

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

**MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDEKİ KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMANIN
DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

M.Cenk DURMUŞLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Cansu ALPASLAN

ANKARA
Şubat 2009

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

**MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDEKİ KEMİK İÇİ DEFEKTLERİN
TEDAVİSİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMANIN
DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

M.Cenk DURMUŞLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Cansu ALPASLAN

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

ANKARA
Şubat 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

Tez Savunma Tarihi 26/2/2009

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

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Hacıtepe Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	›
İçindekiler	››
Şekiller ve Resimler	›››
Tablolar	››››
Semboller, Kısaltmalar	›››››
Önsöz	››››››
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1Kemik Dokusu	5
2.2Kemik Greftleri	18
2.3Demineralize Kemik Matriksi	21
2.4Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu	27
2.5Plateletten Zengin Plazma	30
2.6Dijital Görüntüleme	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1Deney Grupları	50
3.2DBM Greft Materyali	51
3.3PRP'nin Hazırlanması	52
3.4Cerrahi Protokol	59
3.5Klinik ve Radyolojik Takip	61
4. BULGULAR.....	73
4.1Klinik Bulgular	73

4.2Radyolojik Bulgular	74
4.3İstatistiksel Sonuçlar	78
5. TARTIŞMA.....	85
6.SONUÇLAR.....	105
7. ÖZET.....	107
8.SUMMARY.....	109
9.KAYNAKLAR.....	111
10.ÖZGEÇMİŞ.....	137

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kemik yapısının şematik görünümü

Şekil 2: Sitoplazma uzantılar› ile birlikte, kemik matriksinin sardığı bir osteosit

Şekil 3: Kemik dokusunu sindiren 3 osteoklast(oklar)

Şekil 4: 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Şekil 5: 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Şekil 6: Alt 7 nolu dişlerin distalineki periodontal cep derinliklerinin 1., 3. ve 6. aylardaki ölçümü

RESİMLER

Resim 1 Plateletlerin elektron mikroskop fotoğrafı x40740

Resim 2 Bioteck® demineralize kemik greft materyali

Resim 3 Curasan PRP kiti

Resim 4 Hastadan periferik venöz kan alınması

Resim 5 Tüplerin yerleştirilmesi

Resim 6 Birincisantrifüj işlemi

Resim 7 Trombositten zengin, trombositlen fakir plazma, eritrositler ve lökositler

Resim 8 Üstteki trombositlen zengin ve fakir plazman›n sar› renkli monovete çekilmesi

Resim 9 Trombositten zengin, trombositlen fakir plazma, eritrositler ve lökositler

Resim 10 İkinci santrifuj işleml

Resim 11 İkinci santrifüj işleml sonrası ayrılmı trombositlen zengin ve trombositlen fakir plazma

Resim 12. İkinci santrifüj işleml sonrası ayrılan trombositlen fakir plazmanın mavi renkli monovete çekilmesi

Resim 13 Elde edilen PRP'nin vortex karıştırıcısında karıştırılması

Resim 14 Hazırlanan PRP'nin yeşil renkli uygulama enjektörüne çekilmesi

Resim 15 Biocollagen kollajen membran

Resim 16 Orthoralix 9200 Gendex Dental System Milan İtaly

Resim 17 Dijital panoramik makinası ile radyografi çekilmesi işleml

Resim 18 Operasyon günü alınan dijital panoramik görüntü

Resim 19 Operasyondan 1 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü

Resim 20 Operasyondan 3 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü

Resim 21 Operasyondan 6 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü

Resim 22 Görüntünün bilgisayar programına aktarılması ve sol 7 nolu dişin mezialinden sağ 7 nolu dişin distaline hat çizilmesi

Resim 23 Sol 2. molar dişin distalinden sağ 7 nolu dişin mezialine hat çizilmesi

Resim 24 Her iki tarafta da ncisura mandibularisten aşağıya birer dik çizgi çizilmesi

Resim 25 Kemik dokusunun sağ tarafta ortalama yoğunluğunun hesaplanması

Resim 26 Kemik dokusunun sol tarafta ortalama yoğunluğunun hesaplanması

Resim 27 Sağ çekim soketinin histogram değerinin hesaplanması

Resim 28 Sol çekim soketinin histogram değerinin hesaplanması

TABLÖLAR

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

Tablo 2 1. ay için histogram değerleri.

Tablo 3 3. ay için histogram değerleri

Tablo 4 6. ay için histogram değerleri

Tablo 5 1., 3. ve 6. aylarda çekim soketlerinin histogram değerinin aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına oranı.

Tablo 6 1., 3. ve 6. aylardaki histogram ölçümleri üzerine gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) sonuçlar›.

Tablo 7 Çekim soketlerinin histogram değerinin, 1., 3. ve 6. aylarda aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına olan oranı

Tablo 8 1.,3. ve 6. aylarda alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinlikleri, tekrarlayan ölçümler varyans analizi

Tablo 9 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem, 2. yöntem ve periodontal cep derinliği ölçümü sonuçlarına göre sağ-sol çekim soketleri arasındaki fark›n istatistiksel analizi

Tablo 10 PRP ve DBM kemik greft materyalinin birlikte kullanıldığı sağ taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim

Tablo 11 DBM kemik greft materyalinin tek başına kullanıldığı sol taraftaki çekim boşluklarında zamana bağlı olarak izlenen değişim

KISALTMALAR

PRP Platelet Rich Plasma= Plateletten Zengin Plazma

PDGF Platelet Derived Growth Factor =Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

TGF- β Transforming Growth Factor=Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta

PF4 Platelet Factor 4=Trombosit Faktör 4

IGF İnsulin like Growth Factor=insülin Benzeri Büyüme Faktörü

DBM Demineralized Bone Matrix= Demineralize Kemik Matriksi

BMP Bone Morphogenetic Protein=Kemik Morfogenetik Proteini

μm mikrometre

YDR Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

YKR Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

EGF Epithelial Growth Factor=Epitelyal Büyüme Faktörü

PDEGF Platelet Derived Epidermal Growth Factor=Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü

PDAF Platelet Derived Angiogenesis Factor=Trombosit Kaynaklı Anjiyenezis Faktör

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

kV Kilovolt

mA Miliamper

VAS Visual Analog Scale

TIFF Tagged Image File Format

rpm Revolution Per Minute= dakikadaki dönme sayı>s>

dk Dakika

ÖNSÖZ

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme,

Mesleki ideallerimi gerçekleştirmem konusunda ufkumu açan, meslekteki beceri ve yeteneklerimi geliştirmem için benden yardımını esirgemeyen doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Cansu ALPASLAN'a,

Doktora çalışmalarım sırasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gökhan ALPASLAN'a, Sayın Prof. Dr. Ergun YÜCEL'e, Sayın Prof. Dr. Ertan DELİLBAŞI'na, Sayın Prof. Dr. Nuray ER'e ve Sayın Doç. Dr. Serpil CULA'ya

Çalışmalarım sırasında anlayışlarını benden esirgemeyen tüm klinik ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

1.GİRİŞ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide rekonstrüksiyonun, oral implant cerrahisinin ve periodontal tedavinin başarısı kemik rejenerasyonuna bağlıdır¹. Özellikle oral cerrahi girişimler sonucu meydana gelen büyük kemik defektleri, estetik ve fonksiyonel problemler ortaya çıkarmaktadır². Kemik defektlerinde rejenerasyon ve rekonstrüksiyonu sağlamak için kemik greftleri, bariyer membranlar ve bazı proteinler kullanılmaktadır^{1,3,4}.

Bu kullanılan materyallere ek olarak kemik oluşumunun indüklenmesinde büyüme faktörlerinin de etkisi olduğu bilinmektedir^{1,5-7}. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, kemotaksisinde ve ekstraselüler matriks sentezinde rol oynamaktadır^{1,8-10}.

Büyüme faktörleri kemik greftlerine eklendiğinde kemik rejenerasyonu daha hızlı olmaktadır². Platelet Derived Growth Factor=Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Transforming Growth Factor- β =Transforme Edici Büyüme Faktörü beta (TGF- β), Platelet Faktör 4=Trombosit Faktör 4 (PF4), İnsulin Like Growth Factor=İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGFs) gibi büyüme faktörleri osteoindüktiftir ve plateletlerin içerisinde bulunmaktadır^{2,11,12}.

Plateletten zengin plazma (Platelet Rich Plasma-PRP) yüksek oranda büyüme faktörleri ve platelet içeren otojen plazmadır^{1,2,11,13}. Değişik greft materyalleri ile birleştirildiğinde kemik iyileşmesini hızlandırdığı için oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım alanı

bulmaktadır^{2,11-14}. PRP, oral cerrahiye ilk defa 1997'de Whitman ve ark.¹² tarafından hazırlanan bir makale ile tanıtılmıştır. Bu makalede jel içindeki plateletlerin aktivasyonu ve büyüme faktörlerin salınımı sonucu, yara iyileşmesinde hızlanma beklenebileceği ileri sürülmüştür¹². Marx ve arkadaşları tarafından 1998'de yayımlanan ve bu konuda dönüm noktası olarak tanımlanan makalede otojen kemik ile birleştirilen PRP'nin alt çenedeki kemik defektlerinde daha yoğun kemik rejenerasyonu sağladığı ve radyografik olarak da erken dönemde kemik maturasyonu izlendiği bildirilmiştir¹³.

Plateletlerin, basit hemostazda birçok görevi olduğu çok iyi bilinmektedir. Bunun yanında diğer hücreleri yara bölgesine toplayan vasküler büyümeyi başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörleri içermektedir. Vasküler büyüme ve hücre farklılaşması yara iyileşmesinde önemli aşamalardır. Yarada, platelet konsantrasyonunun artması, daha iyi ve daha hızlı iyileşme sağlayabilir. Bir kemik greftinde, platelet konsantrasyonunun artması, ve bunun neticesinde büyüme faktörü konsantrasyonunun artması sonucunda daha hızlı ve daha yoğun kemik rejenerasyonuna neden olabilmesi oldukça mantıklı görünmektedir.¹⁵

Kemik kavitelerinin iyileşmesi için kullanılan bir çok farklı materyal arasında otojen kemikler altın standarttır. Bununla birlikte otojen kemik alınmasında ikinci bir cerrahi bölge oluşması ve bunun da hasta morbiditesini beraberinde getirmesi otojen kemik greftleri için büyük dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca otojen greftte rezorpsiyon meydana gelebilmektedir. Bu dezavantajlardan dolayı araştırmacılar otojen grefte alternatif osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif greft materyalleri geliştirmek için çalışmalar yapmaktadır¹⁶⁻²⁰.

Bu materyaller arasında yer alan ve Uristin 1965 yılında ortaya koyduğu demineralize kemik greftleri aslında 1889 yılında da Senn tarafından da kullanılmıştır. Günümüzde demineralize kemik greftleri değişik formlarda ve değişik ticari adlarda kullanıma sunulmuştur^{16,18-21}.

Demineralize kemik greftleri kraniomaksillofasiyal cerrahide yaygın olarak kullanılmakta olup, uygulandığında kemiğin iyileşmesi osteoindüksiyon ile gerçekleşmektedir. Kemiğin demineralizasyonu sonucu geriye kalan proteinlerden birisi olan kemik morfogenetik proteini (Bone Morphogenetic Protein-BMP), osteoindüktif etkiden sorumludur^{16,17,22-24}. Demineralize kemik uygulanmasıyla farklı klinik sonuçlar alınabilmesi kemiğin değişik kaynaklardan elde edilmesi, farklı kimyasal maddelerle demineralizasyonu ve sterilizasyonu işlemlerine bağlanmaktadır^{16,21,24}. Allojenik demineralize kemik greftlerinin kullanımına ilişkin başarılı klinik sonuçlar olması nedeniyle çalışmamızda bu materyalin kullanılmasına karar verilmiştir.

Çalışmamızda kullanılacak olan dijital görüntüleme yöntemleri hızla gelişmektedir. Bu görüntüleme yöntemi sayesinde görüntüler hemen bilgisayara aktarılabilmekte ve görüntüler üzerinde istenildiği gibi çalışmalar yapılabilir. Bu yeni görüntüleme yöntemiyle ilgili henüz az sayıda çalışma mevcuttur. Dijital görüntüleme yönteminin çalışmamızda bize kolaylık sağlayacağı ve literatüre de katkı sağlayacağı düşünülerek çalışmamızda bu görüntüleme yöntemi kullanılmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız bilateral gömülü 20 yaş dişlerinin çekimi ile oluşturulan kemik defektlerinde demineralize kemik tozunun tek

başına veya bir büyüme faktörü karışımı olan plateletten zengin plazma ile birleştirilerek uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerindeki etkisinin dijital görüntüleme yöntemiyle incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu

Kemik dokusunda, osteoblast ve osteoklastların birbiriyle uyumlu aktivasyonlarıyla sürekli yapım ve yıkımın gerçekleştiği dinamik bir süreç yaşanır. Kemiğin primer iki fonksiyonu yapısal destek ve kalsiyum metabolizmasıdır²⁵. Kemik özelleşmiş bir bağ dokusudur²⁶.

Kemik matriksi; kalsiyum fosfat (% 85), kalsiyum karbonat (%10) az miktarda kalsiyum florid ve magnezyum florid (%5)tuzları içeren kompleks kollajen protein ağlarından oluşmaktadır²⁵.

Kemik zengin vasküler ağına sahip olduğu kadar sinir ağına da sahiptir. Normal kemik yapısının devam edebilmesi için yeterli miktarda protein ve mineral mutlaka olmalıdır. Kemiğin yuvarlak yapısı nedeniyle maksimum oluşan gerilimler en aza indirilmektedir. İnsanlarda, kemik yoğunluğu lineer büyümenin sonunda maksimum seviyeye hemen hemen on yıl sonra gelir. Bu seviye normalde hayatın dördüncü dekadına kadar devam eder, daha sonra kemik yoğunluğu kademeli olarak azalır. Seksen yaşında hem kadın hem erkek tipik olarak maksimum kemik yoğunluk değerlerinin yarısını kaybetmektedir²⁵.

2.1.1 Kemiğin Makroskopik Yapısı

Kemik, makroskopik olarak incelendiğinde; süngerimsi kemik (spongiyöz kemik) ve sert kemik (kompakt kemik) olmak üzere iki tiptir. Süngerimsi kemik birbirleriyle anastomoz yapan kemik trabeküllerinden oluşmaktadır. Trabeküllerin aralarında, içleri kemik iliğiyle dolu labirent gibi birbiriyle ilişkili, düzensiz kaviteler bulunmaktadır. Sert kemikte ise süngerimsi kemikteki gibi boşluklar bulunmamaktadır. Bununla birlikte mikroskopta kan damarlarını taşıyan kanallar sisteminden oluştuğu görülür^{25,27,28}.

Kemikler periost denilen osteojenik potansiyele sahip, özel bir bağ dokusu tabakasıyla örtülüdür. Kemiklerin uç kısımlarında, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlantı bölgelerinde periost örtüsü yoktur. Periost bulunmadığı yerlerde, kemik yüzeyiyle ilişkili bağ dokusu osteojenik potansiyelini yitirmektedir. Endosteum ise iç tabakadır ve kemik boşluklarının duvarlarını döşer. Endosteumun da periost gibi osteojenik özelliği bulunmaktadır^{27,28}.

2.1.2 Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Kemik dokuda yapılan mikroskopik incelemelerde, primer (immatür) kemik ve sekonder (matür) kemik olmak üzere iki farklı kemik türü olduğu saptanmıştır. Primer kemik dokusu, kırık ve tamir olaylarında gözüken ilk kemik dokusudur. Primer kemik dokusu, iyileşmenin ileri dönemlerinde ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakmaktadır^{27,28}.

2.1.2.1 Primer Kemik Dokusu

Fötal gelişim ve kemik onarımı sırasında ilk oluşan olgunlaşmamış kemik dokusudur. Bu dokuda kollajen lifler her yönde seyreterek ağlar oluşturmaktadır. Temel madde yeterince kemikleşmemiştir. İçeriğinde çok sayıda osteosit hücre bulunur. Hidroksiapatit kristalleri kollajen lifler üzerine oturmuştur. Osteosit hücrelerin bulunuş oranları sekonder kemik dokuya göre daha yüksektir. Bunlar ara maddede gelişigüzel dağılmışlardır. Primer kemikte lakunalar biraz daha toparlaktır. Gelişim sürecinde yerini sekonder kemik dokuya bırakmaktadır²⁸.

2.1.2.2 Sekonder Kemik Dokusu

Buna olgunlaşmış kemik dokusu da denmektedir. Sekonder kemik dokusu lamelli bir yapı gösterir. Kemik lamelleri ardışık, 3-7 mikron kalınlıktadır. Kollajen lifler kemik lamelleri içinde düzenli bir biçimde yerleşmişlerdir. Hücreleri osteositlerdir, bunlar komşu lamellerin arasına düzenli aralıklarla sıkışmışlardır ve sayıca azdırlar. Lakunalar yassı oval biçimdedirler. Erişkinlerde genelde sekonder kemik dokusunun oluşturduğu olgun kemikler bulunur²⁸.

Sekonder kemiğin iki türü vardır. 1) Süngerimsi kemik 2) Kompakt kemik

2.1.1.2.1 Süngerimsi Kemik Dokusu

Birbiriyle anastomozlaşan kemik trabeküllerinden oluşmuştur. Trabeküllerin aralarında kemik iliği ile dolu düzensiz boşluklar bulunmaktadır. Spongiyöz kemik trabeküllerinde kemik lamelleri paralel seyirlidir. Kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerin iç kısımlarıyla yassı kemiklerin iç yüzleri süngerimsi kemikten oluşmuştur. Havers ve Volkman kanalları içermemektedir. Beslenmesi kemik iliğinde bulunan kan damarlarından olur²⁸.

2.1.1.2.2 Kompakt Kemik Dokusu

Çıplak gözle homojen ve sert yapıda olan kompakt kemik dokusunun mikroskopta kan damarları taşıyan kanallar sisteminden oluştuğu görülür. Kompakt kemikte lameller özel biçimde yerleşmişlerdir. Organizmada tüm kemiklerin dış yüzleri kompakt kemikten yapılmıştır²⁸.

Kompakt kemik dokusunda iki tür kanal bulunmaktadır.

a) Havers kanalları : Kompakt kemiğin uzun eksenine koşut belirli aralıklarla yerleşmiş kanallardır. Enine kesitlerde yuvarlak biçimli gözükmetedir²⁸.

b) Volkman kanalları: Komşu havers kanallarını birbirine bağlamaktadır. Enine kesitlerde boyuna uzanırlar. Kemiklerin

yüzeylerindeki besleyici deliklerden giren kan damarlar› Volkman kanallar›ndan geçerek Havers kanallar›na girerler. Böylelikle kan damarlar› kompakt kemiğin tümüne dağıldıktan sonra içteki ilik boşluğuna geçerler. Kemik dokusunun matriksi ve hücreleri bu damarlardan ç›kan besin maddelerinin diffüzyonu ile beslenir. Kanallardaki damarlar ince, gevşek bir bağ dokusuyla sarıdır. İçerisinde sinir telleri ve lenf s›v›s› bulunmaktadır²⁸.

Kemik lamelleri üç ayrı biçimde yerleşmişlerdir.

1) Havers lamelleri: Havers kanallar›nın çevresinde iç içe yerleşmiş halkalar şeklinde lamellerdir. Ortadaki Havers kanalı ile bunu çevreleyen özel lameller bir sistem olarak kabul edilirler. Bu sisteme Havers sistemi ya da Osteon denilmektedir. Kompakt kemikte dokunun çoğunluğunu osteonlar oluşturur. Osteonlar çevreden ince ve homojen bir yapıştırıcıyla çevrilmişlerdir²⁸.

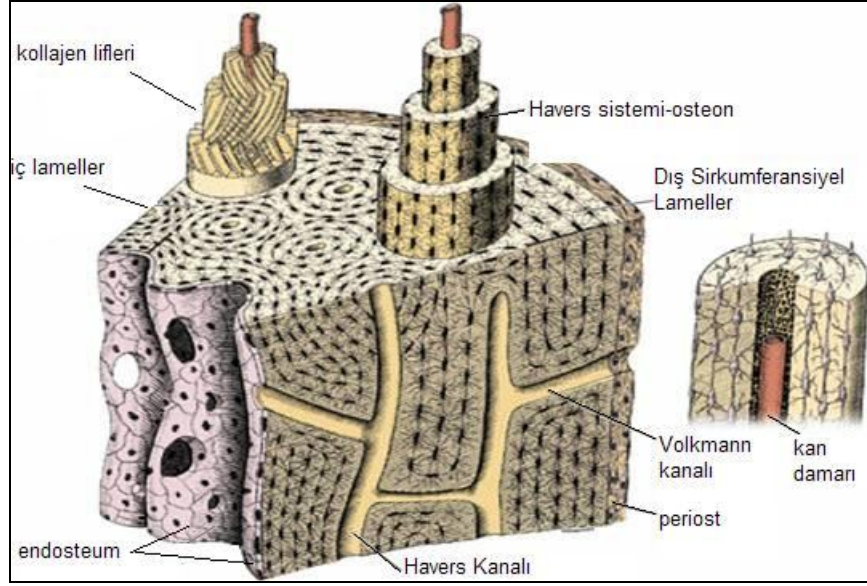
2) Ara lameller: Osteonlar›n aralarında kalan alanlar› dolduran lamellerdir. Ara lamel grupları değişik yönde uzanmaktadır²⁸.

3) İç ve dış dairesel lameller: Kompakt kemiklerin iç ve dış yüzlerinde üstüste daireler şeklinde bulunan lamellerdir. İç lameller kemik iliği boşluğuna bakan lamellerdir. Dış lameller ise periosteum altında bulunan lamellerdir. Dış lamellerin içtekilere göre say›s› daha fazladır²⁸.

Kemiklerde iç ve dış yüzleri saran bağ dokusundan zarsı katmanlar vardır. Bunlardan dıştaki periosteum içteki ise endosteumdur²⁸.

Periost kemiği dıştan sarar. Gelişme evresinde iki katlıdır. Dış katı az miktarda fibroblast kapsayan düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşmaktadır. İ katı osteoprogenitör hücrelerden zengindir. Periost damarlardan zengindir. Kemik yapım ve onarım sırasnda i kat çok aktiftir. Olgunlaşan kemiklerde periost çok incedir. Periost olgun kemiklerde kemik dokusuna sharpey lifleriyle sıkıca yapışmıştır. Sharpey lifleri dış katmandan ayrılan kalın kollajen liflerdir. Kemik dokusuna girerek yzeeye yakın ara lamellerin derinliklerine kadar inip periostu kemiğe bağlamaktadırlar. Eklem yüzeyleri dışında kemikler dıştan periost ile evrilmiřlerdir²⁸.

Endosteum kompakt kemiklerin i yüzeyleriyle spongiyöz kemik trabekllerini örten zardır. Retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna dönük ksmda tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunmaktadırlar. Kemik yapım ve kırıkların onarımnda bu hücreler bölünerek osteoblastlara dnřmektedirler²⁸.



Şekil 1: Kemik yapısının şematik görünümü³⁰

2.1.3. Kemik Hücreleri

2.1.3.1 Osteoblast

Osteoblastlar kemik üretilmesinden sorumlu hücrelerdir. Özellikle kemik yüzeylerinde yanyana tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Aktivitelerine göre prizmatik ya da kübik şekilli olabilirler. Periosteumun yüzeyindeki hücreler veya osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması kökenlerini oluşturmaktadır. Büyüklükleri 15-20 mikron kadardır. Bu hücreler kısa uzantılarla birbirine tutunurlar ve metabolik aktiviteleri çok yüksektir^{25,28-31}.

