. Fibrinojenin etkileşim halinde olduğu trombin konsantrasyonu ortamdaki sığır trombini yokluğuna bağlı olarak fizyolojik sınırlarda olup, fibrin ağının üç boyutlu organizasyonunun saptanmasında bu durum epey önem arz etmektedir. Jelleşme süresince fibrin lifler yoğun tetramoleküler veya bilateral bağlantılar ve trimoleküler veya eşkenar bağlantılar olmak üzere iki ayrı biyokimyasal biçim teşkil edebilir.[169,246] Kuvvetli trombin konsantrasyonlarıyla oluşan bilateral bağlantılar, fibrin polimerlerinin kalınlaşmasına müsaade ederek, sitokinlerin hapsedilmesi ve hücresel migrasyon açısından pek elverişli olmayan, fakat yüksek direngenliğe sahip jel biyolojik dokuları sıkıca örtmek için ideal nitelikte, rijit bir ağ oluşuma neden olur.Buna karşın, farkedilir ölçüde eşkenar bağlantı oluşumuna neden olan zayıf trombin konsantrasyonu, sitokinlerin hapsedilmesi ve hücresel migrasyon için elverişli olan esnek bir fibrin ağ oluşumuna ortam sağlar. Fibrin matriksine yüksek elastikiyet kabiliyeti sağlayan da bu üç boyutlu organizasyondur.[65]

Yeni nesil bir trombosit konsantresi olan PRF, fibrin teknolojisi bakımından da en ön sıradadır. Fibrinin biyolojik yapısı PRF' nin sikatrisyel kapasitesini açıklamak için yeterli olup, polimerizasyon şeklindeki yavaşlığı da iyileşme sürecine destek olmak bakımından ideal niteliktedir.[65]

2.13.4.1. PRF' nin Üç Boyutlu Yapısı ve Hücresel Birleşimi:

Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen protokole göre gerçekleştirilen santrifüj işleminin sonucunda tüm kan örneklerinin içeriğindeki trombositlerin % 97'ye yakını, lökositlerin ise % 50'ye yakını PRF membran içerisinde hapsolmaktadır. Bu

lökositler PRF hazırlama aşamasındaki işlemlere bağlı olarak herhangi bir hasara uğramadan kalabilmektedirler.[69]

PRF içerisinde mevcut lökositin içeriği incelendiğinde PRF membran içerisinde hapsolanların ekseriyetle lenfositler olduğu rapor edilmiştir. Bu hücrelerin PRF hazırlanışı esnasında hasara uğramamasının ispatlanması da PRF'nin kan kaynaklı yaşayan bir doku olduğunu ortaya koymuştur. PRF içeriğinde lenfositlerin mevcudiyeti enflamatuar reaksiyonların düzenlenmesinde etki sahibidir. Fibrin yüksek magnifikasyonda incelemeye tabi tutulduğunda, normal kan pıhtısından veya PRP dekinden epeyce kalın ve yoğun halde paralel şeritler biçiminde organize olduğu gözlenmekte, bu niteliğinin rezorpsiyon süresi ve iyileşme özellikleri bakımından olumlu bir etki yaratabileceğine inanılmaktadır.[46]

Trombosit ve lökositlerin PRF içerisinde homojen bir dağılım göstermemeleri ve en yüksek konsantrasyonda kırmızı kan hücreleri ile fibrin pıhtı arasında makroskobik olarak bakılması durumunda, 'buffy coat' olarak isimlendirilen bölgede yer almaları dolayısıyla, membranlar cerrahi uygulama amaçlı elde edildiğinde bir miktar kırmızı tabakanın da membran üzerinde mevcut olması önem teşkil etmektedir.[65,69,246]

Diş hekimliğinde PRF ve PRF membranın kendine kullanım imkanı bulabileceği alanlar yumuşak doku iyileşmesinin kuvvetlendirilmesi, kemik greftleri ile beraber YDR ve YKR (yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları) uygulamalarında, sinüs membran perforasyonlarının kapatılmasında veya tek başına sinus lift uygulamalarında osteokondüktif greft materiyali şeklinde sıralanabilir.[60,254,97] Bununla beraber, kazanılmış veya oluşturulmuş kemik defektlerinin tamiri işlemlerinde kullanımı mümkün olup, dental implantların etrafında meydana gelebilecek primer ya da sekonder kemik kayıplarında kullanımı da mevcuttur.[116]

Kanın yavaş santrifüj edildiği bu yöntem ile elde edilen fibrin ağın sitokin ve hücre göçünü mümkün kılan 3 boyutlu esnek bir ağ olması sağlanır.[65] PRP'nin aksine PRF, uygulamanın ardından derhal çözülmeyip, şekillenmesi doğal kan pıhtısına benzer biçimde yavaş bir süreç seyrederken, trombosit ve lökositler yüksek etkinlikte toplanarak lökositler korunur. Bu esnada trombositler aktive olarak trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matrikse abzorbe olmasını sağlar.[66,67] Düşük maliyeti ve uygulamadaki kolaylığı ile yaygın günlük kullanım imkanı bulunan bu yöntem 8 tüp

kapasiteli santrifüj ya da herhangi bir modifiye laboratuvar santrifüjüyle daha büyük ölçekli cerrahiler için yüksek oranda PRF elde edilmesini sağlar.[72,96]

2.13.4.2. PRF'nin içeriği:

Standart 10 ml enjektörle alınan kanın santrifüjü ile elde edilen PRF'de 10 ml kanda bulunan tüm bileşenler vardır. Bunlar başlıca;

-Trombositler

-Trombosit büyüme faktörleri

-Lökositler

-Sitokinler

-Fibrin

-Dolaşımdaki kök hücrelerdir.

PRF moleküler yapıda polimerize olmuş bir fibrin matriks, birleşmemiş plateletler, lökositler, sitokinler ve dolaşır halde bulunan kök hücrelerden oluşmaktadır.[72]

Trombositler, kemik iliğinde oluştuktan sonra trombositler diskoidal ve çekirdeksiz hücrelerdir. Ömürleri 8-10 gündür ve sitoplazmaları aktifleştiklerinde ortama salınan granülleri sahiptir. A-granülleri, spesifik (β- tromboglobulin gibi) ve non-spesifik (fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri, fibrinolizis inhibitörleri, immünglobulinler) ürünleri içerir. Yara alanında toplanarak hemostazı başlatmak ve desteklemek için aktivasyonları şarttır. Degranülasyonları sonucu yara iyileşmesinin ilk fazını başlatan sitokin ve büyüme faktörlerinin de fibrin matriks içinde salınımını sağlar. Santrifüj sonrası trombositler tüpün en üst ve en alt tabakasında bulunmaz, sadece PRF pıhtının olduğu bölgede bulunurlar. Çalışmalar trombositlerin özellikle PRF pıhtı ve kırmızı kan hücrelerinin yoğun olduğu kırmızı pıhtı birleşiminde yoğun olduğunu göstermiştir.[49] PRF oluşum sürecinde kanda antikoagülan olmaması cam tüp içinde yoğun bir trombosit aktivasyonu sağlar. Aktivasyon sonucu trombosit sitokin ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Açığa çıkan bu sitokinler yavaş polimerizasyon sonucu oluşan esnek fibrin ağı içinde hapsolur.[66] PRF matrikste glikozaminoglikanlar (heparin, hyaluronik asit) da

gömülmüş halde bulunurlar. Histolojik olarak fibrinin fibriler yapısına bağlanmışlardır. Glikozaminoglikanların dolaşımdaki küçük peptitlere bağlanma gücü çok güçlüdür ve hücre göçünü ve iyileşme sürecini destekleme kapasiteleri oldukça yüksektir.[49,96]

Trombosit büyüme faktörleri, Trombositten zengin fibrin içerisinde bir çok büyüme faktörünü barındırmaktadır. Dönüştürücü büyüme faktörü- β1 (TGF-β1), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bunlardan birkaçıdır.

Yapılan bir in vitro çalışmada PRF'deki TGF-β1 ve PDGF-BB ve IGF-1 konsantrasyonları sırasıyla 6.634 ng/ml, 1.419 ng/ml ve 209.68 ng/ml olarak bulunmuştur.[66] Ayrıca PRF üretiminden itibaren ilk 5. dakika, 1. 2. ve 5. saatteki PDGF-AB, TGFβ-1, Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve IGF-1 salınım miktarları Tablo 2-2'de gösterilmiştir.[220]

Bu büyüme faktörlerinin PRF'de 7. güne kadar yavaş salınım gerçekleştirdikleri bildirilmiştir. 7. güne kadar salınan toplam miktarın PDGF-AB, TGF- β1 ve VEGF için sırasıyla 50.3ng, 273.4ng ve 6071ng olduğu gösterilmiştir. IGF-1 dışında diğer büyüme faktörlerinin miktarları PRP'de PRF'ye oranla daha fazla bulunmuştur.[66,67] PRP ve PRF ile ilgili yapılan in vitro çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir.[145] Fakat PRP'de sitokin ve büyüme faktörlerinin uzun süreli yavaş salınımı söz konusu değildir. Salınımları hızlı ve ömürleri kısadır.[66]

Tablo 2-2: PRF içindeki büyüme faktörlerinin salınım oranları (ng). [220]

PRF salınımı	5. Dakika	1. Saat	2. Saat	5. Saat
PDGF-AB	29.29	34.12	42.20	52.73
TGFβ-1	43.06	49.52	60.09	72.21
VEGF	0.38	0.42	0.71	1.04
IGF-1	257.40	247.82	244.62	249.16

Lökositler, trombositlerle ilişkili literatür, sınıflandırmada iki kilit parametre olan fibrin ve lökositlerin etkisini genellikle göz ardı eder. Bazı otörler herhangi bir bilimsel kanıt olmamasına rağmen lökositlerin çıkarılmasını önerir.[7] Bazı çalışmalar ise anti-enfeksiyöz ajan olma ve immün regülasyondaki önemli rollerinden dolayı trombosit konsantrasyonlarında lökositleri vurgular.[74,96]

Sitokinler,

Enflamatuvar sitokinler: Enflamasyonda rol alan sitokinlerin sayısı oldukça çoktur. Bunlardan en önemlileri IL-1β, IL-6 ve TNF-α'dır. IL-1 β enflamasyon kontrolünde kilit role sahiptir.[62] T Helper lenfosit uyarılmasını sağlar. TNFα ile birlikte kemik oluşumunu önleyip yıkımını arttırırlar.[137] TNFα, enflamatuvar hücrelerin fagositoz ve sitotoksisite kapasitesini ve IL-1 ve IL-6 sentezini arttırır.[83] IL-6, B lenfositler için farklılaşma faktörü, T lenfositler için aktivatördür. Antikor salınımını uyarır.[67]

İyileşme sitokinleri: Bir iyileşme iki açıdan değerlendirilir:

-Enflamatuvar sinyal yolunun inhibe edilerek amplifikasyonlarının nötralizasyonu: Bu IL-4'ün işlevidir.

-Damar yapıları gibi başlangıç iyileşme yapılarının gelişimini düzenler ve arttırır: Bu da VEGF'nin işlevidir.

IL-4'ün enflamasyonda temel görevi iyileşmeyi desteklemektir. Fibroblastlardan kollajen sentezini arttırır ve IL-1β tarafından MMP-1 ve MMP-3'ün uyarılmasını önler.[226] IL-1β aracılı tüm enflamatuvar sinyal yollarını önler.[101] VEGF, bilinen en güçlü ve yaygın vasküler büyüme tetikleyicisidir.[250] Endotel hücre davranışlarında (çoğalma, göç, özelleşme ve hücre sağ kalımı gibi..) önemli roller oynar. Bu sitokinin varlığı bile anjiogenezi başlatmak için yeterlidir.[100,200] Bu lökositik beş sitokin, trombositler gibi polimerizasyon süresince fibrin ağda hapsolmuş durumdadır ve yavaşça salınırlar. PRF'de hapsolmuş ve yavaş salınan bu sitokinler, PRF'nin bağışıklık düzenlenmesinde kilit nokta olabileceğini düşündürür. PRF'deki sitokinlerin kendi miktarlarını kontrol etme kapasiteleri de vardır. Yapılan bir çalışmada aynı miktarda serum, PRF ve trombositten fakir plazmadaki IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α ve VEGF miktarları araştırılmıştır.[67] Sonuçlar VEGF dışında araştırılan tüm parametrelerin PRF'de en yüksek miktarda bulunduğunu göstermiştir. Bu da PRF'deki yavaş kan

aktivasyonunun lökosit degranülasyonunu sağladığı anlamına gelmektedir. İmmün sitokin miktarındaki bu artış PRF'nin savunma kapasitesini göstermektedir. Ayrıca trombosit konsantrasyonlarında trombosit ve lökositlerin ayrı ayrı etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Lökositlerin gözlemlenen etkilerin ne kadarından sorumlu olduğu net değildir.[73]

Fibrin; PRF'de bulunan maddeler yumuşak doku iyileşme ve olgunlaşmanın üç fenomeni olan anjiogenez, immünite ve epitelyal kapanmayı destekler. Anjiogenez yara içinde yeni kan damarlarının oluşumudur. Fibrin anjiogenez için doğal bir rehberdir. Fibrin matriksin direk olarak anjiogenezi yönlendirdiği gösterilmiştir.[67] Fibrin matriksin anjiogenez özelliği fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağda hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanır.[233] Ayrıca anjiogenezin temel çözünebilen faktörleri olan temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), VEGF, anjiopoietin ve PDGF fibrin jelde bulunur. B-FGF ve PDGF'nin fibrine afinitesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[75,201] Fibrinin bazı büyüme faktörlerine bağlanması anjiogenez etkisini açıklayabilir. Anjiogenezin önemli bir fazı da endotelyal hücrelerden αvβ3 integrin üretimidir. Bu molekül endotel hücrelerinin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlar. Fibrin bu molekülün ekpresyonunu arttırır.[75]

Fibrin matriks epitelyal hücre ve fibroblastları etkileyerek yara alanını kaplar. Yara kenarlarında epitel hücreleri bazal ve apikal yüklerini kaybederler ve yara alanında bazal ve apikal yönde genişleyerek yarayı kaplarlar. Hücre göçü fibrinojen, fibronektin, tenascin ve vitronektin ile düzenlenir. İntegrin ekspresyonunu düzenlemek, fibroblast çoğalmasını ve yara alanına göçünü düzenlemek için fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF-β varlığı gereklidir.[91] Tüm bunlar dikkate alındığında PRF mikrovaskülarizasyon gelişimini sağlayan ve epitelyal hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateryaldir. Açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için bu tarz bir membranın önemi açıktır. Aynı zamanda lökosit içerir ve bu maddelerin göçlerini arttırır.[67]

Fibrin matriksin yoğunluğu ve içeriği herhangi bir trombosit konsantrasyonu için önemli bir parametredir. Trombosit konsantrasyonlarının biyolojik etkisine değinen birçok çalışma trombosit büyüme faktörleri üzerinde yoğunlaşır ve salınımlarını etkileyen çevrelerindeki sitokinleri ya da fibrin matriksin etkisini göz ardı eder.

Dolaşımdaki Kök Hücreler; Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler birçok dokunun rejenerasyonuna katılır. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yara alanında toplanır ve farklı hücre tiplerine dönüşürler.[13,32] Bu başlangıç farklılaşma fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan geçici yara matriksinde oluşur. Bu nedenle bu hücrelerin transplantasyonunda fibrin, destekleyici matriks olarak kullanılır.[22,28]

2.13.4.3. PRF'nin İçeriğindeki Mediyatörler ile İlgili Yapılmış Çalışmalar:

PRF içeriğinde bulunan mediyatörlere dair yapılmış çalışma dizilerinde öncelikle trombosit kökenli büyüme faktörleri olan PDGF, TGF-β ve IGF nin miktarları incelenerek trombosit sitokinlerinin PRF' nin fibrin ağları arasında sıkışmış vaziyette bulunduğu görülmüştür. PRF' ye dair yapılmış olan ilk biyokimyasal analizin sonuçları bu biyomateryalin, sitokin toplulukları ve yapısal glikoproteinlerin hapsolduğu bir fibrin ağı olduğunu göstermekte, buna ek olarak PRF' nin yalnızca yeni nesil trombosit jeli olmayıp kullanılabilir bir iyileşme konsantresi sayılabileceğini işaret etmektedir.[66]

PRF 'nin içeriğine dair lökosit kaynaklı çeşitli sitokinlerin PRF' deki miktarlarının incelenmesi amacıyla yapılan diğer bir çalışmada pro-enflamatuar sitokin olan IL-1β, IL-6, TNF-α ; anti-enflamatuar sitokin olan IL-4 ve anjiogenezisden sorumlu VEGF ' nin PRF içerisindeki miktarları analiz edildiğinde incelemeye konu beş sitokinin de yüksek oranlarda sekresyonu saptanmış ve bunların yalnızca lökosit orijinli olabileceği belirtilmiştir. Lökosit orijinli sitokinlerin trombosit orijinli sitokinlere benzer biçimde fibrin ağı içerisinde hapsolduğu ve salınımının yavaş bir şekilde gereçkleştiği rapor edilmiştir. Sitokinlerin doku hemostasisinde oynadıkları önemli rol nedeniyle PRF' nin yalnızca trombosit konsantresi olmadığı, aynı zamanda savunma mekanizmasını stimule eden immun sistem üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu da görülmekle, bu durumun PRF' nin cerrahi operasyonu mütaekip kullanımında operasyon sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlarda azaltıcı etkisine açıklık getirebileceği rapor edilmiştir.[66]

PRF membrandan kimi önemli büyüme faktörlerinin farklı zaman aralıklarında in vitro olarak salınım miktarları ve salınım profillerini doğrudan belirlemek maksadıyla gerçekleştirilen bir çalışmada TGFβ-1, PDGF-AB, VEGF ve Trombospontin 1 (TSP-1) seviyeleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre PRF içerisinde tetkik edilen büyüme faktörlerinin minimum 7 gün süresince yavaş ve belirgin bir salınım profili çizdikleri rapor edilmiştir. TGFβ-1 ve VEGF' nin gerçekleştirilen deney

sonucunda salınımı yapılan miktarının başlangıçtaki miktara oranla daha fazla olmasının, fibrin matriks içerisinde mevcut lökositlerin bu büyüme faktörlerini yüksek oranda üretmeye devam etmelerine ilişkin olabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada incelemeye konu olan TSP-1 koagülasyonda kilit rol oynayan bir molekül olup, bu molekülün PRF içerisinde yoğun miktarlarda salınımının olması PRF' nin yalnızca iyileşmeyi artıran bir materyal olarak kullanımakla kalmayıp, cerrahi bölgelerde kanamayı durdurucu ajan şeklinde de kullanılabileceğini ortaya koymuştur.[68]

Bir başka çalışmada ise 1, 7, 14, 21 ve 28. Günlerde PRP ve PRF' deki TGF -β1 ve PDGF-AB düzeylerinin ölçümü yapılmıştır, PRF 'deki TGF-β1 seviyesi 14. Günde; PDGF-AB seviyesi ise 7. Günde pik seviyeyi bulmuştur. PRP 'de ölçülen büyüme faktörleri ise 1. Günde maksimum seviyeye sahiptir. Bu bulgular ışığında, PRF' nin PRP'ye kıyasla daha kontrollü gerçekleşen ve daha uzun süren bir salınım süreci olduğu kanıtlanmıştır.[102]

2.13.4.4. PRF'nin Farklı Hücreler Üzerindeki Etkisi ile İlgili Yapılmış in Vitro Çalışmalar:

PRF' nin insan gingival fibroblastları, dermal prekeratinositleri, preadipositleri, maksillofasiyal osteoblastları, kemik mezenşimal kök hücrelerinin üzerindeki in vitro etkisinin araştırıldığı çalışmalarda PRF' nin tüm bu hücre tiplerinin çoğalmasını belirgin ve devamlı bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Çoğalma üzerindeki bu etkinin osteoblastlar ve kemik mezenşimal kök hücreleri için doza bağımlı olduğu bildirilmiştir.[70,71]

PRF' nin osteoblastların proliferatif, osteojenik, osteolitik belirleyiciler üzerine etkisi Chang ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada PRF'nin osteoblastların çoğalmasını zamana bağımlı olarak arttırdığı, OPG salımının PRF tarafından uyarıldığı verbunun da osteoklastogenezi baskıladığı bildirilmiştir.[42]

PRF' nin dental pulpa hürelerinin (DPH) çoğalma ve farklılaşması üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada PRF 'nin DPH 'lerin çoğalmasını stimule etiği aynı zamanda osteoklast inhibitörü olan OPG salınımını ve osteojenik çoğalma belirleyicisi olan alkalen fosfataz (ALP) aktivitesini de arttırdığı bildirilmiştir.[105,246]

Bensaid ve arkadaşlarının fibrinojenin mezenşimal hücre aktivitesine etkisini değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda 18 mg/ml konsantrasyona kadar fibrinojenin mezenşimal kök hücrelerinde tutunma, yayılma ve çoğalmayı arttırıcı etki sağladığı

gözlenmiştir. Hücrelerin fibrin iskeletten göç etme kabiliyeti olup, fibrin iskelet kemik morfojenik proteinler bakımından destekleyici matriks işlevi sağlamaktadır.[22]

Lundquist ve arkadaşlarınca yapılan ve PRF'de endojen fibrojenik faktörlerin biyoaktiviteleri ve stabilitelerinin tetkik edildiği in vitro araştırmada PRF'de trombosit aktivasyonun kaynağının endojen proteinazlar olduğu, trombosit sitokin salınımı faaliyetinin ise 72 saat sürdüğü rapor edilmiştir.[145] Bir başka araştırmada PRF'nin elde edilmesinden sonra yaklaşık 300 dakika süresince büyüme faktörü salınımına devam edildiği gözlenmiştir. PRF membran elde etmek amacıyla PRF pıhtıdan salınımı gerçekleşen sıvının içeriğinde halen büyüme faktörü mevcut olduğu ve kemik greftiyle karıştırılarak kullanılabileceği de belirtilmiştir.[220]

Diğer bir in vitro çalışmada, PRF'nin, bariyer membran şeklinde kullanımı halinde, periosteal hücrelerin in vitro üretiminde kollajen membrana göre daha elverişli bir membran olduğu ve kendisine doku mühendisliğinde de kullanım alanı bulabileceği, biyouyumluluk bakımından da kollajen membrana kıyas kabul etmeyeceği gösterilmiştir.[82]

PRF yavaş büyüme faktörü salgılaması ve güçlü fibrin matrix sağlamasıyla umut verici bir biomateryaldir.[72] Örneğin; Dohan Ehrenfest ve ark. (2009b) PRF membrandan 7 gün boyunca transforming büyüme faktörü (TGF-b1), damarsal endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit orijinli büyüme faktörü (PDGF-AB) benzeri büyüme faktörlerinin anlamlı şekilde yavaş salınımını göstermişlerdir. TGF-b1 ve PDGF-BB büyüme faktörlerinin anında ve yavaş salınımının farklılığında lökositler kilit rol oynamaktadır. PRP ile karşılaştırıldığında TGF-b1 ve PDGF-BB salınımı PRF den anlamlı şekilde daha azdır.[66] Bu da göstermektedir ki PRF de ki platelet sitokinler fibrin ağlarına hapis olmakta ve matriks remodelingi esnasında salınım yapmaktadır. Yumuşak doku mühendisliğinde fibrin büyüme faktörü taşıma sistemi olarak uygulanmaktadır. Ayrıca fibrinin BMP-2 taşıyıcısı olarak salınımını uzattığı belirtilmektedir.[211] Kolojen sentezinde ise osteoblast benzeri hücreler üzerenine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır.[123] Yapılan in vitro çalışmada PRF' in osteoblastların proliferasyonun da anlamlı şekilde gelişmesini ve zamana bağlı olarak alkalin fosfotaz aktivitesinin pekişmesini sağladığı görülmüştür.[70] Yazarlar bu biolojik olaylardan büyüme faktölerinin ve fibrin matriks yapısının sorumlu olduğunu ön görmektedir.