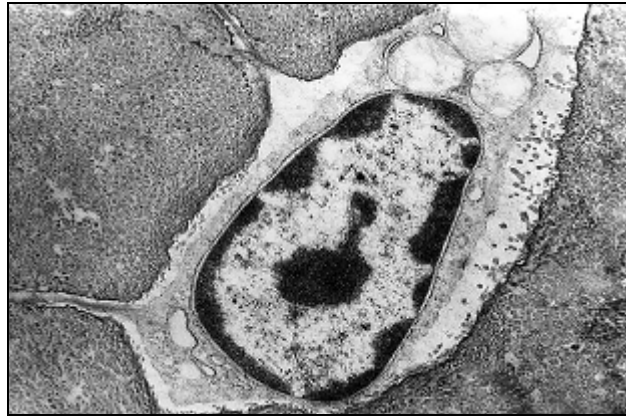
Kemik yapımının aktif olduğu dönemde osteoblastlar yüksek düzeyde alkali fosfat salgırlar ve bu enzim kanda yükselir. Bu da kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlendiğini göstermektedir. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarını yani, kollajen fibrilleri, proteoglikanlar ve glikoproteinleri salgırlar. Henüz

kalsifiye olmamış bu organik maddeye osteoit denilmektedir. Osteoblastlar salgıladıkları osteoit içinde gömülü kalırlar. Yeni kemik oluşumu sona erdiğinde şekilleri basıklaşır ve osteosit halini alırlar^{25,28-31}.

2.1.3.2 Osteosit

Osteositler kalsifiye olmuş kemik matriksi içinde kalmış osteoblastlardan oluşmaktadırlar. Matriksin kanalcıkları arasındaki boşluklarda bulunurlar. Büyüklükleri 20-60 mikron arasında değişmektedir. Yassı şekillidirler ve ince sitoplazmik uzantılara sahiptirler. Bu uzantılar kanalikuli denen küçük kemik kanalcıkları içerisinden geçerek komşu hücreler ile bağlanırlar. Bu bağlanma yerleri arasında neksuslar bulunur ve bu neksuslar hücreler arasında iyon ve küçük moleküllerin geçişini sağlarlar. Çekirdekleri heterokromatiktir. Granüllü endoplazmik retikulum ve golgi kompleksleri azdır. Buna rağmen hücreler oldukça aktiftir^{25,28-31}.

Bu hücreler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludurlar^{25,28-31}.

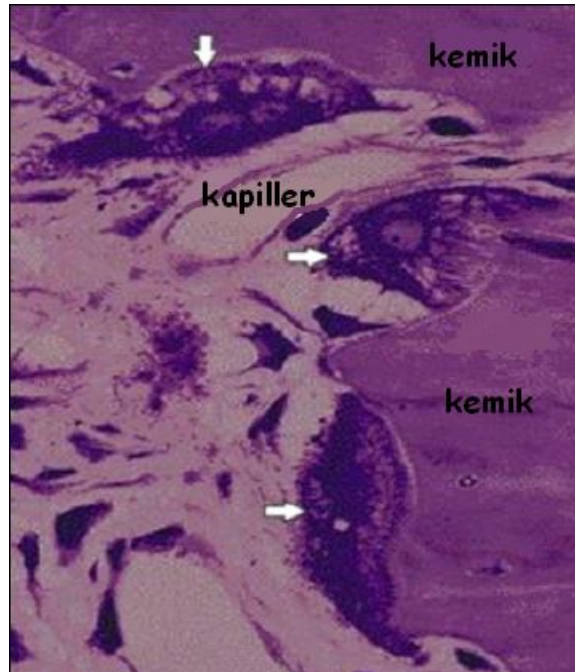


Şekil 2: Sitoplazma uzantıları ile birlikte, kemik matriksinin sardığı bir osteosit³⁰

2.1.3.3 Osteoklast

Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumludurlar ve aktiviteleri parathormon tarafından kontrol edilmektedir^{25,31}. Kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde çözünüp çevre dokularca emilmesinden sorumludurlar. Osteoklastlar kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında aktif rol oynayarak vücut sıvılarında kalsiyum miktarının düzenlenmesinde çok önemli rol oynarlar. Bu hücreler kemik iliğinden köken alırlar. Çok çekirdekli dev hücrelerdir^{25,27-29,31}. Büyüklükleri 20-100 mikron arasındadır. Osteoklastların yer aldığı kemik yüzeyindeki sığ çukurlara Howship lakünleri adı verilir^{25,28-31}.

Aktif olarak rezorpsiyon yapılan kemikte osteoklastlarda yapısal olarak , bazal bölge, fırçamsı kenar, saydam bölge ve veziküler bölge olmak üzere 4 ayrı bölge ayrılır²⁸.



Şekil 3: Kemik dokusunu sindiren 3 osteoklast(oklar)³⁰

2.1.3.4 Osteoprogenitör hücreler

Bu hücreler periosteumun iç hücre katmanına , havers kanallarına ve endosteuma yerleşmişlerdir. Embriyonal olarak mezenşimden gelişirler. Mitozla çoğalarak osteoblastlara farklılaşırlar. Belirli koşullarda ve alçak oksijen basıncında bu hücreler kıkırdak hücrelerine dönüşebilirler. Osteoprogenitör hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdekli dirler. Sitoplazma açık renk boyanır. Endoplazmik retikulum gelişmiştir. Golgi kompleksi az gelişmiştir. Buna karşın serbest ribozomlar çok sayıdadır. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar^{25,28,32}.

Bu hücreler kemik remodelasyonunun başlangıç döneminde çeşitli kimyasal veya mekanik uyarılara cevap oluştururlar^{25,28}.

2.1.4 Hücreler Arası Doku (Kemik Matrisi)

İnorganik madde kemik matrisinin kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. Özellikle içeriğinde bolca kalsiyum ve fosfor elementleri bulunmaktadır. Bunun yanında kemik matrisi içeriğinde bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunmaktadır. X-ışın difraksiyon çalışmaları ve fosfor bileşiminde $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ hidroksiapatit kristallerinin oluştuğunu göstermektedir. Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar ile su karışıktır ve kristalin etrafında su ve iyon tabakası oluşturur. Bu tabaka kristaller ile vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini kolaylaştırır^{29,30,33}.

Matriksin organik yapısı tip I kollajen ve proteoglikan agregasyonları ile birkaç özel yapısal glikoproteini içeren temel maddedir. Kemik matriksinde bulunan tip I kollajen fibrilleri tendon ve deride de bulunmaktadır. Kemik kollajeninin primer yapısı tendon ve deri kollajeni ile benzerlik göstermesine rağmen kemik kollajeninin mekanik gücü ile yoğunluğu daha fazla çözünürlüğü daha azdır^{29,30,33}.

Minerallerin kollajen matriksle ilişkisi, kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumludur³⁰.

2.1.5 Kemik metabolizması düzenleyicileri

Kemik metabolizması çok sayıda hormonal ve lokal faktörün devamlı denetimi altındadır. Kalsitropik hormonlardan kemik metabolizmasını en çok etkileyen üçü; paratiroid hormon, vitamin D ve kalsitonindir^{34,35}. Paratiroid hormon kalsiyumun kalsiyum havuzuna akışını artırır ve vücut ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin nispeten sabit tutulmasına yardımcı olur. Paratiroid hormon reseptörleri olan tek kemik hücresi osteoblastlardır. D vitamini intestinal ve renal kalsiyum bağlayıcı proteinleri uyararak aktif kalsiyum transferine yardımcı olur. Kalsitonin ise plazma kalsiyum seviyesindeki bir akut yükselme durumuna yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanır ve kalsiyuma bağlı hücrel metabolik aktiviteleri bloke eder³⁴.

Kemik metabolizması, plateletler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan ve “büyüme hormonu” adı verilen bir takım proteinlerden de etkilenir. Bu proteinler iyileşmekte olan kemiğin

vaskülarize olmas›n›, sertleşmesini ve mekanik olarak fonksiyon görmesini sağlarlar. Monosit ve fibroblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreleri tetikleyerek bu hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve kemik hücrelerine farklılaşmasını tetikleyebilirler. Kemik iyileşmesini arttıran bu proteinler arasında BMP(Bone morphogenetic protein), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, TGF- β , PDGF ve Fibroblast Büyüme Faktörü say›labilir³⁴.

Bu proteinlerden en iyi bilinenleri kemik matriksinden türeyen bir glikoprotein ailesi olan BMP'lerdir. BMP osteoblastların farklılaşmasını ve hızlı kemik formasyonu oluşmasını etkilemektedir. BMP'ler mezenşimal hücreleri kemik hücrelerine dönüşmeleri için tetiklerler. Her ne kadar vücutta çok az miktarda da bulunsalar, rekombine DNA teknolojisi kullanılarak pek çok BMP üretilmiştir. Bugüne kadar yapılmış ve halen sürmekte olan pek çok klinik çalışmada bu proteinlerin kemik füzyonu üzerine olan olumlu etkilerinden faydalanılmaya çalışılmaktadır^{22,23,34,36-38}.

Diğer proteinler de kemik iyileşmesini farklı biçimlerde etkilemektedirler. TGF- β anjiyogenez, kemik formasyonu, ekstrasellüler matris sentezi gibi olaylar› düzenler ve hücre odaklı aktiviteleri kontrol etmektedir³⁴.

2.1.6 Kemik Oluşumu (Osteogenez)

Kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir.

Kemik oluşumu doğrudan bağ dokusundan (mezenşim dokusu) gerçekleşiyorsa, bu tip kemikleşmeye intramembranöz kemikleşme adı verilmektedir. Kafatas›nın yass› kemikleri, mandibula ve maksillan›n baz› k›s›mlar›, k›sa ve uzun kemiklerin kompakt bölümleri bu tür kemikleşmeyle oluşurlar^{28,29}.

Kemik oluşumunun daha önceden bulunan kıkırdak matriksi üzerinde gerçekleşmesiyle oluşan kemikleşmeye endokondral kemikleşme adı verilmektedir. Kafatas›nın alt k›sm›, mandibulan›n baz› k›s›mlar›, pelvis, ekstremiteler ve omurgadaki kemikler endokondral kemikleşme ile oluşurlar^{28,29}.

2.1.7.Çekim yaras› iyileşmesi

Çekim yaras› iyileşmesi özelleşmiş bir sekonder yara iyileşme örneğidir. Çekimi takiben açığa çıkan periodontal ligament damarlar›nda kanama meydana gelmekte ve soket kanla dolmaktadır. Bunu takiben desteksiz dişeti açılan çekim yarasına çökmektedir. Böylece p›ht›n›n korunmas› ve mukoza yaras›n›n küçülmesi sağlanmaktadır²⁶.

İlk 24 saatte p›ht›nın organizasyonu ile beraber lökosit migrasyonu, kapiller tomurcuklanma ve fibroblastik proliferasyon gözükmemektedir. P›ht›, iyileşme ile ilişkili olan hücrelerin üzerine göç edebilecekleri bir iskelet olarak işlev görür ve dereceli olarak granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Aynı zaman da epitel organize olan p›ht›nın yüzeyi üzerindeki mukozal kenarlardan büyür²⁶.

İkinci haftada pıhtı, merkezine uzanan yeni kapiller damarlarla birlikte oldukça organizedir. Yara yüzeyi üzerindeki epitelyal proliferasyon küçük soketlerde bu süre içerisinde tamamlanabilir. Kemik trabekülleri, alveolar soketin kortikal kemiğindeki yeniden şekillenmenin eşlik ettiği alveol duvarlarından pıhtının içine doğru yavaşça büyümeye başlar. Bu durum radyografilerde lamina duranın azalan radyopasitesi olarak belirlenebilmektedir²⁶.

Dördüncü haftada soket tamamen epitelize olur ve osteoid doku ile dolar. Bununla birlikte az miktarda kalsifiye olan osteoid doku radyografilerde görülememektedir. Kemiğin olgunlaştırıcı şekillenmesine alveolar kemiğin krestal rezopsiyonu eşlik eder. Tüm bu olaylara bağlı olarak çekim bölgesi çekimden 4 ya da 6 ay sonra radyografilerde ayırt edilemez²⁶.

2.2 Kemik Greftleri

Kemik insan vücudunda yaralanma sonrası rejenerasyon yeteneğine sahip, form ve fonksiyonu yeniden oluşturabilen bir dokudur. Bu dokunun yetersiz kaldığı konjenital veya travmaya bağlı olarak ortaya çıkan deformitelerin ayrıca cerrahi eksizyonlar sonrasında oluşan geniş kemik defektlerinin onarımında, kemik iyileşmesine yardımcı olması ve kemik bütünlüğünü sağlamak amacıyla kemik greftleri kullanılmaktadır^{17,20,39}.

Spontan olarak iyileşmesi mümkün olmayan en küçük kemik içi yara kritik boyuttaki defekt olarak tanımlanmaktadır. Kritik boyuttaki

defektlerde kemik iyileşmesine katkıda bulunmak için çoğunlukla kemik greftlerinin kullanıma ihtiyaç duyulmaktadır¹⁷.

Günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide uygulanan çok sayıda greft bulunmaktadır. Ancak ideal bir greft materyalinde bazı temel özellikler bulunması gereklidir. Bunlar:

1. Biyolojik olarak doku tarafından kabul edilebilir olmalı, antijenik özelliği olmamalıdır.
2. Klinik etkinliği kanıtlanmış olmalıdır.
3. Klinik olarak uygulanması kolay olmalıdır.
4. Osteogenezi kolaylaştırmalıdır.
5. Fonksiyonel kuvvetlere karşı kayabilecek güçte ve esneklikte olmalıdır^{24,40}.

Kemik grefti materyalleri üç farklı mekanizma ile kemik oluşumunu sağlarlar. Bunlar:

1. Osteogenezis,
2. Osteoindüksiyon,
3. Osteokondüksiyondur.

2.2.1 Osteogenezis, yara bölgesine transfer edilen osteoprogenitör hücrelerin oluşturduğu yeni kemiktir. Osteogenetik greftler hem osteoindüktif hem de osteokondüktif greft materyalleri özellikleri içerirler. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali, otojen kemiktir^{19,21,32,40-42}.

2.2.2 Osteoindüksiyonda, greftteki kemik indükleyici proteinlerin veya kemik morfojenik proteinlerin etkisiyle mezenşimal hücrelerin osteoprogenitör hücrelere değişimidir. Demineralize kemik bu tipte bir greft materyalidir^{19,21,32,40-42}.

2.2.3 Osteokondüksiyon ise greft materyalinin uygulandığı bölgede çatı görevi görmesi ve zamanla rezorpsiyona uğrayarak yerini yeni kemiğe bırakmasıdır. Osteokondüktif greft maddelerine hidroksilapatit greft maddelerini örnek olarak gösterebiliriz^{19,21,32,40,41}.

Farklı tiplerde kemik greft materyalleri kullanılmaktadır^{41,43}.

Bunlar:

- 1.Otojen greftler: Graftın aynı birey içinde bir bölgeden başka bir bölgeye aktarılmasıdır.
- 2.Allojenik greftler: Alıcı ve verici aynı türdendir fakat genetik olarak benzerlik göstermemektedir.
- 3.Zenogreftler: Bir türden alınan greft materyalinin başka bir türe uygulanmasıdır. Alıcı ve verici farklı türdendir.
- 4.Alloplastik greftler: Sentetik ve inorganik olarak kullanılan implant materyalleridir.

Kemik greftlerinin günümüzde kabul gören başka bir sınıflandırmasında da allogreftler^{32,40,41,44}.

Allogreftler:

- 1) Sterilize Kansellöz Kemik ve Kemik İliği
- 2) Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik
- 3) Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik

şeklinde sınıflandırılmışlardır.

2.3 Demineralize Kemik Matrisi (Demineralized Bone Matrix - DBM)

Günümüzde otojen kemik grefti altın standartta greft materyali olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte greftin elde edilmesinin operasyon süresini arttırması, istenilen miktarda elde edilememesi ve aşırı kan kaybına sebep olması gibi dezavantajları vardır. Ayrıca pnömotoraks, yara enfeksiyonu, skar, kronik ağrı, parestezi gibi donör bölgede komplikasyonlara yol açabilmektedir^{16,45,46}. Otojen kemik greftinde fazla miktarda rezorpsiyon oluşumu da ciddi bir dezavantajdır^{16,47}. Bu dezavantajlardan dolayı alternatif greft materyali için arayışlar hem geçmişte hem günümüzde sürdürülmektedir. Otojen kemik greftine alternatif olarak geliştirilen greft materyallerinden birisi demineralize kemik matriksidir^{16,19,20,48}.

İlk kez 1889'un başlarında Senn, osteomyelitli hastalarda antiseptiklerin salınımı için bir araç olarak demineralize sığır kemiğini kullanmıştır^{16,49}. 1965'te Urist⁵⁰, kas içine uygulanan DBM'nin endokondral kemik oluşumunu sağladığını rapor etmiştir. Demineralize kemiğin otojen kemik grefti ile eşit hatta daha fazla osteoindüktif aktivasyonu olduğu, kemik defekt ve kaviterlerin doldurulmasında uygun bir biyomateryal olduğu ve revaskülarizasyonu hızlı bir biçimde gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Bu bulgular sonucunda DBM'nin kırık iyileşmesini arttırmada, kemik defektlerinin onarımında ve yeni kemik oluşumu gereken ortopedik, maksillofasiyal cerrahi bölgelerde kullanımına başlamıştır^{16,21,24}.

DBM ile gerçekleşen osteoindüksiyonun, endokondral kemikleşme safhalarına paralel bir şekilde geliştiği bildirilmiştir. Ratların subkutan dokularına allojenik demineralize kemik matriksi implante edildiğinde 3. günde mezenşimal hücre proliferasyonu, 5. günde mezenşimal hücrelerin kondroblastlara farklılaşması, 7. günde kırık oluşumu, 9. günde vasküler invazyon ve kırık kalsifikasyonu, 10. ve 11. günde kemik oluşumu izlenmektedir. Primer kemik 12-18. günde yerini sekonder kemiğe bırakmaya başlamaktadır. Yirmibirinci gün ve sonrasında hematopoetik hücreler prolifer olmaya ve oluşmaktadır^{49,51}.

DBM'nin en büyük avantajı allojenik olduğu için operasyon sırasında istenen miktarda kullanılabilmesi, cerrahi süresinin kısalması ve buna bağlı olarak kan kaybının azalmasıdır^{24,52}. Başka bir kişinin dokularından elde edilmiş olması dezavantaj olarak kabul edilebilmekle birlikte bu konuda herhangi bir olumsuzluk rapor edilmemiştir^{24,53}.

DBM osteoindüktif özelliği nedeniyle oral ve maksillofasiyal cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Greftin demineralizasyonu kemik matrisindeki kemik indükleyici proteinleri açığa çıkarır, yani aktive eder^{24,54}. Ortaya çıkan ham proteinler BMP gibi aktif proteinlerin ortaya çıkmasına yardımcı olur^{24,55}. Demineralize kemiğin osteoindüktif olmasının sebebi içinde BMP var olmasıdır^{24,56}.

Demineralizasyon işleminde kullanılan yöntemlere Urist'in, Reddi'nin ve Huggins'in çalışmaları temel oluşturmuştur^{57,58}. Demineralizasyon işleminde amaç; kemik matriksinde bulunan osteoindüktif proteinlerin (BMP) açığa çıkmasını ve bu proteinlerin osteogeneziste rol oynamasını sağlamaktır^{57,58}.

Urist yönteminde parçalara ayrılan veya partikül haline getirilen kemik, 1:1 kloroform/metanol solüsyonunda 25°C'de 4 saat temizlenerek yağlarından arındırılmakta daha sonra ise 0.6 N HCl içinde demineralize edilmektedir. Sonrasında kemik proteaz inhibitörleri içeren steril fosfat tamponlu solüsyonda 37°C'de 72 saat tutularak otolizis sağlanmakta ve bunu takiben liyofilize edilerek kullanılabilecek kadar steril bir kaptaki korunmaktadır^{49,57}.

Reddi ve Huggins yönteminde, uygun boyutta parçalar veya partikül haline getirilen kemik 0.5 N HCl içinde 4 derecede 50ml asit/1 gr mineralize kemik olacak şekilde demineralize edilmektedir. Daha sonra kemik steril suda 2 saat süresince yıkanmakta ve saf etanolde 1 saat ve diyetilerde 30 dakika tutularak yağlarından arındırılmakta ve bir gece boyunca 37 derecede kurutulan greft materyali, implantasyona kadar steril

bir kapta korunmaktadır^{49,57}.

Demineralize kemik matriksi elde etmek için günümüzde kullanılan yöntem, temelde aynı olmakla birlikte çeşitli doku bankaları ve tıbbi firmalar tarafından tekniğe birtakım ek işlemler yapılarak geliştirilmiştir. Prosedürdeki değişiklikler demineralizasyon süresi, asit uygulaması, ısı, yağların uzaklaştırılması için kullanılan ajanlar ve sterilizasyon için etilen oksit veya gama radyasyonunun kullanılması^{58,59} içermektedir.

Zhang ve arkadaşlarının²¹ yaptığı çalışmada az veya aşırı demineralize edilmiş kemiğin daha az osteoindüktif olduğu bildirilmiştir. DBM'nin kemiği indüklemeye etkisini demineralizasyon işleminden sonra halen matrikste kalan kemik morfogenez proteinleri sağlamaktadır^{16,60}. Demineralize olmamış kemik matriksinin osteoindüktif etkisinin olmadığı, bunun da BMP aktivitesinin mineraller tarafından engellenmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Yalnız osteoindüktif proteinleri açığa çıkarmak için değil aynı zamanda kemik matriksinin antijen özelliğini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için yeterince mineralin uzaklaştırılması önerilmektedir^{16,39}. Ancak tekrar şekillenmiş matrikste, mineralin repozisyonunu kolaylaştırmak için yeterli miktarda kristalli kalsiyum fosfataz bırakılmalıdır. Mevcut bilgilerde, yaklaşık %2 düzeyinde kalsiyum içeren demineralize kemiğin yeni kemik formasyonunu oluşturmada optimal derecede osteoindüktif olduğu iddia edilmektedir²¹. Araştırmacılar DBM içindeki rezidüel kalsiyum yüzdesinin, DBM'nin osteoindüktif potansiyeli için en önemli belirleyici olduğunu belirtmektedir^{16,21,61}.

Demineralize kemiğin osteoindüktif özelliğini etkileyen diğer faktörler ise greftin sterilizasyon yöntemi, DBM'nin partikül büyüklüğü, alıcının yaşı ve greftin donör yaşıdır¹⁶. DBM'nin osteoindüktif özelliği donör yaşı ve cinsiyetine göre incelendiğinde 31-40 yaş arası kadınlarda ve 41-50 yaş arası erkeklerde en yüksek potansiyele sahip olduğu ortaya konmuştur²¹.

Demineralize kemiği sterilize etmek amacıyla gamma radyasyon, etilen oksit ve etanol gibi ajanlar kullanılmaktadır. Etilen oksit ile sterilizasyon klinik koşullarda yapılabilir olması ve etilen oksitin kemiğe iyi penetre olması bu tekniğin etkili olduğunu düşündürmektedir^{16,62}. Ancak sterilizasyon için kullanılan yeterli etilen oksit dozunun demineralize kemiğin osteoindüktivitesine zarar verdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır⁶³. Sterilizasyon için gerekli gama radyasyonu dozunun ise osteoindüktivite üzerinde daha az zararlı olduğu bildirilmektedir. Ancak gamma radyasyon tekniğinin hem pahalı olması, hem de her yerde mevcut olmaması bu tekniğin dezavantajları olarak gösterilmektedir⁶².

Demineralize kemik greftlerinin; partikül, jel, putty, flex ve fiber yaprak halindeki formları bulunmaktadır¹⁹.

Demineralize kemik greftleri, uzunluğu 0.3-3 cm olan kemik parçacıkları ve partikül büyüklüğü 45-2500 µm olan kemik tozları şeklinde farklı formlarda kullanılmaktadır. Partikül halindeki demineralize kemik osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri nedeniyle kullanışlı bir greft materyalidir. Bununla beraber özellikle kanamanın olduğu operasyon sahalarında migrasyona olan eğilimi, buna bağlı olarak defektin yetersiz

rejenerasyonu ve greftin maniplasyonunda yaşanan güçlükler sebebiyle kullanılmaya başlanmaktadır^{19,20,58}.

Demineralize kemik tozunun klinik uygulamalarındaki güçlükleri ortadan kaldırmak için yapılan çalışmalar sonucunda, partikülleri bir arada tutan bir taşıyıcı ajanın kullanıldığı demineralize kemik greftleri üretilmiştir. Taşıyıcı ajan olarak polimerler, gliserol, polimerik jeller ve kollajen kullanılmıştır^{19,58}. Demineralize kemiğin jel formu partikül halindeki demineralize kemik ve gliserol veya gliserol yerine termal olarak geri dönüşümlü poloxamer 407 içermektedir. Jel formuna ek olarak kortikal kemikten elde edilen fibrillerin gevşek bir şekilde bir araya getirilmesi ile putty formu ve bu fibrillerin karıştırılarak ıslak halde bir araya getirilip yapıştırılması sonucu flex formu olmak üzere demineralize kemiğin iki formu daha üretilmiştir^{19,58}.

Klinik ve laboratuvar çalışmalarına bakıldığında partikül DBM'nin teknik olarak çok kullanışlı olduğu görülmüştür^{19,20}.

Demineralize kemik tozu kullanılarak yapılan bir çalışmada allojenik demineralize kemik tozunun maymunlarda kemik oluşumunu indüklediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada otörler demineralize kemik tozunun insanlarda da kemik oluşumunu indükleyecek bir greft materyali olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir³⁹.

Demineralize kemik tozunun uygulandığı başka bir çalışmada Lindholm ve arkadaşları⁶⁴ tavşanlarda kraniyal defektler oluşturup, bu defektlere 30 mg DBM yerleştirmişlerdir. Yapılan kontrollerde 12. haftanın sonunda defekt bölgelerinde %50-75 oranında yeni kemik

oluşumunu rapor etmişlerdir.

Babbush⁶⁵, 10 hasta üzerinde diş çekimi uygulayıp çekim bölgelerini demineralize kemik matriksiyle doldurmuştur. Postoperatif 4., 5., 6., 11. ve 21. aylarda hastaların demineralize kemik uygulanan bölgelerinden biopsi almıştır. Sonuç olarak demineralize kemik matriksi uygulanan kavitelerde 4. ayda greftin kemik ile yer değiştirmesinin tamamlandığını, implant ve diğer protetik restorasyonların uygulanması için yeterli zemin oluştuğunu belirtmiştir.

Demineralize kemik greftleriyle yapılan çalışmalar güçlü osteoindüktif özellikler içeren bu materyalin uygulandığı bölgelerde osteojenik aktivasyonunun yüksek olduğunu ve osteogenezisi hızlandırıldığını göstermektedir^{19,24}. Ayrıca demineralize kemik greftinin hazırlanmasının kolay olması ve uzun süre saklanabilmesi sebebiyle kemik grefti için ideal olduğu bilinmektedir⁵⁸.

Günümüzde demineralize kemik greftleri periodontal tedavide, mandibuler augmentasyonda, alveol yarıkları onarımında ve bunun gibi birçok uygulamada başarı ile kullanılmaktadır⁶⁶.

2.4 Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Oral ve maksillofasiyal cerrahide özellikle geniş rekonstrüktif cerrahi içeren vakalarda fibröz iyileşme istenmeyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu problemleri önlemek amacıyla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği (YDR) ortaya çıkmıştır. Bu tekniğin amacı

iyileşme beklenen bölgede iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyecek hücreleri bölgeden uzak tutmaktır⁶⁷⁻⁷⁰.

Bir membran bariyeri ile fibroblastları defektten uzak tutarak osteoblastların kemik iyileşmesini sağlamasına olanak tanıyan teknik ise 'yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu' olarak adlandırılmakta ve geniş kullanım alanı bulmaktadır^{67,69,71}.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılan membranlar çalışmamızda olduğu gibi allogreftlerle birlikte kullanılabilmektedir. Buradaki amaçımız oluşturulan boşluğun korunması ve membranın doku içerisine doğru çökmesini engellemek ve dolayısı ile daha fazla kemik rejenerasyonu sağlamaktır³².

2.4.1 Bariyer Membran Materyalleri

YDR tekniğinin tarihsel gelişimi boyunca çeşitli materyaller kullanılmıştır. Günümüzde bariyer membran olarak kullanılacak maddelerin bazı ortak özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler uygulanmasının kolay olması, epitel ve bağ dokusu hücreleri için engelleyici olması, iyileşme sırasında stabilitesini koruyabilmesi, doku dostu olması, doku için bir iskelet oluşturabilmesi ve yapısı üzerinde bakteri birikmesi için uygun bir ortam olmamasıdır³².

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde kullanılan farklı tipteki bariyer membranların üç ana grupta toplayabiliriz³².

- 1.Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar>
- 2.Rezorbe olabilen Bariyer Membranlar>
- 3.Hastan>n kendi dokular>dır³².

Rezorbe olabilen bariyer membranlar ise:

- a)Polilaktik Asit esaslı olanlar
- b) Polilaktik Asit- Sitrik Asit Esteri esaslı olanlar
- c)Laktik-Glukalit Ko-Polimer esaslılar
- d)Poliüretan esaslılar
- e)Poliaktit esaslılar
- f)Polikaprolaktan esaslılar
- g)Okside Edilmiş Selüloz esaslılar
- h)Sternum ve Sternuma Bağlı Kaburgalar Adası Kıkırdak
- ı)Öküz Bağırsağı
- j)Dondurulmuş-Kurutulmuş Dura Mater
- k)Kollajenlerdir³².

2.4.1.1.Rezorbe Olan Bariyer Membranlar

Rezorbe olan membranlar>n kullanılması>n>n en büyük avantaj> ç>kartılması> için ikinci bir cerrahi işleme gerek olmaması ve bu sebeple morbiditenin düşük olmasıdır. Çalışmamızda rezorbe olabilen membranlardan kollajen membran kullanılmıştır⁷².

2.4.1.1.1.Kollajen membranlar

Kollajen membran kullanımı>n>n avantajları; minimal postoperatif komplikasyonun oluşması, iyileşmenin iyi olması, doku

perforasyonu, duyarlılık reaksiyonları, immün cevap, geç iyileşme ve postoperatif enfeksiyonun olmamasıdır⁷²⁻⁷⁴.

Blumenthal, yaptığı bir çalışmada kollajen membranların epitelin apikale doğru hareketini engellediğini ve kök yüzeyine yeni bağ dokusu ataçmanını sağlayabileceğini bildirmiştir⁷³.

Kollajen membranlar biyolojik uyumları, klinik olarak kullanımlarının rahat olması ve minimal postoperatif komplikasyon oluşturmaları sebebiyle güvenle kullanılmaktadır. Rezorbe olmasına karşın epitelyal ataçmanın yara yerine göçünü engellemektedir. Kollajen membranlar YDR için kullanışlı, güvenli ve yararlı bir materyal olarak görülmektedir^{32,69,72-75}.

2.5 Plateletten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma- PRP)

Maksillofasiyal bölgenin gelişiminde hormonlar ve büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada hormon ve büyüme faktörünün sert ve yumuşak doku metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Özellikle büyüme faktörleri, yara iyileşmesi sırasında var olan kemotaksis, hücre proliferasyonu, doku ve organların morfogenezi gibi birçok hücresel olayda önemli rol oynamaktadır. Günümüzde yara iyileşmesi mekanizması tüm ayrıntılarıyla hala araştırılmakta olan bir konudur ve bu konu birçok hücre ve büyüme faktörünü kapsamaktadır⁷⁶.

Büyüme faktörlerinin elde edilmesindeki zorluk, kemik greft materyallerinin osteoindüktif özelliklerinin artırılması için yeni tekniklerin arayışına yol açmıştır¹.

Fibrin yapıştırıcıları ilk olarak 1980'lerin başında cerrahi adeziv olarak tanımlanmış ve kullanılmıştır. Bu yıllarda fibrin yapıştırıcıların hemostatik ajan ve cerrahi yapıştırıcı olmasının yanı sıra doku iyileşmesini de iyi yönde etkileyebileceği saptanmıştır. Sonraki yıllardaysa plateletlerdeki TGF- β 'nin da keşfedilmesiyle bu ajanın sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda kullanılabileceği düşünülmeye başlanmıştır⁷⁷.

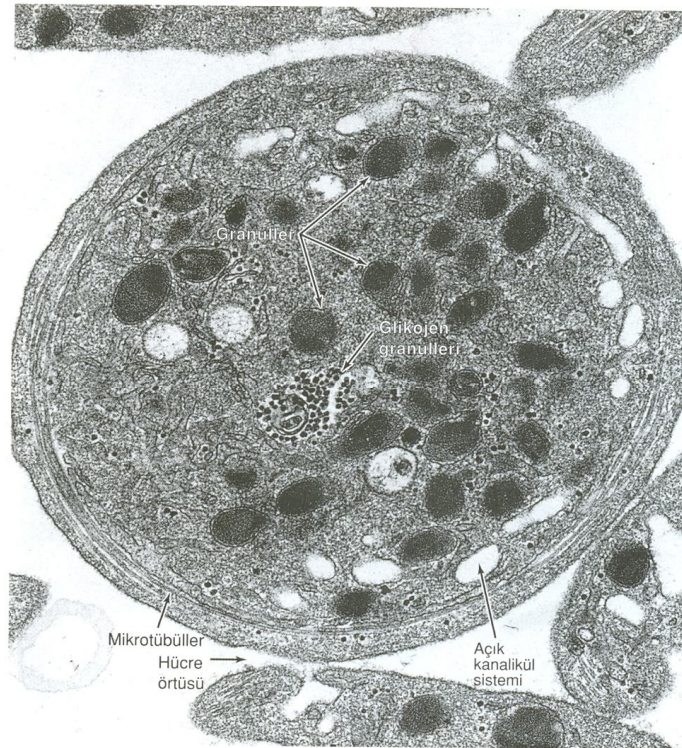
Tayapongsak ve arkadaşları⁷⁸ 1994'te otojen fibrin yapıştırıcıları mandibular rekonstrüksiyon sırasında kullanmışlardır. Sonuç olarak otörler hastalarında erken iyileşme saptamışlar ve kemik hücrelerinin otojen fibrin yapıştırıcı tarafından uyarıldığını rapor etmişlerdir.

Plateletten zengin plazma, maksillofasiyal cerrahiye ilk olarak 1997 yılında Whitman ve arkadaşlarının¹² hazırladığı "Platelet Gel: An Autologous Alternative to Fibrin Glue with Applications in Oral and Maxillofacial Surgery" başlıklı makale ile tanıtılmıştır. Yazarlar, jel içindeki plateletlerin aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin salınması sayesinde, yara iyileşmesinin hızlanması gerektiğini rapor etmişlerdir.

Marx ve arkadaşlarının¹³ 1998 yılında yayınlanan çalışmasında, mandibula defektlerinde, PRP'nin otojen kemik ile birleştirilmesinin, radyolojik olarak hızlı bir kemik maturasyonu sağladığını ve histomorfolojik olarak kemik rejenerasyonunun arttığı bildirilmiştir¹³. Bu

makale ile PRP oral ve maksillofasiyal cerrahide daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.

Plateletten zengin plazma, otojen kandan santrifüj işlemiyle elde edilen zengin trombosit konsantrasyonuna sahip plazmadır, yara iyileşmesinde ve kemik oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir^{13,15,79-97}. PRP içerisinde her mikrolitrede 2 milyondan fazla platelet bulunmaktadır. Normal kanda %95 eritrosit, %4 platelet ve %1 lökosit bulunurken PRP’de %4 eritrosit, %1 lökosit ve %95 platelet bulunmaktadır⁹⁷. PRP kullanılması’nın amacı yara bölgesindeki platelet sayısını artırmaktır. Plateletler pıhtı oluşumundaki görevlerinin yanında içerisindeki büyüme faktörlerini salgılamalarıyla yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Yara bölgesindeki platelet sayısının artırılmasıyla bölgedeki büyüme faktörü konsantrasyonu da artırmaktadır. Bu yolla kemik iyileşmesini ve yeni oluşan kemiğin kalitesini artırmak amaçlanır⁹⁸.



Resim 1: Plateletlerin elektron mikroskop fotoğrafı x40740³⁰

PRP içerisinde; büyüme faktörleri, beyaz kan hücreleri, fagositik hücreler, doğal fibrinojen, vazoaktif ve kemotaktik ajanlar ile yüksek platelet konsantrasyonu bulunmaktadır⁹⁷.

Plateletten zengin plazmanın içerisindeki büyüme faktörleri Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Epithelial Growth Factor(EGF), Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor(PDAF), Platelet Derived Epidermal Growth Factor(PDEGF), Platelet Factor 4(PF4), İnsulin Like Growth Factor(IGFs)'dir^{1,13,14,24,77,79,81,84,88,91,97-129}. Bu faktörler plateletlerin α granüllerinin içerisinde yer almaktadır^{97,98}.

2.5.1 PRP Jele Verilen Biyolojik Yanıt

PRP'nin osteoindüktif özellikleri plateletlerin aktivasyonu sonucu salınan büyüme faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler yara iyileşme sürecinde kritik önem taşımakta ve mitogenez, kemotaksis ve metabolizmadaki düzenli hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar. Bu sebeple PRP'nin içerdiği büyüme faktörleri yumuşak doku iyileşmesini ve kemik rejenerasyon sürecini etkiler ve hızlandırır. PDGF veya PDGF-IGF kombinasyonunun doku tamirinin erken sürecinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{98,130-132}.

Her bir büyüme faktörünün aynı doku üzerinde farklı etkiler gösterebilmesi ve verilen fizyolojik yanıtın spesifik dokulara göre değişmesi, büyüme faktörlerinin etkilerini oldukça karmaşık bir hale getirmektedir. Büyüme faktörleri genelde bir diğeri ile etkileşim halindedir.

Çeşitli yollarla farklı sinyal proteinleri döngüsü oluştururlar. Özellikle de gen ekspresyonu aktivasyonu ve protein üretimine öncülük ederler⁹⁸.

Son yıllarda çıkan yayınlarda otogreft ve allogreftlere PRP eklendiğinde daha hızlı epitelizasyon, daha iyi organize trabeküllerle daha yoğun ve olgun kemik rejenerasyonu sağlanmakta olduğu rapor edilmiştir^{13,133-135}. Bu yayınların çoğunda PRP'nin kombine edildiği greft materyalinin özelliklerinin geliştiği, uygulanmasının ve manipulasyonunun kolaylaştığı bildirilmiştir. PRP'nin defekt bölgesine uygulanması ile iyileşmekte olan bölgeye farklı biyolojik mediatörler içeren çok sayıda otojen platelet gönderilmiş olmaktadır⁹⁸.

PRP'nin bir çok avantajı bulunmaktadır. Bunlar:

1. Hastanın kendisinden otojen olarak elde edildiği için çapraz kontaminasyon riski taşımamaktadır. Bu yüzden uygulanması güvenlidir^{2,76,136,137}.

2. Elde edilmesi kolay olmakta ve kısa zaman almaktadır. Hastanın cerrahi operasyonu devam ederken, yaklaşık 25 dakika içinde kolayca elde edilebilmektedir^{2,76,136,137}.

3. Uygulandığı bölgede büyüme faktörlerinin salınımı ile osteogenezi hızlandırmaktadır^{2,76,136,137}.

4. Osteokondüksiyonu arttırmakta bu sayede greftin kemikle olan birleşmesini kolaylaştırmaktadır^{2,76,97,136,137}.

5. PRP'nin içerdiği büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile yara

iyileşmesi hızlanmaktadır^{2,76,136,137}.

6. Manipasyonu kolaydır; jel kavamında hazırlanmasından dolayı tüm greft materyalleri ile birlikte kolayca yara bölgesine uygulanabilmektedir^{2,76,136,137}.

7. PRP'nin hemostaz etkisi bulunmaktadır. Böylece postoperatif kanama riski azalmaktadır^{2,76,136,137}.

8. Yüksek oranda lökosit içermekte bu nedenle kronik yaralarda topikal olarak kullanılabilir⁹⁷.

PRP'nin dezavantajları ise hazırlanması için bir cihaz gerektirmesi ve bu durumun belirli bir maliyet gerektirmesidir¹⁴. PRP hazırlanması için belli bir süre gerektirmesi de bazen bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu dezavantajlara karşın PRP, sahip olduğu avantajlar nedeniyle oral ve maksillofasial cerrahide, farklı cerrahi uygulamalarda kullanım alanı bulmaktadır¹⁴.

2.5.2. Plateletten Zengin Plazmada Varlığı Saptanmış Başlıca Büyüme Faktörleri

2.5.2.1 PGDF (Platelet Derived Growth Factor =Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)

PDGF, disülfid bağlarıyla bağlı 2 zincirli polipeptitlerden oluşan, molekül ağırlığı 27000-30000 dalton arasında değişen polipeptit büyüme faktörü ailesidir. PDGF'nin kemikte DNA ve protein sentezini

stimule ettiği gibi kemik rezorbsiyonunu da başlattığı bilinmektedir. PDGF plateletlerin α granüllerinde depolanır ve pıhtılaşma sırasnda salınır. PDGF ayrıca monositlerde, makrofajlarda, düz kas hücrelerinde ve endotelyal hücrelerde bulunur⁹⁸.

PDGF yara yerinde ilk görülen büyüme faktörüdür ve revakülarizasyon, kollajen sentezi, kemik rejenerasyonu gibi olaylara liderlik eder. Yaklaşık olarak aynı boyut ve molekül ağırlığındaki A ve B adı verilen iki zincirin heterodimeri şeklinde^{13,98}.

PDGF'nin yara iyileşmesi üzerinde çok fazla olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu etkileri:

Mitogenez(iyileşme hücrelerinin sayısında artmaya sebep olma)

Anjiogenez(yeni kapiller oluşturma)

Diğer büyüme faktörlerinin etkisini hızlandırmak şeklinde özetlenebilir Bununla birlikte fibroblastik ve osteoblastik aktiviteyi ve hücrel farklılaşmayı artırır^{13,131,132}.

PDGF, serumda, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi mezenşimal hücrelerin bölgeye gelerek çoğalmasını sağlar. Ancak bu etkisi diğer büyüme faktörlerinin varlığına bağlıdır. Damar oluşumu yanında in vivo olarak kollajen oluşumunu stimüle eder.⁹⁸

PDGF hedef hücrelerdeki hücre membran reseptörlerini ve internal sitoplazmik sinyal proteinini yüksek enerjili fosfat bağıyla aktive eder. Daha sonra bu sinyal proteini de mitoz, anjiogenez, makrofaj aktivasyonu gibi spesifik olaylar için gerekli genetik uyarılar yapar. Bu sayede iyileşme hücrelerinin sayısında bir artış olur, endotelial mitozlar başlayarak fonksiyon gören kapillerin organizasyonu gerçekleşir ve de makrofajların aktivasyonu da yararın debridmanı sağlanarak yara yerinde ikinci faz bir büyüme hormonu kaynağı temin edilmiş olur⁹⁸.

2.5.2.2TGF- β (Transforming Growth Factor=Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta)

TGF- β , birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2 zincirli bir polipeptit olup molekül ağırlığı 25000 daltondur. TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 şeklinde 3 farklı gen ürünü olarak ortaya çıkar. TGF- β 1 kemikte ve plateletlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. TGF- β , otokrin ve parakrin mekanizmaların her ikisinde de görev alan ana düzenleyici bir moleküldür. TGF- β etkisi sadece kendini salgılayan hücrelerle sınırlı değildir, TGF- β 'nin endokrin dolaşımı kronik fibrotik ve otoimmün hastalıkların patogenezeine belirgin olarak katkı ve karsinogenezis ve aterosklerozis de içeren hastalıklarda prognostik marker olarak görev yapar^{13,98}.

Plateletler veya makrofajlar tarafında salındığında, TGF- β etkilerini fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri, endotelial hücreler ve preosteoblastlar içeren komşu hücreler üzerinde gösterir. TGF- β anjiogenezisi, fibronektin, glikozaminoglikanlar ve konnektif dokudaki kollajen üretimini stimüle eder. TGF- β 'nin en önemli görevlerinden biri osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezisini sağlamasıdır. Buna ilaveten bu polipeptit osteoklast oluşumunu ve rezorpsiyonu inhibe eder. TGF- β in vivo lokal konnektif dokuda anabolizan etki gösterir,

fibrozis ve anjiogenezisi başlatır. Anabolik etkisinin yanında katabolik aktivitesiyle PDAGF, PDGF gibi diğer peptid büyüme faktörlerinin mitojenik etkilerini antagonize etmektedir. TGF- β In vivo olarak makrofajların, fibroblastların ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu ve migrasyonunu artırırken in vitro olarak endotelial hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder⁹⁸.

2.5.2.3 PDEGF (Platelet Derived Epidermal Growth Factor=Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü)

PDEGF ilk tanımlanan büyüme faktörüdür ve 1962'de Cohen tarafından bulunmuştur. Epidermal rejenerasyonu uyarır, dermal fibroblast ve keratinosit proliferasyonunu uyarak yara iyileşmesini hızlandırır diğer büyüme faktörlerinin etkilerini ve üretimini artırır⁹⁸.

2.5.2.4 PDAF (Platelet Derived Angiogenesis Factor=Trombosit Kaynaklı Anjiogenezis Faktörü)

PDAF'nın in vivo olarak vaskülarizasyonu indüklemeye kapasitesi vardır. Direkt ve indirekt yollarla vasküler endotelial hücreleri stimüle eder ve yeni kan damarlarının devaskülarize doku içine büyümesinde rol alır. IGF-I, TGF- β , TGF- α (Transforming Growth Factor-Alfa), PDGF, bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), PDEGF ve IL-1 β (İnterlökin 1-Beta) gibi çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri PDAF'yi regüle ederler. Bu faktör hipoksi indüksiyonu ile bol miktarda salgılanır⁹⁸.

2.5.2.5 IGF-1 (İnsulin Like Growth Factor= İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere 2 izoformu vardır. IGF-1, tek zincirli, ağırlığı 7500 dalton olan bir polipeptit hormondur. IGF-1'in insülin ile %47 benzerliği vardır ve kartilaj büyümesini, kemik matriks oluşumunu ve preosteoblast ve osteoblastların replikasyonunu stimüle eder. IGF-1 hücreleri direkt stimüle edebilir. Osteoblastik hücrelerde alkalen fosfatazı aktive eder ve artırır. IGF-1 transkriptleri yaralardaki makrofajlardan izole edilmiştir. Bu da bu büyüme faktörünün lokal bir mesajcı olarak hareket ettiğini göstermektedir. IGF-1 PGDF ile kombine olarak yara iyileşmesinin kalitesini ve hızını artırabilir⁹⁸.

2.5.2.6 PF-4 (Platelet Factor 4=Trombosit Faktör 4)

PF-4 nötrofiller için kemoatraktandır ve α granüllerinden salınarak nötrofillerin yara bölgesine ilk ulaşmasından parsiyel olarak sorumlu olabilir. Ayrıca fibroblastlar için de bir kemoatraktan olarak hareket eder ve kuvvetli bir antiheparin ajanıdır⁹⁸.

2.5.2.7 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

Dört izoformu bulunmaktadır. Anjiogenezi stimüle eder¹³⁸. Ayrıca damarsal hiperpermeabilite sağlayarak endotelyal hücrelerin kemotaksisi ve proliferasyonu üzerinde etkili bir faktördür¹³⁹.