Fakat in vitro çalışmaların aksine, PRF in klinik olarak sadece kemik rejenerasyonun üzerine olan etkileri kısıtlı olarak araştırılmaktadır.[45]

2.13.4.5. PRF ile İlgili Deneysel Çalışmalar

Huh ve arkadaşlarının 7 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, çekilmiş mandibuler premolar dişlerin bulunduğu alanda 15 mm ölçeğinde kritik defektler meydana getirmişlerdir. Rezeksiyon öncesi mandibulada devamlılık sağlandıktan sonra, rezeke edilip parçalanmış segmentlerin defekt alanına otojen greft biçiminde uygulaması yapılmıştır. Alt çenede bir tarafa yalnızca greft uygulanırken, öteki tarafa PRF ile greft bir arada uygulanmıştır. Cerrahinin üzerinden 6 hafta geçmesiyle köpekler sakrifiye edilmiş, PRF fibrin uygulanan bölgede başarılı bir iyileşme görülürken, kontrol bölgesinde greftte bir ölçüde rezorpsiyon ve fibröz iyileşme belirlenmiştir. Fibrin grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması yapıldığında kontrol grubunda greftte daha yüksek oranda devital alan ve boşluk tespit edilirken, yeni kemik oranı fibrin grupta % 41,7, kontrol grubunda ise % 30,8 olarak belirlenmiştir.[107]

PRF'nin çekim soketi iyileşmesine tesirinin incelendiği bir araştırmada 4 köpekten 7'şer diş çekimiyle ortaya çıkan 28 çekim soketinde farklı greft ve membranlar uygulanmış ve iyileşme durumları 10. gün, 2. hafta, 3. hafta, 6. hafta ve 12. hafta aşamalarında değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Greft ve membran olarak PRF uygulanan soketler 3. haftada tamamıyla kemikle dolarken, greft olarak PRF ve membran olarak kollajen membran kullanılan soketlerde de buna yakın bir iyileşme görülmüştür. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allografti (DDKKA) ile kollajen membran uygulanan soketlerde 12. haftada mikroskobik ölçekte greft partikülleri tespit edilmiştir.[96,216]

Yapılan önceki çalışmalarla iyi bir iskelet materyali olduğu kanıtlanan ipek fibrin, düşük maliyetli, biyouyumlu, yavaş bozulan ve plastisitesi olan bir materyaldir. [58] Bu sebeple Lee ve arkadaşlarınca PRF'ye ipek fibroin eklenerek 10 adet tavşanın kalvaryel kemiğinde iki taraflı 9 mm çaplı defektler meydana getirilmiş, bir taraftaki defekt boş bırakılıp, öteki taraftaki PRF + ipek fibroin kombinasyonuyla doldurulmuştur ve 6. haftada defektler arasında kemik dolumu bakımından istatistiksel bir fark yokken, 12. Haftaye gelindiğinde PRF + ipek fibroin uygulanan grupta istatistiksel açıdan dikkate değer bir farklılaşma tespit edilmiştir. Buna dayanarak, kombine haldeki PRF + ipek fibroinin greft materyali olarak kullanıma uygun olduğu iddia edilmiştir.[140]

Tavşanlarda deneysel amaçlı oluşturulmuş periimplant defektlerin tedavi edilmesinde PRF + ipek fibroin kombinasyonunun kemik dolumu üzerine etkisinin incelendiği araştırmada, 7mm çaplı frezle tavşanların tibia kemiklerinde birbiri arasında 5 mm uzaklık bulunan iki adet defekt meydana getirilip, defekt içine implant etrafında her iki tarafta 2'şer mm boşluk kalacak biçimde implant yerleştirmesi yapılmıştır. İmplantlardan birinin etrafı boş bırakılırken, ötekine PRF + ipek fibroin karışımı greft olarak tatbik edilmiştir. 8 hafta sonunda sakrifiye edilen tavşanlardan 5'inde 10 implant tork ölçümü amacıyla, diğer 5'inde ise 10 implant histomorfometrik analiz amacıyla kullanılmıştır. Tork testinde deney grubunda değerlerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ölçüldüğü, histomorfometrik açıdan deney grubundaki yeni kemik oluşumu miktarının ise kontrol grubundan daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmada elde edilen sonuçlara göre peri-implant defekti tedavisinde PRF + ipek fibroin karışımının rejeneratif özellikte bir tedavi opsiyonu olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir.[116,96]

Sinüs yükseltmesi uygulamalarında PRF ile kombine edilmiş trikalsiyum fosfatın (TCP) kemik rejenerasyonu oluşturma potansiyeli açısından değerlendirmeye tabi tutulduğu bir çalışmada; tavşanların maksiler sinüsünün anterior duvarında sinüs membranı hasar görmeyecek biçimde, sırayla yalnızca TCP, rekombinant insan kemik morfogenetik proteini-2 (BMP-2) ile kaplanmış TCP veya PRF ile kombine edilmiş TCP ile doldurulmuş kemik defektleri meydana getirilmiştir. Örnekler üzerinde yapılan histolojik incelemelerde PRF ile kombine edilmiş TCP grubunda öteki iki gruba oranla daha hızlı kemik iyileşmesi gerçekleştiği gözlenirken, histomorfometrik incelemelerde ise PRF ile kombine edilmiş TCP grubunda öteki gruplara oranla daha geniş kemik yapım alanı tespit edilmiştir.[130]

2.13.4.6. PRF ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar:

Sinus Duvarının Yükseltilmesinde PRF Uygulamaları:

PRF 'nin Greft Materyali ile Birlikte Kullanılması:

PRF' nin kemik rejenerasyonunu arttırma potansiyelini histolojik olarak değerlendirmek amacıyla yapılmış bir çalışmada, PRF sinus duvarı yükseltilmesinde dondurulmuş kurutulmuş kemik allografti (DKKA) ile birlikte kullanılmıştır. PRF ve DKKA 'nın kombine edilerek kullanıldığı test grubunda implantlar sinüs duvarı yükseltmesinden 4 ay sonra, sadece DKKA kullanılmış kontrol grubunda ise 8 ay sonra

yerleştirilmiştir. İmplantların yerleştirildiği seansta ogmente edilen bölgeden alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histomorfometrik analiz sonuçlarında grupların iyileşme periyodları aynı olmamasına rağmen test grubu (PRF+DKKA) ve kontrol grubu (DKKA)' ndan alınan kemik yapılarınbenzer olduğu gözlenmiştir. PRF ve DKKA kombinasyonu sonucu oluşan yeni kemik kalitesinin incelendiği bu ilk çalışmanın sonuçlara bakıldığında PRF' nin sinüs duvarı yükseltilmesinde DKKA ile birlikte kullanıldığında kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı ve bu işlem sonrasında implant yapılabilmesi için gereken bekleme süresinin kısaltabileceği bildirilmiştir.[45]

PRF' nin maksiler sinüs ogmentasyonlarında sığır kaynaklı ksenogreft ile kombine kullanımının kemik rejenerasyonu üzerine olan etkisinin değerlendirildiği çalışmada radyolojik ve histolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışmada reziduel kret yüksekliğinin ≤ 5mm olduğu vakalarda sinüs ogmentasyonu lateral duvar protokolüyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda sinüs membranının dikkatli bir şekilde kaldırılması sonrasında kavite sadece sığır kaynaklı ksenogreft ile, test grubunda ise PRF ile karıştırılmış sığır kaynaklı ksenogreft ile doldurulmuştur. 6 ay sonra implantlar yerleştirilirken alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenmiştir. 6. ayın sonunda test grubunda yeni oluşan kemik oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışma sonucunda sığır kaynaklı ksenogreft ile kombine olarak kullanılan PRF' nin ek bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir.[251]

2001-2003 yılları arasında Choukroun ve arkadaşları gerçekleştirdikleri PRF' li veya PRF' siz uygulanan 9 sinüs tabanı yükseltilmesi vaka serilerinde 3 vakada sinüse sadece dondurulmuş kurutulmuş kemik allografti (DKKA), 6 vakada ise DKKA +PRF uygulamışlardır. Bir vakada yırtılan sinüs membranı PRF membran ile kapatılmıştır. 8. ay sonunda elde edilen kemik miktarının istatistiksel olarak PRF grubunda elde edilen kemikten farksız olduğu ancak PRF grubunda 4. ayda ulaşılan sonuçlara DKKA grubunda 8. ayda ulaşıldığı bildirilmiştir. PRF kullanılan grupta yarı yarıya daha hızlı iyileşme elde edilmiştir. Ayrıca PRF ilavesinin daha az DKKA kullanıldığında da yeterli kemik oluştuğu ve PRF membran olarak uygulandığında işlem alanını dış etkenlerden koruyucu bir bariyer, yara iyileşmesini hızlandırıcı bir matriks olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. Greft materyali ile kombine edildiğinde fibrin pıhtı greftin farklı

elemanları arasında biyolojik bir bağlayıcı görevini görür ve neo-anjiogenez, kök hücrelerin tutulması ve greft merkezine osteoprogenitör hücrelerin göçünü sağlayan bir matriks görevi görür. Bu da PRF'nin oluşan kemiğin daha çok revaskülarizasyonunu sağladığı ve kemik hacmini arttırdığı şeklinde açıklanmıştır.[45,46]

Bir diğer olgu çalışmasında pre-implant cerrahi uygulamalarında PRF membran kullanarak tüm maksillaya horizontal kret ogmentasyonu uygulanmıştır. Sinüs tabanı yükseltmeleri DKKA+PRF greft kombinasyonu, PRF membran ve %0.5'lik metronidazol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Metronidazolün biyomateryalin kontaminasyonunu önlemek amacıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Tüm greft alanları PRF membran ile kaplanarak cerrahiden 3 gün sonra primer kapanma sağlandığı ve süturların 3. günde alındığı bildirilmiştir. Cerrahiden 75 gün sonra yapılan bilgisayarlı tomografi taramasında yeni oluşan kemikle eski kemik arasında herhangi bir yoğunluk farkı gözlenmemiştir.[217]

Greft iyileşmesi sırasında trombosit ve fibrin konsantratının kullanımı 4 avantaj sağlar. Birincisi; fibrin pıhtı önemli bir mekanik rol oynar. Adheziv özellik göstermemesine rağmen PRF membranın direnci orta şiddetli değişken kuvvetlere karşı koruma sağlar. Greftle karıştırıldığında PRF fragmanları biyolojik bir bağlayıcı görevi görür. Allojenik kemik çiplerinin adhezyonunu sağlar ve bu da grefte iyileşmenin ilk dönemlerinde oldukça önemli olan biyomekanik direnç sağlar.[217]

İkincisi; fibrin ağ fragmanlarının allojenik kemikle bütünleşmesi hücre göçü ve neo-anjiogenezi, vaskülarizasyon ve greft sağ kalımını kolaylaştırır. PRF membran iyileşmelerinden sonra gingival dokularda yüksek oranda olgunlaşma, keratinize dokuda kalınlaşma, estetik sonuçta iyileşme gözlenir.[233]

Üçüncüsü; PDGF, TGFβ1 ve IGF-1 gibi trombosit ürünleri, fibrin matriks rezorbe olurken hızlı bir iyileşme sağlarlar16. Son olarak PRF içindeki aktifleşmiş lökositlerden ve fibrin ağa gömülmüş sitokinlerden dolayı önemlidir.[67]

Tüm klinik parametreler PRF'nin postoperatif ağrı ve ödemi azalttığını ve minör enfeksiyöz durumları bile sınırladığını göstermektedir. Enflamasyon kontrolü ve greftte sepsis riskini azaltmak için bile PRF kullanımını düşünmek mantıklı olabilir.[217]

İmplant uygulamaları öncesinde rezorbe olmuş maksillanın rehabilitasyonunun gerektiği vakalarda PRF' nin dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftiyle kombinasyonu uygulanmış, greft materyalinin üzerine de PRF membran yara yüzeyinin korunması amacıyla yerleştirilmiştir ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarına bakıldığında

10 hafta sonra greft kombinasyonu ve çevresindeki kemiğin homojenitesinin aynı olduğu bildirilmiştir.[236,87] PRF membranın greft kombinasyonunun üzerine yerleştirilmesiyle de daha hızlı bir yumuşak doku iyileşmesi ve implant çevresindeki yumuşak dokular için final estetik sonuçların daha iyi olması sağlanmıştır.[217] 3. ayın sonunda implant yerleştirilmesi için bölgeye ikinci bir cerrahi uygulama yapıldığında greft materyalinin oldukça sert ve homojen olduğu bildirilmiştir.[218]

Diş çekimini takiben alveoler kretin anatomisinin korunması ve bunun sonucunda doku ogmentasyonu işlemine olan ihtiyacın azalması amacıyla 'çekim soketinin korunması' ya da 'alveoler kretin korunması' olarak adlandırılabilen işlemler uygulanmaktadır.[59] Bu amaçla çekim sonrası soketin PRF ile doldurulduğu bir vakada 6 hafta sonunda implant uygulamasının yapılması amacıyla bölge cerrahi olarak açılmıştır ve kretin morfolojisini koruduğu ve rezorpsiyonun görülmediği bildirilmiştir.[151]

2.13.5. C.G.F. (Concentrated Growth Factors):

Kan tarafından tetiklenen ve rejenerasyon için gerekli tüm bileşenlerin serbest bir şekilde dolaşım yaptığını gözönünde bulundurularak daha önce öne sürülen protokollerden farklı olarak kanın sadece bir parçasının değil tüm iyileştirici ve rejeneratif karakteristiğini nasıl kullanılabileceği üzerinde araştırmalar yapan araştırmacılar PRP, PRGF ve PRF' ten farklı olarak CGF sabit bir sıcaklıkta değişik hızlarda kontrollü bir şekilde bir rotor tarafından döndürülen ve RCF300'ün altında hızlanan toplardamar kanının ayrıştırılmasından elde edilen bir protokol öne sürmüşlerdir. Fakat daha çok yeni bir teknoloji olduğundan ve diğer trombosit konsantrelerine oranla üstünlüğü kesin şekilde bilinmediği için klinik ve deneysel hayvan çalışmalarıyla desteklenmesi gereken bir teknolojidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Operasyon Öncesi İşlemler

3.1.1. Genel Bilgi

Çalışmada toplam 6 adet koyun kullanılmıştır. Hayvan deneylerinin yapılabilmesi için çalışmaya başlanmadan önce İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İ.Ü.HADYEK) Komitesi'nden yazılı onay alınmıştır. (30.06.2011 ve 2011/92)

Koyunlar öncelikle İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Cerrahi Anabilimdalı tarafından genel sağlık kontrolünden geçirilmiştir. Deney hayvanlarının muhafazası, satın alma işleminden sakrifikasyon işlemine kadar olan zaman zarfında İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi bünyesindeki hayvan barınaklarında sağlanmış, klinik operasyonlar ise aynı fakültenin küçükbaş kliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Operasyonlar sonrasında kliniklerden barınaklara aktarılan hayvanlar, iyileşme safhası süresince gözetim altında bulundurulmuşlardır. Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından destek sağlanmıştır. (Proje no:18898)

Her bir koyunun iki tibiasına 4 'er adet defekt oluşturulmuştur. Sağ tibia kontrol grubu olarak, sol tibia deney grubu olarak oluşturuldu. Sağ tibiada oluşturulan defektlerin iki tanesi boş bırakılmış, diğer iki defekt ise sığır orijinli greft materyali (Bio-oss, Geistlich, İsviçre) ve kollajen esaslı membran (Bio-guide, Geistlich, İsviçre) uygulanmıştır. Sol tibiada oluşturulan defektlerin iki tanesine hayvanlardan 40 ml venöz kan alınarak PRF hazırlama protokolüne uygun olarak satrifuj edilerek hazırlanan trombositten zengin fibrin tatbik edilmiş, diğer iki defekte ise sığır orijinli greft materyali (Bio-oss, Geistlich, İsviçre) ve PRF karışımı tatbik edilmiştir.

3.1.2. Operasyon Öncesi Hazırlıklar

Deney hayvanları ameliyatlara başlamadan 3 işleme tabi tutulmuştur:

1-) Tartma ve kayıt altına alma: Deney hayvanlarının oratalama ağırlıklarının 45 kg olduğu belirlenmiştir.

2-) Preoperatif profilaksi :

- Sefritriakson grubu antibiyotik (İesef, Flakon,1g, İ. E. Ulugay İlaç) i.v. olarak 1 saat önce 1 doz ve her 12 saatte 1/2 doz.

- Diklofenak potasyum grubu NSAİ (Dicloran, Flakon, Deva İlaç) i.m. olarak 1 saat önce 1 doz.

3-) Opere edilmesi planlanan alanlardaki tüylerin tıraş edilip bir antiseptikle (Betadin) silinmesi.

3.1.3. Genel Anestezi

Hayvanlar barınaklarından yardımcı personel marifetiyle ameliyathaneye getirilmiş ve sonrasında operasyona başlanmış olup, pre-anestezik olarak xylazine (Rompun, 0.2-0.5 mg/kg i.m., Bayer, Almanya) kullanımını müteakip damar yolu açılmıştır. Ketamin hidroklorürün (Ketalar, 5mg/kg Flakon, Eczacıbası) intravenöz uygulanmasıyla ön anestezi gerçekleştirilmiş ve hayvanlar entübe edilmiştir. Entübasyonun ardından indüksiyonu gerçekleştirmek için % 3.5'luk isofluran (Forane, Abbott) kullanılmış, devamında % 1.5'luk isofluran idame dozu olarak kullanıldıktan sonra denekler genel anesteziye alınmışlardır.

3.1.4. PRF Hazırlanması:

Koyundan alınan venöz kan 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edildi. PRF elde etmek için PC-02 santrifüj cihazı (Process, Nice, France) ve bir toplama kiti (Process, Nice, France) kullanıldı. Santrifüj sonrasında tüpte oluşan 3 farklı tabaka;

1. Tüpün alt kısmında toplanan kırmızı kan hücreleri katmanı.

2. Trombositten fakir asellüler plazma, tüpün üst kısmında toplanır.

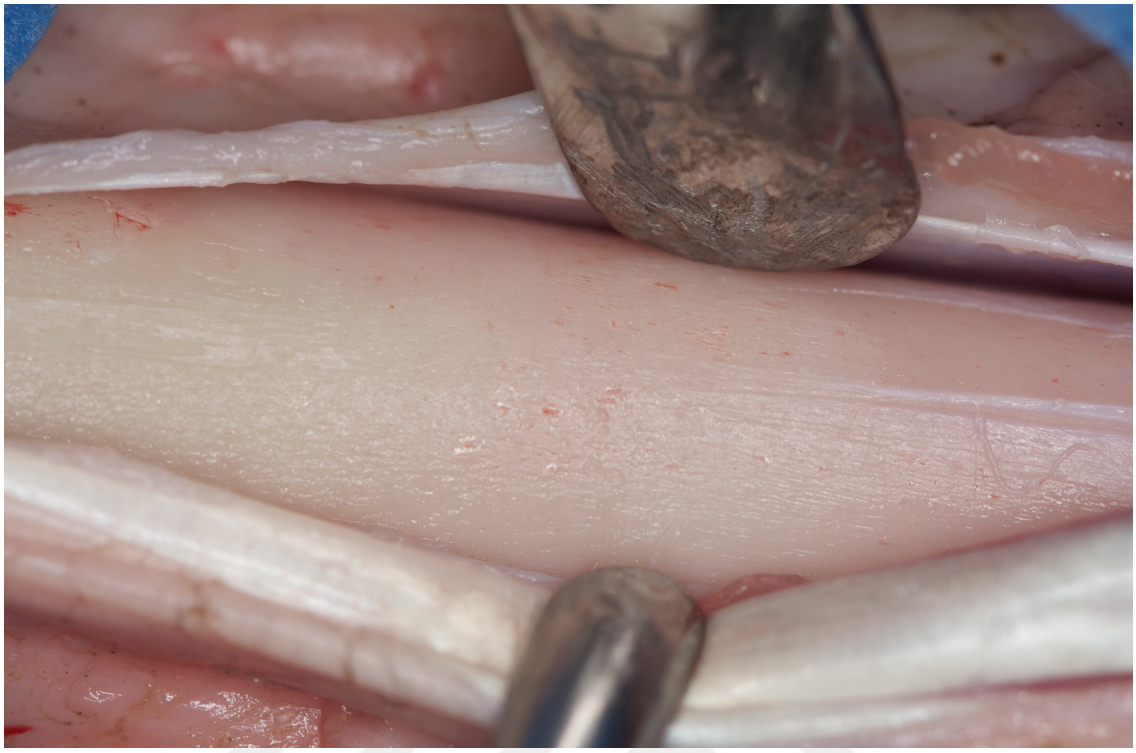
3. Tüpün orta kısmında ise oluşan trombositten zengin fibrin yani PRF pıhtısı oluşur.

Trombositler teorik olarak tek parça halinde topluca fibrin kafese hapsolmuş olarak bulunur. Bu pıhtı tüpten çıkarılıp bağlı bulunan kırmızı kan hücreleri kazınarak atıldı. Oluşan pıhtı nazik bir şekilde presel ile tüpten alınarak bir kısmı bu şekilde kullanıldı bir kısmı da steril iki gazlı bez arasına alınarak basınçsız bir şekilde sıkıştırılarak membran haline getirilerek kullanıldı.

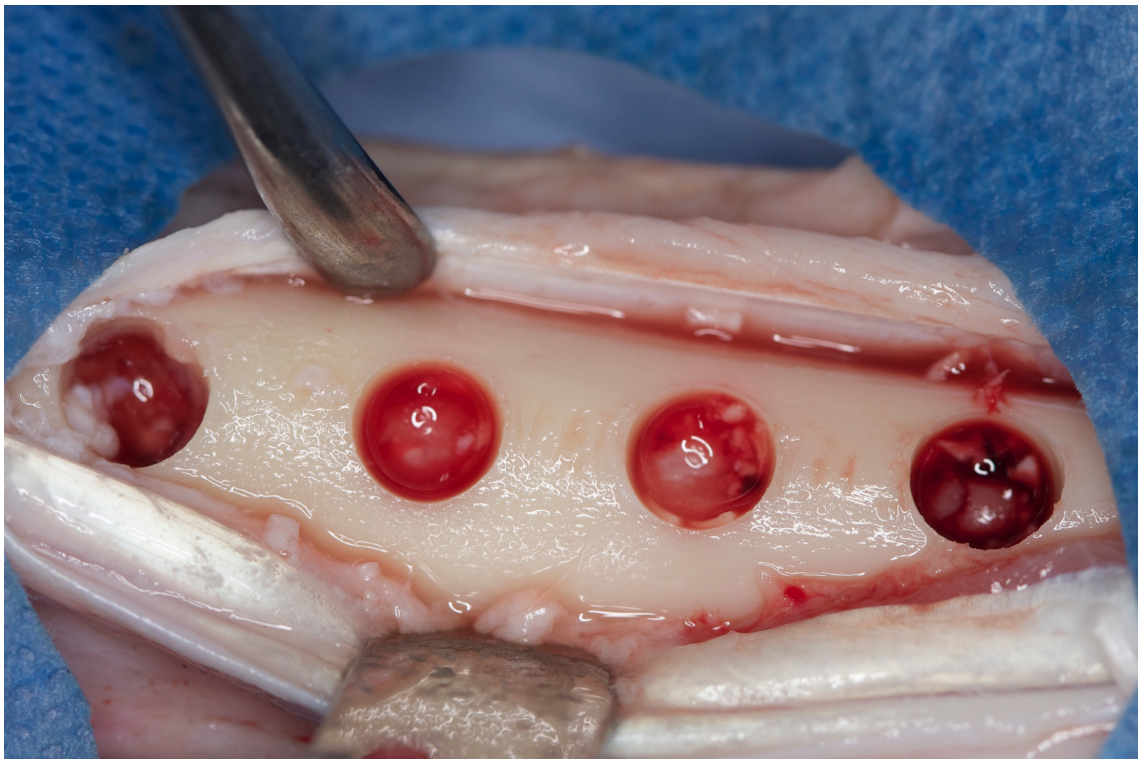
3.1.5. Cerrahi Aşama:

Genel anesteziye alınmış olan deney hayvanlarının ön sağ ve sol tibialarına insizyon yapılarak önce deri ve ardından periostun kaldırılmasıyla kemiğe ulaşılmıştır. **(Şekil 3-1, Şekil 3-2)** Kemiğe kolayca ulaşımı sağlayacak genişlikte bir çalışma ortamı oluşturulmasının ardından fizyodispensera bağlı piyasamen 800 – 1000 devir /dak.'da steril serum fizyolojik kullanılarak soğutmanın sağlandığı koşullarda trafen frezle 5mm' lik 4 adet defekt oluşturulmuştur. **(Şekil 3-3)** Sağ tibiada açılan defektlerin ikisi boş bırakılmış ve diğer ikisine ise Bio-oss+Bio-guide yerleştirilmiştir. **(Şekil 3-4, Şekil 3-5)** Daha önce koyundan alınan venöz kanın santrifüj edilmesiyle oluşan PRF **(Şekil 3-6, Şekil 3-7)** sol tibiada açılan defektlerin ikisine yerleştirilmiş, diğer ikisine ise PRF+Bio-oss yerleştirilmiştir. **(Şekil 3-8, Şekil 3-9)** Deri altı dokusunu süturlama işlemi 2.0 Vicryl (Ethicon) ile deriyi süturlama işlemi ise 0 numara Poliproplen (Ethicon) ile yapılararak insizyon hattı primer biçimde kapatılmıştır. **(Şekil 3-10-11)** Hayvanların bacaklarında herhangi bir kırılmayı önlemek amacı ile tibialar sabitlenerek sarılmıştır. **(Şekil 3-12)**