2.5.2.8 EGF (Epithelial Growth Factor=Epitelial Büyüme Faktörü)

Endotelial hücreler, fibroblastlar, renal hücreler, mezenşimal hücrelerden kaynaklanan glial hücreler üzerinde mitojenik, proapoptik ve migrasyonu ile farklılaşma aktivitesini destekleyici potansiyele sahiptirler¹³⁹. Epitelizasyonu desteklerler¹³⁸.

2.5.3 Plateletten Zengin Plazma'nın Tek Başına ve Değişik Greft Materyalleri ile Kullanılması

PRP, 1997 yılından günümüze kadar, oral ve maksillofasiyal cerrahide, giderek genişleyen bir ilgi alanı bulan güncel bir konudur. Oral ve maksillofasiyal cerrahlar, gerek hayvan deneylerinde, gerekse insan çalışmalarında, PRP'nin tek başına kullanımı, otojen kemik ile kombinasyonu, organik veya inorganik kemik matriksi ile beraber kullanımı konusunda çeşitli araştırmalar yapmaktadırlar¹⁵.

PRP, kemik defektlerine tek başına uygulandığında, tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Anitua¹³³, çekim soketlerine, PRP yerleştirildiğinde epitelizasyonda ve kemik yoğunluğunda artış rapor etmiştir. Mancuso ve arkadaşları¹⁴⁰, 3. molar çekim soketlerine PRP yerleştirildiğinde daha düşük oranda alveoler osteitis, daha az ağrı ve daha düzenli radyografik kemik iyileşmesi olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak Aghaloo ve arkadaşları⁹⁹, PRP'nin tek başına kullanıldığı tavşan kraniyal defektlerinde, PRP uygulanmayan defektlerle karşılaştırıldığında, farklı bir iyileşmenin söz konusu olmadığını bildirmiştir.

Otojen kemik grefti ile PRP'nin kombine olarak uygulanmasını değerlendiren, günümüze kadar olan araştırmalarda da, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Marx ve arkadaşları¹³ tarafından yapılan çalışmada mandibula defektli olan bir grup hastaya otojen süngerimsi kemik grefti, diğer gruba ise otojen kemik greftine PRP eklenerek uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında hastalardan alınan radyografilerde, greftlerin maturasyon derecesinin, PRP ilavesiyle önemli derecede arttığı bildirilmiştir. Altıncı ayda yapılan histomorfometrik değerlendirmede ise PRP ilavesiyle daha yüksek düzeyde trabeküler kemik oluştuğu saptanmıştır.

Tomoki ve arkadaşları¹⁴¹ alveol yarığı olan ve yaş ortalamaları 16 olan 12 hastanın 5'ine otojen iliak kemik uygulamışlar, 7 hastaya ise otojen iliak kemiğı PRP ile birleştirilerek alveol yarığını kapatmışlardır. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi ile yaptıkları değerlendirmede PRP ve iliak kemik kombinasyonu ile kapatılan alveollerdeki kemik rejenerasyonunun, kontrol grubuna göre daha üstün olduğunu saptamışlardır. Yazarlar ayrıca, PRP'nin kolay elde edilmesinin ve kolay uygulanmasının önemli avantajlar sağladığını bildirmişlerdir.

Bununla birlikte otojen kemik grefti iyileşmesinde PRP'nin stimule edici etkisinin olmadığını bildiren yazarlar da bulunmaktadır^{102,142}.

PRP, anorganik kemik minerali ile karıştırıldığında kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. PRP'nin etkilerini yaşayan hücreler üzerinde göstermesi beklenmektedir. Marx⁹⁵ PRP'nin canlı

olmayan hücreler üzerinde etkili olmayacağını bildirmiştir. Bazı çalışmacılar bu görüşü destekler nitelikte görüşler ortaya koymuşlardır^{143,144}. Bununla birlikte PRP'nin alloplastik kemik materyali ile birlikte kullanıldığında başarılı sonuçların elde edildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Wiltfang ve arkadaşları¹⁴⁵ 45 hastada trikalsiyum fosfatı tek başına veya PRP ekleyerek sinüs yükseltme işlemi gerçekleştirmişlerdir. Altı ay sonra, implant yerleştirme döneminde, trefin ile kemik biyopsisi yapılmıştır. Çalışma sonucunda, PRP eklenen grupta, % 8-10 arasında daha fazla kemik yapımı olduğu rapor edilmiş ve trikalsiyum fosfata, PRP eklenmesinin, kemik oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı bildirilmiştir.

PRP, dondurulmuş kurutulmuş demineralize ve mineralize kemik ile birlikte de kullanılabilir. Kim ve arkadaşları²⁴, köpeklerin illak krestlerine dental implantlar yerleştirmişler ve en üstteki implant yivinin olduğu bölgede kemik defekti oluşturmuşlardır. Bu defektler 3 gruba ayrılmış, birinci grup kontrol grubu olarak boş bırakılmıştır. İkinci grup sadece demineralize kemik tozu ile doldurulmuş ve üçüncü grup ise demineralize kemik tozuna PRP eklenerek doldurulmuştur. Graft uygulamasından 6 hafta ve 12 hafta sonra histolojik örnek alınmıştır. Sonuç olarak implantla kemik arasındaki en iyi kontakt PRP ve demineralize kemik tozunun beraber uygulandığı deneklerde gerçekleşmiştir. Kim ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçların aksine PRP'nin demineralize ve mineralize kemik ile beraber kullanıldığında kemik iyileşmesini hızlandırmadığını gösteren çalışmalar daha çoğunlukta bulunmaktadır^{82,85,146,147}.

2.5.4. PRP'nin Hazırlanma Teknikleri

PRP, laboratuarda, bir cerrahi merkezde ya da dental bir merkezde hastadan preoperatif dönemde alınan kan ile hazırlanmaktadır. Alınan kişide ortaya çıkardığı bilinen yüksek kardiyovasküler stres, olası sağlık riskleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle kan bankalarından kesikli plamaferaz yöntemiyle elde edilen plateletlerin kullanımı kısıtlanmaktadır. Bununla birlikte dental işlemlerde kullanılmak üzere küçük miktarlarda PRP hazırlanması için kullanılan yöntemler birkaç dakikada tamamlanabilmektedir. Böylece özellikle yaşlı hastalarda daha az stres ortaya çıkmaktadır⁷⁶.

Fibrin yapıştırıcılarının elde edilmesinde iki ticari sistem kullanılmaktadır⁷⁶:

- SmartPReP^{*} Otolog Platelet Konsantrasyon Sistemi
- Tisseel[†] Sistemi

Günümüzde diş hekimlerinin muayenehane kullanımı için hazırlanmış iki yeni ticari sistem daha vardır⁷⁶. Bunlar:

- Platelet Concentrate Collection System[‡] (PCCS)
- Curasan PRP Kit[§] 'dir.

^{*} Harvest Autologous Hemobiologics, Norwell, Massachusetts

[†] Baxter Health Corp., Deerfield, Illinois

[‡] 3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, Florida

[§] Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya

Bugüne kadar yayımlanmış olan bazı raporlar bu sistemlerin kullanımının SmartPReP ve Tisseel sistemlerine göre çok daha kolay olduğunu ve işlem süresinin oldukça kısaldığını belirtmektedir^{76,91}.

PRP'nin, günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide bir çok kullanım alanı bulunmaktadır. PRP, oral cerrahide gömülü diş çekimi^{88,140,148} veya kist eksizyonları¹⁴⁹ sonucu oluşan kemik deformitelerini düzeltme işlemlerinde, dental implantlar^{24,119,129,150} için kemik greftleme operasyonlarında, sinüs yükseltme işlemlerinde^{144,151}, alveol genişletilmesi¹⁵² işlemlerinde, alveoler yarık kapatma operasyonlarında¹⁴¹, maksiler sinüs ve ağız boşluğu arasındaki fistül kapatma operasyonlarında¹²³ güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

2.6 Dijital Görüntüleme

ilk kez 1987 yılında direkt dijital radyografi diş hekimliği alanına girerek konvansiyonel radyografilere alternatif olarak kullanıma sunulmuş ve son yıllarda aktif olarak kullanıma geçmiştir¹⁵³.

Dijital panoramik radyografiler yakın zamanda diş hekimliğinde özellikle de oral ve maksillofasiyal cerrahi de geniş kullanım alanı bulmuşlardır¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. Dijital panoramik radyografilerin geleneksel radyografilere göre başlıca avantajları:

1. Çok daha hızlı ve net görüntü elde edilmesi,

2. Karanlık oda gerektirmemeleri ve banyo hatalarının ortadan kaldırılması,

3. Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun çok daha az oluşudur^{154,155}.

Son bir kaç yıldır dijital ortamda veri elde edilebilir, değiştirilebilir ve dosyalanabilir durumdadır. Bu büyük bir gelişmedir. Bilgisayar da dijital görüntüleme de çok önemli bir cihazdır. Dental görüntülerde bir çok değişik imkan sağlamaktadır^{155,156}.

Radyolojide görüntü kalitesi, kontrast, parlaklık ve çözünürlük gibi değerlere bağlıdır. Dijital görüntülerde optimal şartlarda kontrast ve parlaklık geleneksel filmlerden farklı olarak gözükmemektedir. Geleneksel filmlerde eski ve dilüe banyo solüsyonlarında görüntü kalitesi düşebilmektedir. Dijital görüntülemede kontrast ve parlaklığın otomatik olarak ayarlanabilmektedir¹⁵⁶.

Dijital panoramik radyografi görüntüsü tüm dijital görüntülerde olduğu gibi piksel olarak adlandırılan çok sayıda küçük resim elemanlarının birleşimidir¹⁵⁷.

Piksellerin boyutu, görüntünün detaylılığını ve çözünürlüğünü direkt olarak etkilemektedir. Çözünürlük; bir görüntüleme sisteminin, birbirine çok yakın duran küçük objeleri ayırt edebilmesi anlamına gelmektedir. Klinik kullanımda çözünürlük önemlidir. Cismin yoğunluğu çözünürlüğü etkilemektedir.¹⁵⁶

Dijital görüntüyü oluşturan piksellerden her birinin özel bir sayısal değeri vardır. Bu değere piksel değeri adı verilmektedir. Piksel değeri arttıkça pikselin ekrandaki parlaklığı artmaktadır.^{154,157} Dijital panoramik görüntülemelerde tüm görüntüler siyah-beyaz arasında olduğu için, piksel değeri de grinin belirli bir tonunu ifade etmektedir.^{154,156,157}

Ekranda görüntülenebilen parlaklık seviyesi aralığı dijital bit derinliğinden etkilenmektedir. Dijital bit derinliği, her bir piksele sayısal değerini veren bit sayısıdır. Bir bit, çoğu bilgisayar yazılımının temelini oluşturan ikilik sistemde sadece 0 veya 1 değerini alabilen çok küçük bir veri parçasıdır. Pikselin alabileceği muhtemel parlaklık değeri hesaplanırken en az iki farklı sonuç olabilmektedir (0 = siyah, 1 = beyaz). Bit sayısı arttıkça, piksel parlaklık değerlerinin görüntüye yansımaları daha gerçekçi; piksellerin alabileceği gri tonlarının sayısı daha fazla olmaktadır.^{154,156,157}

Örnek olarak bir bilgisayar sistemi 4-bit parlaklık değeri kullanıyorsa, her bir piksel 16 (2^4) gri tonundan biriyle (0 = siyah, 15 = beyaz) ifade edilmektedir. 8-bit'lik bir sistemde ise 256 (2^8) gri ton seçeneği (0 = siyah, 255 = beyaz) bulunmaktadır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide genellikle 8 bit çözünürlük kullanılmaktadır.^{155,156}

2.6.1. Dijital Panoramik Radyografi yöntemleri

Dijital panoramik görüntü elde etmek amacıyla bir çok farklı yöntem ve sistem bulunmaktadır.

2.6.1.1 İndirekt sistemler

Dijital görüntülemenin indirekt ile sistemler yapılması klasik filmlerin dijital görüntüye dönüştürülmesidir. Bu sistemde orjinal filmin kalitesi yükselmemekte sadece görüntü bilgisayara aktarılmaktadır. Dijitalize görüntülerde geleneksel filmlere göre daha küçük optik yoğunluk bulunmaktadır. Bu yüzden dijitalizasyon sırasında birtakım diagnostik değerler kaybolabilmektedir. Ayrıca bu işlem uzun zaman almaktadır. Dijitalizasyon yöntemi radyograflerin miktarsal analizi için kullanılabilmektedir¹⁵⁶.

2.6.1.2 Direkt sistemler

Direkt görüntü plaka sistemleri fosfor foto stimülasyon ekranı içermektedir. Ekran foton enerjisi X-ray ışın demeti çarptığında depolamaktadır ve ışığı Ultraviole tarandığı zaman yaymaktadır. Işık tarayıcıda ölçüldükten sonra ölçümler monitör üzerinde gösterilir ve bilgisayarda depolanır. Direkt plaka görüntü sisteminin klasik radyograflere göre bir çok avantajı vardır. Bunlardan en önemlisi radyasyon dozunun geleneksel radyograflere göre daha az olmasıdır. Direkt sistemin en büyük dezavantajı ise görüntünün okunabilmesi için uzun zaman gerektirmesidir. Bununla birlikte normal filmlere göre hem de karanlık oda ve kimyasallara gerek olmaması önemli bir avantajdır¹⁵⁶.

2.6.1.3 Direkt sensor sistemleri

Direkt sensor sistemlerinin cihazlar> CCD(Charge Coupled Device) sensörü, işlemci ünitesini, dijital ara kartı, bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Bu sistemlerde diğer sistemlerde kullanılan film veya kaset yerine elektronik bir sensör(CCD sensörü) kullanılmaktadır. Görüntü çözünürlüğü ve kalitesi CCD sensörü tarafından gruplandırılan piksellerle sınırlandırılmıştır. Başka bir deyişle sensör üzerinde ne kadar çok piksel varsa görüntü o kadar kaliteli olmaktadır^{156,157}.

Direkt sensor sistemlerinde eş zamanlı görüntü oluşmaktadır. Yani görüntü bir kaç saniyede ekranda ortaya çıkmaktadır. Görüntünün etrafında meydana geldiği CCD sensör X-rayin veya ışığın hasas piksellerine göre düzenlenmiştir¹⁵⁶.

Dijital radyografilerde ekonomi önemli bir konudur. Özellikle indirekt sistemler pahalı olduğu için klinik pratiğinde direkt sistemler daha avantajlı olmaktadır¹⁵⁶.

İki direkt dijital sistem karşılaştırıldığında ise direkt plaka sisteminin avantajları daha büyük ekrana sahip olunması ve tüm dişlerin görüntüsü alındığı zamanlarda daha kullanışlı olmasıdır. Direkt sensor sistemleri ise daha küçük alanda daha kaliteli bir görüntü vermektedir. Bu yüzden özellikle implantoloji ve endodontide kullanılması avantajlıdır¹⁵⁶.

Dijital grafler sonuç olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle görüntü ile oynayarak görüntünün kalitesinin artırılması radyolojik muayene için çok önemlidir. Aynı zamanda ekonomiktirler.¹⁵⁶

2.6.2.Adobe Photoshop CS2 ve Histogram Analizi

Günümüzde en sık tercih edilen ve gelişmiş grafik düzenleme yazılımlarından birisi olan Adobe Photoshop CS 2.0, dijital görüntülerin düzenlenmesi ve analiz edilmesi için kullanılan bir programdır.¹⁵⁸⁻¹⁶⁴

Program, dijital görüntülerdeki ışıık dağılımının bir grafikte ifade edildiği histogram özelliği ile elde edilen dijital radyograflarda kemik iyileşmesinin bilgisayar ortamında değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.¹⁵⁸⁻¹⁶⁴

Kemik iyileşmesinin dijital radyografler kullanılarak değerlendirilmesinde histogramlar kullanılmaktadır. İncelenen sahanın histogram değerinin yüksek olması, o bölgede radyografin opasitesinin fazla olması, bunun tersi olarak ilgili bölgedeki histogram değerinin düşük olması ise radyoopasitenin düşük olması anlamına gelmektedir. Dijital radyograflarda incelenen aynı bölgelerin belirli zamanlarda histogram değerinin ölçülmesinin bize o bölgedeki kemik yoğunluğu değişimi hakkında bilgi vermektedir.¹⁵⁸⁻¹⁶⁴

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Deney Grupları

Bu çalışma 2007-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, tam gömülü simetrik bilateral mandibular 3. molar dişleri bulunan, yaşları 17-28 arasında değişen 6'sı erkek 12'si kadın toplam 18 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek hastalara araştırma prosedürü detaylı olarak açıklanmış, tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmış ve çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir sistemik hastalığı olan ya da sigara kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların her iki taraftaki gömülü mandibular 3. molar dişi, milimetresinde 40 mg articaine HCl ve 0,012 mg epinefrin içeren lokal anestezik (Ultracain-DS Fort Ampul, Türk-Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş) kullanılarak lokal anestezi altında aynı seansta çekilmiştir. Sağ taraftaki çekim soketine DBM kemik greft materyali Bioteck^{®**} ve preoperatif dönemde hastadan alınan otolog kan ile hazırlanan PRP karıştırılarak uygulanmıştır. Sol taraftaki çekim soketine ise DBM kemik greft materyali tek başına yerleştirilerek kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

** str Buttiglieri,26 10020 Riva Presso Italy

3.2 DBM Greft Materyali

Bu çalışmada insan kemiğinden elde edilen bir DBM preparatı olan Bioteck® kullanılmıştır.(Resim2) Materyalde demineralize kemik partiküllerinin çapı 500-1000 µm arasında değişmektedir.

Bu materyalde kemik doku 37 derece sabit sıcaklıkta enzimatik solüsyonlarla muamale edilmekte ve fiziksel ve kimyasal özellikleri değiştirilmeden antijenlerinden arındırılmaktadır. Materyal tamamen rezorbe olabilmektedir¹⁶⁵.



Resim 2: Bioteck® demineralize kemik greft materyali

3.3 PRP nin Hazırlanması

PRP hazırlanması amacıyla tüm hastalarda standart, özel olarak üretilmiş, steril, tek kullanımlık monovet ve enjektör setleri^{††} ile bu monovetlere uygun düzenlenmiş özel santrifuj cihazı^{‡‡} kullanılmıştır.

Curasan PRP seti kullanım kolaylığı açısından kullanım sırasına göre farklı renklerle işaretlenmiş monovetlerden oluşmuştur⁹¹. Setin içerisinde yer alan parçalar aşağıda gösterilmektedir. (Resim 3)

^{††} Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Almanya

^{‡‡} Heraeus Labofuge 300, Kendro Laboratory Products, D-37520 Osterrade, Almanya



Resim-3: Curasan PRP kiti

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

^{§§} Multifly seti, Sarstedt, Cat. No: 85.1637.005

^{***} 8,5 ml CPDA monovette, Sarstedt, Cat. No: 01.1600.001

^{†††} Sarstedt, Cat. No: 02.1726.001

^{†††} Sarstedt, Cat. No: 93552213

^{§§§} Melsungen, Ref. No: 4665465

^{****} Intake air cannulas, Mensulgen, Ref.No: 4190017

^{††††} Sarstedt, Cat.No: 02.1727.001

^{††††} Sarstedt, Cat.No: 93552213

^{§§§§} Melsungen, Ref.No: 4665643

^{*****} Melsungen, Ref.No: 4190017

^{†††††} Sarstedt, Ref.No: 9161406F

^{†††††} Melsungen, Ref.No: 4665643

Otojen PRP elde etmek amacıyla operasyondan 30 dakika önce kırmızı kelebek iğne seti ve 0.5 ml %10'luk trisodyum sitrat içeren k>rm>z> monovet kullanılarak hastalardan 8 ml. kan alınmıştır.(Resim 4) Alınan kan ile sitratın karışabilmesi için monovet bir kaç kez ters düz edilmiştir.



Resim 4. Hastadan periferik venöz kan alınması⁹⁶

Curasan PRP kitinin k>rm>z> renk kodlu tüpüne alınan bu kan, ilk önce 2400 rpm devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilerek, kanın şekilli elemanları ve plazmanın ayrışması sağlanmıştır (Resim 5 ve 6).

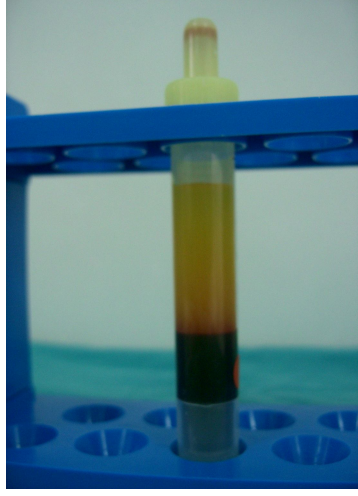


Resim 5: Tüplerin yerleştirilmesi⁹⁶

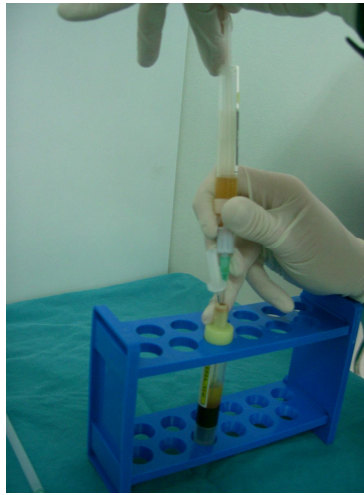


Resim 6: Birinci santrifüj işlemi⁹⁶

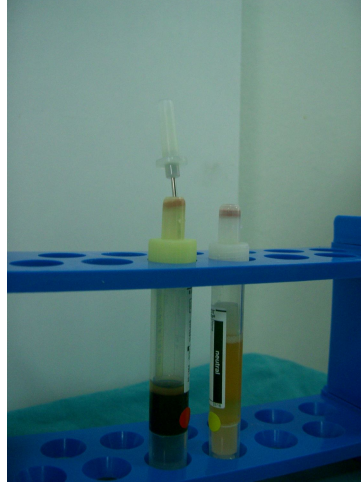
Birinci sanrifüj sonrasında monovet cihazdan çıkartıldığında kanın iki kısma ayrıldığı görülmüştür. Üstteki sarı renkli kısmın trombositten zengin ve fakir plazmadan oluştuğu, alt taraftaki kısmın ise ağırlıklı olarak eritrositler ve lökositlerden oluştuğu bilinmektedir⁸⁶ (Resim 7). Ayrıca bazı çalışmalarda alttaki kırmızı renkli kısmın üst 1-2mm'sinin dolaşıma yeni katılan trombositler olduğu bildirilmiştir¹⁰⁴. Üstte kalan plazma ve kırmızı bölgenin üstü sarı monovete çekilmiştir(Resim 8 ve 9).



Resim 7: Resimde üstteki sarı renkli kısımda trombositten zengin ve fakir plazma alttaki kısım ise ağırlıklı olarak eritrosit ve lökositlerden oluşmaktadır⁹⁶.



Resim 8 : Üstteki trombositten zengin ve fakir plazmanın sarı renkli monovete çekilmesi⁹⁶



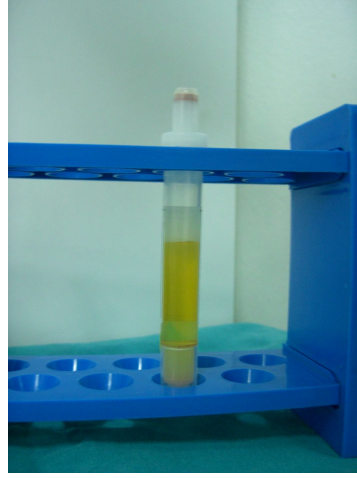
Resim 9: Sarı renkli monovette trombositten zengin ve fakir plazma kırmızı renkli monovette ise ağırlıklı olarak eritrosit ve lökositler bulunmaktadır⁹⁶.

Daha sonra sarı işaretli monovete alınan sarı bölge ve kırmızı bölgenin üst 1-2 mm'lik kısmı 15 dakika boyunca 3600 rpm devirde yeniden santrifuj edilmiştir. Bu sayede plazmada bulunan plateletlerin çökmesi sağlanmıştır(Resim 10).



Resim 10: İkinci santrifuj işlemi⁹⁶

İkinci santrifüj işlemi sonrasında sarı monovet içeriğinin 2 kısma ayrıldığı saptanmıştır. Tüpün alt kısmına çökelen yaklaşık 0.7mm'lik kırmızı PRP, üstte kalan kısım ise Plateletten Fakir Plazma(Platelet Poor Plasma-PPP)'dir⁸⁶(Resim 11). Sarı monovetin içeriğinin üst kısmındaki trombositten fakir plazma bölümü mavi monovet yardımıyla uzaklaştırılmıştır.(Resim 12)



Resim 11: İkinci santrifüj işlemi sonrası ayrılan trombositten zengin ve trombositten fakir plazma⁹⁶



Resim 12. İkinci santrifüj işlemi sonrası ayrılan trombositten fakir plazmanın mavi renkli monovete çekilmesi⁹⁶

PPP başka bir tüpe ayrıldıktan sonra sarı tüpte kalan PRP 20 sn boyunca vortex karıştırıcısında karıştırılarak (Resim 13) yeşil uygulama enjektörüne alınmış ve kullanıma hazır hale gelmiştir.(Resim 14)



Resim 13: Elde edilen PRP'nin vortex karıştırıcısında karıştırılması



Resim 14: Hazırlanan PRP'nin yeşil renkli uygulama enjektörüne çekilmesi⁹⁶

Daha sonra elde edilen PRP çekim soketine yerleştirilmeden önce steril bir godede 1 cc greft materyali ve operasyon

sahasından alınan bir miktar otojen kanla karıştırılarak jelleşmesi beklenmiştir.

3.4.Cerrahi Protokol

Tüm hastalar aynı cerrah tarafından standard cerrahi teknik kullanılarak ameliyat edilmiştir. Tüm hastalara ameliyattan 1 gün önce (günde 3 kez 500 mg amoksisilin kullanılarak) preoperatif profilaksiye başlanmıştır. Tüm hastalar lokal anestezi altında ameliyat edilmiştir. Anestezi 3 cc lokal anestezik (Ultracain-DS Fort Ampul, Türk-Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş) kullanılarak rejonel olarak mandibular anestezi ve bukkal infiltratif anestezi yapılarak sağlanmıştır.

7 numaralı dişin distalinden arkaya doğru yapılan horizontal insizyon, vestibülde serbest diş eti insizyonu ve mezialde geniş açı ile inilen vertikal serbestleştirici insizyon yapılmıştır. Daha sonra mukoperiosteal flep mezial köşeden başlanarak, kaldırılmış ve bölge açığa çıkartılmıştır. Sonrasında düşük devirli cerrahi piyasamen ve serum fizyolojik irrigasyonu altında dişin çevresinde mevcut kemik kaldırılmış ve diş cerrahi olarak çıkartılmıştır.

Tüm hastalarda her iki gömülü dişin çekimini takiben, sol taraftaki çekim boşluğuna DBM greft materyali Bioteck® tek başına yerleştirilmiş, sağ tarafa ise DBM greft materyali Bioteck® preoperatif olarak hazırlanan otojen PRP ile kombine edilerek uygulanmıştır.

Uygulama sırasında greft materyalinin çekim soketini tam olarak doldurabilmesi için standart bir fulvar yardımıyla greft materyali kondanse edilmiştir. Greft materyalinin primer stabilizasyonunu ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonunu sağlamak amacıyla her iki tarafta da greft materyalinin üzeri rezorbe olabilen kollajen membran Biocollagen^{§§§§§} ile örtülmüştür.(Resim 15) Bunu takiben operasyon sahası 3.0 ipek sütür materyali kullanarak primer kapatılmıştır. Operasyondan sonraki yedinci günde sutürler uzaklaştırılmıştır.



Resim 15 Biocollagen kollajen membran

§§§§§ Biocollagen kollajen membran (2 x 2 x 0.2 mm), Bioteck S.r.l. St Buttiglieria, 26 Riva di Chieri, İtalya

3.5 Klinik ve Radyolojik Takip

Postoperatif 1., 3. ve 7. günde hastalar kontrole çağırılmış; klinik olarak ödem miktarı, her iki tarafta da kommissura-tragus ve kantus-angulus arasındaki mesafe referans alınarak ölçülmüştür. Ağrının şiddeti ise VAS(Visual Analog Scala) skalası yardımıyla ölçülmüştür. Hastalar enfeksiyon bulguları, alveolit, parestezi, kanama, hematoma ve trismus açısından da değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların 1., 3. ve 6. aylardaki postoperatif kontrolleri sırasında her iki taraftaki alt ikinci molar dişlerin distalinden, standart bir periodontal sond kullanılarak periodontal cep derinlikleri ölçülmüş ve değerler kaydedilmiştir.

Postoperatif 1. , 3. ve 6. aylarda standart dijital panoramik radyografiler alınmıştır. Radyolojik inceleme için Orthoralix 9200 DDE Gendex Dental System^{*****} dijital panoramik cihazı kullanılmıştır.(Resim 16) Radyografilerin tamamı sabit kilovolt(70kV) ve miliamper (4mA) değerleri ile alınmıştır.

***** Orthoralix 9200 Gendex Dental System Milan İtalya



Resim 16: Orthoralix 9200 Gendex Dental System Milan İtaly

Çekilen radyografilerin her defasında aynı olması için hastalar her radyografi çekimi sırasında aynı kafa ve vücut pozisyonuna getirilmişlerdir. Hastaların ayakları her seferinde makinenin önünde, yerde daha önceden belirlenmiş olan çizgiye getirilmiştir. Hastaların yüzüne gelen vertikal ışık ile hastanın başı tam orta hatta getirilmiş, horizontal ışık ile de horizontal düzlemin yere paralel olması sağlanmıştır(Resim 17).



Resim 17

Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda standart dijital panoramik ile elde edilen bu görüntüler Tagged Image File Format (TIFF) formatında kaydedilmiştir.



Resim 18: Operasyon günü alınan dijital panoramik görüntü



Resim 19 Operasyondan 1 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü



Resim 20: Operasyondan 3 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü



Resim 21 : Operasyondan 6 ay sonra alınan dijital panoramik görüntü

Kontrollerin tamamlanmasından takiben, hastalara ait dijital panoramik radyografi görüntüleri histogram analizi yapmak için bilgisayar programına (Adobe Photoshop)^{®+++++} aktarılmıştır.

Bu çalışmanın amacı DBM greft materyalinin tek başına ve PRP ile kombine olarak çekim soketine yerleştirilmesinin kemik iyileşmesine ne derece katkıda bulunduğunu ve PRP kullanımının kemik rejenerasyonu üzerine olan etkinliğini dijital radyograflar ve histogram kullanarak saptayabilmektir.

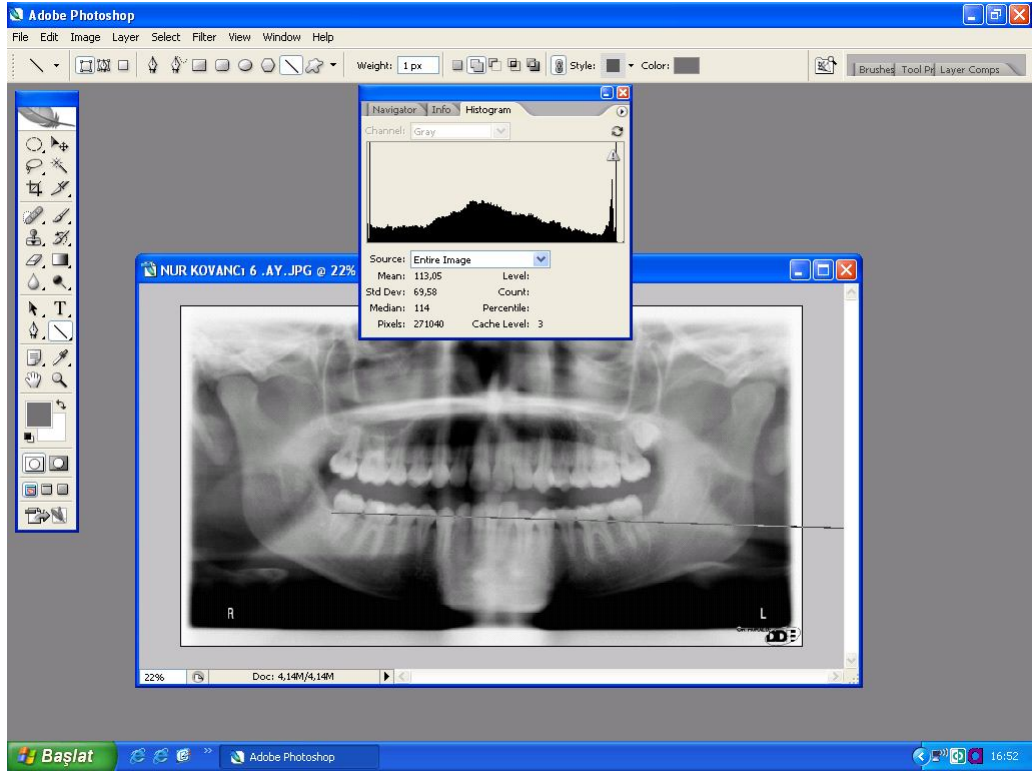
Verilerin standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla çekim boşluğu histogram değerleri sağlam kemikle karşılaştırılmıştır. Her iki çekim soketinin histogram değerleri hastanın sağlıklı kemik dokusu üzerinde belirlenen 4 standart sahanın histogram değerlerinin ortalamasıyla oranlanmış; 1., 3. ve 6. aylarda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

Tüm kontrol radyograflarında aynı sahanın incelenebilmesi amacıyla şu yöntem kullanılmaktadır:

+++++ CS2, Adobe Systems Incorporated, 1990-2005

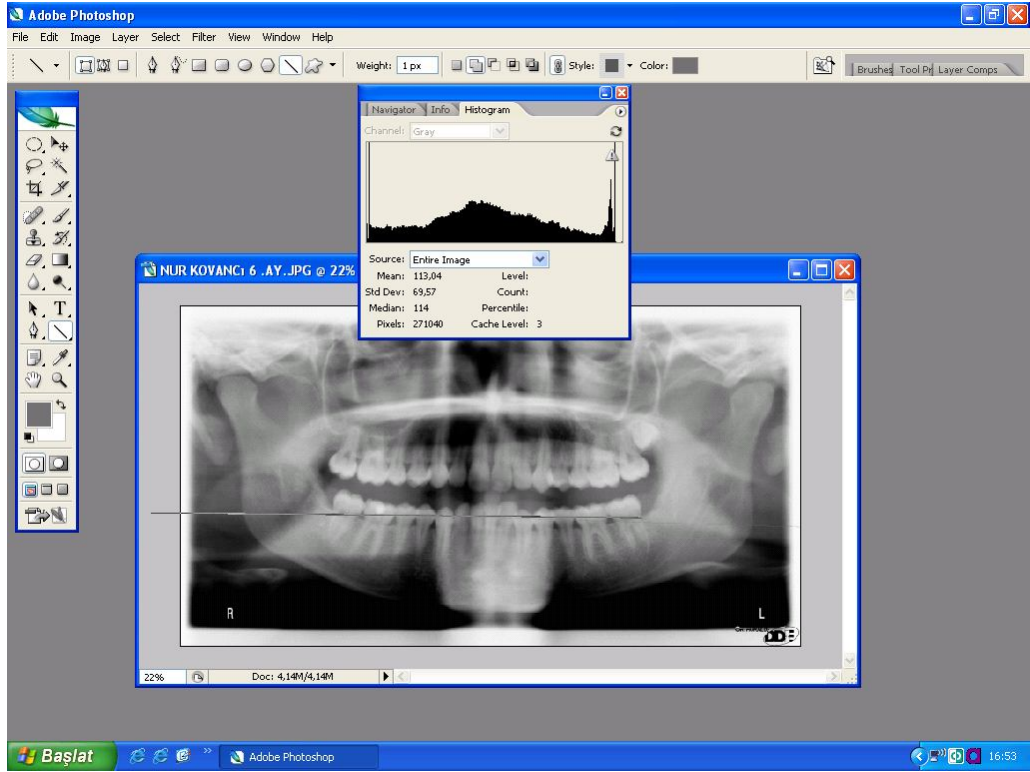
1. Elde edilen TIFF formatındaki dijital radyograf Adobe Photoshop CS 2.0 programına aktarılır.

2. Görüntü üzerinde, sağ mandibular ikinci molar dişin distalindeki mine sement birleşiminden başlayarak, sol mandibular dişin mezialindeki mine sement birleşimine teğet geçen ve distale doğru uzanan bir hat çizilir(Resim 22).



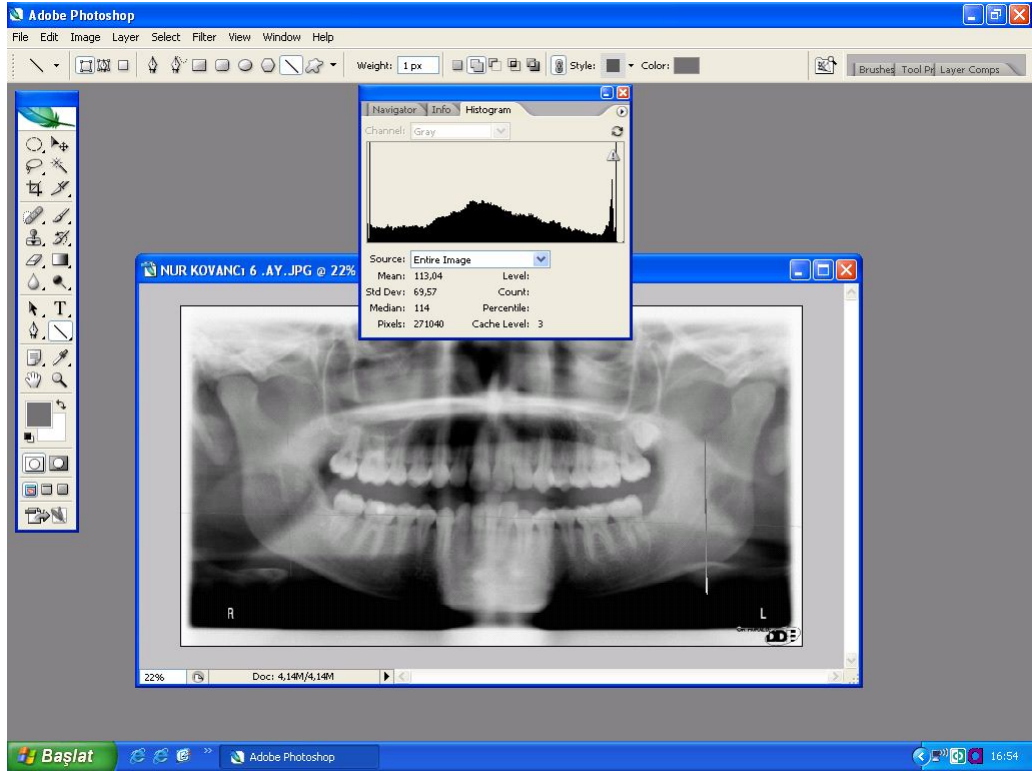
Resim 22

3. Aynı işlem sol mandibular ikinci molar dişin distalinden başlanarak diğer tarafa doğru tekrarlanır(Resim 23).



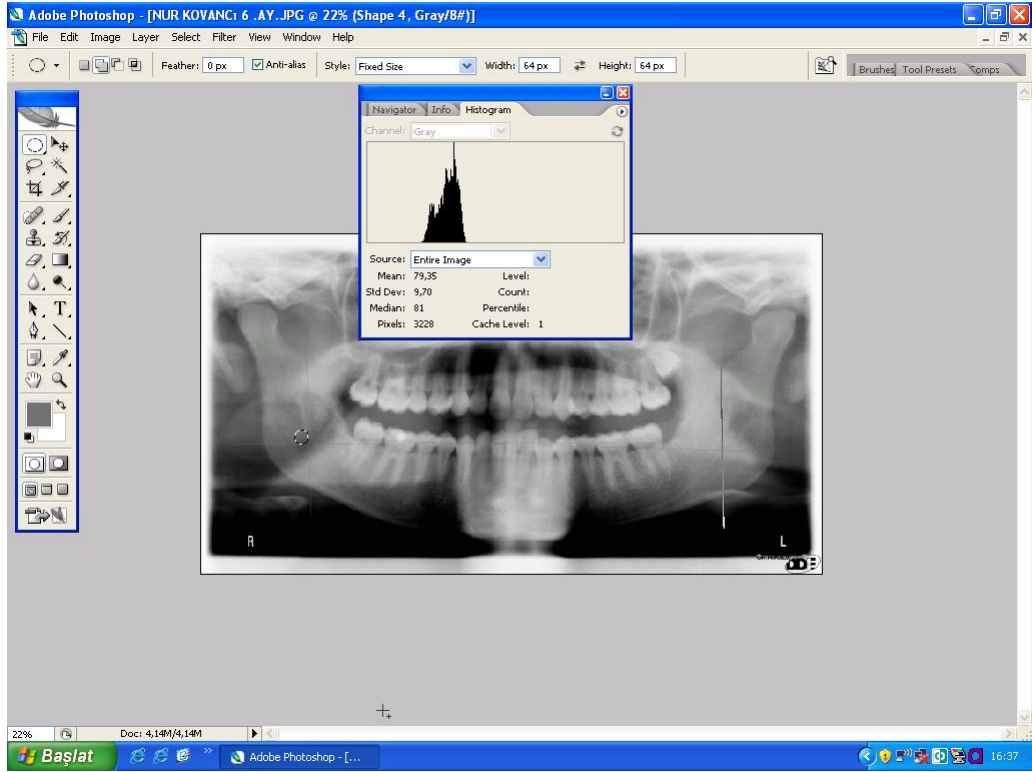
Resim 23

4. Her iki taraf incisura mandibularis'in en derin noktasından aşağıya doğru inen dik birer çizgi çizilir(Resim 24).

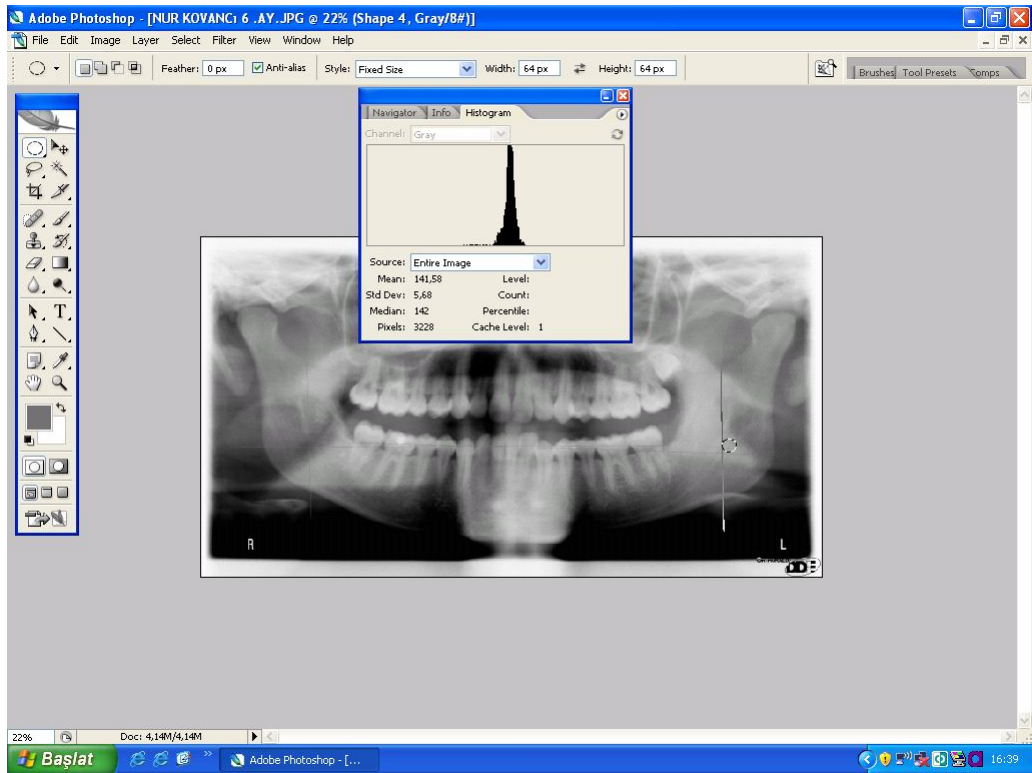


Resim 24

5. Daha önce çizmiş olduğumuz yatay çizgiler ile incisura mandibularis'ten inen dik çizgiler birer noktada kesişmektedir. Bu kesişim noktalarının distalinde, yatay çizginin üst ve altında, çap ve piksel sayısı eşit, oval birer saha seçilmekte ve bu sahaların histogram değerleri kaydedilerek Microsoft Excel programında aktarılmakta ve ortalamaları alınmaktadır. Bu sayede kemik dokusunun ortalama yoğunluğu saptanmaktadır(Resim25-26).