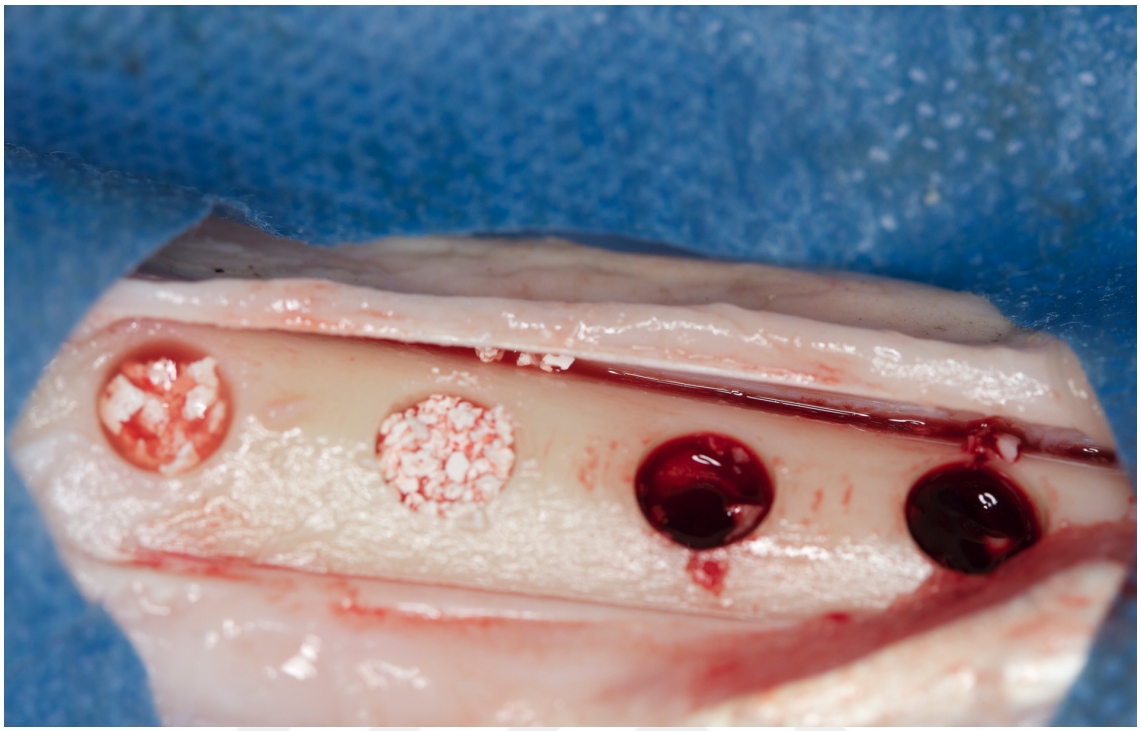
Şekil 3-1:Deri ve periostun kaldırılması



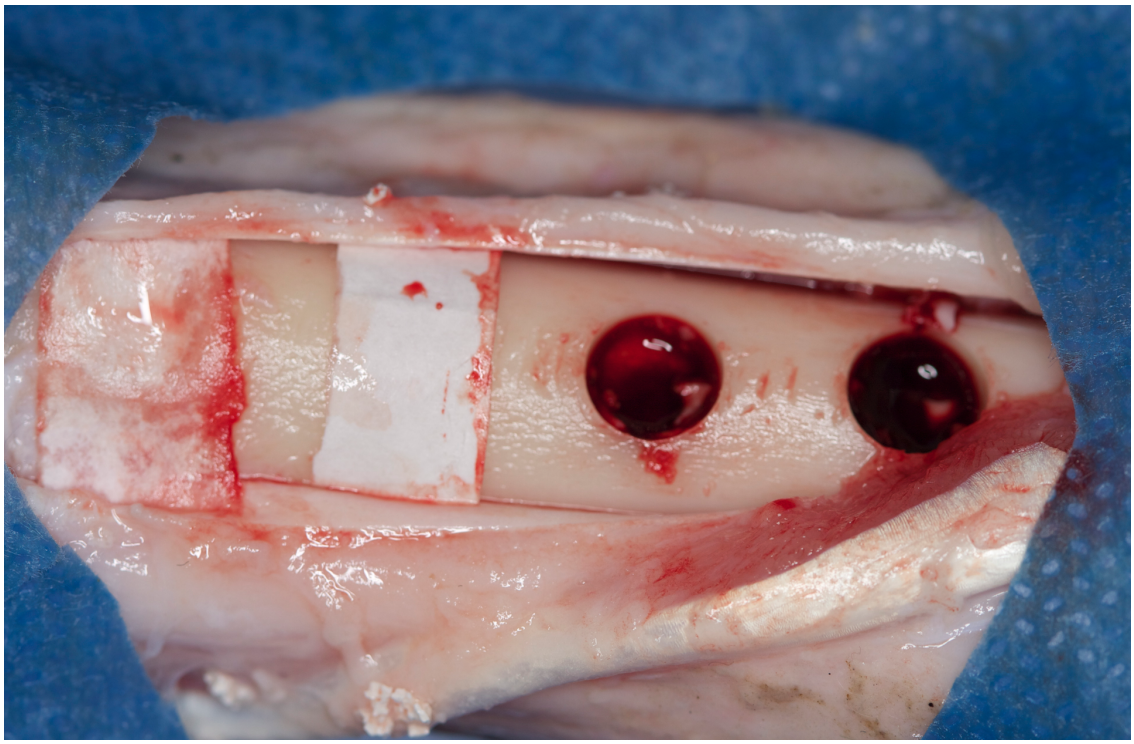
Şekil 3-2:Kemiğin açığa çıkarılması



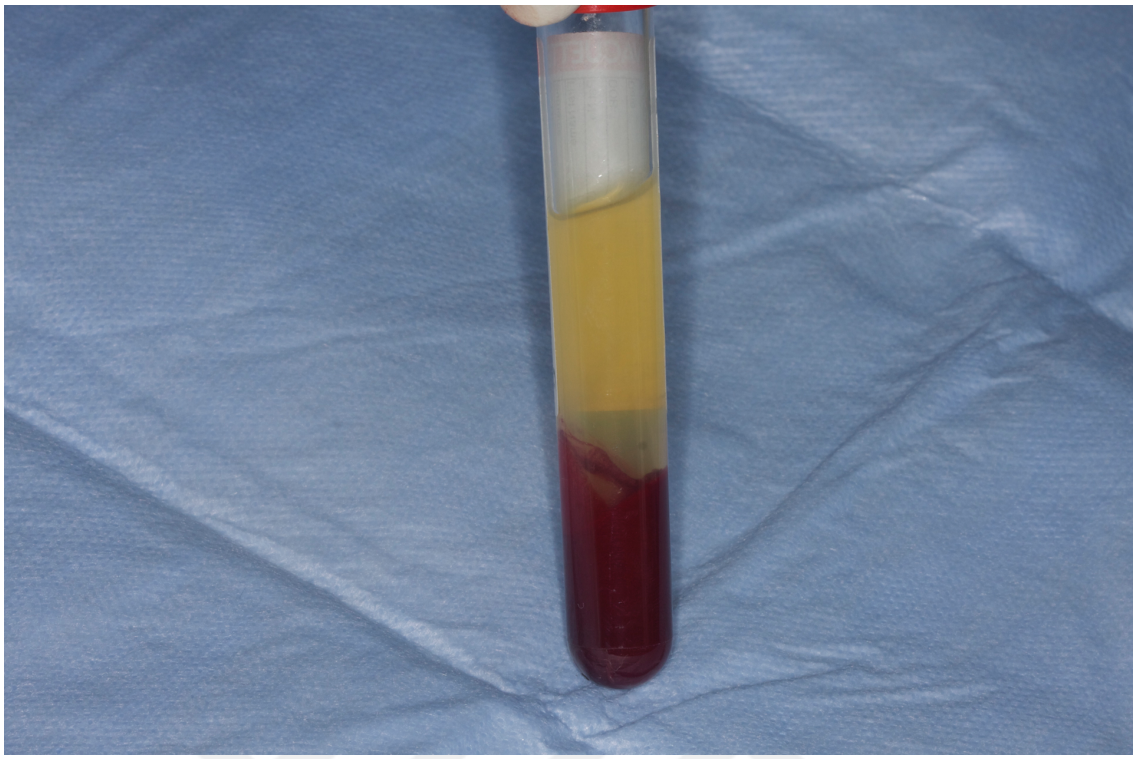
Şekil 3-3:Defektlerin açılması



Şekil 3-4:Boş bırakılan ve Bio-oss yerlestirilen defektler

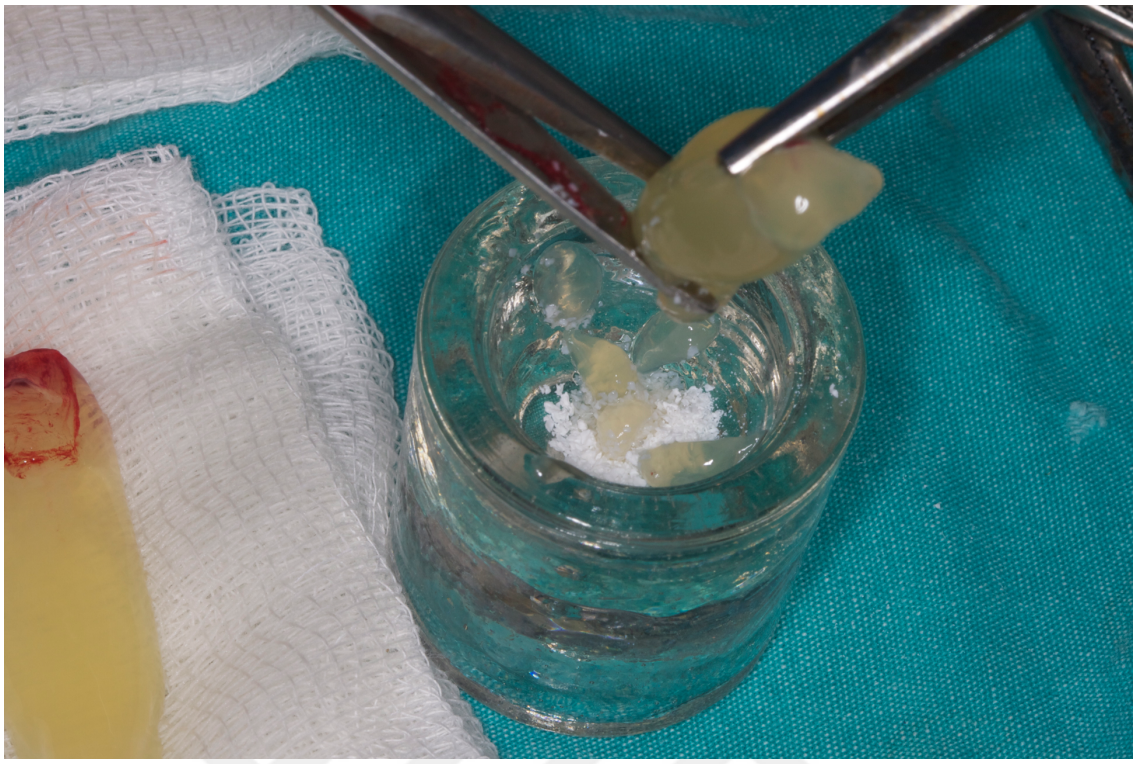


Şekil 3-5:Boş bırakılan ve Bio-oss+Bio-guide yerleştirilen defektler



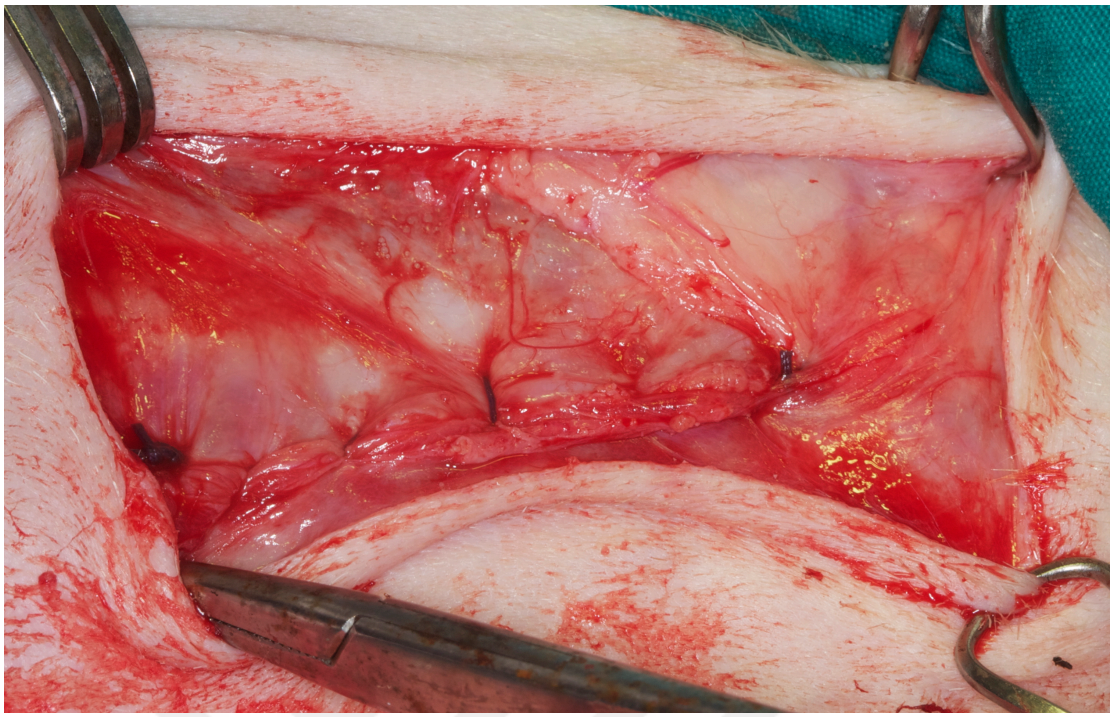
Şekil 3-6:Santrifüj edilen kanın tabakaları

Şekil 3-7:PRF elde edilmesi



Şekil 3-8:PRF ve Bio-oss'un karıştırılması

Şekil 3-9:PRF ve PRF+Bio-oss yerleştirilen defektler



Şekil 3-10:Periostun dikilmesi

Şekil 3-11:Derinin primer kapatılması

Şekil 3-12:Bacağın sabitlenip sarılması

3.1.6. Sakrifikasyon

Deney hayvanlarından iki adedi 10. Günde, iki adedi 20. Günde, kaanlar ise 40. Günde sakrifiye edilmiştir. Hayvanlara ksilazin ve ketamin ile anestezi uygulandıktan sonra İ.V. olarak pentothal sodium %10 'luk solüsyonundan 50 mg/kg dozunda kullanılarak ötanazi uygulanmıştır. Bu işlem sonrasında tüm parçalar % 10'luk formol içeren kaplara koyulmuştur.

3.1.7. Histolojik Değerlendirme

Gönderilen materyal %10 luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süre ile fiske edildi. Fiksasyondan sonra tüm materyal %50 'lik formik asit ve %20 'lik sodyum sitrat çözeltilerinden 1'er ölçek alınarak hazırlanan solusyonda dekalsifiye edildi. Dekalsifiye parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5-7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilen – eosin (H&E) yöntemiyle boyanıp ışık mikroskobunda (Olympus BX60) incelendi.

Kesitler histopatolojik olarak iltihap, nekroz, ve fibrozis kriter alınarak x10 ve x20 lik büyütmelerde incelendi. Yeni kemik yapım alanları ve kalan greftin değerlendirilmesi histomorfometrik inceleme ile yapıldı. Her defektten mikroskopta x10 büyütmede 4 'er alan seçilerek resimleri çekildi ve bilgisayar ortamına atıldı. Bu işlem yapılırken mikroskopa ve bilgisayara bağlı olan kamera sistemi (Olympus E-330) kullanıldı. Her bir resim bilgisayarda Olympus Soft Imaging System Analysis Five programının içine atılıp yeni kemik yapım ve kalan greft alanları hesaplandı ve tüm alan olan 2.27 mm^2 ile oranlandı.

3.1.8. İstatiksel Değerlendirme

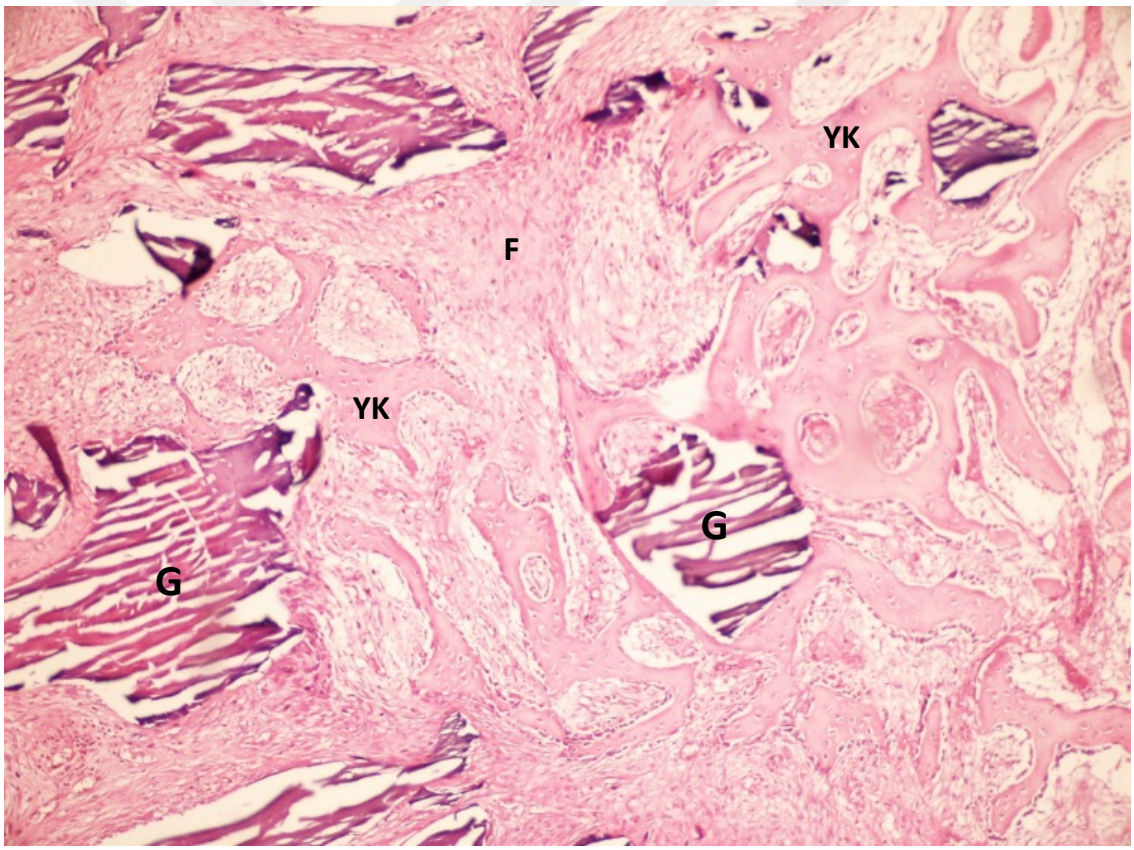
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskall Wallik Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma sürecinde hiçbir hayvanda komplikasyona rastlanmamıştır. 6 deney hayvanında toplam 48 defekte histolojik inceleme yapılmıştır.

10. Gün Histolojik Bulgulari:

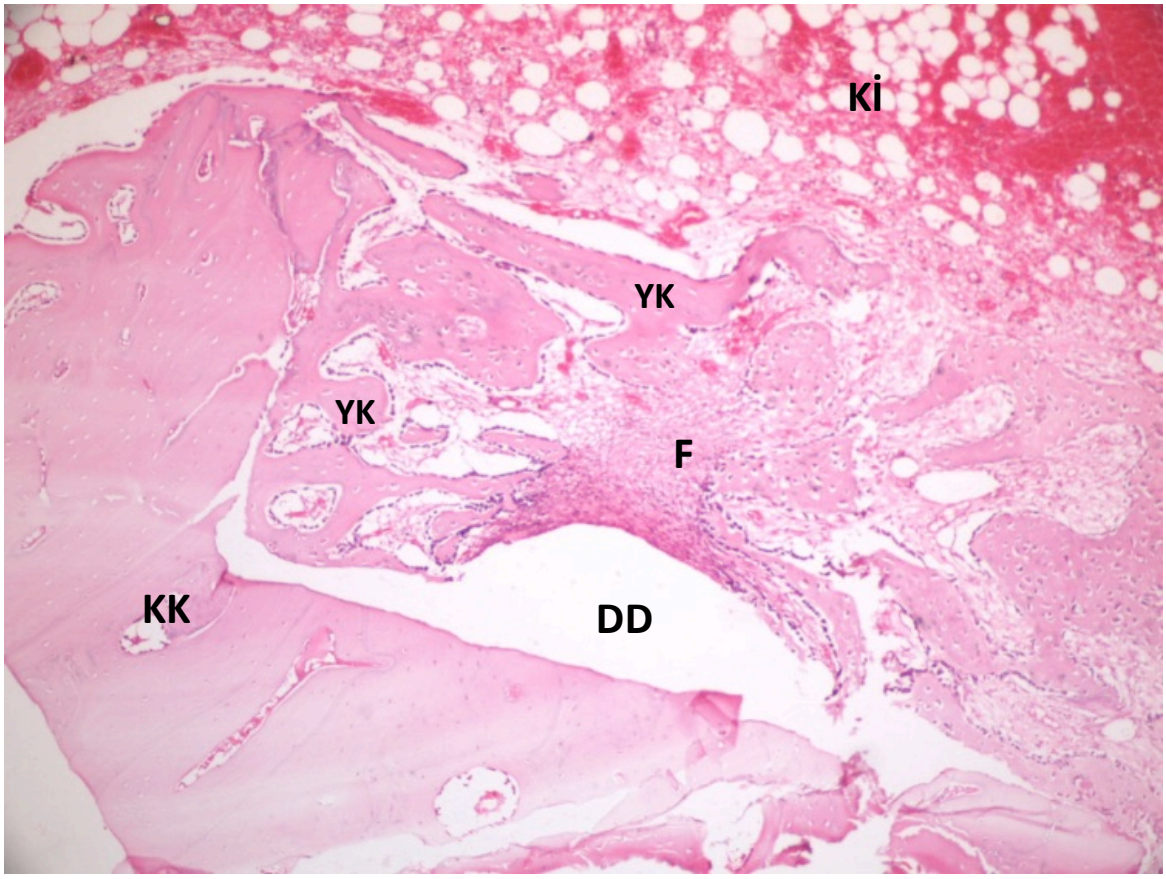
PRF ve Bio-oss' un kombine olarak kullanıldığı defektlerde, greft partiküllerinin devamlılığının sürdüğü gözlenmiştir. Arada yeni kemik yapım alanları mevcuttur. Fibrozis bazı alanlarda özellikle greftlerin çevresinde izlenmiştir. Nekroz saptanmamıştır. İltihap hafif derecede yüzeye yakın alanlarda görülmüştür. (Şekil 4-1)



Şekil 4-1: **PRF+GREFT yerleştirilen grup 10. Gün. Greft partikülllerinin arasından kemik yapım alanları ve çevrelerinde fibrozis. G:Greft Partikülü, YK:Yeni Kemik, F:fibrozis. (H&E, x100)**

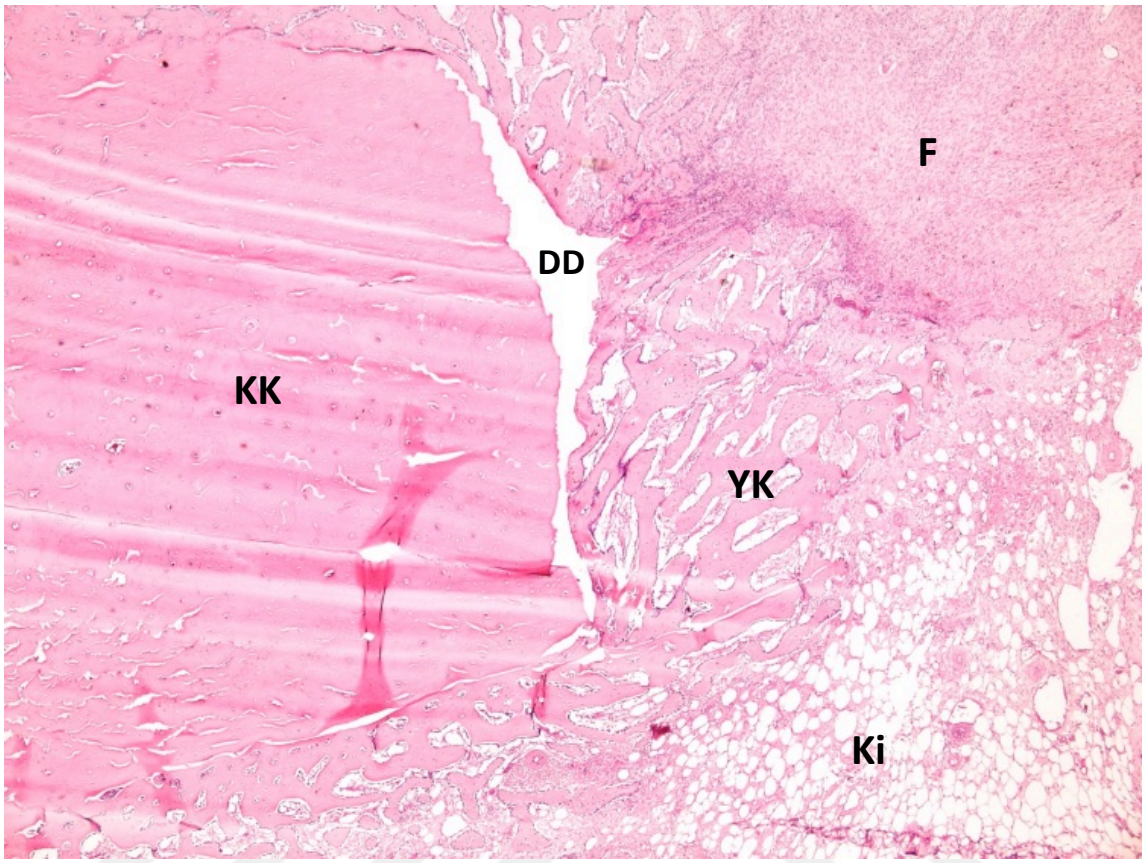
Tek başına PRF kullanılan grupta yeni kemik üretimi defekt bölgelerinin yan duvarlarında saptanmıştır. Yer yer kanama alanları dikkat çekicidir. Nekroz

saptanmamıştır. İltihap orta derecede gözükmekle beraber özellikle lenfositik infiltasyon olarak izlenmiştir. Defekt bölgelerinde gevşek bağ dokusu görülmüştür. Kontrol grubuna yakın bir izlenim vermiştir. (Şekil 4-2)



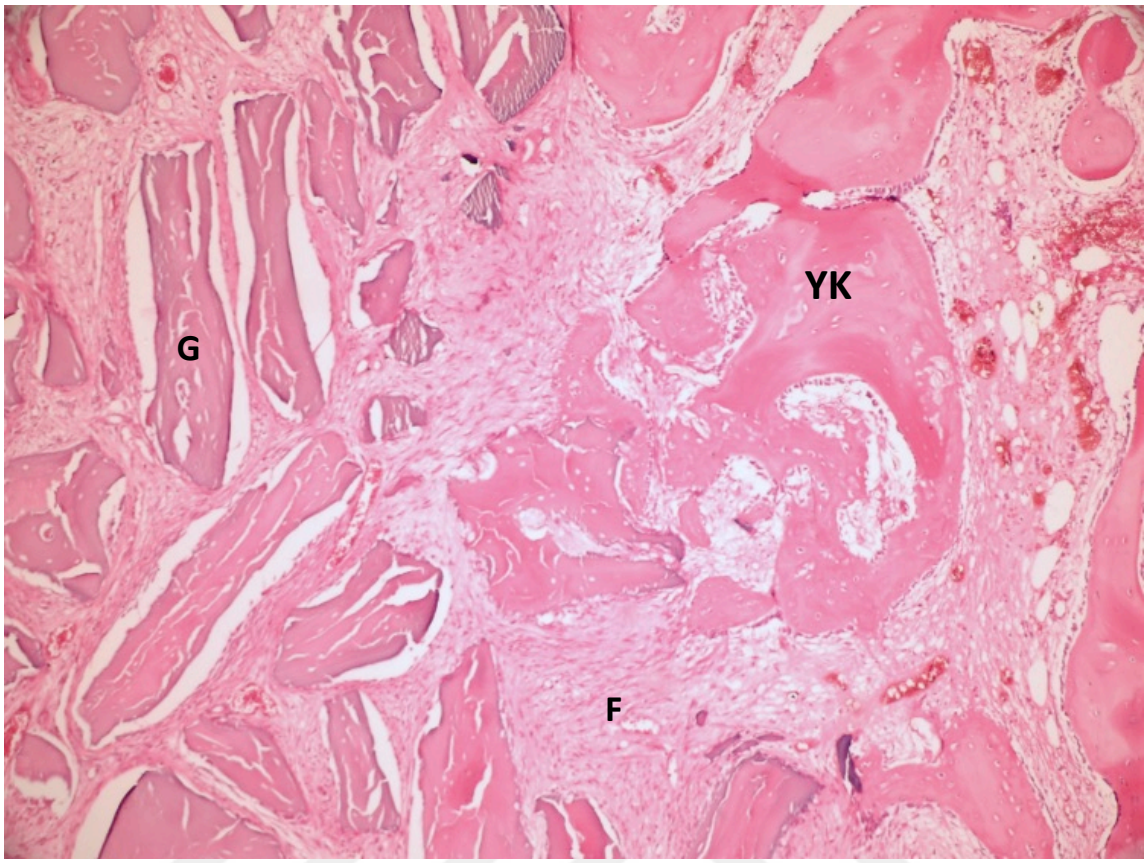
Şekil 4-2:PRF yerleştirilen grup 10.gün. Defekt duvarının hemen yanında başlayan yeni kemik yapım alanları ve kemik iliği. KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, Kİ: kemik iliği, YK: yeni kemik. (H&E, x100)

Boş Grubunda; yeni kemik yapımı defekt kenarlarının hemen yan tarafından oluşmaya başlamıştır. Kontrol grubunda iltihap hafif derecede özellikle defektin üst kısımlarında görülmüştür. Nekroz saptanmamıştır. Fibrozis özellikle defektin orta kısmında kısmen başlamıştır ancak çoğu alanda gevşek, damarlı bağ dokusu hakimdir. (Şekil 4-3)



Şekil 4-3: **Kontrol grubu 10.gün. Defekt bölgesinde defekt duvarının hemen yanından yeni lameller tarzda kemik yapımı, yoğun fibrozis alanları ve kemik iliği. KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, YK: yeni kemik, Kİ: kemik iliği, F: fibrozis.(H&E, x40)**

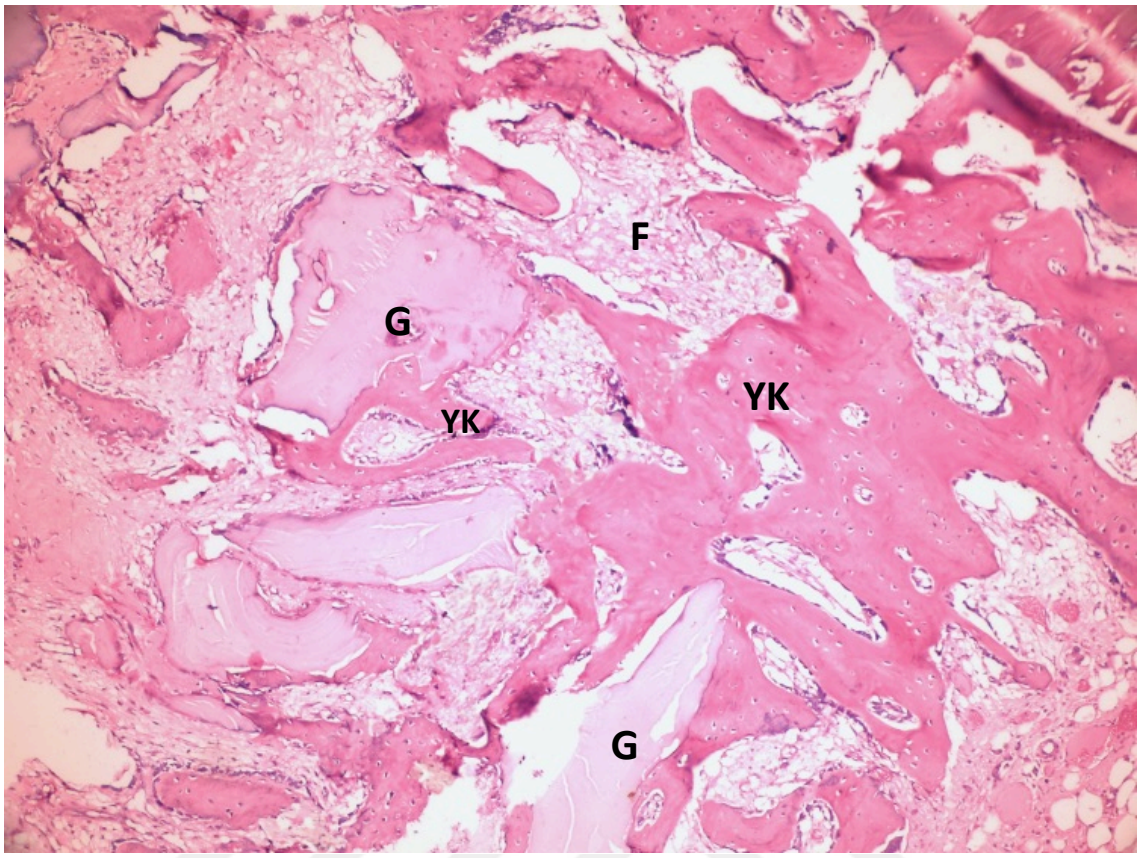
Bio-oss ve Bio-guide yerleştirilen grupta; yeni kemik yapımı greft partikülllerinin etrafında henüz çok belirginleşmemiş şekilde görülmektedir. Sadece greft ve membran uygulanan defektlerde özellikle 10.günde iltihabi hücre infiltrasyonu ve hafif derecede fibrozis görülmüştür. Arada damardan kısmen zengin alanlar izlenmiştir. Nekroz saptanmamıştır. (Şekil 4-4)



Şekil 4-4: **Bio-oss+Bio-guide yerleştirilen grup 10.gün.Defekt bölgesinde greft partiküllleri, yeni kemik yapımı ve fibrovasküler yapı. YK: yeni kemik, F: fibrozis, G: greft partikülü. (H&E, x100)**

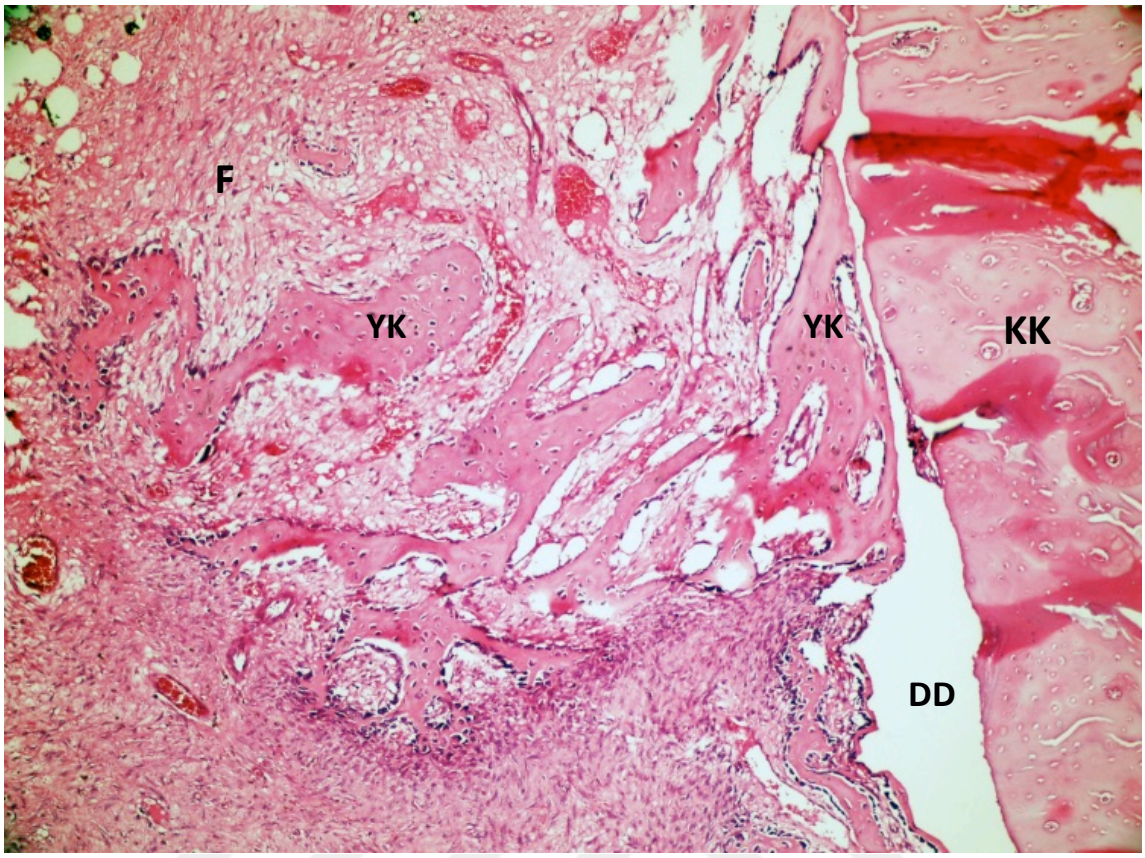
20. Gün Histolojik Bulgulari:

PRF ve Bio-oss' un kombine olarak kullanıldığı bu grubun 20. gün bulgularında iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Fibrozis, yeni kemik yapım alanları ve arta kalan greft materyallerinin çevresinde izlenmiştir. Greft partiküllerinin küçüldüğü ve kemik ile çevrelendiği görülmüştür. (Şekil 4-5)



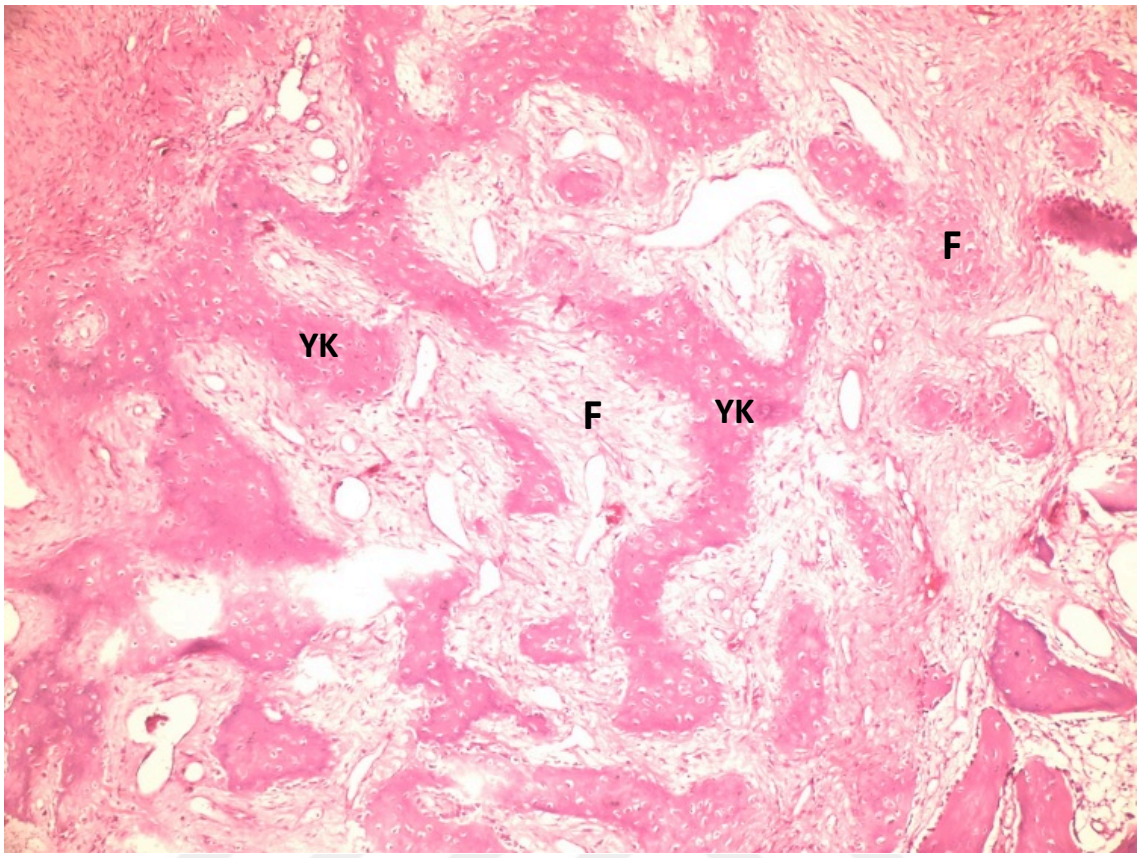
Şekil 4-5: **PRF + Bio-oss yerleştirilen grup 20.gün. Greft partikülllerinin çevresini sarmış yeni kemik yapım alanları. G:Greft partikülü, YK: yeni kemik, F: fibrozis. (H&E, x100)**

Tek başına PRF yerleştirilen grupta; 20. günde iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Fibrozis belirginleşmiştir. Defekt duvarından başlayan kemik yapım alanlarının defekt ortalarına doğru arttığı gözlenmiştir. Orta kısımlarda daha ince trabeküler kemik bulunduğu izlenmiştir. (Şekil 4-6)



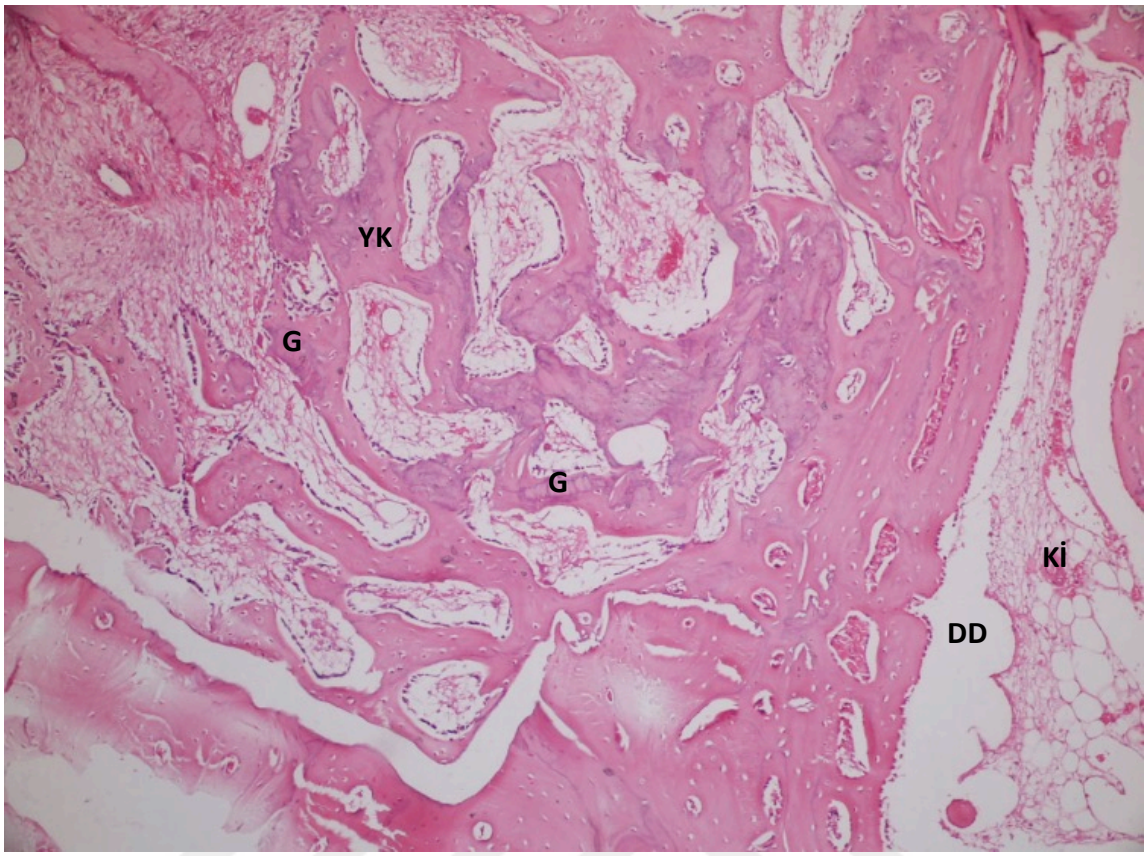
Şekil 4-6: **PRF yerleştirilen grup 20.gün. Defekt yan duvarından başlayıp ortalara kadar ilerleyen yeni kemik yapımı ve belirgin fibrozis. YK: yeni kemik, KK: kompakt kemik, DD: defekt duvarı, F: fibrozis. (H&E, x100)**

Kontrol grubunda da 20. günde iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Fibrovasküler özellikler defektin orta alanlarında belirgindir. Kemik yapımı oldukça artmış ve yer yer kemik iliği gözlenmiştir. (Şekil 4-7)



Şekil 4-7: **Kontrol grubu 20.gün. Yeni kemik yapım alanları ve arada fibrovasküler yapılar. YK:yeni kemik,F: fibrozis (H&E, x100).**

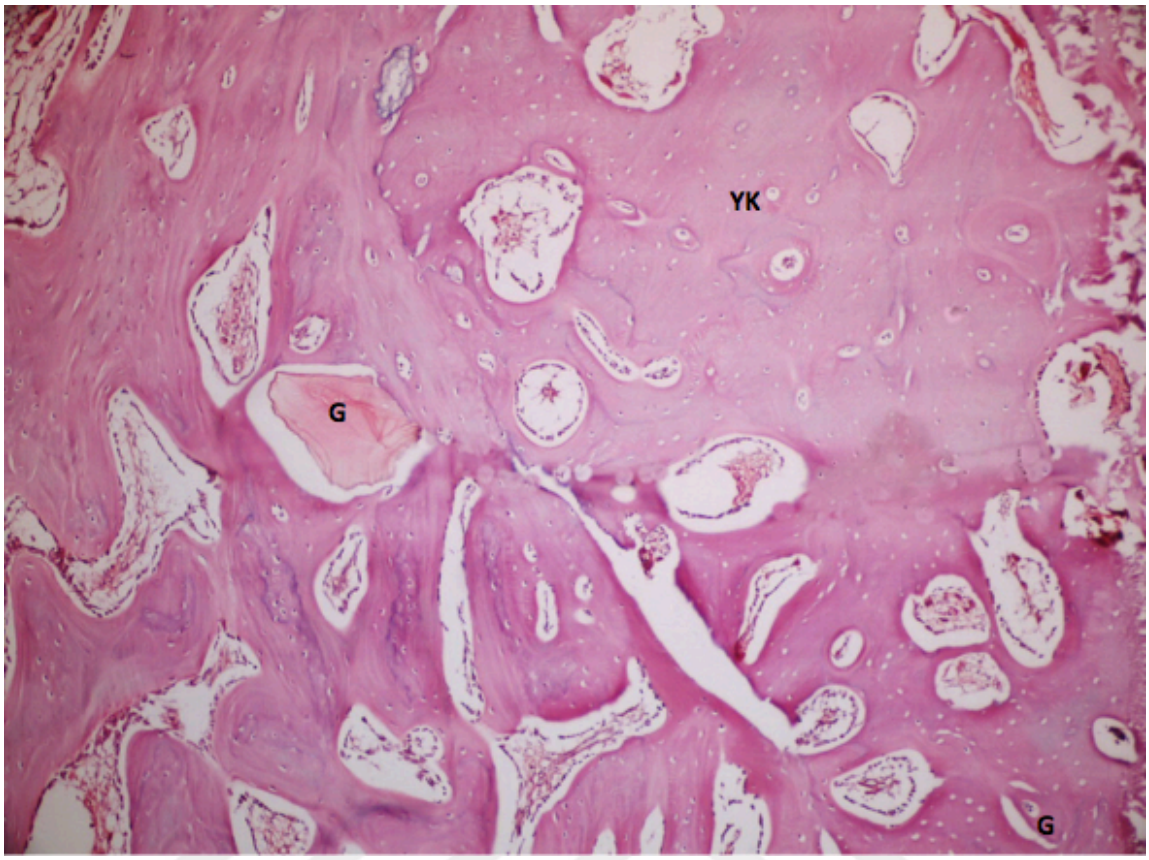
Bio-oss ve Bio-guide uygulanan grupta fibrozis defektlerin ortasında belirginleşmiştir. İltihap ve nekroz saptanmamıştır. Greft partikülleri incelmiş, çevrelerini saran yeni kemik trabekülleri ise belirginleşmiştir. (Şekil 4-8)



Şekil 4-8: **Greft+ membran yerleştirilen grup 20.gün. Defekt duvarından azalmış greft partiküllleri ve bunları kuşatmış yeni lameller tarzda kemik yapımı. YK: yeni kemik, G: greft partikülü, DD: Defekt Duvarı, F: fibrozis. (H&E, x100)**