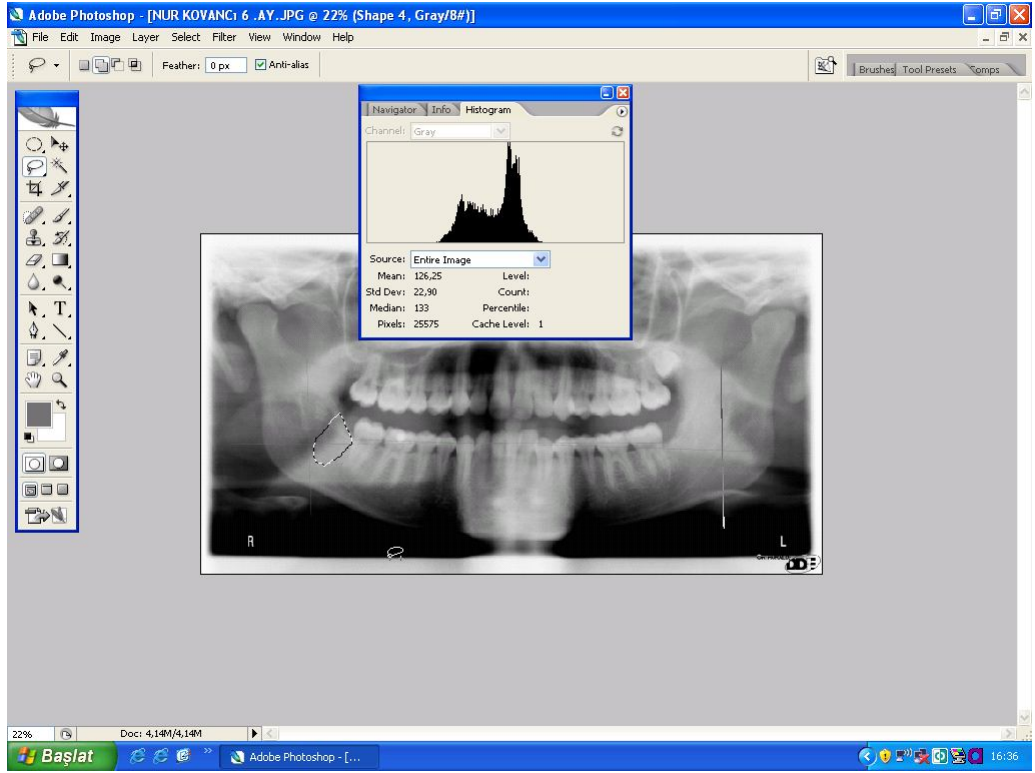


Resim 25

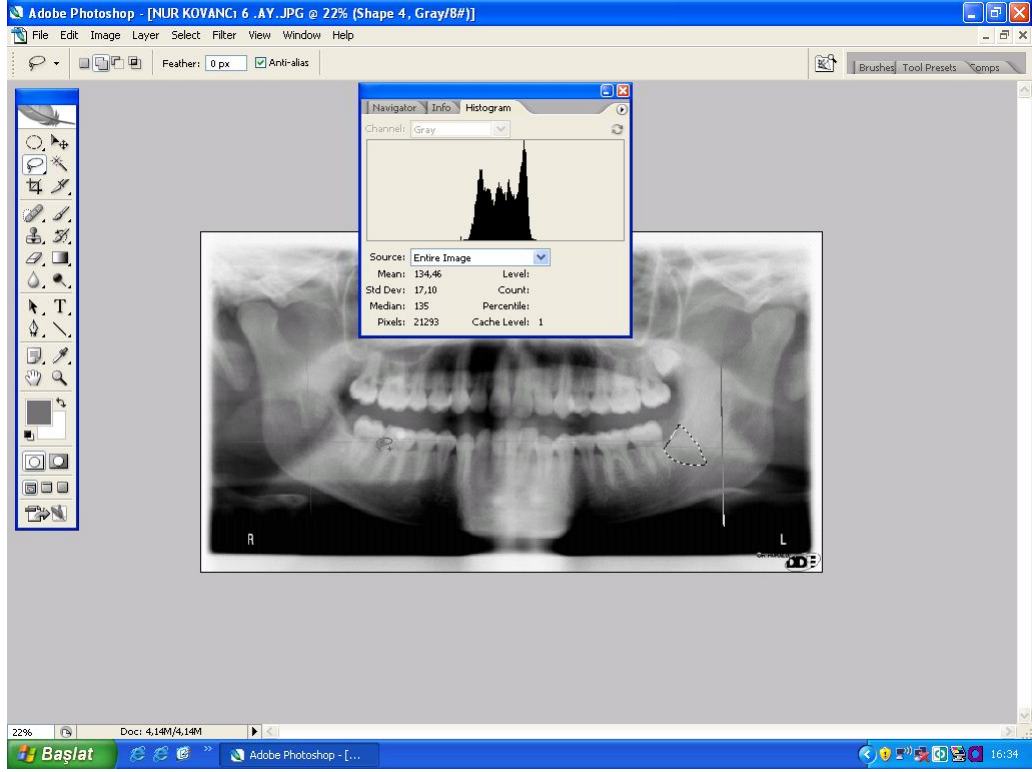


Resim 26

6. Çekim soketinin kemik yoğunluğunun saptanması amacıyla öncelikle ilk kontrol filmi üzerinde programın Lasso Tool özelliği kullanılarak çekim soketi çevre çevre işaretlenmekte, bu sahanın histogram değeri belirlenerek kontrol sahalarının histogram değeri ortalamalarıyla karşılaştırılmaktadır(Resim 27-28).



Resim 27



Resim 28

7. Aynı işlemler 1., 3. ve 6. aylarda tekrar edilerek; çekim soketlerindeki histogram değerlerinin kontrol sahalarının histogram değerine olan oranındaki değişim kaydedilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS15.0⁺⁺⁺⁺⁺ istatistiksel analiz programına aktarılmış, tekrarlayan ölçümler varyans analizi yöntemi kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

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

4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Çalışmaya 18 hasta dahil edilmiştir. Operasyonları takiben 1. hafta 1.,3. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağırılarak klinik ve radyolojik muayeneleri yapılmıştır. Erken dönem kontrollerinde 1 hasta dışında hiç bir hastada enfeksiyon saptanmamıştır. Hastaların hiçbirinde alveolit gelişmemiştir. Postoperatif ödem ve ağrı açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Uzun dönem klinik takibi yapılan hastaların hiç birisinde ciddi komplikasyon yaşanmamıştır.

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

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

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

4.2 Radyolojik Bulgular

Çalışmaya katılan tüm hastalardan 1., 3. ve 6. aylarda dijital panoramik radyografiler alınmış, elde edilen görüntüler bilgisayar programına (Adobe Photoshop® CS2, Adobe Systems Incorporated, 1990-2005) aktarılmış ve bu program ile görüntüler üzerinde histogram analizi gerçekleştirilmiştir. Kemik iyileşmesinin takibi amacıyla iki yöntem kullanılmıştır.

Birinci yöntemde çekim kavitelerinde ölçülen histogram değerleri, sağlam kemik üzerinde belirlenen 4 standart sahanın histogram değerlerinin aritmetik ortalamasıyla oranlanmıştır. Daha sonra elde edilen sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Belirtilen zamanlarda gerçekleştirilen histogram analizleri ile elde edilen veriler Tablo-2, Tablo-3, ve Tablo-4'te görülmektedir.

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

HASTA NO:	1. AY								
	sağ	sol	k1	k2	k3	k4	K	sağ/K	sol/K
1	147,26	154,53	145,25	140,83	156,78	142,92	146,445	1,005565	1,055208
2	103,03	103,39	75,73	66,47	87,61	82,56	78,0925	1,319333	1,323943
3	97,56	97,94	77,38	75,49	118,71	72,6	86,045	1,133825	1,138242
4	122,07	118,47	106,93	86,02	101,87	71,68	91,625	1,332278	1,292988
5	142,34	144,99	144,77	135,21	144,49	135,3	139,9425	1,017132	1,036068
6	129,74	156,11	135,43	121,33	167,11	159,64	145,8775	0,889376	1,070144
7	92,99	112,82	92,36	81,9	116,17	101,65	98,02	0,948684	1,15099
8	130,36	174,36	144,34	135,48	179,52	171,02	157,59	0,82721	1,106415
9	121,48	75,36	108,82	103,68	88,18	72,42	93,275	1,302385	0,807934
10	116,23	129,28	128,3	105,5	139,19	130,3	125,8225	0,923762	1,027479
11	159,38	145,96	169,13	154,11	150,56	140,3	153,525	1,038137	0,950725
12	158,8	158,49	155,65	143,4	149,13	137,88	146,515	1,083848	1,081732
13	72,44	62,04	53,85	35,96	36,69	49,03	43,8825	1,650772	1,413775
14	86,67	82,22	76,77	82,9	67,3	61,1	72,0175	1,203457	1,141667
15	118,87	121,3	109,9	112,67	108,9	126,98	114,6125	1,037147	1,058349
16	150,09	157,74	157,48	144,11	153,46	141,98	149,2575	1,005578	1,056831
17	112,66	119,66	124,1	108,7	123,73	122,5	119,7575	0,940734	0,999186
18	68,96	53,82	22,95	27,44	22,71	17,31	22,6025	3,05099	2,381153

Tablo-III: 3. ay için histogram değerleri

HASTA NO:	3. AY								
	sağ	sol	k1	k2	k3	k4	K	sağ/K	sol/K
1	174,8	165,86	148,54	131,68	144,01	135,97	140,05	1,248126	1,184291
2	118,8	125,67	76,27	62,77	95,04	92,58	81,665	1,454724	1,538848
3	148,61	152,31	139,69	87,5	155,78	101,6	121,1425	1,226737	1,25728
4	146,8	144,65	153,69	143,1	148,86	136,88	145,6325	1,008017	0,993254
5	136,97	146,62	144,49	131,64	154,69	138,14	142,24	0,96295	1,030793
6	114,62	152,2	141,27	122,76	157,12	152,53	143,42	0,799191	1,061219
7	192,67	179,76	149,85	150,48	157,94	147,77	151,51	1,271665	1,186456
8	133,91	159,63	115,77	89,98	169,73	148,95	131,1075	1,021376	1,21755
9	160,34	154,89	128,22	122,07	125,18	121,97	124,36	1,289321	1,245497
10	137,43	163,83	152,11	122,44	160,53	155,64	147,68	0,930593	1,109358
11	46,92	32,63	32,69	17,37	18,81	11,57	20,11	2,333168	1,622576
12	153,82	158,07	153,31	139,96	149,31	138,31	145,2225	1,059202	1,088468
13	77,45	69,09	50	98,12	60,98	88,85	74,4875	1,039772	0,927538
14	98,01	101,5	102,23	105,39	98,28	91,1	99,25	0,987506	1,02267
15	134,31	139,51	134,85	125,41	144,61	137,36	135,5575	0,990797	1,029157
16	176,68	162,22	175,91	164,66	165,94	140,13	161,66	1,092911	1,003464
17	149,69	152,64	144,55	129,63	143,89	137,6	138,9175	1,077546	1,098782
18	144,18	149,63	100,86	97,81	110,28	115,28	106,0575	1,359451	1,410838

Tablo-IV: 6. ay için histogram değerleri

HASTA NO:	6. AY								
	sağ	sol	k1	k2	k3	k4	K	sağ/K	sol/K
1	173,83	175,99	158,82	142,94	154,25	140,33	149,085	1,165979	1,180468
2	147,73	148,19	85,66	63,1	88,58	88,95	81,5725	1,811027	1,816666
3	133,82	136,07	154,82	120,03	144,05	104,17	130,7675	1,023343	1,040549
4	136,54	135,91	127,26	119,82	126,18	120,92	123,545	1,105184	1,100085
5	145,3	144,29	114,84	90,57	127,58	114	111,7475	1,300253	1,291215
6	155,74	153,58	142,28	125,37	163,46	154,52	146,4075	1,063743	1,04899
7	190,58	180,92	149,97	149,61	157,53	147,77	151,22	1,260283	1,196403
8	80,01	105,61	33,91	56,71	83,68	87,04	65,335	1,224612	1,616438
9	121,15	145,13	94,23	72,87	112,48	136,24	103,955	1,165408	1,396085
10	139,97	153,2	146,88	132,73	147,06	132,98	139,9125	1,000411	1,09497
11	166,2	149,58	141,24	142,09	94,86	103,32	120,3775	1,380657	1,242591
12	157,51	159,33	152,44	139,94	148,25	140,07	145,175	1,084966	1,097503
13	124,44	125,6	112,3	144,2	110,1	132,2	124,7	0,997915	1,007217
14	105,5	99,39	100,4	101,45	103,98	98,35	101,045	1,044089	0,983621
15	125,8	119,98	109,9	118,3	125,56	123,44	119,3	1,054484	1,0057
16	179,48	170,01	171,78	153,79	162,04	135,27	155,72	1,152582	1,091767
17	149,12	154,92	150,15	132,33	147,72	138,38	142,145	1,04907	1,089873
18	146,58	149,99	109,66	105,35	131,97	133,5	120,12	1,22028	1,248668

İkinci yöntemde ise birinci yöntem kullanılarak elde edilen verilerin sağlamasını yapabilmek amacıyla her bir taraftaki çekim kavitesinin histogram değeri sadece aynı taraftaki iki kontrol sahasının histogram değerlerinin aritmetik ortalamasına oranlanmıştır. Sonrasında aynı istatistiksel analizler bir kez de bu veriler üzerinde gerçekleştirilmiştir. (Tablo-V)

Tablo-V: 1., 3. ve 6. aylarda çekim soketlerinin histogram değerinin aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına oranı. (Sağ=PRP+DBM, Sol=DBM, Sağ K= k_1 ve k_2 'nin aritmetik ortalaması, Sol K= k_3 ve k_4 'ün aritmetik ortalaması, Sağ/Sağ K= Sağ taraf çekim soketi histogram değerinin sağ taraftaki kontrol sahalarının histogram değerlerinin ortalamasına olan oranı, Sol/Sol K= Sol taraf çekim soketi histogram değerinin sol taraftaki kontrol sahalarının histogram değerlerinin ortalamasına olan oranı)

HASTA NO:	1.AY		3.AY		6.AY	
	sağ/sağ K	sol/sol K	sağ/sağ K	sol/sol K	sağ/sağ K	sol/sol K
1	1,029502	1,031231	1,247591	1,184799	1,152108	1,194854
2	1,449086	1,215138	1,708861	1,339623	1,986152	1,669464
3	1,276379	1,023888	1,308244	1,183542	0,973768	1,096366
4	1,265302	1,365255	0,989252	1,012459	1,105229	1,10004
5	1,016787	1,03642	0,992069	1,0014	1,414732	1,194553
6	1,010594	0,955532	0,868235	0,983045	1,163759	0,965973
7	1,067256	1,035901	1,283055	1,176016	1,272315	1,185195
8	0,931742	0,994808	1,301677	1,00182	1,765835	1,237231
9	1,143341	0,938481	1,281234	1,253409	1,45003	1,167015
10	0,994269	0,975652	1,001129	1,036341	1,00118	1,094129
11	0,98614	1,003644	1,874551	2,148124	1,17319	1,509537
12	1,06203	1,104421	1,048999	1,099159	1,077433	1,10523
13	1,613183	1,447503	1,045774	0,922245	0,970292	1,036731
14	1,085614	1,280685	0,944129	1,071919	1,045331	0,982454
15	1,068158	1,028489	1,032122	0,989538	1,102542	0,963695
16	0,995325	1,067831	1,037555	1,060019	1,102559	1,143655
17	0,967869	0,971937	1,09191	1,084515	1,055792	1,082978
18	2,737051	2,689655	1,451452	1,326742	1,363471	1,129996

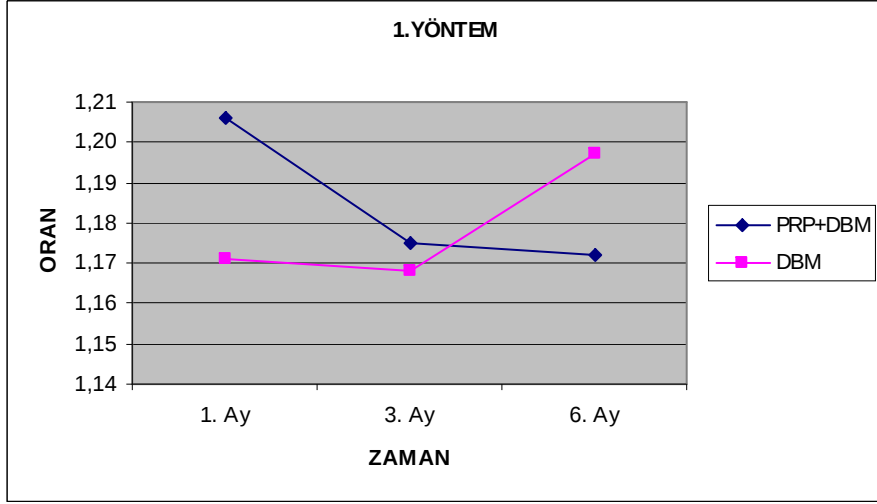
4.3 İstatistiksel Sonuçlar

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için “tekrarlayan ölçümler varyans analizi” (ANOVA) tekniği kullanılmıştır. Zaman faktörünün 1, 2, 3 olmak üzere üç seviyesi ve uygulama faktörünün 1, 2 olmak üzere iki seviyesi bulunmaktadır. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak elde edilen veriler, tekrarlayan ölçümler varyans analizi tekniği ile değerlendirilmiş ve “zaman x uygulama interaksiyonu” istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,939 > 0,05$) (Tablo-VI)

Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak yapılan saptamalara göre, her iki çekim socketinin kemik yoğunluğunda gerçekleşen değişim şekil 4’de görülmektedir.

Tablo-VI: 1., 3. ve 6. aylardaki histogram ölçümleri üzerine gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) sonuçları. X = ortalama, S = standart sapma, n = denek sayısı ($p = 0,939 > 0,05$)

	GRUP	X	S	n
BİRİNCİ	SAĞ	1,2061	0,5025	18
	SOL	1,1718	0,3320	18
	Toplam	1,189	0,4201	36
ÜÇÜNCÜ	SAĞ	1,1752	0,3342	18
	SOL	1,1682	0,1911	18
	Toplam	1,1717	0,2683	36
ALTINCI	SAĞ	1,1725	0,1929	18
	SOL	1,1972	0,2210	18
	Toplam	1,1848	0,2048	36



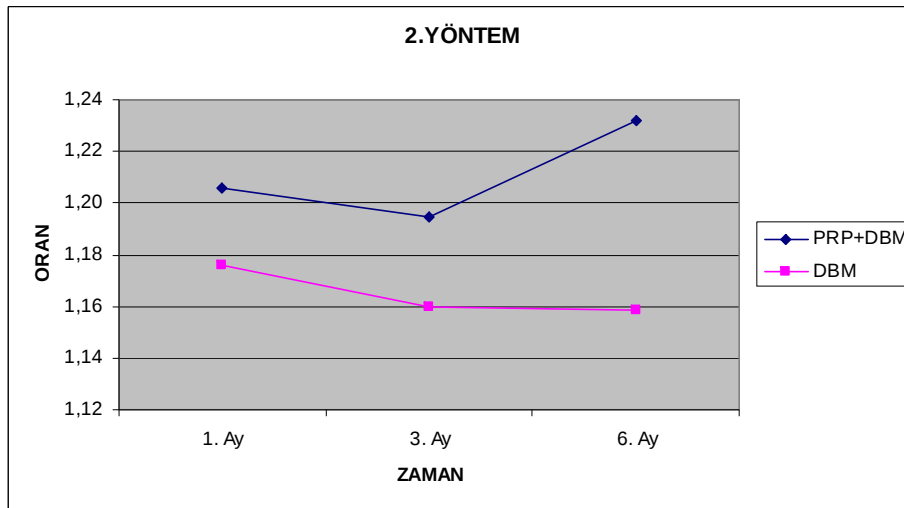
Şekil 4: 1., 3. ve 6. aylarda 1. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar ile gerçekleştirilen tekrarlayan ölçümler varyans analizi sonuçlarına göre; $p > 0,05$ olduğu için, zaman x uygulama interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,527 > 0,05$) (Tablo-VII)

Bu yöntem kullanılarak çekim soketlerindeki kemik yoğunluğunda izlenen değişim Şekil-5'de görülmektedir.

Tablo-VII: Çekim soketlerinin histogram değerinin, 1., 3. ve 6. aylarda aynı taraftaki kontrol bölgelerinin histogram değeri ortalamalarına olan oranı, tekrarlayan ölçümler varyans analizi. ($p = 0,527 > 0,05$)

	GRUP	X	S	n
BİRİNCİ	SAĞ	1,2055	0,4221	18
	SOL	1,1759	0,4047	18
	Toplam	1,1907	0,4078	36
ÜÇÜNCÜ	SAĞ	1,1949	0,2690	18
	SOL	1,1597	0,2742	18
	Toplam	1,1773	0,2683	36
ALTINCI	SAĞ	1,2320	0,2761	18
	SOL	1,1588	0,1775	18
	Toplam	1,1954	0,2318	36



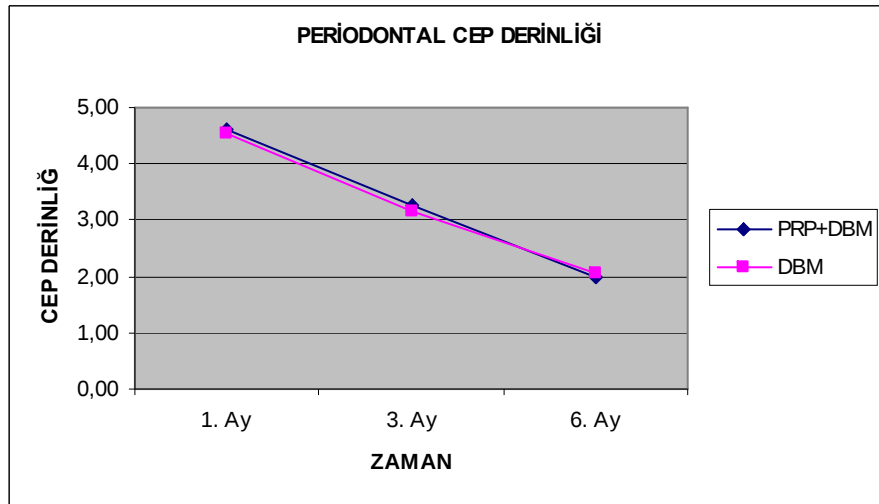
Şekil 5: 1., 3. ve 6. aylarda 2. yöntem kullanılarak gerçekleştirilen ölçümlere göre sağ ve sol çekim boşluklarındaki kemik yoğunluğunda izlenen değişim

Periodontal cep derinlikleri açısından da zaman x uygulama interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p = 0,870 > 0,05$) (Tablo- VIII)

Çekim kavitesine komşu alt ikinci molar dişlerin distalinden yapılan periodontal cep derinliği ölçümlerinin sonuçlarına göre zaman içerisinde periodontal cep derinliklerinde gerçekleşen değişim şekil 6' da görülmektedir.

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

	GRUP	X	S	n
BİRİNCİ	SAĞ	4,6111	1,195	18
	SOL	4,5556	1,0966	18
	Toplam	4,5833	1,1307	36
ÜÇÜNCÜ	SAĞ	3,2778	0,5745	18
	SOL	3,1667	0,6183	18
	Toplam	3,2222	0,5909	36
ALTINCI	SAĞ	2,0000	0,5941	18
	SOL	2,0556	0,6391	18
	Toplam	2,0278	0,6088	36



Şekil 6: Alt 7 nolu dişlerin distalindeki periodontal cep derinliklerinin 1., 3. ve 6. aylardaki ölçümü

4.3.1. İki Grubun Zamana Bağlı Olarak Karşılaştırılması

Bahsedilen zamanlarda iki grup arasında fark olup olmadığının anlaşılması için “bağımlı iki grup T testi” (Paired T-Test) tekniği kullanılmıştır. Bu teknik kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, belirtilen kontrol zamanları için elde edilen sonuçlar Tablo-IX da görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre sağ ve sol çekim kavitetlerindeki 1., 3. ve 6. aylardaki kemik iyileşmesi açısından 1. ve 2. yöntemle istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna ek olarak periodontal cep ölçümleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

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

Sağ-Sol Arasındaki Fark	1. Ay	3. Ay	6. Ay
1. Yöntem	$p = 0,538 > 0,05$	$p = 0,886 > 0,05$	$p = 0,391 > 0,05$
2. Yöntem	$p = 0,305 > 0,05$	$p = 0,331 > 0,05$	$p = 0,140 > 0,05$
Periodontal Cep	$p = 0,749 > 0,05$	$p = 0,495 > 0,05$	$p = 0,717 > 0,05$

4.3.2. Gruplarda Zaman İçerisinde Meydana Gelen Değişimlerin Değerlendirilmesi

Zaman içerisinde iki grupta meydana gelen değişimlerin, yani sağ ve sol taraf çekim kavitetlerindeki kemik iyileşmesinde zaman

içerisinde ortaya çıkan farklılıkların daha iyi saptanabilmesi amacıyla, iki farklı ölçüm yöntemi ve periodontal cep derinliği ölçümleri sonucu her bir gruptan elde edilen veriler, 1.-3. ay, 3.-6. ay ve 1.-6. aylar arasındaki farklılıklar bakımından ayrı ayrı olacak şekilde kendi içlerinde değerlendirilmiştir. Bu amaçla “bağımlı grupların karşılaştırılması” (Paired Samples Test) tekniği kullanılmıştır.

Bu tekniğin sonuçlarına göre; PRP ve DBM kemik greft materyalinin kombine olarak kullanıldığı sağ taraftaki çekim kavitesinde, yukarıda bahsedilen zamanlarda gerçekleştirilen ölçümler arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak periodontal cep ölçümlerinde aylar arasında anlamlı fark saptanmıştır(Tablo-X).

DBM kemik greft materyalinin tek başına kullanıldığı sol taraftaki çekim kavitesinde, yukarıda bahsedilen zamanlarda gerçekleştirilen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak periodontal cep ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo-XI).