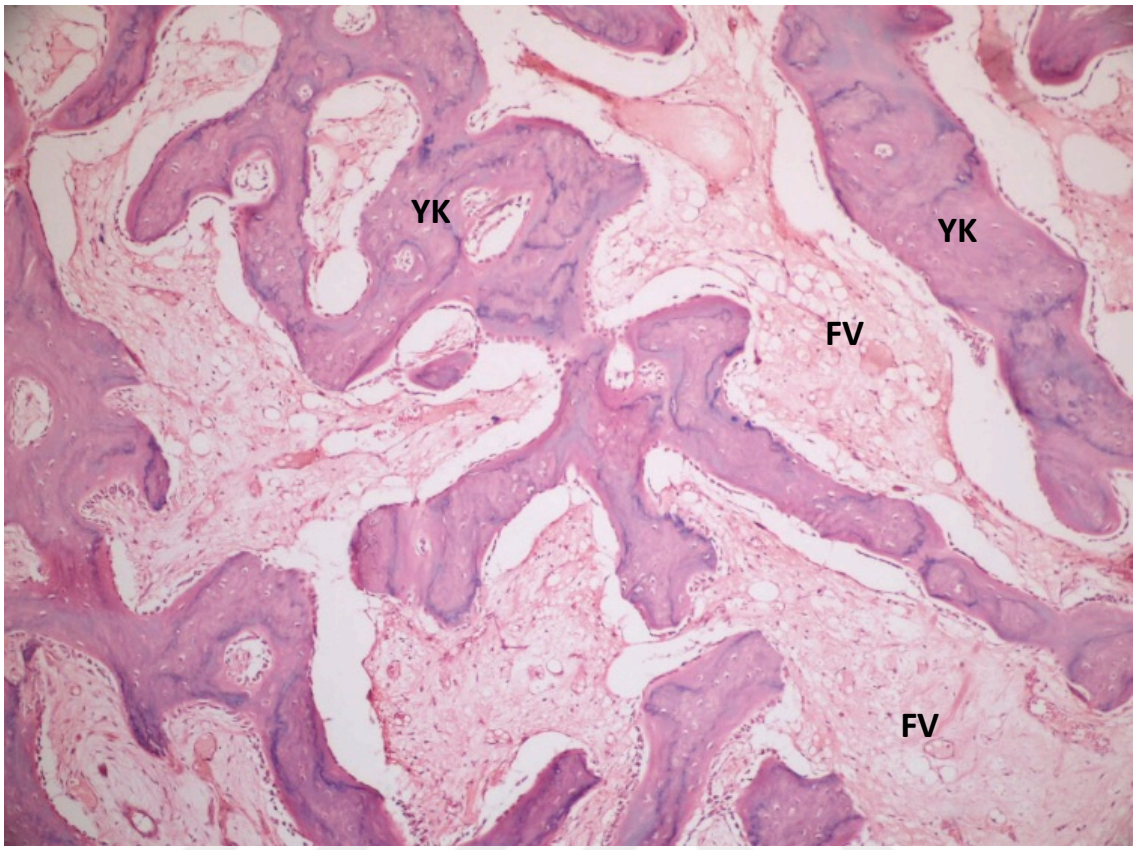
40. Gün Histolojik Bulguları:

PRF ve Bio-oss'un kombine kullanıldığı grupta**;** 40. günde iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Fibrozis yerini hemen hemen yeni kemik yapımına ve yer yer kemik iliğine bırakmıştır. Greft partikülleri oldukça incelmiş ve bunları saran kemik trabekülleri kalınlaşmıştır. Kalınlaşan alanlarda kompakt kemiğe doğru geçiş görülmüştür. Arada vasküler yapılar görülmüştür. (Şekil 4-9)



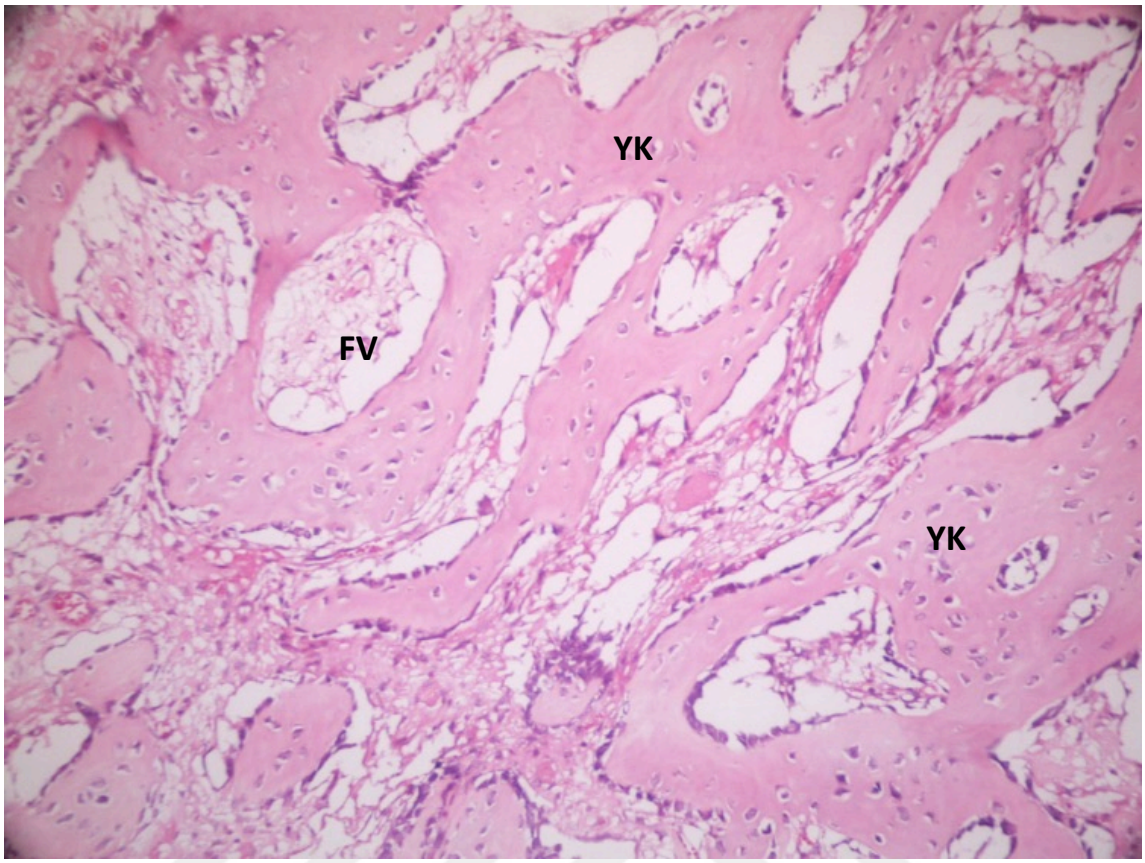
Şekil 4-9: **PRF+greft yerleştirilen grup 40.gün. Defekti dolduran kompakt yapıda kemik yapım alanları arasında az sayıda greft partiküllleri ve kemik iliği. YK: yeni kemik, G: greft partikülleri. (H&E, x100)**

Yanlız PRF uygulanan defektlerde 40.günde iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Ancak yer yer fibrozisin devam ettiği izlenmiştir. Lameller kemik yapımının defekt alanının büyük bir kısmını kapsadığı görülmüştür. (Şekil 4-10)



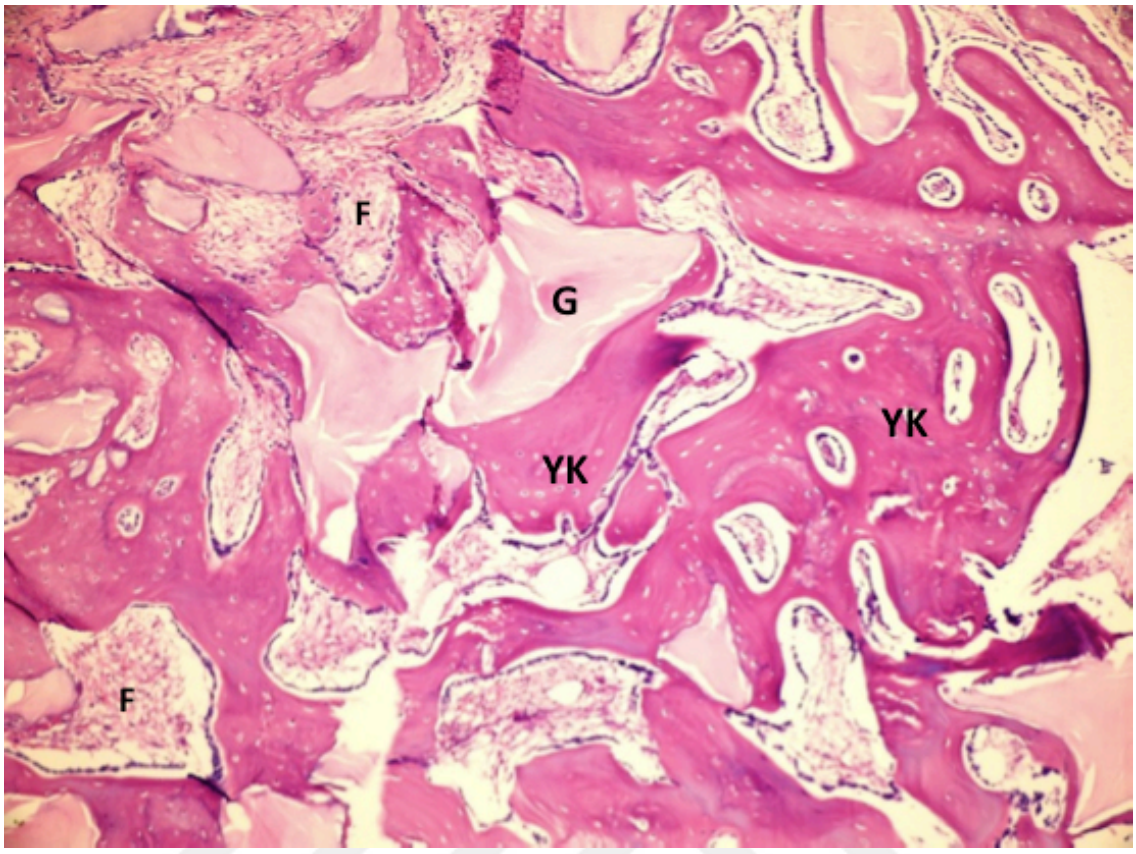
Şekil 4-10: **PRF yerleştirilen grup 40.gün. Defektin büyük bölümünde kemik yapımı ve arada fibrovasküler yapı. YK: yeni kemik, FV: fibrovasküler yapı. (H&E, x100)**

Boş bırakılan kontrol grubundaki defektlerde 40. günde iltihap ve nekroz saptanmamıştır. Fibrozis azalmıştır. Lameller kemik yapımında artış görülmüştür ancak defekt tam olarak kemikle dolmamıştır. (Şekil 4-11)



Şekil 4-11: **Kontrol grubu 40.gün. Çevresinde aktif osteoblastların olduğu defekti dolduran yeni kemik yapım alanları. YK: yeni kemik, F: fibrozis. (H&E, x100)**

Sadece Bio-oss ve Bio-guide uygulanan grupta; 40. günde iltihap ve nekroz görülmemiştir. Defekt bölgesinde, 20. güne oranla boyutları daha küçük ama tamamen kaybolmayan greft partiküllleri izlenmektedir. Kemik yapım alanlarının greft çevrelerinde kalınlaştığı görülmüştür ve arada fibrovasküler doku izlenmiştir. (Şekil 4-12)



Şekil 4-12: **Greft + Membran yerleştirilen grup, 40.gün. Greft partikülleri oldukça azalmış ve çevrelerinde yoğun yeni kemik yapım alanları ve arada normoselüler kemik iliği. G: greft partikülü, YK: yeni kemik yapımı, F: fibrozis. (H&E, x100)**

4.1. HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR

Gruplar arasında 10. Günde iltihap görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). 10. Günde Boş, PRF ve Bio-oss+Bio-guide gruplarındaki birer defektte iltihap görülürken, PRF+Bioss grubunda iltihap görülmemiştir.

Gruplar arasında 20. Günde iltihap görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). 20. Günde Boş, PRF ve Bioss gruplarında iltihap görülmezken, PRF+Bioss grubundaki bir defektte iltihap görülmüştür.

Gruplar arasında 40. Günde iltihap görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). 40. Günde Boş, PRF ve Bioss

gruplarında iltihap görülmezken, PRF+Bioss grubundaki bir defektte iltihap görülmüştür. **(Tablo 4-1)**

Tablo 4-1: Grupların 10. Gün, 20. Gün ve 40. Günde iltihap görülme oranlarının değerlendirilmesi

İltihap	Boş	PRF	PRF+ Bioss	Bio-oss+Bio-guide	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
10. gün	1 (%25,0)	1 (%25,0)	0 (%0,0)	1 (%25,0)	**0,746**
20. gün	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%25,0)	0 (%0,0)	**0,362**
40. gün	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%25,0)	0 (%0,0)	**0,362**

Ki-kare test

Yeni Kemik Miktarina Göre Değerlendirmeler;

Gruplar arası değerlendirmeler

Gruplar arasında 10.gün yeni kemik ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006; p<0,01). Farklılık yaratan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; PRF+Bioss grubu 10.gün yeni kemik ölçümleri, kontrol gurubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,009; p<0,01). Bioss+Bioguide grubu ile kontrol grubu 10.gün yeni kemik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup (p=0,075; p>0,05); ölçümlerin Bioss+Bioguide grubunda yüksek olması dikkat çekicidir. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-2; Şekil 1).**

Gruplar arasında 20.gün yeni kemik ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,011; p<0,05). Farklılık yaratan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; PRF+Bioss grubu 20.gün yeni kemik ölçümleri, PRF gurubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,045; p<0,05). PRF+Bioss grubu ile kontrol grubu 20.gün yeni kemik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup (p=0,076; p>0,05); ölçümlerin PRF+Bioss grubunda yüksek olması dikkat çekicidir. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-2; Şekil 1).**

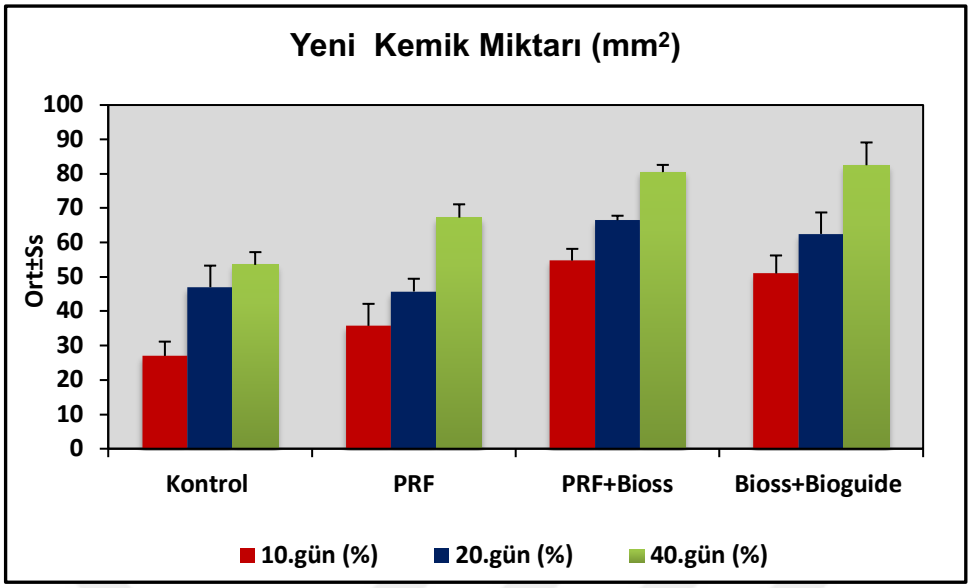
Gruplar arasında 40.gün yeni kemik ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,005; p<0,01). Farklılık yaratan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubu 40.gün yeni kemik ölçümleri, PRF+Bioss (p=0,023) ve Bioss+Bioguide (p=0,014) guruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-2; Şekil 4-13)**.

Tablo 4-2: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Yeni Kemik Mikarı (mm^2)	**Kontrol (n=4)**	**PRF (n=4)**	**PRF+Bioss (n=4)**	**Bioss+Bioguide (n=4)**	^{a}p
	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	*Min-Maks (Medyan) Ort±Ss*	*Min-Maks (Medyan) Ort±Ss*	*Min-Maks (Medyan) Ort±Ss*	
10.gün (%)	22-32 (27) 27.00±4.16	27-41 (37.5) 35.75±6.40	50-58 (55.5) 54.75±3.40	44-55 (52.5) 51.00±5.23	***0.006****
20.gün (%)	40-55 (46.5) 47.00±6.27	41-50 (46) 45.75±3.77	65-68 (66.5) 66.50±1.29	55-69 (63) 62.50±6.24	***0.011****
40.gün (%)	50-58 (53) 53.50±3.70	63-71 (67.5) 67.25±3.86	78-83 (80.5) 80.50±2.08	75-89 (83) 82.50±6.61	***0.005****
^{a}p	***0.014****	***0.008****	***0.007****	***0.009****	
$^{b}p^{10.gün-20.gün}$	***0.208***	***0.422***	***0.350***	***0.500***	
$^{b}p^{10.gün-40.gün}$	***0.011****	***0.006****	***0.005****	***0.007****	
$^{b}p^{20.gün-40.gün}$	***0.840***	***0.315***	***0.350***	***0.280***	

[a]Kruskall Wallis Test *[b]Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test* **p<0,05*

***p<0,01*



Şekil 4-13: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarının Dağılımı

Grup içi değerlendirmeler

Kontrol grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,014; p<0,05). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün yeni kemik ölçümleri, 10.gün ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,011; p<0,05). Kontrol grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-3; Şekil 4-14).**

PRF grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,008; p<0,01). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün yeni kemik ölçümleri, 10.gün ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,006; p<0,01). PRF grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-3; Şekil 4-14).**

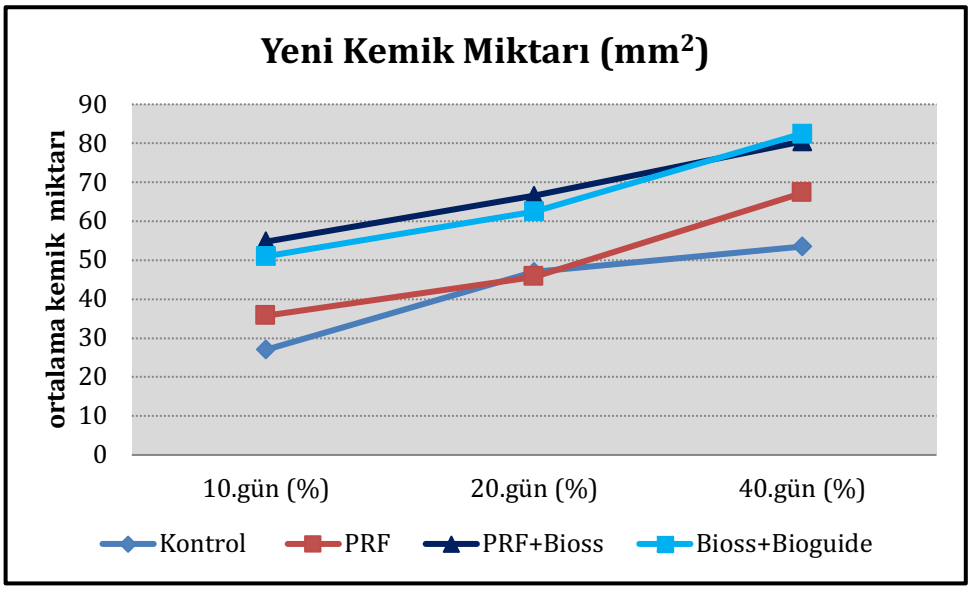
PRF+Bioss grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007; p<0,01). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün yeni kemik ölçümleri, 10.gün ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,005; p<0,01). PRF+Bioss grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-3; Şekil 4-14).**

Bioss+Bioguide grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,009; p<0,01). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün yeni kemik ölçümleri, 10.gün ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,007; p<0,01). Bioss+Bioguide grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün yeni kemik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-3; Şekil 4-14).**

Tablo 4-3: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar

		10.gün	**20.gün**	**40.gün**
		[b]p	***[b]p***	***[b]p***
Kontrol	**PRF**	*1.000*	*1.000*	*1.000*
	PRF+Bioss	***0.009****	*0.076*	***0.023****
	Bioss+Bioguide	*0.075*	*0.223*	***0.014****
PRF	**PRF+Bioss**	*0.138*	***0.045****	*0.526*
	Bioss+Bioguide	*0.654*	*0.169*	*0.380*
PRF+Bioss	**Bioss+Bioguide**	*1.000*	*1.000*	*1.000*

[b]Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test **p<0,05* ***p<0,01*



Şekil 4-14: Gruplara Göre Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplar arasında yeni kemik ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılık yaratan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; PRF+Bioss grubu ölçümleri, kontrol (p=0,001) ve PRF (p=0,042) gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Bioss+Bioguide grubu ölçümleri, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,012; p<0,05). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-4,Tablo 4-5; Şekil 4-15).**

Tablo 4-4: Zamandan Bağımsız Olarak Tüm Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı

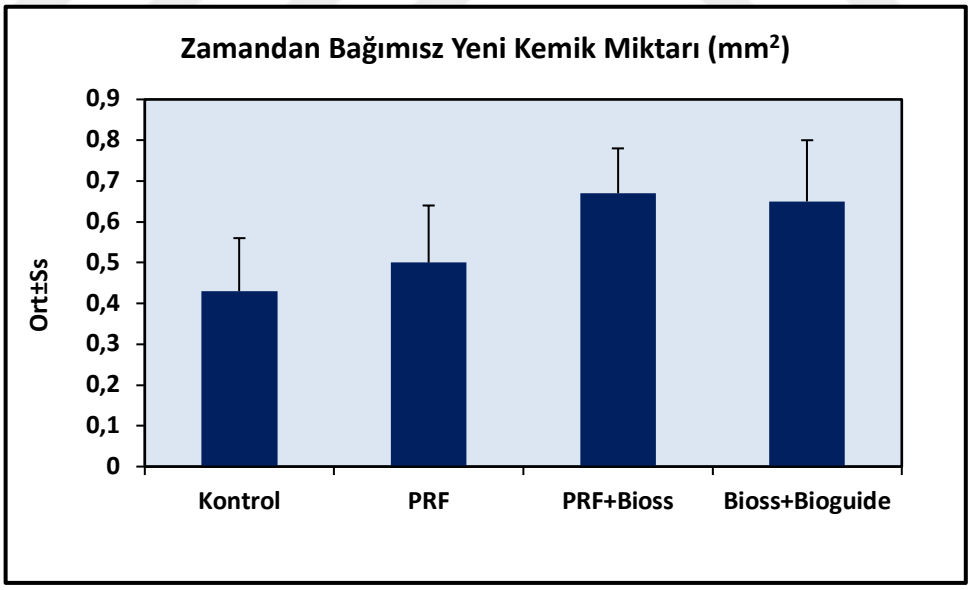
	Min-Mak (Medyan)	**Ort±Ss**	***[a]p***
Kontrol	0.2-0.6 (0.5)	0.43±0.13	***0.001****
PRF	0.3-0.7 (0.5)	0.50±0.14	
PRF+Bioss	0.5-0.8 (0.7)	0.67±0.11	
Bioss+Bioguide	0.4-0.9 (0.6)	0.65±0.15	

[a]Kruskall Wallis Test ***p<0,01*

Tablo 4-5: Tüm Yeni Kemik Miktarı Ölçümleri için Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar

		^{b}p
Kontrol	**PRF**	*0.999*
	PRF+Bioss	***0.001****
	Bioss+Bioguide	***0.012****
PRF	**Kontrol**	*0.999*
	PRF+Bioss	***0.042****
	Bioss+Bioguide	*0.114*
PRF+Bioss	**Kontrol**	***0.001****
	PRF	***0.042****
	Bioss+Bioguide	*0.999*
Bioss+Bioguide	**Kontrol**	***0.012****
	PRF	*0.114*
	PRF+Bioss	*0.999*

[b]Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test ***p<0,01*



Şekil 4-15: Gruplara Göre Zamandan Bağımsız Yeni Kemik Miktarı Ölçümlerinin Dağılımı

Kalan greft miktarlarının değerlendirilmesi;

Gruplar arası değerlendirmeler

Gruplar arasında 10.gün kalan greft miktarları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,057; p>0,05); kalan greft miktarlarının Bioss+Bioguide grubunda yüksek olması dikkat çekicidir **(Tablo 4-6; Şekil 4-16).**

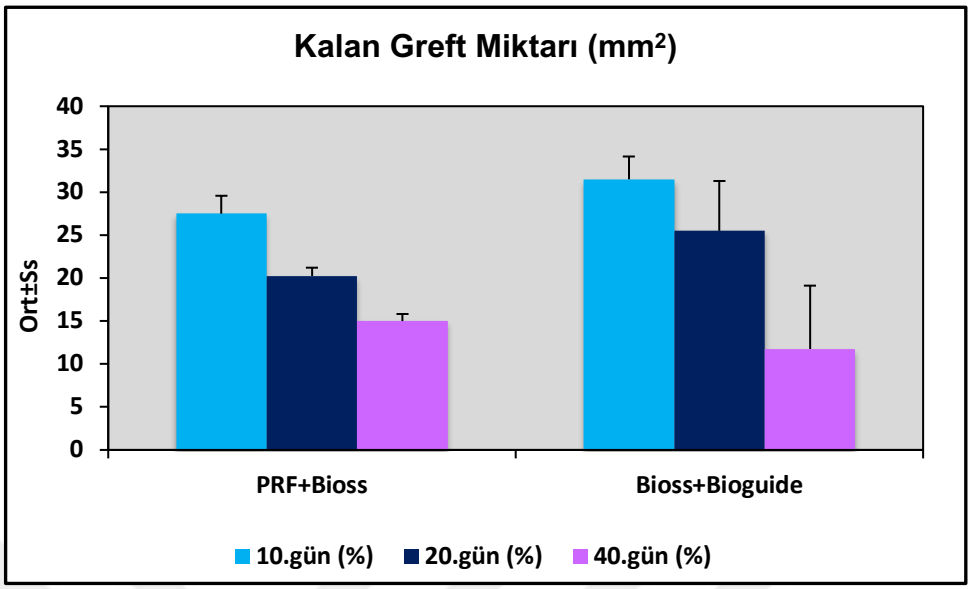
Gruplar arasında 20.gün kalan greft miktarları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-6; Şekil 4-16).**

Gruplar arasında 40.gün kalan greft miktarları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-6; Şekil 4-16).**

Tablo 4-6: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Değerlendirilmesi

Kalan Greft Miktarı (mm^2)	**PRF+Bioss (n=4)**	**Bioss+Bioguide (n=4)**	^{c}p
	Min-Maks (Medyan)	*Min-Maks (Medyan)*	
	Ort±Ss	*Ort±Ss*	
10.gün (%)	25-30 (27.5)	29-35 (31)	***0.057***
	27.50±2.08	31.50±2.65	
20.gün (%)	19-21 (20.5)	20-31 (25.5)	***0.200***
	20.25±0.96	25.50±5.80	
40.gün (%)	14-16 (15)	3-20 (12)	***0.686***
	15.00±0.82	11.75±7.37	
^{a}p	***0.007****	***0.020****	
$^{b}p^{10.gün-20.gün}$	***0.346***	***0.206***	
$^{b}p^{10.gün-40.gün}$	***0.005****	***0.018****	
$^{b}p^{20.gün-40.gün}$	***0.346***	***1.000***	

^{a}Kruskall Wallis Test *^{c}Mann Whitney U Test* **p<0,05* ***p<0,01*

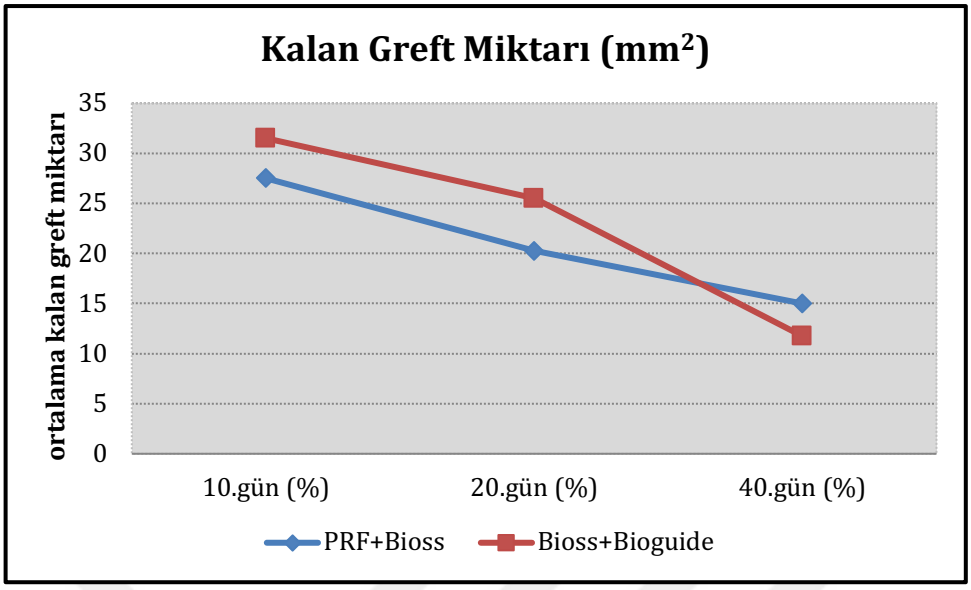


Şekil 4-16: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Dağılımı

Grup içi değerlendirmeler

PRF+Bioss grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün kalan greft miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007; p<0,01). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün kalan greft miktarları, 10.gün miktarlarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,005; p<0,01). PRF+Bioss grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün kalan greft miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-6; Şekil 4-17).**

Bioss+Bioguide grubu; 10.gün, 20.gün ve 40.gün kalan greft miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,020; p<0,05). Farklılık sebebini saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; 40.gün kalan greft miktarları, 10.gün miktarlarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,018; p<0,05). Bioss+Bioguide grubunda, 10.gün ile 20.gün ve 20.gün ile 40.gün kalan greft miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) **(Tablo 4-6; Şekil 4-17).**



Şekil 4-17: Gruplara Göre Kalan Greft Miktarlarının Dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada koyun tibiasında oluşturulan defektlere uygulanan greft (Bio-oss) ile greft ve PRF (Trombositten Zengin Fibrin) kombinasyonlarının etkinliği histolojik ve histomorfometrik olarak karşılaştırılmıştır.

PRF; 2001 yılında özellikle maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiş bir tekniktir. 2001' den bu yana çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır.[65,155,240,253]

Bütün biyomateryallerin avantajları olduğu kadar dezavantajları da mevcuttur. Zenogreftlerin yeni kemik oluşturma potansiyeli otojen greftlere göre daha azdır. Altın standart konumundaki otojen greftlerin hızlı rezorpsiyona uğramaları, allojen materyallerin ise gerekli apozisyon ve rezorbsiyon senkronunu gerçekleştirememeleri en sık karşılaşılan sorunlardır. Bu gelişmelerle beraber gelinen nokta, iyileşme sürecinin hızlı başlaması ve iyileşme süresince özellikle iyileşmeden sorumlu büyüme faktörlerinin bölgede bulunmasını arttırıcı ya da tetikleyici bir takım uygulamaların rekonstrüksiyon işlemine katılmasıdır. PRF en son geliştirilen trombosit konsantrasyonlarından biri olup, bir fibrin biyomateryal olarak üzerinde önemle durulmalıdır. Trombin konsantrasyonunun düşüklüğü, endotel ve fibroblast moleküler yapıya sahip hücreler için optimal bir matriks teşkil eder. Bir yandan anjiogenez şekillenmesinin hızlı olmasını ve bağ dokusunun daha dayanıklı olmasını sağlarken bir yandan da kolay fibrin şekillenmesine imkan yaratır.[138] Polimerizasyon sürecinin yavaş seyretmesi iyileşme sürecini destekler nitelikte fizyolojik yapısı olan bir PRF membran oluşumuna imkan verir. PRF membranlar tamamıyla bireye özgü olup, allojenik doku grefti şeklinde kullanımı mümkün değildir. Trombosit agregasyonunun özellikle büyüme faktörleri içeren α-granüllerini degranüle edip ani tetiklemeye neden olur. Bu biyolojik işlem bölgede özellikle iyileşmeden sorumlu; TGF β, IGF, PDGF, VGF gibi faktörlerin aktif hale gelmesini sağlar.[13] Bu ve benzeri birçok büyüme faktörünün uzun süre yapısında barındırabilmesi nedeni ile sert ve yumuşak doku defektlerinin tamirinde başarı ile kullanıldığını düşünülmektedir. Yumuşak doku iyileşmesi ve matürasyon için üç önemli faktör vardır; anjiogenez, bağışıklık ve epitelial kapanma. PRF ile oluşturulmaya çalışılan kuvvetli fibrin yapı bu 3 ana unsuru biyolojik ve mekanik olarak yerine getirebilecek kapasitededir. PRF' nin hazırlanışı ve uygulaması arasında geçen

zamanın kısa olması uygulama başarısı ve kontaminasyonun engellenmesi açısından önemlidir.[75,91,201]

PRF nin periodontal cerrahide, maksillofasiyal cerrahide ve implantolojide kullanılmasına dair çok sayıda yayın bulunmaktadır.[147,158,164,202]

Periodontal problem kaynaklı horizontal kemik defekti onarımında PRF nin etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmada (2014); 15 hastada toplam 45 bölge 3 gurp halinde incelenmiştir. PRF jel uygulanan grup, PRF jel ve membrane uygulanan grup ve kontrol grubu. Periodontal cep derinliği ve ataşman kazanımı açısından 9 ay sonunda test gurpları ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklılık gözlenirken birinci ve ikinci test grupları arasında fark görülmemiştir. 9 ay sonundaki dişeti çekilmesi ve radyografik kemik kaybı açısından ise 3 gruptada farklılık gözlenmemiştir.[197]

Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2015), lökosit ve trombositten zengin fibrinin (L- PRF) uygulamasının çekim sonrasındaki ağrı ve yumuşak doku iyileşmesi incelenmiştir. Klinik iyileşme 3, 7, 14, ve 21. günlerde değerlendirilmiştir. L-PRF uygulanan bölgelerde yara iyileşmesini 3. ve 7. günlerde anlamlı derecede iyi olduğu tepit edilmiştir.[80]

Knapen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2015), lökosit ve trombositten zengin fibrinin (L-PRF) osteogenezis üzerindeki pozitif etkisini in vitro geniş bir biçimde saptanmasına rağmen klinik olarak bu etkinin aynı şekilde gözlenmediğinden yola çıkarak L-PRF' nin etkisinin standardize modelde kıyaslanmasını hedef almışlardır.18 tavşan modelinde hazılanan defektlere L-PRF, sığır kaynaklı hidroksi apatit (BHA), BHA + L-PRF ve kontol grubunda ise defect boş bırakılmıştır. 1, 5 ve 12. haftalarda histolojik ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. 1. haftada BHA partikülü gözlenen iki grupta rejenerasyon döngüsünde bağ dokusu kolonizasyonunda artış gözlenirken dört grup arasında kemik kalitesi ve niteliği açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. L-PRF 'nin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanımında yeni kemik oluşum kalitesi ve miktarında ekstra bir katkı sağlamadığı öne sürülmüştür.[135]

Choukroun ve ark. çalışmalarında PRF in DKKA ile bağlanmasının yeni kemik oluşumunda olgunlaşma kalitesini değiştirmeden greft hacmindeki artışı üzerindeki potensiyel sinerjik etkisini göstermişlerdir.[45] Fakat Artzi ve ark.

çalışmasında ise gerek yeni kemik oluşumu gerek greft hacmi üzerine PRF ile Bio-Oss karışımının anlamlı şekilde sinerjik bir etki göstermediği belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak kullanılan greft materyallerinin bioaktif özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı ön görülmüştür. Çünkü Bio-Oss yavaş rezorbe olan bir biomateryaldir.[11,214] Yavaş rezorpsiyon yeni kemik yapımındaki yer değiştirmeyi engelleyebilmektedir. Histolojik açıdan Bio-Oss partikülleri genel olarak yeni yapılmış kemik ile bütünlük göstermekte fakat kısıtlı olarak yer değiştirebilmektedir.[251]

Çalışmamızda da sığır kemiğinden elde edilen , yüksek ölçüde saflaştırılmış osteokondüktif mineral yapısı birkaç aşamalı bir saflaştırma prosedürü aracılığıyla doğal kemikten üretilen Geistlich Bio-Oss greft materyali olarak kullanılmıştır. İnorganik kemik matriksi, insan spongioz dokusuna benzeyen makro ve mikro poröz yapıya sahip bir materyaldir. Bu özelliklerinden dolayı otojen kemiğe alternatif olabileceği öne sürülmüştür. Bio-Oss organik içeriği kimyasal olarak ayrıştırılmış anorganik sığır kemiğidir. Materyalin sterilizasyonundan sonra, alıcıda herhangi bir immun reaksiyona sebep olmayacak şekilde greft olarak kullanılabilmektedir. Yüksek bir osteoindüktif özelliğe sahiptir. Zamanla, fizyolojik remodelasyon sağlayarak çevreleyen kemik ile birleşme sağlanır. Anorganik kemik, periodontal defektlerde, implant etrafındaki dehisens ve fenestrasyonlarda, sinüs osteotomilerinde,maksiller sinüs ogmentasyonunda, kemik içi defektlerinde kullanılabilirler. Geniş kret ogmentasyonlarında, otogenez kemik ile kombine edilmiş olan kemik, daha başarılı sonuçlar vermekte olduğu bildirilmiştir.[117]

Ksenogreftler genellikle sığır veya mercan kaynaklıdır. Günümüzde sıklıkla sığır kaynaklı ksenogreftler kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir.[37,38,181,205]

Bio-Oss ve otojen kemiğin radyolojik olarak kemik dolumunun karşılaştırıldığı çalışmada ; Bio-Oss'un radyografik görüntülerdeki kemik dolumunun anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir.[3]

Bio-Oss' un yavaş rezorbe olan kollajen membran ile kombine kullanılması sonucu; kemik minerallerinin rejenerasyon sağlamak için uygun yüzeyi sağladıkları gözlenmiştir. Sonuçta; Bio-Oss anjiognezis ve osteogenezis için matris görevi görmektedir ve kemik rejenerasyonu sağlanmaktadır.[117]

Kim ve ark. (2009) maksiller sinüs ogmentasyonunda allogreft ve ksenogreft kullanımınında greft rezorpsiyonu ve marjinal kemik kaybını değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama 20 aylık takip süresi sonunda Bio-Oss'un yalnız olarak kullanıldığı gurupta %93,9 implant başarısı, ortalama 0,6 ile 0,7 mm kemik kaybı, Bio-Oss'un allogreftle karışım halinde kullanıldığı gurupta %83,3 implant başarısı ve 0,7 ile 1 mm kemik kaybı olduğunu, Bio-oss' un yanlız kullanımında daha üstün başarı elde edildiği bildirilmiştir.[132]

Zhang ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları çalışmada sinüs lifting operasyonunda PRF ve xenogreft (Bio-Oss) karışımının post operatif 6' ıncı ayda sinerjik etkisi değerlendirilmiştir. Yeni kemik yapım yüzdesi ve rezidüel kemik materyali incelenmiştir. PRF grubunda yeni kemik yapımının az bir miktar daha fazla olduğu bulunmuş ve rezidüel kemik materyalinin deney grubunda daha az görüldüğü belirlenmiştir. Fakat sonuç olarak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmamıştır.[251] Bu çalışmada alınan sonuç değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamasının nedeni PRF' nin içerisindeki büyüme faktörerinin 14 gün salınıyor olması, dolayısıyla 6 ay sonra yapılan kontrollerin doğru sonuçları vermemiş olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da 40. gündeki yeni kemik yapımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur bunun sebebide uzun vadedeki yeni kemik yapımının bu şekilde sonuçlanabileceği olabilmektedir.

Simonpieri ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada 20 hastada yaptıkları çalışmada 184 implant uygulamışlar ve 1 ile 5 yıl arasında post operatif durumu izlemişlerdir. Implant uygulanan alveolar kemige kemik grefti uygulamışlardır. Üzerlerine örtükleri PRF' leri membrane olarak kullanarak sonuçlarını incelemişlerdir. Sonuç olarak kompleks implant rehabilitasyonlarında PRF membranların uygulandıkları bölgeseki periost iyileşmesine ve beslenmeye olumlu katkı sağladığını bildirmişlerdir. Yumuşak doku kalınlığını artırdığını periimplanter kemik kaybının 5 yıl sonra bile çok az gerçekleştiğini belirtmişlerdir.[218]

Gürbüzer ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları çalışmada 14 hastanın bilateral yumuşak doku retansiyonulu alt 20 yaş dişlerinin aynı seansta çekilip çekim soketlerinin birinin içersine PRF uygulanması ile PRF' in erken kemik iyileşmesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Operasyondan 4 hafta sonra çekim soketlerini sintigrafi ile incelemişler ve sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır.[95]

Kfir ve arkadaşları (2013) yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde PRF'yi kullanmışlardır. Yetersiz kemik hacmine sahip 11 hastada ogmentasyon bölgesinin mezialinden vertikal insizyon yapılmıştır. Periost ince bir el aleti ile eleve edilmiştir. Balon tekniğiyle elevasyon tamamlanmıştır. Bu sayede membran ve greftin uygulanacağı bir tünel hazırlanmıştır. PRF ve greft materyali karıştırılıp uygulandıktan sonra üzerine membran yerleştirilerek fiksasyon sağlanmıştır. Hiçbir hastada komplikasyon saptanmamıştır. Araştırmacılar takip süresinin sonunda vertikal yönde 2,4 mm-5,1 mm, horizontal yönde 1,3 mm-3,9 mm kemik hacmi kazanıldığını bildirmişlerdir.[131]

Diss ve arkadaşları (2008) posterior maksillada yetersiz kemik yüksekliğine sahip 20 hastada 35 implantı osteotom tekniğiyle PRF kullanarak yerleştirmişlerdir. PRF hazırlandıktan sonra steril gaz tampon arasında sıkıştırılarak membran haline getirilmiştir. Son freze kadar yuva açıldıktan sonra PRF membran ile birlikte 3,2 mm'lik osteotom yardımıyla sinüs duvarı kırılmıştır. Sinüs 2 mm yükseldiğinde PRF yerleştirilmiştir. Osteotom 3,7 mm'ye çıktığında tekrar PRF uygulanmıştır. Böylece her bir implant için 3 PRF membran uygulanmıştır. Dental implantların primer stabilizasyonu implantların mikroyivleri ile sağlanmıştır. 6-12 hafta sonra üst yapılar hazırlanmaya başlanmıştır. Dental implantlar yerleştirilmeden önceki ve sonraki radyografiler alınarak kemik yükseklileri arası mesafeler karşılaştırılmıştır. 1 yıllık takip süresinde 1 implant mobil olduğu için eksplante edilmiştir. 1. yılın sonunda sinüs içinde 3,2±1,5 mm, mezialde 3,5±1,4 mm, distalde 2,9±1,6 mm kemik yüksekliği kazanıldığı saptanmıştır.[63]

Gassling ve arkadaşları (2010) MTT (sitotoksisite testi) ve WST testleri ile ölçülen metabolik aktivitenin kollajen membrana göre PRF için daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Elektron mikroskobu incelemelerinde proliferasyon düzeyi olarak PRF için daha yüksek değerler göstermiştir. PRF insan periosteal hücre çoğalması için bir çatı olarak kolajen (Bio-Guide) den daha üstün görünmüş. PRF membranlar kemik doku mühendisliği için periosteal hücrelerinin in vitro ekimi için uygun olduğu bildirilmiştir.[82]

Trombositten zengin fibrin (PRF) trombositten zengin plazmanın (PRP) bir modifikasyonudur. Otolog bir fibrin matriksi olup kemik rejenerasyonunu artırmaktadır. PRF basit tek aşamada elde edilebilmekte olup PRP den daha fazla avantajlara sahiptir.

Örnek olarak kimyasal adesivler yoktur, üretim zamanı kısadır ve uygulama prosedürleri kolaydır.[65] PRF fibrin matriks ile trombosit ve lökositlerden oluşmaktadır.[66] PRF'deki trombosit sayısı normalde bulunandan 3 ile 7 kat daha konsantredir (150-400 _ 103/dL)[156] PRF çok sayıda büyüme faktörünü içermektedir, bunlardan bazıları trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü (TGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) dür. Bu büyüme faktörleri erken kemik rejenerasyonunu anjiyogenezis, kemotaksis, mitozis ve kök hücre proliferasyonu ile hızlandırmaktadır.[68] PRF, yumuşak doku ogmentasyonunda ve sinus ogmentasyonlarından sonra membran olarak da klinik kullanımdadır.[161]

Buna karşın PRF tamamen otojen bir materyal olup herhangi bir kimyasal ajan içermemesi PRP 'den ayıran önemli bir faktördür. PRP ile ilgili yapılan çalışmalarda da benzer yönler saptanmıştır.

Froum ve arkadaşları, 2002 yılında yayınladıkları vaka raporlarında, çift taraflı sinüs ogmentasyonu ihtiyacı olan hastalarında PRP/allogreft kombinasyonunun, yeni kemik oluşumu ya da kemik-implant temasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmadığını gözlemlemişler ve bu durumu allogreftlerde canlı hücre içeriği olmamasına bağlayarak PRP' nin kendisinden beklenen stimülatör etkiyi ortaya koyamadığını ileri sürmüşlerdir.[78] Ancak, Froum ve arkadaşlarının söz konusu teorisi ile çelişkili olarak PRP / otojen greft kombinasyonunun uygulandığı istatistiksel olarak önemli farklılığın bulunamadığı çalışmalar da literatürde yer almaktadır.[209,224] Bu durum, PRP ile başarılı sonuçlar elde etmek için mutlaka canlı hücre içeren greftlerin kullanılmasına gereksinim olmadığını gösterse de, konuyla ilgili çalışmaların sayıca az ve genellikle deneysel olması bu konuda yapılacak çalışmaların önemini arttırmaktadır.[209,224,115,36]

Hanna ve arkadaşları 2004 yılında, 13 hastanın her birinde hem test hem kontrol bölgesi yer alacak şekilde, PRP' li (test) ya da PRP' siz (kontrol) sığır-kaynaklı allogreftleri periodontal kemik içi defektlere uyguladıkları çalışmalarında, 6 aylık sonuçları değerlendirmişler, grup içi ve gruplar arası değerlendirmelerde istatistiksel olarak önemli klinik farklar saptadıklarını bildirmişlerdir.[98]

PRP' nin trikalsiyum fosfat esaslı kemik grefti, sığır kaynaklı kemik grefti ve otojen kemik ile karıştırıldığı çalışmada ise PRP' nin trikalsiyum fosfat ve sığır kaynaklı kemik greftlerinin rezorbsiyonuna veya kemik yapımına herhangi bir katkısının olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, PRP' nin otojen kemik grefti ile

karıştırılması yalnızca 2. hafta incelemelerinde diğer greftler ile olan kombinasyonuna göre üstünlük sağladığı rapor edilmiştir.[245]

Moreno ve ark. (2007) maksiller sinüz ogmentasyonunda otojen kemik grefti ve otojen kemik grefti ile birlikte sığır kaynaklı kemik grefti (Bio-Oss) ve PRP karışımının kemik oluşumuna olan etkisini karşılaştırdığı çalışmasında tek yada 2 aşamalı prosedürle 263 adet implantı uygulamıştır. İki aşamalı uygulanan implantların yerleştirilmesi esnasında 16 adet biyopsi almış ve %34 yeni oluşmuş kemik, %49 konnektif doku ve %16 Bio-Oss partikülüne rastlandığını bildirmiştir. "Başarı oranını yüklemeden sonra %100 olarak bildirmiştir. Maksiller sinüs ogmentasyonunda otojen kemik grefti ile birlikte sığır kaynaklı kemik grefti (Bio-Oss) ve PRP karışımının başarılı bir şekilde kullanılabileceğini belirmiştir.[168]

PRF bir fibrin biyomateryal olarak kabul edilmelidir. Fibrin daha dirençli bağ dokusunda hızlı anjiyogeneze ve daha kolay bir yeniden şekillenmeye izin verir Bu nedenle, bu PRF membranlar yüzeysel deri ve mukoza iyileşmesinde her türlü kullanılabileceği bildirilmiştir. PRF' nin bariyer membran olarak kullanıldığı bir çalışmada; yaygın periodontal hasarlı dişlerin çekimi sırasında yara yerinin iyileşmesi için PRF kullanılmıştır. Soketler allojen kemik grefti ile doldurulmuş ve PRF membran kullanılarak greftin üzeri örtülmüştür ve primer olarak kapatılmış. 48 saat sonra kemik grefti yerleştirilen çekim soketinde yara epitelizasyonu hızlandırdığı ve 48 saat içinde sütur alımına izin verdiği belirtilmiştir. PRF sadece bir fibrin membran olmayıp, aynı zamanda optimal iyileşme imkanı sağlayan tüm moleküler ve hücresel elementler içeren matristir. Matris, kan örneğinde bulunan tüm faydalı bileşenlerini taşır. Bu biyomateryal fizyolojik bir konsantre olarak kabul edilebilir olmasıdır.[46] Kemik iyileşmesi açısından ise; maksillada kist kavitesinin temizlenmesinin ardından kavite boşluğu PRF doldurulmuş. Kemik defekti doğal olarak ortalama 10 ay yerine 2,5 ay sonra yoğun ve kortikal kemik ile doldurmuş olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak da; PRF in 2.5 ay içerisinde 6 ile 12 ay arasında değişen fizyolojik iyileşmeden çok kısa sürede bütün bir rezidüel kist kavitesini doldurduğu bildirilmiştir.