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

Sağ (PRP+DBM)	1.- 3. Ay	1.- 6. Ay	3.- 6. Ay
1. Yöntem	$p = 0,817 > 0,05$	$p = 0,788 > 0,05$	$p = 0,968 > 0,05$
2. Yöntem	$p = 0,918 > 0,05$	$p = 0,815 > 0,05$	$p = 0,565 > 0,05$
Periodontal Cep	$p = 0,000 < 0,05$	$p = 0,000 < 0,05$	$p = 0,000 < 0,05$

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

Sol (DBM)	1.- 3. Ay	1.- 6. Ay	3.- 6. Ay
1. Yöntem	$p = 0,965 > 0,05$	$p = 0,784 > 0,05$	$p = 0,507 > 0,05$
2. Yöntem	$p = 0,886 > 0,05$	$p = 0,874 > 0,05$	$p = 0,986 > 0,05$
Periodontal Cep	$p = 0,000 < 0,05$	$p = 0,000 < 0,05$	$p = 0,000 < 0,05$

5.TARTIŞMA

İskelet sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi oral ve maksillofasiyal bölgede de travmatik, dejeneratif, enfeksiyöz, kistik ve neoplastik lezyonlara bağlı olarak oluşan kemik defektlerinin onarımında kemik greftlerine gereksinim duyulabilmektedir^{15,18}.

Kemik defektinin onarım için otojen kemik kullanımı altın standart olarak kabul edilmekle birlikte ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi, postoperatif morbitidenin yüksek olması, istenilen miktarlarda elde edilememesi ve operasyon süresini artırması gibi birtakım dezavantajlar bulunmaktadır. Ayrıca büyük defektlerin onarım için fazla hacimde kemik gerektirmesi ve postoperatif dönemde rezorbsiyon oluşması diğer dezavantajlardır^{16,18,24,49,58}. Belirtilen dezavantajlardan dolayı otojen greftlere alternatif greft materyali için yıllardır süregelen çalışmalarla alternatif greft materyali arayışları sürdürülmektedir^{16,19}.

Demineralizasyon işleminin kemik morfojenik proteinlerini açığa çıkarması ile yüksek osteoindüktif özellikler kazandığı, kemik doku uygulamalarında osteojenik aktivasyonun yüksek olduğu, osteogenezisi hızlandırdığı belirtilen demineralize kemik matriksi deneysel ve klinik çalışmalarla büyük önem kazanmıştır^{16,18,49,58}. DBM son 20 yıldır en sık kullanılan kemik allogrefti olmuştur. DBM'nin kullanım alanının geniş olmasının sebebi osteoindüktif potansiyelinin yüksek olmasıdır. Osteoindüktif potansiyelin yüksek olmasının sebebi ise greftin hazırlanışı ile ilgilidir. Greftin demineralizasyonu kemik matriksindeki kemik oluşumunu indükleyici kemik morfojenik proteinleri açığa çıkartıp, aktive etmektedir^{16,22-24,49}.

BMP'ler tek başına implante edildikleri zaman differansiye olmamış mezenşimal hücreleri kemotaksis ile migrasyonunu ve osteoblastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Takiben kemik matriksi oluşumu, mineralizasyonunu ve kemik ilgi differansiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada yumuşak dokuya implante edilen BMP'nin 3. günde mezenşimal hücrelerin migrasyonuna ve çoğalmasına neden olduğu, implantasyondan 21 gün sonra ise differansiye olmamış mezenşimal hücrelerden endokondral kemik oluştuğu saptanmıştır²².

Kemik morfogenezik proteinlerinden ilk BMP-7 Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanım için onay alan büyüme faktörüdür¹⁶⁶. Demineralize kemikten BMP'lerin elde edilebilmesi için çok fazla miktarda kemiğe ihtiyaç duyulması BMP'lerin klinik kullanımını kısıtlamaktadır²². Rekombinant teknikle üretilmeleri de özel teknoloji gerektirmektedir²². Bu nedenle, kemik onarımında günümüzde hala demineralize kemik kullanılmaktadır.

Demineralize kemik ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda ratların subkutan dokularına implante edilmesini takiben histolojik olarak 3.günde mezenşimal hücre proliferasyonu, 10 günde ise kemik formasyonu oluştuğu izlenmiştir⁵¹.

DBM osteoindüktif özelliği nedeniyle sentetik greft materyalleri ile birleştirilerek kemik iyileşmesi incelenmiştir. Köpeklerde mandibular ogmentasyon için hidrosiapatit, hidrosiapatitle karıştırılmış otojen kemik ve hidrosiapatitle karıştırılmış demineralize kemik greftleri karşılaştırılmıştır. Hidroksilapatitin otojen kemikle birlikte kullanıldığı grupta 12. haftadan itibaren kemikleşme oluştuğu, hidroksilapatitle demineralize kemiğin kombine edilerek kullanıldığı grupta da 26. haftadan sonra kemik

gelişimi gözlenirken, hidroksiapatitin tek başına kullanıldığı grupta 52. hafta sonunda bile kemik oluşumu izlenmemiştir. Sonuç olarak demineralize kemiğin osteogenezisi hızlandırdığı saptanmıştır⁶⁶.

DBM'nin hayvan çalışmalarındaki başarılı sonuçları nedeniyle klinik uygulamalarda da kullanılmış ve buna ilişkin sonuçlar literatürlerde yayınlanmıştır.

Demineralize kemik tozunun diş çekim kavitesinin iyileşmesine olan etkisinin araştırıldığı klinik çalışmada otörler 26 yaş üzeri hastalarda yirmi yaş dişlerini cerrahi olarak çekmişler ve çekim boşluklarına toz halinde demineralize kemik grefti yerleştirmişlerdir. Hastalar çekimden 26 hafta sonra kontrole çağırılmış ve ataçman seviyesi ve 2.moların distobukkal cep derinliği olarak klinik olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak demineralize kemik tozunun yirmi yaş dişi çekimi sonrası 2. molar dişin distalinde oluşabilecek periodontal problemleri önlediği rapor etmişlerdir¹⁶⁷.

Demineralize kemik matriksi ile yapılan başka bir klinik çalışmada otörler DBM'ini ortognatik cerrahide kullanmışlar ve hastalar operasyon sonrasında ortalama olarak 6 ay takip etmişlerdir. Sonuç olarak DBM'nin Le fort I ve genioplastilerde kullanıldığında güvenilir bir materyal olduğu, enfeksiyon ortaya çıkarmadığı ve doku tarafından reddedilmediği rapor edilmiştir¹⁶⁸.

Demineralize kemik greftleriyle yapılan çalışmalar güçlü osteoindüktif özelliği nedeniyle çalışmamızda greft materyali olarak demineralize kemik tozu kullanılması kararlaştırılmıştır^{19,24,58}.

Demineralize kemik materyali iyileşmenin erken döneminde radyografik olarak radyolusent görüntü vermektedir^{169,170}. Zenojenik ve demineralize edilmemiş greftler ise postoperatif radyografide radyopak bulgu verirler ve yanıtı sonuçlara neden olmaktadır¹⁷¹. Çalışmamızda kemik iyileşmesi radyografik olarak incelendiği için doğru ölçümler yapmamızı sağlayacak olan demineralize kemik grefti kullanılmıştır.

Demineralize kemiğin osteoindüktif özelliklerinin değerlendirildiği çalışmaların birçoğunda demineralize kemik greftinin kemik iyileşmesi üzerinde etkili olduğu^{19,65,172} rapor edilmekle birlikte DBM'nin yeni kemik oluşumu üzerinde bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır¹⁷³. Bu farklı sonuçların elde edilmesinde kemik greftinin alındığı donörün yaşının, partiküllerin büyüklüğünün, DBM'nin steril edilme şeklinin ve implante edilen materyal miktarının etkisi olduğu düşünülmektedir¹⁷³.

Çalışmamızda partikül büyüklüğü 500-1000 µm olan DBM kullanılmıştır. Kemik grefti morfolojilerinin greftlerin osteokondüktif kapasitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Graft materyalinin partikül boyutu ve şekli greft rezorpsiyonu ve kemik ile yer değiştirmesi üzerinde etkili olmaktadır. Partikül boyutunun büyük olması(1000-2000 µm) rezorpsiyonun yavaş olmasına ve daha düşük yüzey alanına neden olmaktadır. Ötörler daha hızlı rezorpsiyon, daha büyük yüzey alanı ve daha iyi osteogenezis açısından küçük boyutlu(100-300 µm) partikülleri önermektedirler¹⁷⁵. Bununla birlikte greft materyalinin boyutları küçük olduğunda da hücrelerin kan damarlarının ve kemiğin greftin içerisine girebilmesi için partiküller arasına yeterli boşluk olmayacağı ileri sürülmüştür¹⁷⁶. Yapılan bir çalışmada 250-500 µm DBM partiküllerinin optimal kemik indüksiyonu sağladığı bildirilmiştir⁶⁰. Başka bir çalışmada ise partikül boyutunun 125 µm'den küçük olmasının osteoindüktif cevabı

azalttığı bildirilmiştir⁵⁹. Kaynaklarda hazırlanan demineralize kemik matrikslerinin optimal partikül büyüklüğü ile ilgili kesin görüş bulunmamaktadır. Tüm veriler dikkate alınarak çalışmamızda kemik greft materyali olarak granüllü, partikül boyutu 500-1000 µm olan insan kaynaklı demineralize kemik matriksi (Bioteck) kullanılmıştır.

Çalışmamızda toz halindeki demineralize kemik kullanılmıştır. Literatürde bazı otörler demineralize kemik tozunun partikül yapısından ötürü klinik kullanımının zor olduğunu bildirmektedirler^{19,20}. Demineralize kemik tozunun klinik uygulamalarındaki güçlük nedeniyle demineralize kemik tozu jel, flex, ve putty formuna getirilmiş ve klinikte uygulanmıştır. Jel formunda demineralize kemik tozu gliserol ve poloxamer 407 ile birleştirilmiştir. Putty formunda kortikal kemikten elde edilen fibriller gevşek bir şekilde biraraya getirilmiş, flex formu ise bu fibrillerin ıslak bir halde yapıştırılması sonucu elde edilmiştir¹⁹. Biz çalışmamızda toz halindeki demineralize kemiğin uygulamasını kolaylaştırmak için PRP ile birleştirdik. PRP'nin adeziv özelliği sayesinde demineralize kemik tozu kolay uygulanabilir hale getirilmiştir. Ayrıca da farklı iki büyüme faktörünün kemik iyileşmesine ilave bir avantaj sağlayıp sağlamayacağı da değerlendirilmiştir.

Büyüme faktörlerinin sert veya yumuşak dokuda iyileşme istenilen yere topikal olarak uygulandığında iyileşmeyi hızlandırdığı ayrıca hücrelerin regülasyon ve stimülasyonuna yardımcı olduğu bilinmektedir^{2,11,13}. Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki bu avantajlar nedeniyle greft materyalleri BMP, TGF, PDGF ve PRP gibi büyüme faktörleri ile birleştirilmektedir^{2,11,13}.

Plateletten zengin plazma yüksek konsantrasyonda platelet içermektedir. Plateletlerin alfa granüllerinin içerisinde insülin benzeri büyüme faktörü, plateletten türemiş büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri bulunmaktadır. Bu nedenle kemik defektlerinin onarım, implant cerrahisi, distraksiyon osteogenezisi gibi kemik oluşumunun istendiği pek çok klinik olguda PRP kullanılabilir¹³.

PRP'nin klinik etkinliği ile ilgili ilk çalışmalardan birisi Anitua¹³³ tarafından 1999 yılında gerçekleştirilmiş ve otojen PRP'nin diş çekimi boşluklarındaki iyileşme üzerine etkisi araştırılmıştır. PRP uygulanan bölgede daha fazla kemik yoğunluğu, daha fazla bukkolingual ve palatal kemik genişliği ve daha hızlı yumuşak doku iyileşmesi saptanmıştır.

Zechner ve arkadaşları¹²⁷ bir çalışmada PRP uygulamasını takiben lokal kemik oluşumunun evreleri histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede PRP'nin topikal uygulamasından sonraki 6 haftalık erken iyileşme döneminde kemik-implant birleşimindeki kemik rejenerasyonu aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını ortaya konmuştur.

Ayrıca PRP'nin osteoblast içeren kültür ortamına uygulandığında hücre proliferasyonunu stimüle ettiğini bildiren otörler de bulunmaktadır. Ferreira ve arkadaşları¹⁷⁷ da PRP'yi kültür ortamına %50, %25, %12.5, %6.125 lik oranlarda uygulamışlardır. Sonuç olarak PRP'nin %50 dilüe edilerek uygulandığı bölgede en çok osteoblast proliferasyonu saptanmıştır. Otörler PRP'nin konulduğu kültür ortamındaki konsantrasyon oranı ile aynı ortamdaki osteoblast proliferasyon oranı arasında pozitif

korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda oluşturduğumuz deneysel modelde sıkça karşılaşılabilecek istenmeyen bir durum da defekt çevresiindeki yumuşak dokuların defekt içerisine doğru büyüüp gelişmesidir. Bu durumda kemik iyileşmesi istenen kalitede ve sürede gerçekleşmemektedir⁷¹. Bu istenmeyen olayı önlemek için çalışmamızda defekt üzerini bir membran ile örtmeyi planladık ve bu amaçla kollajen membran kullanmayı tercih ettik.

Günümüzde kullanılan membranlar ilk uygulamalardan kullanılanlara göre biyolojik uyumları fazla ve rezorbe olabilen materyallerdir. Kollajen membran bu özellikleri taşımakla birlikte zayıf bir immünojen ve fibroblastlar için kemotaktiktir. Ayrıca cerrahi işlem sırasında hazırlanması ve uyumlanması kolaydır^{73,74,178}. Bu özellikleri nedeniyle çalışmamızda kullanılmıştır.

Çalışmamızda histolojik değerlendirme yapılmadığından kollajen membran ve defekt arasındaki kemik iyileşmesi incelenmemiştir. Bu konu ile ilgili yapılmış olan histolojik çalışmalarda membran uygulanan bölgelerde fibröz doku saptanmamış, kemik iyileşmesi gerçekleşmiştir⁶⁹. Aynı çalışmada yapılan histolojik değerlendirmede ise kollajen membran uygulanan tarafta osteotomi hattı kenarlarından defekt merkezine doğru kemik oluştuğu, membran uygulanmayan tarafta ise kemik oluşumunun sadece osteotomi hattı kenarıyla sınırlı kaldığı saptanmıştır. Biz çalışmamızda her iki tarafa da membran yerleştirdik. Çalışmamızın amacı membranın kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırmak olmamıştır. Sadece defekt içerisine fibröz doku ilerlemesini engellemek için daha önce yapılmış çalışmaların bulgularına dayanarak kavite üzeri kollajen

membran ile kapatılmıştır. Böylece PRP ve DBM'nin kemik iyileşmesi üzerindeki gerçek etkilerini ortaya koyabilmek mümkün olmuştur.

PRP'nin elde edilmesinde değişik metodlar kullanılmaktadır^{76,77,91}. Bu değişik sistemlerde hastadan alınan venöz kan miktarı, antikoagülan olarak kullanılan ajanlar, santrifüj işlemlerinde uygulanan dakikadaki dönme sayısı(rpm), santrifüj işlemi sayısı ve süresi ve trombosit aktivasyonunda kullanılan ajanlar farklılık göstermektedir^{2,11,76,77,91,98,133}.

PRP hazırlama yöntemleri arasında SmartPReP otolog platelet konsantrasyon sistemi, Tisseel sistemi, Platelet Concentrate Collection Sistemi ve Curasan sistemi gibi sistemler bulunmaktadır. Çalışmamızda PRP elde etmek için Curasan metodu kullanılmıştır⁷⁶.

Diğer sistemlerde hastadan PRP elde edilmesi için daha çok miktarda kan alınması gerekirken Curasan metodunda hastadan daha az kan alınmaktadır. Literatürler incelendiğinde büyük defektlerin onarımında daha fazla PRP kullanıldığı saptanmıştır¹³. Bununla birlikte Curasan metodunda hazırlanan PRP, çekim soketlerinin ve periodontal defektlerin tedavisinde yeterli olmaktadır^{91,96}. Çalışmamızda da PRP uygulanacak bölge 20 yaş dışı çekim kavitesi olduğu için hastalardan 8 mL kadar venöz kan alınmış ve 0.6-0.7 mL kadar PRP elde edilmiştir.

Sitrat türevleri, hastalardan alınan kanın PRP hazırlanması için gerekli sürede pıhtılaşmaması için kullanılmaktadır¹³. Bazı araştırmacılar hastadan alınan kanın pıhtılaşmaması için antikoagülan

olarak EDTA (etilendiamintetra-asetik asit) kullanmışlardır. Bu yolla daha fazla trombosit elde etmişler ancak ışık mikroskobu ile yapılan incelemede plateletlerde hasar ve parçalanma tespit etmişlerdir¹¹. Çalışmamızda da bu sebeplerden antikoagülan olarak sitrat türevi kullanılmıştır. Çalışmamızda hastalarımızdan alınan kan direkt olarak 0.5 mL sitrat (%10'luk trisodyum sitrat) içeren steril monovetlere alınmıştır⁹⁶.

Literatür incelendiğinde çalışmalarda PRP hazırlanmasında değişik yöntemlerin kullanıldığı ve santrifüj sırasında uygulanan rpm değerinin, santrifüj sayısının ve süresinin de birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bazı araştırmacılar tek santrifüj sistemi ile yeterli platelet konsantrasyonu elde ettiklerini belirtirlerken bazıları çift santrifüj sistemi uygulayarak daha yüksek platelet konsantrasyonu elde etmişlerdir^{77,133}.

Marx ve arkadaşları¹⁷⁹ tek santrifüj sisteminin doğru olmadığını bu sistemle PRP ve PPP'nin birbirlerine karışabileceğinden ötürü daha düşük sayıda platelet elde edildiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak tek santrifüj ile yeterli platelet konsantrasyonu elde edilememektedir. Bu yüzden çalışmamızda çift santrifüj sistemi uygulanmıştır⁹⁶.

Literatürlerde PRP hazırlanmasında değişik sürelerde santrifüj uygulanmıştır^{76,77,133}. 5 dakikadan düşük zamanda yapılan santrifüjlerde yeterli platelet sayısının elde edilemediği rapor edilmiştir¹¹.

Çalışmamızda PRP hazırlanmasında tercih ettiğimiz teknik birincisi 2400 rpm'de 10 dakika, ikincisi ise 3600 rpm de 15 dakika olmak

üzere çift aşamalı santrifüjün kullanıldığı Curasan metodu olmuştur^{76,91,96}. Bu teknikte santrifüjün uygulandığı süreler 5 dakikanın üzerinde olduğundan etkin PRP için yeterli olmuştur.

Yapılacak olan cerrahi işlemler için gerekli en uygun platelet sayısı hala bilinmemektedir. Ancak Marx¹³ ve arkadaşları total kan trombosit sayısına göre en az 3 kat artmış trombosit sayısına sahip plazmanın PRP olarak adlandırılabilceğini bildirmişlerdir. Elde edilmiş metoduna göre PRP'deki platelet sayısı total kandaki platelet değerinin 3 ile 8 katı arasında değişmektedir. Wiltfang ve arkadaşlarının¹⁸⁰ yaptığı çalışmada Curasan metoduyla elde edilen PRP'nin total kandaki platelet sayısına göre 4.1 kat arttığı bildirilmiştir. Weibrich ve arkadaşları¹⁸¹ da yaptıkları incelemede Curasan metoduyla elde edilen PRP'nin içindeki trombosit miktarının başlangıç kanındaki trombosit miktarına göre 3.7 kat arttığı bildirilmiştir. Bu platelet sayıları PRP tanımı yeterli düzeydedir. Dolayısıyla oluşturduğumuz klinik deneysel modelde uyguladığımız yöntemle yeterli platelet sayısı elde edilmiştir.

Bazı araştırmacılar PRP içerisindeki trombositlerin aktivasyonu amacıyla kalsiyum klorid veya topikal sıgır trombinini kullanmaktadır. Herhangi bir vaka bildirilmemekle beraber sıgır trombininin pıhtılaşma faktörü 5 ve 11' e karşı antikor oluşumuna yol açarak hayati tehlike yaratacak koagülopatilere sebep olabileceği saptanmıştır^{11,96,98}.

Kassolis¹³⁴ ve Robiony¹²⁴ ise trombin kaynağı olarak hastanın kendi kanının kullanılmasını önermektedir. Mevcut çalışmamızda trombosit aktivasyonu için sadece hastanın defekt bölgesinden alınan bir kaç damla kan kullanılmış, diğer trombosit aktivasyonu sağlayan ajanlar

ise hayatı tehdit edebilecek risklere yol açabileceği için kullanılmamışlardır.

Çalışmamızda operasyon bölgelerinde primer kapama uygulanmıştır. Primer iyileşme, yara kenarlarının en iyi şekilde kapanmasıdır. Kemik grefti uygulamalarında operasyon sonrası greftin tümüyle yumuşak doku ile örtülmesi, yani operasyon bölgesinin primer olarak kapatılması cerrahinin başarısını etkilemektedir. Cerrahide primer kapanma sağlayarak greftin uygulandığı bölgede optimal retansiyon sağladığı ve bununla iyileşme sürecini etkilediği düşünülmektedir^{44,182}.

Gömülü yirmi yaş operasyonu gibi maksillofasiyal bölgede yapılan rutin cerrahiler sonrası postoperatif antibiyotik tedavisi her zaman gerekli olmayabilir. Ancak kemik grefti uygulamaları sonrası, yara iyileşmesi sırasında bölgede mikrobiyal dentak plak ve toksik bakteri ürünleri varlığının iyileşmenin bozulmasına neden olabileceği bildirilmiştir¹³⁰. Otörler yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve greft uygulamalarında iyileşmenin problemsiz bir şekilde gerçekleşmesi açısından operasyon öncesi penisilin tedavisi uygulanabileceğini bildirmektedirler¹⁸³⁻¹⁸⁵. Bu nedenle çalışmamızda membran ve greft materyali uyguladığımız için hastalarımızda operasyondan 1 gün önce antibiyotik tedavisi(Amoksisilin 500 mg 3x1) başlayarak 1 hafta sürdürmeyi gerekli gördük.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 1., 3. ve 6 aylarda dijital panoramik radyografiler çekilmiş ve çekim bölgesi değerlendirilmiştir. Günümüzde PRP'nın kemik iyileşmesinin hangi dönemlerinde etkili olduğu olduğu ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır ve bu konu hala

tartışılmaktadır. Plateletlerin yaşam süreleri oldukça kısa, 5 günden azdır. Bu nedenle büyüme faktörlerinin direkt etkisi 5 günden az zamanda gerçekleşmektedir¹⁸⁶. Erken kemik iyileşmesi döneminde özellikle operasyondan sonraki 1 ayda etkili olmaktadır. PRP ile yapılan çalışmalarda genellikle erken kemik iyileşmesi incelenmektedir. Zechner ve arkadaşları¹²⁷ çalışmalarında 3., 4. ve 12. haftada, Butterfeld ve arkadaşları¹⁰² 2., 4. ve 8. haftalarda kemik iyileşmesini incelemiştir. Bu çalışmada PRP uygulanan bölgede 2. ve 4. haftalar arasında kemik oluşumunda anlamlı olarak artma saptanmıştır. PRP ile hücrese seviyede yapılan başka bir çalışmada ise 1. ayda yapılan histolojik değerlendirmede PRP uygulanan bölgede osteoblast ve osteoklast sayısının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır¹¹⁴. Çalışmamızda da kemik iyileşmesi ilk 1. ayda değerlendirilmiştir. Diğer zaman aralıklarımız ise PRP ile ilgili çalışmalarda sıkça kullanılan operasyondan sonraki 3. ve 6. aylar olmuştur. Çalışmamızda değerlendirme histolojik olarak değil radyolojik olarak yapılmıştır. Bu nedenle bu zaman aralıklarında değerlendirme yapılması uygun bulunmuştur.

Çalışmamızda da kemik iyileşmesi yöntemi olarak düşük radyasyon dozuna sahip dijital panoromik radyografiler kullanılmıştır.