Kendiliğinden kemikleşmeyen bir kist kavitesi PRF ile doldurulduğunda, kavite 6 ay içerisinde tamamen iyileşmiş olduğu bildirilmiştir.[152]

PRF'nin 12-14 gün içerisinde rezorbe olduğu bilinmektedir ve kemik iyileşmesine olan etkisinin hızlandırıcı nitelikte olduğu düşünülmektedir. 6 ay gibi bir sürede

kemikleşmenin nihayetinde olacağı için değerlendirme açısından uzun bir süre olduğunu düşünmekteyiz.

Jang ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları 10 tavşan kullanılan çalışmada; 7mm çapında trefen frezle monocortical defekt hazırlanmış. 2 implant (çap:3mm boy:10mm) tibiaya yerleştirilmiş. Deney grubunda defekt ipek fibroin toz greft (graft of silk fibroin powder) ve PRF ile doldurulmuş, kontrol grubunda ise; defekt boş bırakılmış. Hayvanlar 8 hafta sonra sakrifiye edilmiş. Sonrasında çıkarılma momenti testi ve histomorfometrik analizler yapılmış. Çıkarılma momenti : Deney grubunda 30.34 ± 5.06 N.cm. Kontrol grubunda 21.86 ± 3.39 N.cm gözlenmiştir. Peri-implant defektinin PRF uygulaması ve ipek fibrin toz greft tarafından başarıyla tamir edilebildiği bildirilmiştir.[116]

Lee ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları hayvan çalışmasında 8 yeni zelanda tavşanında peri implanter defektler (boyun defektleri) oluşturmuşlardır. Oluşturulan defektlerin birini kontrol grubu olarak boş ve diğerine ise yalnızca PRF uygulanmıştır. 8 hafta sonunda sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde test gurubunda kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kemik yapımı olduğu ve kemik implant kontağı oluştuğu belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre PRF küçük kemik kavitelerinde solo dolgu materyali olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.[141]

Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2014), yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda PRF ve ksenogreft kullanımının anjiyogenezis ve osteogenezis üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Tavşan modelleri kullanılmış ve kafa tasında oluşturulan defektlere test grubunda sığır kaynaklı kemik grefti ve PRF beraber, kontrol grubunda yanlızca sığır kaynaklı kemik grefti yerleştirilmiştir. 1, 2 ve 3. haftalarda sakrifikasyon gerçekleştirilmiş. Alınan örnekler histomorfometrik olarak ışık mikroskobunda ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) immünohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlenmiştir. Test grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda VEGF gözlenmiştir. Fakat iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmada PRF ‘nin kemik iliği hücresini arttırabileceği önerilsede PRF’nin ksenogreft ile birlikte kullanımının kemik rejenerasyonunda anlamlı bir farklılık göstermediği bunun için daha çok çalışmayla desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada yine deney hayvanı olarak tavşanın kullanılması ve tavşanın kanının insandan kanından farklı içeriği bu sonuca yol açmış olabilir.[249]

Oliveria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2015), 48 rat 8’erli olmak üzere 6

gruba ayrılmıştır. Kritik defect boyutu 5 mm olmakla beraber homojen pıhtı, otojen pıhtı, homojen PRF, otojen PRF, Bio-oss ve Bio-oss'la PRF karışımı şeklinde defektler doldurulmuştur. 30. ve 60. gün sonuçları kemik yapımı açısından histomorfometrik analizle değerlendirilmiştir. 30. ve 60. gün sonunda en yüksek kemik yapımı Bio-oss ve PRF'nin beraber yerleştirildiği defektte görülmekle beraber, 30. gündeki yeni kemik yüzdesi digger gruplara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 60. günde Bio-oss ve Bio-oss artı PRF kullanılan gruplar arasında benzer sonuçlara rastlanırken diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı derecede farklılık olduğu gözlenmiştir. PRF Bio-oss ile birlikte kullanıldığı zaman kemik yapımında pozitif etki gösterdiği belirtilmiştir.[177]

Tavşan çalışmalarında yeterli miktarda kan alınamadığı ve kan değerlerinin insanınkiyle örtüşmediği düşünülerek çalışmamamızda deney hayvanı olarak koyun tercih edilmiştir. Buna ek olarak ülkemiz üniversite kliniklerinde gerçekleştirilen operasyonlar için gereken etik kurul izin raporları bu türün kullanımına onay vermektedir. Koyunların post-operatif bakımlarının kolaylığı ve ağrı eşiklerinin yüksek olması gibi diğer birkaç faktör de bu tip ameliyatlara olanak sağlamaktadır. Ancak entubasyonları sırasında yaşanılan zorluklar genel anesteziye alınmalarını güçleştirmektedir. Yine uzun zamanlı bekleme süresi boyunca hayvanların bakılma zorunluluğu ve barınma problemleri daha küçük deney hayvanlarının kullanımını akla getirmektedir.

Mazor ve arkadaşlarınca (2009) gerçekleştirilen vaka serilerinde 20 hastada 25 adet sinüs tabanı yükseltme operasyonu ve 41 implant yerleştirmesi yapılmıştır. Lateral yaklaşımla icra edilen operasyonda greft materyali olarak yalnızca PRF kullanılmıştır. Membranların kaldırılmasının ardından sinüs membranı altında konumlandırılan bir veya iki PRF membranın sonradan yerleştirilen implantlar ile temas halinde bulunduğu rapor edilmiştir. Sinüs kavitesi içine PRF'nin greft olarak yerleştirildmesini müteakip açılan pencere bir veya iki PRF membran ile kapatılmıştır. İmplantlar çevresindeki son kemik kazancını değerlendirmek için her hastadan cerrahi öncesi ve operasyondan 6 ay sonra paranomik radyografiler ve üç boyutlu hacimsel tomografiler alınmış. 9 hastada sinüs tabanı yükseltilmesinden 6 ay sonra, osteotomi penceresi düzeyinde alveolar sırtın bukkal duvarından kemik biyopsileri alınmış ve histomorfolojik olarak değerlendirilmiş. İmplantlar 1,5 ve 6 mm (ortalama±SD: 2.9 ±0.9 mm) arasında kemik yüksekliği bulunan bölgelerde yerleştirilmiş. Son kemik

kazancı 7 ila 13 mm [10.1 ± 0.9 mm ortalama ± SD] olarak hesaplanmış. Hiçbir implant başarısızlıkla sonuçlanmamış. Tüm biyopsiler iyi organize olmuş vital kemiği göstermiştir. Radyolojik analizler sonucunda, sinüs tabanının son pozisyonu her implantın apeksinde kemik izlenmiştir. Postoperatif 6 ay sonundaki radyolojik ve histolojik sonuçlara bakıldığında, bir eşzamanlı sinüs lift ve implantasyon sırasında tek dolgu malzemesi olarak PRF kullanımı sinüs boşluğunun alt ucuna kadar doğal rejenere kemik hacmi ve yüksek stabil implantlar izlenmiştir. Bu çalışmada ulaşılan sonuçlar doğrultusunda sinüs tabanı yükseltme işlemi ile eş zamanlı gerçekleştirilen implant yerleştiriminde greft materyali olarak yalnızca PRF kullanılımının Schneiderian membranının korunmasına yönelik olarak güvenle uygulanabilecek ve kemik yenilenmesi bakımından başarılı sonuçlar verecek bir yöntem olmasının önünde engel olmadığı iddia edilmiştir.[161]

Toffler ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada da PRF' nin ostetom ile yapılan sinüs duvarı yükseltmelerinde tek başına başarılı bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. Osteotom tekniği ile yapılan sinüs duvarı yükseltilmesinde PRF 'nin tek başına kullanımı ile sinüs membranının korunduğunu, sinüs membranında meydana gelen herhangi bir perforasyonda da bu fibrin matriksin yara kapanmasına yardım edeceği sonucuna varılmıştır.[227]

Sinüs tabanı ogmentasyonu prosedüründe, dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA) ile PRF' nin karıştılıp uygulanması durumunda histolojik açıdan iyileşmeyi 4 ay kadar hızlandırdığı bildirilmiştir.[45]

KAYNAKLAR

1. Abushahba F, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. Clin Oral Impl Res, 19, 2008; 329–334.
2. Academy report. Position paper. Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. J. Periodontol., 72: 834-838, 2001.
3. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. .A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. J Clin Periodontol. 2012 39(7):666-73.
4. Aichelmann-Reidy, M.E., Yukna, R.A. Bone Replacement Grafts (bone substitutes), Advances In Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America, 42(3), 491-503. (1998)
5. Alberius P, Dahlin C, Linde ARole of osteopromotion in experimental bone grafting to the skull: a study in adult rats using a membrane technique. . J Oral Maxillofac Surg. Aug;50(8):829-34.
6. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT: Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost 91: 4-15, 2004.
7. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. Biomaterials 2007; 28: 4551-4560.
8. Anitua E: Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 14: 529e535, 1999.
9. Arm DM, Tencer AF, Bain SD,Celino D. Effect of controlled release of platelet-derived growth factor from a porous hydroxyapatite implant on bone ingrowth. Biomaterials, 1996;17:703–709.
10. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: A 6-month study. J Periodontol 2009;80:244-252.
11. Artzi Z, Tal H, Dayan D: Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. J Periodontol 72: 152e159, 2001.
12. Atabek,A. Otogrefter Aracılığı ile Elde Edilen Otojen Kemik Partiküllerinin ve İki Farklı Greft Materyalinin Yalın ve Kombine Uygulamalarının Histopatolojik İncelenmesi Sonuçları. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi. Ankara. (2003)
13. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. J Cell Physiol 2003; 196: 245-250.
14. Bancroft JD, Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. 4th ed. Churchill Livingstone, Newyork, Chapter 15, page 309-339, 1996

15. Bartee BK, Carr JA. Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene (n-PTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible. J Oral Implantol. 1995;21(2):88-95.

16. Bartee BK. The use of high-density polytetrafluoroethylene membrane to treat osseous defects: clinical reports. Implant Dent. 1995 Spring;4(1):21-6.

17. Bauer, T.W., Muschler, G.F. Bone Graft Material. An Overview of the Basic Science, Clin Orthop Relat Res, 371, 10-27. (2003)

18. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K, Sanchez R. 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 socket implants. J Periodontol, 1992;63:929–940.

19. Becker W. Treatment of small defects adjacent to oral implants with various biomaterials. Periodontol 2000, 2003;33:26–35

20. Becker W., Becker B.E.: Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long-term evaluation of 32 treated patients. J. Periodontol., 64 (Suppl. 11): 1138-1144, 1993.

21. Becker, J.C., Beckbauer, M., Domschke, W., Herbst, H., Pohle, T. (2005). Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury and expression of growth factors: results from a human in vivo study. Gastrointesinal Endoscopy, 61(4), 560-566.

22. BensaidW, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. Abiodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. Biomaterials 2003; 24: 2497-2502.

23. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res, 1997;8:117-124.

24. Bikle DD, Harris J, Halloran BO, Roberts CT, LeRoith D, Morey-Holton E. Expression of the genes for insulin-like growth factors and their receptors on bone during skeletal growth. Am J Physiol, 1994;267:E278–286.

25. Blom EJ, Klein-Nulend J, Klein CP, Kurashina K, van Waas MA, Burger EH. Transforming growth factor-beta 1 incorporated during setting in calcium phosphate cement stimulates bone cells differentiation in vivo. J Biomed Mater Res, 2000;50:67–74

26. Blumenthal N.M.: The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. J. Periodontol., 59: 830-836, 1988.

27. Boden SD: Bioactive factors for the bone tissue engineering. Clin Orthop. 367: 84-94, 1999.

28. Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K, Yoshikawa T, SugiuraY, UedaM. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. J Craniofac Surg 2002; 13: 231-239.

29. Boyne PJ. Animal studies of application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. Bone. 1996 Jul;19(1 Suppl):83S-92S.

30. Brond AR, Rubin TC: Fracture Healing. Surgery of the Musculoskeletal System. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, page 93-114, 1990

31. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, von Fraunhofer A, Schultz GS: Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-β. Ann Surg 208: 788-794, 1988.

32. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. Mol Med 1994; 1: 71-81.

33. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. J Periodontol. 2001 Feb;72(2):215-29.

34. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. Int J Periodontics Restorative Dent. 1995 Feb;15(1):10-29.

35. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. J Oral Maxillofac Surg. 1996 Apr;54(4):420-32; discussion 432-3.

36. 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 63: 370e376, 2005.

37. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Nedic M., Vasilic N.: 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., 27: 889-896, 2000.

38. Camelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Simion M., Rasperini G.: Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss® and Bio-Gide®. Int. J. Periodont. Rest. Dent., 18: 321-331, 1998.

39. Canalis, E., Pash, J., Gabbitas, B., Rydziel, S., Varghese, S. (1993). Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. Endocrinology, 133(1), 33- 38.

40. Carmeliet, P. (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nature Medicine, 6(3), 389-395. Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Mentlein R: Hypoxia and PDGF have a synergistic effect that increases the expression of the angiogenetic peptide Vascular Endothelial Growth Factor in Achilles tendon fibroblasts. Arch Orthop Trauma Surg 123: 485-488, 2003

41. Carranza, F.A., Newman, M.G. Clinical Periodontology. 8th Edition. 1996. W.B.Saunders Company, Los Angles . (1996)

42. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signalregulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. J Biomed Mater Res A;95:327- 332.

43. Cheng, H. J_Ang, W. , Ph_Ll_Ps, F.M., Haydon, R.C., Peng, Y., Zhou, L., Luu, H.H., An, N., Breyer, B., Vanichakarn, P., Szatkowski, J.P., Park, J.Y., He, T.C. :Osteogenic Activity of the Fourteen Types of Human Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), J Bone Joint Surg, 85-A(8), 1544-1552. (2003)

44. Cho,M-Iı., Lın,W.N., Genco,R.J. Platelet Derived Growth Factor– Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy. J. Periodontal 66 : 522 -530. (1995)

45. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al: Plateletrich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101: 299e303, 2006.

46. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a secondgeneration platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: e56-60.

47. Chung CP, Kim DK, Park YJ, Nam KH, Lee SJ. Biological effects of drugloaded biodegradable membranes for guided bone regeneration. J Periodontal Res, 1997;32:172–175.

48. Çizmeci Şenel,F. Solvent Anhidrate Yumuşak Doku Greftlerinin Doku Uyumunun Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Ankara. (2001)

49. Clark RA. Fibrin and wound healing. Ann N Y Acad Sci 2001; 936: 355-367

50. Clausen C, Hermund NU, Donatsky O, Nielsen H, Osther K: Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. Cells Tissues Organs 184: 68e75, 2006;

51. Colville-Nash PR, Willoughby DA: Growth factors in angiogenesis:current interest and therapeutic potential. Mol Med Today 3:14-23, 1997.

52. Cortellini P., Pini Prato G., Tonetti M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. J. Periodontol., 66: 797-803, 1995.

53. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbin's pathologic basis of disease. 6th ed. WB Sounders Co, London, 199

54. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A: Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci 30:145-151, 2004.

55. Cruess RL. Healing of bone,tendon and ligament : Fractures. 2nd ed. Lippincott Co, Philadelphia, page 147-167, 1984

56. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R: The use of fibrin glue in skin grafts and tissueengineered skin replacements: A Review. Plast Reconstr Surg 108(6): 1713-1726, 2001.

57. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Plast Reconstr Surg. 1988 May;81(5):672-6.

58. Dal Pra I, Freddi G, Minic J, Chiarini A, Armato U. De novo engineering of reticular connective tissue in vivo by silk fibroin nonwoven materials. Biomaterials 2005; 26: 1987-1999.009; 3: 92-99.

59. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. Int J Oral Maxillofac Implants 2009;24 Suppl:260-271.

60. David M, Pierre D, Giuseppe M. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. Achieves of Oral Biology 2010;55:185-194.

61. De Groot K. Calciumhydroxylapatite. J. Oral Implantol. 12 (3): 485 – 489. (1986)

62. Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 378-385

63. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P: Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: A 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105:572, 2008

64. Distler, O., Neidhart, M,. Gay, R.E., Gay, S. (2002). The molecular control of angiogenesis. International Reviews of Immunology, 21, 33-49.

65. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al: Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101: e37e44, 2006a.

66. Dohan DM, Choukroun J, Diss Aet al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006b;101:e45-50.

67. Dohan DM, Choukroun J, Diss Aet al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006c;101:e51-55

68. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. Growth Factors 2009;27:63-69.

69. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. J Periodontol;81:546-555.

70. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes,

preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009c;108:341-352.

71. Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. Arch Oral Biol;55:185-194

72. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and plateletrich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol 27: 158e167, 2009a.

73. Dohan DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet rich fibrin (LPRF). Trends in Biotechonolgy 2011;27(3):158-167.

74. Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knape JT. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? J Biomed Mater Res 2008; 85: 1135-1136.

75. Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alphav/beta3 mRNA by fibrin1. J Invest Dermatol 1999; 113: 913-919.

76. Fleisher N., Waal H.D., Bloom A.: Regeneration of lost attachment apparatus in the dog using Vicryl absorbable mesh (Polyglactin 910). Int. J. Periodont. Rest. Dent., 8: 44-55, 1988. ,

77. Fontenay M, Bryckaert M, Tobelem G. Transforming growth factor—beta 1 inhibitory effect of platelet derived growth factor-induced signal transduction on human bone marrow fibroblasts: possible involvement of protein phosphatases. J Cell Physiol, 1992;152:507–519.

78. Froum, S.J., Wallace, S.S., Tarnow, D.P., Cho, S.C.: Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. Int J Periodontics Restorative Dent., 2002, 22(1), 45-53.

79. Fujita,R., Yokoyama,A., Kawasaki,T., Kohgo,T. Bone Augmentation Osteogenesis Using Hydroxyapatite And Beta-Tricalcium Phosphate Blocks. J. Oral Maxillofac.Surg.Sep;61(9):1045-1053. (2003)

80. Gaetano Marenzi, Francesco Riccitiello, Mariano Tia, Alessandro di Lauro and Gilberto Sammartino Clinical Study Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study BioMed Research International Volume 2015, Article ID 369273.

81. Garret, S.J. Periodontal Regeneration Around Natural Teeth. Ann . Periodontol., 1, 621-666. (1996)

82. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Açil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. Clin Oral Implants Res 2010; 21: 543-549.

83. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. Biochem Pharmacol 2003; 66: 1403-1408.

84. Genco, R.J., Goldman, H.M., Cohen, D.M. Contemporary Periodontics. 6th Edition. The C.V. Mosby Company; Missouri, USA . (1990)
85. 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 64: 443e451,
86. Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M: Effects of platelet-rich plasma at the cellular level on healing of autologous bone-grafted mandibular defects in dogs. J Oral Maxillofac Surg 65: 721e727, 2007.
87. Geurs NC, Wang IC, Shulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. Int J Periodontics Restorative Dent 2001;21:517-523.
88. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'Andrea M, Lynch SE. Comparative effect of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in Macaca fascicularis. J Periodontal Res, 1996;31:301–312.
89. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant. Transfussion 1990;30:741-747. Mosesson MW. Siebenlist KR. Mehn DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann NY Acad Sci 2001;93(6):11-30.
90. Gongloff R.K. Alveolar Ridge Augmentation with Collagen Tubes Containing Bone and Hidroxylapatite. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 21: 12–16. (1992)
91. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. J Cell Sci 1993; 104: 409-413.
92. Greenhalgh DG, Hummel RP, Albertson S, Breeden MP: Synergistic actions of platelet-derived growth factor and the insulin-like growth factors in vivo. Wound Repair Regen 1: 69e81, 1993.
93. Grotendorst, G.R., Martin, G.R., Pencev, D., Sodek, J., Harvey, A.K. (1985). Stimulation of granulation tissue formation by Platelet-derived Growth Factor in normal and diabetic rats. Journal of Clinical Investigations, 76, 2323-2329,
94. Gruber R, Karreth F, Frommlet F, Fischer MB, Watzek G: Platelets are mitogenic for periosteum-derived cells. J Orthop Res 21:941-948, 2003
95. Gürbüzer B, Pikdöken L, Tunali M, Urhan M, Küçükodaci Z, Ercan F.. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;68(5):980-9
96. Haitce Balcı,Hülya Toker. Trombositten zengin fibrin: özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. GÜ Diş Hek Fak Derg 29(3): 183-192, 2012.
97. Han JS, John V, Blanchard SB, Kowolik MJ, Eckert GJ. Changes in gingival dimensions following connective tissue grafts for root coverage: Comparison of two procedures. J Periodontol 2008;79:1346-1354.

98. Hanna, R., Trejo, P.M., Weltman, R.L.: Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial, J. Periodontol., 2004, 75, 1668-1677.

99. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. J Periodontol. 1995 Jun;66(6):495-505. Review.

100. Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. Birth Defects Res C Embryo Today 2003; 69: 363-374.

101. HayashiY, KobayashiM, Kuwata H,Atsumi G, Deguchi K, Kudo I, Hasegawa K. Interferon-gamma and interleukin 4 inhibit interleukin 1beta-induced delayed prostaglandin E(2)generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts. Cytokine 2000; 12: 603-612.

102. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. Oral Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:707-713.

103. Hokugo A, Sawada Y, Hokugo R, Iwamura H, Kobuchi M, Kambara T, et al: Controlled release of platelet growth factors enhances bone regeneration at rabbit calvaria. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 104: 44e48, 2007.

104. Howell, T.H., Fiorellini, J.P., Paquette, D.W., Offenbacher, S., Giannobile, W.V., Lynch, S.E. (1997). Phase I/II clinical 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. Journal of Periodontology, 68(12), 1186-1193.

105. Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Plateletrich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. J Endod;36:1628-1632.

106. Huang LH, Neiva EF, Soehren SE, Giannobile WV, Wang HL: The effect of plateletrich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial. J Periodontol 76: 1768-1777, 2005 .

107. Huh JY, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Kim BY, Lee SH. The effect of platelet-enriched fibrin glue on bone regeneration in autogenous bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 426-431.

108. Hutmacher D., Hürzeler M.B., Schliephake H.: A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. Int. J. Oral Max. Imp., 11: 667-678, 1996.

109. Hyder P.R., Dowell P., Singh G., Dolby A.E.: Freeze-dried, cross-linked bovine type I collagen: Analysis of properties. J. Periodontol., 63: 182-186, 1992.

110. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. J Periodontol. 2003 Jul;74(7):990-9

111. İçten O. Trikalsiyumfosfatın Yeni Kemik Yapımına Etkisinin Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Ankara. (1987)

112. İçten,O., Günhan,Ö., Mocan,A., Celasun,B. Effect of Tricalciumphosphate on New Bone Formation : An Experimental Study in Beagles. J. Nihon. Univ. Sch. Dent. 31: 507 – 517(1989)

113. Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, Vacanti JP: Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. Plast Reconstr Surg. 105: 953-963, 2000. Green DM, Klink B: Platelet gel as an intraoperatively procured platelet-based alternative to fibrin glue. Plast Reconstr Surg 101(4): 1161-1162, 1998

114. Jablanski S. Illustrated Dictionary of Dentistry. W.B.Saunders Company, Philadelphia. (1982)

115. Jakse, N., Tangl, S., Gıllı, R., Berghold, A., Lorenzonı, M., Eskıcı, A., Haas, R., Pertl, C.: Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. Clin Oral Implants Res.2003,14(5), 578-83.

116. Jang ES, Park JW, Kweon H, Lee KG, Kang SW, Baek DH, Choi JY, Kim SG. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun plateletrich fibrin and silk fibroin powder combination graft. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Jun;109(6):831-6.

117. Jensen T, Schou S, Svendsen PA, Forman JL, Gundersen HJ, Terheyden H, Holmstrup P. Volumetric changes of the graft after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios: a radiographic study in minipigs. Clin Oral Implants Res. 2012 Aug;23(8):902-10.

118. Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter 8, page: 144-146, 2003

119. Kafkas,İ.H. (2001). Kemik İyileşmesinin Temelleri. Neurosurgical Focus, vol 10.

120. 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 63: 362-369, 2005.

121. Karring T., Lindhe J., Cortellini P. 2003. Regenerative periodontal therapy. Ed: Lindhe J, Karring T, Lang NP, Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 4th Edition, p. 652-683, Munksgaard, Copenhagen,

122. Kasten P, Vogel J, Geiger F, Niemeyer P, Luginbuhl R, Szalay K: The effect of plateletrich plasma on healing in critical-size long-bone defects. Biomaterials 29: 3983e3992, 2008.

123. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H: Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. J Periodontol 74: 858e864, 2003.

124. Kazakos K, Lyras DN, Thomaidis V, Agrogiannis G, Botaitis S, Drosos G, et al: Application of PRP gel alone or in combination with guided bone regeneration does not enhance bone healing process: an experimental study in rabbits. J Craniomaxillofac Surg 39: 49e53, 2011.

125. Keller,E., Triplet,W.W. Iliac Bone Grrafting: Review of 160 Consecutive Cases. J. Oral Maxiollofac. Surg. 45: 114. (1987).

126. Kemal Findikçioğlu, Trombositten Zengin Ve Fakir Plazmanin Kritik Boyutta Kemik Defekti İyileşmesine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2006 Uzmanlık Tezi.

127. Kevy SV, Jacobson MS. An automated cost-effective methodology for the preparation of growth factor enriched autologous platelet gel. 4th Orthop Tissue Engineering, 2000;April.

128. Khan SN, Bostrom MP, Lane JM: Bone growth factors. Orthop Clin North Am. 31: 375-388, 2000.

129. Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed. Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 131, 2002

130. Kim BJ, Kwon TK, Baek HSet al. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and plateletrich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.

131. Kim JS, Jeong MH, Jo JH, Kim SG, Oh JS Clinical Application of Platelet-Rich Fibrin by the Application of the Double J Technique During Implant Placement in Alveolar Bone Defect Areas: Case Reports.. Implant Dent. 2013 Apr 24.

132. Kim YK, Yun PY, Kim SG, Kim BS, Ong JL. Evaluation of sinus bone resorption and marginal bone loss after sinus bone grafting and implant placement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1072: 21-28, 2009.

133. Klagsbrun, M., D'amore, P.A. (1991). Regulators of angiogenesis. Annual Reviews of Physiology, 53, 217- 239.

134. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. J Oral Maxillofac Surg, 1992; 50(3):241-249.

135. Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. Clin Implant Dent Relat Res. 2015 Jan;17

136. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH: A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: Apreliminary report. J Vasc Surg 14(4): 526- 536, 1991.

137. Kwan Tat S, PadrinesM, Theoleyre S, Heymann D, FortunY. IL- 6, RANKL, TNF alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. Cytokine Growth Factor Rev 2004; 15: 49-60.

138. Lacoste E, Martineau I, Gagnon G: Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. J Periodontol 7: 1498e1507, 2003.

139. Landesberg R, Roy M, Glickman RS: Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich Plasma Gel preparation. J Oral Maxillofac Surg 58: 297-300, 2000.

140. Lee EH, Kim JY, Kweon HY, JoYY,Min SK, ParkYW, Choi JY, Kim SG. A combination graft of low-molecular-weight silk fibroin with Choukroun platelet-rich fibrin for rabbit calvarial defect. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109: e33-38.

141. Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Apr;113(4):459-63.

142. Lınd,M. Growth Factors: Possible New Clinical Tools. A review. Acta. Orthop. Scand. 67(4); 407–417 (1996).

143. Lınd,M., Schumacker,B., Soballe,K., Keller,J., Bunger,C. (1993). Transforming Growth Factor Enhances Fracture Healıng in Rabbit Tibiae. Acta. Orthop. Scand. 64: 553 – 556.

144. Locci P., Calvitti M., Belcastro S.: Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. J. Periodontol., 68: 857-863, 1997.

145. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. Wound Repair Regen 2008; 16: 356–363

146. Lynch S.E, Genco R.J, Marx R.E: Platelet-Rich Plasma: A source of multiple autologous growth factors for bone grafts. In: Tissue Engineering, Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Ed: Carol Stream, Quintessence Publishing Co, Illinois, 1999:71-83.

147. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN: Growth factors in wound healing. J Clin Invest 84:640-646, 1989.

148. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, et al: A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. J Clin Periodontol 16: 545e548, 1989.

149. Lynch, S.E., Buser, D., Hernandez, R.A., Weber, H.P., Stich, H., Fox, C.H., Williams, R.C. (1991b). Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. Journal of Periodontology, 62, 710-716.

150. Lynch, S.E., Ruiz de Castilla, G., Williams, R.C., Kiritsy, C.P., Howell, T.H., Reddy, M.S., Antoniades, H.N. (1991a). The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. Journal of Periodontology, 62, 458–467.

151. M. T. Peck JM, L. Stephen. Alveolar Ridge Preservation Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Report of a Case 2011.

152. Magremanne M, Baeyens W, Awada S, Vervaet C. Solitary bone cyst of the mandible and platelet rich fibrin (PRF). Rev Stomatol Chir Maxillofac 2009;110:105-8.

153. Marinello CP, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz PO, Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. J Clin Periodontol. 1995 Jun;22(6):475-9.

154. Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K: Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. J Craniomaxillofac Surg 2010.

155. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 638e646, 1998;

156. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent 2001;10:225-8.

157. Marx,R.E. (2004). Platelet Rich Plasma: Evidence to Support its Use. J. Oral Maxillofac. Surg. 62: 489 – 496.

158. Marx,R.E., Carlson,E.R., Eıchstaedt,R.M., Schımmele,S.R., Strauss,J.E., Georgeff,K.R. Platelet Rich Plasma: Growth Factor Enhancement for Bone Grafts. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod. 85: 638-646. (1998).

159. Mathes SJ: Repair and grafting of bone. In: Plastic surgery. 2nd ed. Saunders Elsevier Inc, Philadelphia, 639-718, 2006

160. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. Osterr Z Stomatol 1970;67:338-359.

161. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Ehrenfest D. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. J Periodontol 2009;80:2056-64.

162. Meliha Yıldız, Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazmanin (Platelet Rich Plasma–Prp) Etkisinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi,Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi Anabilim Dalı, 2006 DoktoraTezi.

163. Mellonig J.T.: Freeze-dried bone allografts in periodontal reconstructive surgery. Dent. Clin. North Am., 35: 505, 1991.

164. Meraw SJ, Reeve CM, Lohse CM, Sioussat TM. Treatment of periimplant defects with combination growth factor cement. J Periodontol, 2000;71: 81–83.

165. Miyozono K. Positive and negative regulation of TGF-β signalling. J Cell Sci, 2000;113:1101–1109.

166. Mocan,A., Kişnişçi,R. Non–rezorbe Hidroksilapatitler ve Klinik Uygulaması. G. Ü. Diş Hek. Fak. Derg. 7: 203 – 214. (1990).

167. Moore, W.R., Graves, S.E., Bain, G.ISynthetic bone grafts. ANZ J Surg. 71(6), 354-61. . (2001).

168. Moreno PM, Meseguer DH Bone changes after maxillary sinüs surgery: an experimental scanning electron microscopy study. J Laryngol Otol 2007, 5: 470-475.

169. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann N Y Acad Sci 2001;936:11-30.

170. Mundell RD, Mooney MP, Siegel MI, Losken A. (1993) Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane. J Oral Maxillofac Surg. Sep;51(9):1004-12. . (1992)

171. Nall AV, Brownlee RE, Colvin CP, Schultz G, Fein D, Cassisi NJ, Nguyen T, Karla A. Transforming Growth Factor-β1 improves wound healing and random flap survival in normal and irradiated rats. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122(2): 171-177, 1996 .

172. Nasr, H.F, Aichelmann-Reidy, M.E., Yukna, R.A. (1999). Bone and bone substitutes. Periodontology 2000, 19, 74-86.

173. Nevins, M., Giannobile, W.V., Mcguire, M.K., Kao, R.T., Mellonig, J.T., Hinrichs, J.E., Mcallister, B.S., Murphy, K.S., Mcclain, P.K., Nevins M.L., Paquette, D.W., Han, T.J., Reddy, M.S., Lavin, P.T., Genco, R.J., Lynch, S.E.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial.J Periodontol., 76(12), 2205-15. (2005)

174. O'Connor R. Survival factors and apoptosis. Adv Biochem Eng Biotechnol, 1998;62:137–166

175. O'Toole, G., MacKenzie, D., Buckley, M.F., Lindeman, R., Poole, M. A review of therapeutic angiogenesis and consideration of its potential applications to plastic and reconstructive surgery. British Journal of Plastic Surgery, 54, 1-7. (2001)

176. Ogiso B, Hughes FJ, Melcher AH, McCulloch CA. Fibroblasts inhibit mineralised bone nodule formation by rat bone marrow stromal cells in vitro. J Cell Physiol, 1991;Mar;146(3):442-50.

177. Oliveira MR, deC Silva A, Ferreira S, Avelino CC, Garcia IR Jr, Mariano RCInt Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. J Oral Maxillofac Surg. 2015 May;44(5):649-55.

178. Ong, M.M., Eber, R.M., Korsnes, M.I., MacNeil, R.L., Glickman, G.N., Shyr, Y., Wang, H.L. Evaluation of a bioactive glass alloplast in treating periodontal intrabony defects. Journal of Periodontology. 69, 1346-1354. (1998).

179. Osteoblasts synthesize and respond to transforming growth factor-type beta (TGF-beta) in vitro. The Journal of Cell Biology, 105, 457-463.

180. Oursler,M.J. Osteoclast Synthesis, Secretion and Activation of Latent Transforming Growth Factor – β. J. Bone Miner. Res. 9: 443 – 452.(1994)

181. Paolantonio M.: Combined periodontal regenerative technique in human intrabony defects by collagen membranes and anorganic bovine bone. A controlled clinical study. J. Periodontol., 73: 158-166, 2002.

182. Parikh, S.N. Bone graft substitutes: past, present, future. Journal of Postgraduate Medicine, 48, 142-148. (2002)

183. Park JB, Matsuura M, Han KY,Nordeyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. J Periodontol, 1995;66,462–477.

184. Peter, F.F.JR, Ana Hatlarıyla Periodontoloji. (çeviren: Fisun Ünlü, Nurcan Gürses) Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir. (1997)

185. Pfeilschifter, J., Oechsner, M., Naumann, A., Gronwald, R.G., Mine, H.W., 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, 127, 69-75. (1990)

186. Piche, J.E., Graves, D.T. Study of the growth factor requirements of human bone-derived cells: a comparison with human fibroblasts. Bone, 10, 131-138. (1989)

187. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A: Role of Platelet- Derived Growth Factor in wound healing. J Cell Biochem 45: 319-326, 1991.

188. Pitaru S., Tal H., Soldinger M., Azar-Avidan O., Noff M.: Collagen membranes prevent the apical migration of epithelium during periodontal wound healing. J. Periodont. Res., 22: 331-333, 1987.

189. Polson, M.APeriodontal Regeneration; Current Status and Directions. Quintessence Publishing Co, Inc., USA. (1994)

190. Raghoebar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A: Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? Clin Oral Implants Res 16: 349e356,2005,

191. Reed GL, Fitzgerald ML, Polgar J: Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. Blood 96(10): 3334-3342, 2000.

192. Rendu F, Brohard-Bohn B: The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 12(5): 261-273, 2001karr

193. Ribatti, D., Vacca, A., Presta, M. (2002). The discovery of angiogenic factors: A historical review. General Pharmacology, 35, 227-231.

194. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL: Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. Int J Periodontics Restorative Dent 28: 171e179, 2008;.

195. Ripamonti.U. (1991). The Induction of Bone in Osteogenic Composites of Bone Matrix and Porous HA Replicas. J. Oral Maxillofac. Surg.49: 817 - 30.

196. Robey, P.G., Young, M.F., Flanders, K.C., Roche, N.S., Kondaiah, P., Reddi, A.H., Temrine, J.D., Sporn, M.B., Roberts, A.B. (1987).

197. Rosamma Joseph V,corresponding author George Sam and Nagrale Vijay Amol Clinical Evaluation of Autologous Platelet Rich Fibrin in Horizontal Alveolar Bony Defects J Clin Diagn Res. 2014 Nov; 8(11): ZC43–ZC47.

198. Rosen, S.P.L, Reynolds, A.M., Bowers, M.G. (2000): The treatment of intrabony defects with bone grafts. Periodontol 2000, 22, 88-103.

199. Rosenberg, E., Rose, L.F. Biologic and Clinical Considerations for Autografts and Allografts in Periodontal Regeneration Therapy. Advances in Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America, 42(3), 467-490. (1998)

200. Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: multipleroles for VEGF. Bioessays 2003; 25: 1052-1060.

201. Sahni A, Odrljin T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. J Biol Chem 1998; 273: 7554-7559.

202. Sánchez AR, Sheridan PJ, Eckert SE, Weaver AL. Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: a histomorphometric analysis in dogs. J Periodontol, 2005;Oct;76(10):1637-44.

203. Sanchez, A.R., Sheridan, P.J., Kupp, L.I. Is Platelet Rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Rewiew. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, 18, 93- 103. (2003)

204. Sandallı, P., Karabuda, C. Oral implantolojide kemik grefti materyalleri ve kullanımları _Oral İmplantoloji Dergisi, 2, 9-16. (1995)

205. Scabbia A., Trombelli L.: A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss) in the treatment of deep intra-osseous defects. J. Clin. Periodontol., 31: 348-55, 2004.

206. Schepers EJG, Ducheyne P, Barbier L, Schepers S. Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects. Implant Dent, 2:151-156. (1993)

207. Schlegel A.K., Möhler H., Busch F., Mehl A.: Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). Biomaterials, 18: 535-8, 1997.,

208. Schlegel AK, Donath K. BIO-OSS--a resorbable bone substitute? J Long Term Eff Med Implants,8:201-209. (1998)

209. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, et al: De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. Biomaterials 25: 5387e5393, 2004.

210. Schmitz JP, Hollinger JO: The biology of platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg 59: 1119e1121, 2001; Marx RE: Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 62: 489e496, 2004.

211. Schmoekel H, Schense JC, Weber FE, Gratz KW, Gnagi D, Muller R, et al: Bone healing in the rat and dog with nonglycosylated BMP-2 demonstrating low solubility in fibrin matrices. J Orthop Res 22: 376e381, 2004.

212. Sculean A., Berakdar M., Chiantella G.C., Donos N., Arweiler N.B., Brecx M.: Healing of intrabony defects following treatment with a bovine-derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study. J. Clin. Periodontol., 30: 73-80, 2003.

213. Shigeyama Y.A., D"Errico J., Stone R., Somerman M.J. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. J. Periodontol., 66: 478-487, (1995)

214. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C: Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). Clin Oral Implants Res 18: 620e629, 2007.

215. Simion M, Rocchietta I, Monforte M, Maschera E: Three-dimensional alveolar bone reconstruction with a combination of recombinant human platelet-derived growth factor BB and guided bone regeneration: a case report. Int J Periodontics Restorative Dent 28: 239e243, 2008.

216. Simon BI, ZatcoffAL, Kong JJ, O'Connell SM. Clinical and Histological Comparison of Extraction Socket Healing Following the Use ofAutologous Platelet-Rich Fibrin Matrix (PRFM) to Ridge Preservation Procedures Employing Demineralized Freeze Dried Bone Allograft Material and Membrane. Open Dent J 2

217. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet- rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. Implant Dent 2009; 18: 102–111.

218. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. Implant Dent 2009;18:220-229.

219. Skoglund A, Hising P, Young C. (1997).A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. Int J Oral Maxillofac Implants,12(2):194-199.

220. SuY.C, KuoYP, TsengYH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009; 108: 56-61.

221. Tatakis DN, Dolce C, Dziak R. Thrombin's effects on osteoblastic cells. I. Cytosolic calcium and phosphoinositides. Biochem Biophys Res Commun. 164: 119-27, 1989

222. Tatakis DN, Wikesjo UM, Razi SS, Sigurdsson TJ, Lee MB. Periodontal repair in dogs: effect of transforming growth factor-beta 1 on alveolar bone and cementum. J Clin Periodontol, 2000;27: 698–704.

223. Tayapongsak, P., O'Brien, D.A., Monteiro, C.B., Arceo-Diaz, L.Y. (1994). Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 52, 161-165.

224. Thorwarth, M., Rupprecht, S., Falk, S., Felszeghy, E., Wıltfang, J., Schlegel, K.A.: 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.

225. Tidwell J.K.,Blijdorp,P.A., Stoelinga,P.J.W., Brouns,J.B., Hinderks,F. (1992). Composite Grafting of the Maxillary Sinus for Placement of Endosteal Implants.a Preliminary Report of 48 Patients. Int.J. Oral Maxillofac. Surg. 21: 204 – 209.

226. Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M, Chamuleau RA. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma. J Hepatol 1995; 23: 307-317.

227. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotomemediated sinus floor elevation using only plateletrich fibrin: an early report on 110 patients. Implant Dent;19:447-456.

228. 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 63: 521e528, 2005.

229. Tuskan C. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları no 100, İstanbul(2002)

230. Uggeri J, Belletti S, Guizzardi S, Poli T, Cantarelli S, Scandroglio R, Gatti R: Dosedependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. J Periodontol 78: 1985e1991, 2007.

231. Ulaş Görmez. Dental Implant Çevresinde Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Siğir Kaynakli Laktoferrinin Kemik Rejenerasyonuna Etkisi. Doktora Tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlik Bilimleri Enstitüsü Ağiz Diş Çene Hastaliklari Ve Cerrahisi Anabilim Dalı,Adana. (2008)

232. Urist M.R.: Bone. Formation by autoinduction. Science, 150: 893-899, (1965)

233. Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. Ann N YAcad Sci 2001; 936: 426-437.

234. Vikjær D, Blom S, Hjørting-Hansen E, Pinholt EM: Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. Eur J Oral Sci 105: 59-66, 1997

235. Von Arx T, Hardt N, Wallkamm B. The TIME technique: a new method for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996 May-Jun;11(3):387-94.

236. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinüs augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. Ann Periodontol 2003;8:328-343.

237. Wang H.L., MacNeil R.L.: Guided Tissue Regeneration: Absorbable Barriers. Dent. Clin. North Am., 42: 505-522, 1998.

238. Wang, F.S., Kuo Y.R., Wang C.J., Yang K.D., Chang P.R., Huang Y.T., Huang H.C., Sun Y.C., Yang Y.J., Chen Y.C. (2004). Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-I α activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. Bone, 35, 114-123.

239. Wang, H.L., Macneil R.L. (1998). Guided Tissue Regeneration. Absorbable Bariers. Advances In Periodontics, Part II. Dental Clinics of North America, 42(3), 505-522.

240. Weibrich G, Buch RS, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W: Quantification of thrombocyte growth factors in platelet concentrates produced by discontinuous cell separation. Growth Factors 20: 93e97, 2002

241. Weibrich G, Kleis WKG, Buch R, Hitzler WE, Hafner G: The Harvest Smart PRePTM system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit. Clin Oral Impl Res 14:233-239, 2003

242. Weiler A, Förster C, Hunt P, Falk R, Jung T, Unterhauser FN, Bergmann V, Schmidmeier G, Haas NP: The influence of locally applied Platelet-Derived Growth Factor-BB on free tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med 32(4): 881-891, 2004

243. 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: 1294-1299.

244. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P: Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): doesplatelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? Clin Oral Implants Res 14: 213e218, 2003

245. Wiltfang, J., Kloss, F.R., Kessler, P., Nkenke, E., Schultze-Mosgau, S., Zimmerman, R., Schelegel, K.A. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. Clinical Oral Implants Research, 15, 187-193 . (2004)

246. Yasemin Sezgin, İ. Levent Taner trombositten zengin fibrin ve dental uygulamalarda kullanımı platelet rıch fıbrın and ıts usage ın dental practıc. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. J Dent Fac Atatürk Uni Cilt:22, Sayı: 3, Yıl: 2012, Sayfa: 325-333

247. Yazar,T.T. Sürekli Kemik Defektlerinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun Osteogenesis Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul. (1998)

248. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. (2000).Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss® in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. Clin Oral Implants Res,11:217-229.

249. Yoon JS, Lee SH, Yoon HJ The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: a study of rabbit cranial defects. .J Craniomaxillofac Surg. 2014 Oct;42(7):1071-7.

250. Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. Biochem Soc Trans 2003; 31: 1171-1177.

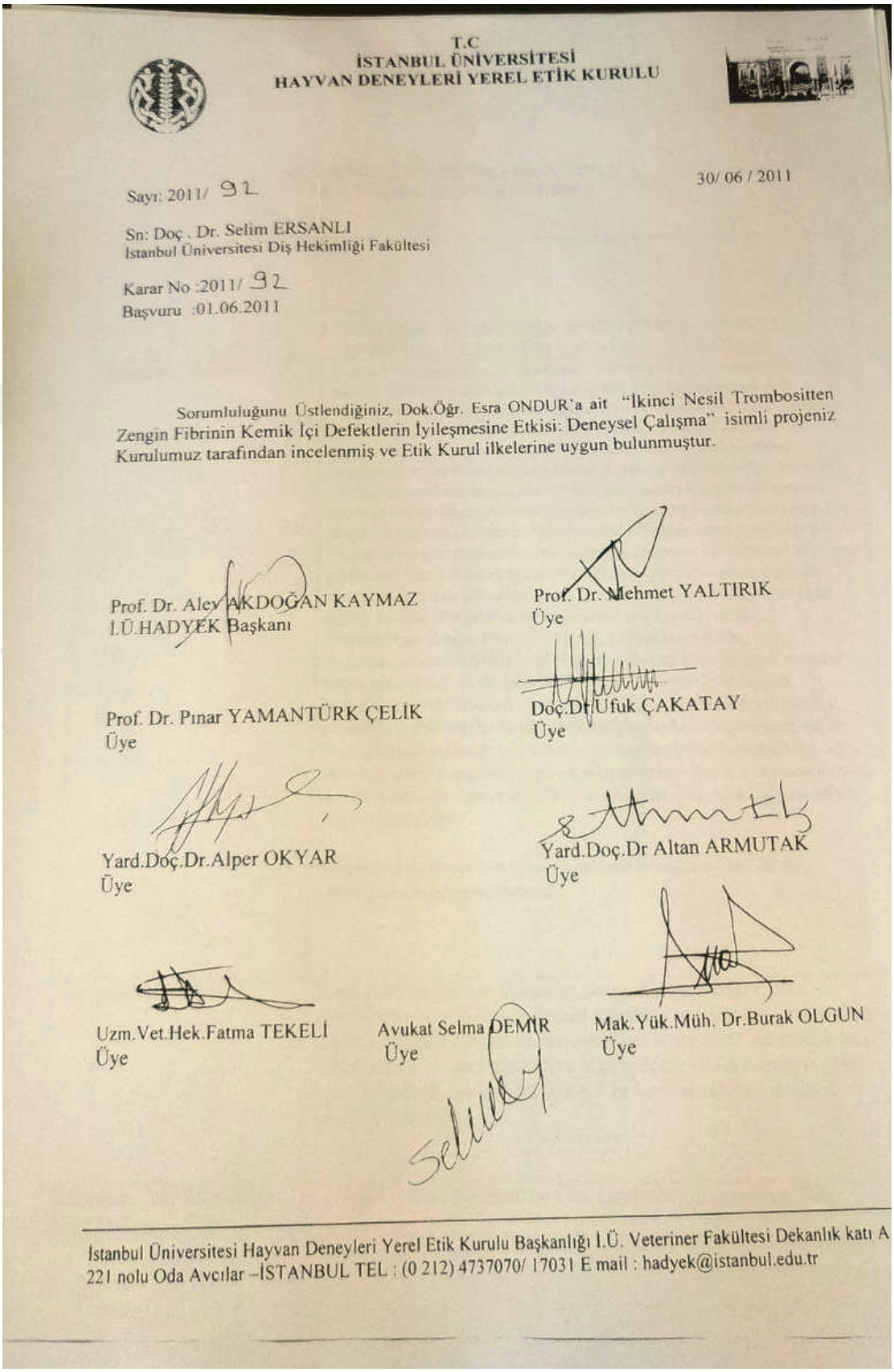
251. Zhang Y, et al., Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study, Journal of Cranio-Maxillo- Facial Surgery 2011.

252. Zhang, L., Leeman, E., Carnes, D.C., Graves, D.T. Human osteoblasts synthesize and respond to platelet-derived growth factor. The American Journal of Physiology, 261, 348-354. (1991)

253. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, et al: Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. Transfusion 41: 1217e1224, 2001;

254. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. J Periodontol 2000;71:1506-1514.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı: 2011/ 92

30/ 06 / 2011

Sn: Doç . Dr. Selim ERSANLI
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No :2011/ 92
Başvuru :01.06.2011

Sorumluluğunu Üstlendiğiniz, Dok.Öğr. Esra ONDUR'a ait "İkinci Nesil Trombositten Zengin Fibrinin Kemik İçi Defektlerin İyileşmesine Etkisi: Deneysel Çalışma" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İ.Ü.HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Doç.Dr.Ufuk ÇAKATAY
Üye

Yard.Doç.Dr.Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

Mak.Yük.Müh. Dr.Burak OLGUN
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu Oda Avcılar –İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

İKİNCİ NESİL TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN İYİLEŞMESİNE ETKİSİ DENEYSEL ÇALIŞMA

ORİJİNALLİK RAPORU

%20	%17	%9	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	www.dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
4	dfd.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
5	dergi.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
7	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
8	journals.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esra	**Soyadı**	Ondur
Doğ.Yeri	Gaziantep	**Doğ.Tar.**	25.05.1985
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	22043677438
Email		**Tel**	

Eğitim Düzeyi

	MezunOlduğuKurumunAdı	**Mez.Yılı**
Doktora	İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fak.Oral İmplantoloji ABD.	
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**OkuduğunuAnlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İyi	İyi	İyi	Orta	%77.500	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**EşitAğırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	%75.05	%74.93	%66.64
(Diğer)Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanmabecerisi**

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tenis, Kayak, Sinema