Dijital radyografide, geleneksel radyografide varolan banyo hatalarının oluşması, görüntü kalitesinin düşmesi ve hastanın aldığı radyasyon dozunun daha az olması gibi dezavantajlar bulunmamaktadır^{154,155}. Ayrıca dijital görüntülemenin önemli avantajlarından birisi de filmin diagnostik performansını geliştirmeye izin vermesidir¹⁸⁷.

Diş hekimliğinde dijital radyografide son yıllarda fosfor depolama sistemleri ve CCD(Charge Coupled Device) teknolojisinin kullanıldığı dijital panoramik radyografi sistemleri kullanılmaktadır¹⁸⁷.

Çalışmamızda kullandığımız Gendex Orthoralix 9200 DDE sisteminde de CCD sensor teknolojisi kullanılmıştır. Bu sistemde ışınlama anında görüntü devamlı olarak ekran üzerinde izlenebilmektedir. Ayrıca elde edilen görüntülerin kalitesi yüksek olmakta, görüntüler büyütülebilmekte ve böylece teşhis daha rahat yapılmaktadır¹⁸⁸.

Çalışmamızda elde ettiğimiz dijital panoramik röntgen görüntülerinin değerlendirilmesinde Adobe Photoshop CS2 programının histogram özelliğinin etkin olarak kullanılmasının mümkün olup olmadığını değerlendirdik.

Bu program ile kemik iyileşmesinin takibi röntgen görüntüsü üzerinde seçilen bir bölgedeki histogram değerinin tespiti ile yapılmaktadır¹⁵⁵. Çalışmamızda seçilen bölgedeki histogram değeri, radyoopasitedeki artışla paralel olarak yükselmiştir. Bununla birlikte seçilen bölgedeki radyolüsensi ile histogram değerlerindeki düşüşün de paralel olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Adobe Photoshop CS2 programının histogram özelliğinin kemik iyileşmesi takibinde güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Edward Ellis III ve arkadaşları¹⁸⁹ blow-out kırıklarında göz tabanı kırığının tamiri sonrasında oluşan yeni kemik miktarının ölçümünde

Adobe Photoshop programının histogram özelliğini kullanarak piksel sayısını ölçmüşler ve bu yöntemin kullanılabilir olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda klinik deneysel model olarak alt yirmi yaş dişlerinin çekim kavitesi kullanılmıştır. Deneğin hayatı boyunca spontan olarak iyileşmesi mümkün olmayan en küçük kemik içi yara kritik boyuttaki defekt olarak tanımlanmaktadır⁶⁸. Geniş defektlerde kemik iyileşmesinde kritik boyut sınırının üstesinden gelebilmek için farklı metodlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte bizim çalışmada kullandığımız 3.molar dişinin cerrahi olarak çekiminden sonra oluşan defektler kendiliğinden kapanabilmektedir. Ancak 3. molar dişin cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben bazı periodontal problemler ortaya çıkabilmekte, özellikle 2. molar dişin distalinde kemik yüksekliği azalmaktadır¹⁹⁰.

Üçüncü molarların cerrahi olarak çekimi sonrasında ortaya çıkan periodontal problemleri ve kemik defektlerini tedavi etmek için bazı tedaviler yapılmaktadır.

Günümüzde diş çekimi sonrası alveol kemikteki bukkal kemik defektini korumak veya onarmak için çeşitli ogmentasyon prosedürleri uygulanmaktadır. Bu ogmentasyonlar immediyat veya geç dönemde yapılabilmektedir. Çekimin hemen sonrasında uygulanan greftlemenin amacı alveolar kemik yüksekliğini ve genişliğini koruyarak protetik rekonstrüksiyon, periodontal tedavi ve implant tedavisi için yeterli zemin hazırlamaktır¹⁹⁰.

Çekim kavitelerine PRP uygulanıp boş kontrol kavitesiyle karşılaştırmalı olarak incelenen bir çalışmada 12. ve 18. hafta sonucunda

yapılan incelemelerde PRP uygulanan çekim kavitelerinde uygulanmayan kavitelere göre ataçman kazancının daha fazla olduğu ve cep derinliğinin anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır⁸⁸. Çekim kavitelerine demineralize kemik greftinin koyulduğundaki kemik iyileşmesine ilişkin 6. aydaki klinik sonuç ise demineralize kemik uygulanan kavitellerdeki ataçman kaybının azaldığıdır¹⁹¹. Sonuçta her iki materyalde 20 yaş dişi çekim kavitelerine uygulandığında 2. molar distalindeki ataçman kaybında azalma sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda hem sadece demineralize kemik tozunun uygulandığı çekim kavitelerinde hem de PRP ve demineralize kemik tozunun beraber uygulandığı çekim kavitelerinde 2. molar dişin distal periodontal cep derinliği 1., 3., ve 6. aylarda anlamlı olarak azalmıştır. Bununla birlikte PRP ve demineralize kemik matriksinin beraber uygulandığı çekim bölgeleri ile demineralize kemik matriksinin tek başına uygulandığı çekim bölgelerindeki 2 molar dişin distal periodontal cep derinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yukarıdaki çalışma sonuçlarında da bildirildiği gibi her materyal ayrı ayrı kullanıldığında kemik iyileşmesini olumlu yönde etkileyerek periodontal ataçman kaybını önlemektedir. Ancak beraber kullanıldığında bu etkide artış olmamaktadır.

Radyolojik olarak ise demineralize kemik matriksi ve PRP'nin beraber uygulandığı çekim kaviteleri ile demineralize kemik matriksinin tek başına uygulandığı çekim kavitelerindeki kemik iyileşmesi incelemelerinde gruplar arasında 1., 3., ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Çekim kavitelerinin ayrı ayrı kendi içlerinde yapılan kemik iyileşmesi değerlendirmesinde her iki grupta da 1., 3. ve 6. aylar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

PRP ile kemik iyileşmesinin incelendiği histolojik çalışmalarda erken dönemde kemik iyileşmesinin saptandığı çalışmalar bulunmaktadır.

Marx ve arkadaşları¹³ da PRP'nin etkinliğini araştırdığı çalışma modelinde hem radyolojik hem hem histolojik değerlendirme yapılmıştır. Radyolojik kontrolde 2 ve 4. ayda PRP kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre 2 kat fazla kemik oluşumu rapor edilmiştir. Yapılan 6. aydaki histolojik kontrolde ise PRP kullanılan tarafta kemik oluşumunda anlamlı olarak artma saptanmıştır.

Demineralize kemik grefti ve PRP'nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin en iyi histopatolojik yöntemle değerlendirme mümkün olmaktadır. Ancak çalışmamızda histopatolojik yöntem için ikinci bir cerrahi işleme gerek duyulacağı için demineralize kemik matriksi koyduğumuz ve demineralize kemik matriksiyle beraber PRP koyduğumuz bölgelerin kemik iyileşmesini daha kolay ve daha rahat sonuç vereceğini düşündüğümüz dijital radyograflerin bilgisayarlı ortamda analizi yöntemiyle inceledik. Elde ettiğimiz sonuçlarda PRP kullanılan grupta erken dönem kemik iyileşmesi beklediğimiz halde bunu 1. aydaki radyolojik değerlendirmede izlemek mümkün olmamıştır. Histolojik olarak kemik iyileşmesi saptanan çalışmalarda bu kemik iyileşmesini her zaman radyolojik olarak saptamak mümkün olmamaktadır^{22,102}.

Alpaslan ve arkadaşları²² rekombinant human bone morphogenetic proteinin (rhBMP) kemik oluşumu üzerindeki etkinliğini saptamak için bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla ratların göğüs kaslarına rhBMP-2 taşıyıcı ile implante edilmiş ve radyolojik ve histolojik değerlendirme yapmışlardır. 3. günde histolojik olarak bölgede mezenşimal hücrelerin olduğu gözlenirken radyolojik olarak bir radyopasite saptanmamıştır.

Butterfield ve arkadaşları¹⁰² 12 Yeni Zellanda tavşanına bilateral olarak sinüs yükseltmesi yapmışlar sol tarafta sadece otojen kemiği sağ bölgede ise otojen kemik ile beraber PRP uygulamışlar, sonuçları değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik analiz kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlarda radyolojik ve histomorfometrik PRP kullanılan bölge ve kullanılmayan bölge arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise PRP kullanılan grupta yapılan statik histomorfometrik analizde 2. ve 4. haftalar arasında, dinamik histomorfometrik analizde ise 2.-4. ve 2. 8. haftalar arasında anlamlı bir artış izlenmiştir.

Butterfield ve arkadaşları¹⁰² yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi PRP kullanılan ve PRP kullanılmayan bölgeler arasında radyolojik olarak anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Yapılan histolojik değerlendirmede de gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamış olmasına karşın PRP kullanılan grupta 2. ve 4. haftalar arası kemik oluşumunda anlamlı olarak artma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da beklediğimiz artma bu yöndedir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi çalışmamızda histolojik analiz yapılmamıştır.

Çalışmamızda radyolojik olarak 3. ve 6. aylarda da 2 grup arasında bir farklılık izlenmemiştir. Yalnız her iki yöntemle de 20 yaş çekim kaviterin tedavisinde başarılı olunmuş ve periodontal cep derinliğinde anlamlı olarak azalma elde edilmiştir. DBM'in PRP ile birlikte kullanılması kemik oluşumu üzerindeki osteoindüktif etkisinde bir artış sağlamamış olabilir. Bu nedenle her iki çekim kavitesindeki iyileşme benzer olarak ilerlemiştir.

PRP ve demineralize kemik matiksinin beraber kullanıldığı diğer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar bizim de çalışmamızda bulduğumuz gibi demineralize kemik matriksinin PRP ile beraber uygulandığında kemik oluşumu üzerindeki etkisinin artmadığını, bazı araştırmacılar ise etkisinin arttığını bildirmişlerdir.

Kim ve arkadaşları²⁴ yaptıkları histomorfometrik analizde PRP'nin kullanıldığı grupta kullanılmayana göre daha yüksek yüzdede kemik-implant kontağı tespit edilmiştir. Sonuç olarak PRP'nin kemik formasyonunu arttırdığı görüşüne varmışlardır.

Piomontese ve arkadaşları¹⁴⁶ çalışmalarında demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemiği tek başına ve PRP ile beraber uygulamışlar, kemik iyileşmesi açısından 12. ayda yaptıkları radyolojik incelemede gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemiğin PRP ile birlikte kullanıldığı grupta yalnızca cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman kazancında anlamlı düzeyde artma saptanmıştır.

Grageda ve arkadaşları¹⁴⁷ nın çalışmasında PRP'nin demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik ve kortikal-kansellöz dondurulmuş-kurutulmuş kemik ile birleştirilmesinin de kemik iyileşmesini hızlandırmada etkili olmadığı bildirilmektedir.

PRP'nin değişik greft materyalleri ile birleştirilmesi sonucu kemik iyileştirmesinin hızlandırmaması çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır Marx¹⁷⁹, PRP'nin allogreftlerle stimulyon etkisini göstermeyeceğini bunun da sebebinin PRP'nin hücreler üzerinde osteoindüktif etkisinin olabilmesi için canlı hücrelerin varlığının olması gerektiğini savunmuştur. Oysa ki PRP içersindeki plateletler 5 gün içerisinde canlılığını yitirmektedir¹⁸⁶. Bu yüzden PRP canlı olan otojen kemik greftiyle beraber uygulandığında daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Diğer bir hipotez oluşturulan defektlerin kritik boyuttaki defekt olmaması ve çalışmaların az sayıda denek üzerinde gerçekleştirilmesidir. Çalışmalar PRP'nin kritik boyuttaki defektlerde uygulanmadığında kemik oluşumunu hızlandırmadığını göstermektedir^{99,123}

Çalışmamızda üçüncü molar cerrahisi sonrası gibi kritik boyutta olmayan defektlerin tedavisinde PRP ile demineralize kemiğin beraber kullanılmasının demineralize kemiğin tek başına uygulandığı bölgeye göre kemik iyileşmesinde radyolojik bir fark ortaya çıkarmadığı saptanmıştır. Ancak her iki grupta da 2. molar dişin distal cep derinliğinde azalma olmuş, 20 yaş dişi çekim kavitelerin tedavisinde başarılı olunmuştur. PRP'nin farklı greft tipleriyle beraber kullanıldığında etkisini

inceleneceği klinik ve histolojik çalışmalara gerek duyulmaktadır. Bu yapılacak olan araştırmalarla PRP'nin tıpta ve diş hekimliğinde daha çok kullanım alanı bulacağına inanmaktayız.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda 18 hastada bilateral gömülü 20 yaş dişlerinin çekimi ile oluşturulan kemik defektlerinde demineralize kemik tozunun tek başına veya plateletten zengin plazma ile birleştirilerek uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerindeki etkisinin dijital görüntüleme yöntemiyle inceledik. Bu çalışmada:

1. Kullandığımız PRP hazırlama yönteminin (Curasan yöntemi) kolay olduğu, hasta konforunu etkilemediği görülmüştür.
2. PRP'nin partiküler yapıdaki demineralize kemik tozunun klinik uygulamasını kolaylaştırdığı gözlenmiştir.
3. Demineralize kemik tozunun tek başına uygulandığı vakalarda PRP ile birleştirilerek uygulandığı vakalarda da iyileşme sorunsuz olarak gerçekleşmiştir.
4. PRP uygulanan bölgede uygulanmayan bölgeye göre postoperatif ağrı ve şişlik açısından bir fark saptanmamıştır.
5. Adobe Photoshop bilgisayar programında histogram analizi yapılarak kemik iyileşmesinin takibinin yapılabileceği saptanmıştır.
6. Hem demineralize kemik tozunun tek başına uygulandığı çekim kavitelerinde hem de PRP ile beraber uygulandığı çekim kavitelerinde 2. molar dişin distal periodontal cep derinliği 1., 3., ve 6. aylarda anlamlı olarak azalmıştır. İki grup arasında cep derinlikleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7. PRP'nin kemik iyileşmesi üzerindeki hücresel düzeydeki etkilerini incelemek için histolojik çalışmanın gerekliliği saptanmıştır.
8. Yaptığımız çalışmada yalnız DBM uygulanan bölge ile PRP ve DBM'nin beraber uygulandığı bölgeler arasında kemik oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
9. Demineralize kemik matriksinin tek başına uygulandığı sol bölgede 1., 3. ve 6. aylar arasında kemik oluşumunda anlamlı fark saptanmamıştır
10. PRP ve demineralize kemik matriksinin beraber uygulandığı sağ bölgede ise yine kemik oluşumu açısından 1., 3. ve 6 aylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
11. Sonuç olarak panoromik radyografiler üzerinde yapılan histogram ölçümü ile demineralize kemik tozunun PRP ile birleştirilmesinin kemik iyileşmesini hızlandırıcı veya arttırıcı bir etkiye sebep olmadığı saptanmıştır. PRP, demineralize kemik tozunun cerrahi uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. DBM'nin PRP ile birleştirilmesi sonucu kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin hücresel düzeyde incelenmesi için histolojik çalışmaların yapılması gereklidir.

7.ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız Plateletten zengin plazmanın ve Demineralize kemik matriksinin kombine olarak kullanıldığında 3. molar çekim soketlerindeki iyileşme üzerindeki etkilerinin radyolojik ve klinik olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 18 hasta (12 kadın 6 erkek) dahil edilmiştir. Bilateral olarak çekilen tam gömülü 20 yaş dışı çekim kavitelerinden sol taraftakine demineralize kemik matriksi tek başına uygulanmış sağ taraftakine ise plateletten zengin plazma demineralize kemik matriksi ile birleştirilerek uygulanmıştır.

Diş çekim boşluğunda yeni oluşan kemiğin dansitesini ölçmek ve bu yolla iyileşme sürecinin takibini yapabilmek için postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda hastalardan dijital panoramik radyografler alınmış ve Adobe Photoshop CS2 programında histogram analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca klinik olarak 1., 3. ve 6. aylarda periodontal ataçman miktarındaki değişiklikleri saptamak için 2. molar dışı distal cep derinliği ölçülmüştür.

Çalışmanın sonucunda yalnız DBM uygulanan grup ile PRP ve DBM'nin beraber uygulandığı gruplar arasında radyolojik olarak kemik iyileşmesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca iki grupta da 2. molar dışı distal periodontal cep derinliğinin 1., 3., ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Bununla birlikte dijital panoramik radyograflerin bilgisayar ortam›nda analizinin noninvaziv oluşu, sağlanan bilgilerin kolay depolanmas› ve ekonomik olmas› sebebiyle klinikte kemik iyileşmesinin takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak PRP nispeten yeni bir bilimsel alandır ve hazırlama yöntemleri, beraber kullanılabileceği en uygun greft ve etki süresi gibi birçok bilinmeyenini bulunmaktadı. Bu alanda bir çok klinik çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plateletten zengin plazma, Demineralize kemik matriksi, Kemik iyileşmesi

8.SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the effects of combined use of Platelet Rich Plasma and Demineralised Bone Matrix on healing of third molar extraction sockets clinically and radiologically .

18 patients (12 women and 6 men) participated in the study. After surgical removal of bilateral impacted third molars, right site was grafted with a combination of PRP and DBM while the left side was grafted with DBM alone and served as control.

In order to measure the density of newly formed bone tissue and to evaluate the healing process, digital panoramic radiographies were taken postoperatively on the first, third and sixth months. The radiographs were examined via histogram technique on Adobe Photoshop CS2 program. Probing depths at the distal aspect of mandibular second molar teeth were also measured 1, 3 and 6 months postoperatively and evaluated for changes in clinical periodontal attachment levels.

The results of the study revealed that both groups have shown similar bone healing patterns and there was no significant difference in bone densities on radiographs. A significant decrease of probing depths in both groups was recorded.

In this study, it is confirmed that computer-based analysis of digital panoramic radiographs is an easy, non-invasive and cost-effective method for following the healing of bone graft substitutes. But it should be

kept in mind that the effects of PRP and growth factors is a relatively new research area, and many factors like the ideal bone graft substitute to combine PRP or the possible time of effect for PRP still remain unclear. Therefore, more clinical studies on this field is required.

Keywords: Platelet rich plasma, Demineralized bone matrix, Bone healing

9. KAYNAKLAR

1. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-b1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:724-729.
2. Efeoglu C, Akçay YD, Ertürk S. A Modified Method for Preparing Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:1403-1407.
3. Brunel G, Brocard D, Duffort JF. Bioabsorbable materials for guided bone regeneration prior to implant placement and 7 year follow up: report of 14 cases. J Periodontol. 2001;72:257-264.
4. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Long term results of implants treated with guided bone regeneration: 5 year Prospective study. Int. J. Oral Maxillofac. Implants 2001;16:355-366.
5. Lind M, Overgaard S, Glerup H, Søballe K, Bünger C. Transforming growth factor-[beta]1 adsorbed to tricalciumphosphate coated implants increases peri-implant bone remodeling. Biomaterials 2001;22:189-193.
6. Wang HL, Papert TD. The Effect Of Platelet-Derived Growth Factor On The Cellular Response Of The Periodontium: An Autoradiographic Study On Dogs. J Periodontol 1994;65:429-436.
7. Meraw SJ, Reeve CM, Lohse CM, Sioussat TM. Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement. J.Periodontol. 2000;71:8-13.

8. Jang D, Dziak R, Lynch SE, Stephan EB. Modification of an osteoconductive anorganic bovine bone mineral matrix with growth factors. J.Periodontol. 1999;70:834-839.
9. Strayhorn CL, Garrett JS, Dunn RL. Growth factors regulate expression of osteoblast-associated genes. J Periodontol 1999;70:1345-1354.
10. Choi SH, Kim CK, Cho KS et al. Effect of recombinant human bone morphogenic protein-2/absorbable collagen sponge(rhBMP-2/ACS) on healing in 3 wall intrabony defects in dogs. J. Periodontol. 2002;73:63-72.
11. Landesberg R, Roy M. Quantification Of Groth Factor Levels Using A Simplified Method Of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:297-300.
12. 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.
13. Marx RE, Eichstaed R, Carlson ER. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85:638-646.
14. Carlson CE, Roach RB. Platelet-Rich Plasma Clinical applications in dentistry. JADA, 2002 133:1383-1386.
15. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: Ready or not. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:484.
16. Atay MH, Kaya B, Atay Ç, Arslan SG. Demineralize Kemik Matriksinin Osteoindüktivitesini Etkileyen Etmenler. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi 2005;9:48-52.

- 17.Özeç İ, Yeler H. Bone morphogenetic proteinler ve osteoindüksiyon. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2003;Cilt:6 Sayı:1:31-36.
18. Atay MH Yılmaz FR. İki Farklı Kemik Greftinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2005 Cilt:32, Sayı: 4,:172-178.
19. Chesnel KD, Branger J, Wertheim H, Scarborough N. Healing response to various forms of human demineralized bone matrix in athymic rat cranial defects. J. Oral Maxillofac Surg. 1998 Jul;56(7):857-863.
20. Moghadam HG, Sandor GKB, Holmes HI, Clokie CML. Histomorphometric Evaluation of Bone Regeneration Using Allogenic and Alloplastic Bone Substitutes. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:202-213.
21. Zhang M, Powers RM, Wolfenbarger L. Effects of the Demineralized Process on the Osteoinductivity Of Demineralized Bone Matrix. J.Periodontology 1997;68(11):1085-1092.
22. Alpaslan C, Irie K, Takahashi K, Ohashi N, Sakai H, Nakajima T, Ozawa H. Long-term evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone formation with a biologic and synthetic delivery system. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996;Oct;34(5):414-418.
23. Irie K, Alpaslan C, Takahashi K, Kondo Y, Izumi N, Sakakura Y, Tsuruga E, Nakajima T, ES, Ozawa H, Yajima T. Osteoclast differentiation in ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2). J Bone Miner Metab.2003;21(6):363-369.

24. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2002;60:1018-1025.
25. Garg KA. Biology, Harvesting, Grafting for Dental İmplants. 1th ed. China, Quintessence Publishing 2004 p1-13
26. Peterson LJ. Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery. 1.ed. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers; 1997.
27. Akay MT. Genel Histoloji. 5. Baskı, Ankara, Palme Yayınları;2001.
28. Erdoğan D, Görgün M, Hatiboğlu MT, İlgez.C. Genel Histoloji 2. Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi 1999.
29. Fonseca RJ, Walker RV. Oral and Maxillofacial Travma, 1.ed Philadelphia W.B. Saunders Company 1991 p 31-44..
30. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Kemik Dokusu Aytekin Y, Solakoğlu S. 1. Basım, İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2006:p141-246.
31. Eroschenko VP. Histoloji Atlası fonksiyonel ilişkileriyle. Demir R. 9. Baskı, Ankara, Palme Yayınları, 2001.
32. Tuskan C. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. . İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları no 100, İstanbul 2002.

33. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası, 1. Basım Ankara, Palme Yayınları 2002 :647-650
34. Kalfas IH. Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus 2001;10:1-4.
35. Onat T, Emerk K, Szmen E. İnsan Biyokimyası, 1.Basım, Ankara Palme Yayınları 2002;605.
36. Huang YH, Polimeni G, Qahash M, Wikesj UM. Bone morphogenetic proteins and osseointegration: current knowledge - future possibilities. Periodontol 2000. 2008;47::206-223.
37. Veillette CJH, McKee MD. Growth factors -- BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? Injury 2007;38:S38-S48.
38. Roldan JC, Jepsen S, Miller J, Freitag S, Rueger DC , Ail Y et al. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. Bone 2004;34:80-90.
39. Hosny M, Sharawy M. Osteoinduction in rhesus monkeys using demineralized bone powder allografts. J Oral Maxillofac Surg. 1985 Nov;43(11):837-844.
40. Carranza FA, Newman MG. Clinical Periodontology. 9th Edition. W.B.Saunders Company, Los Angeles 2004.
41. Garg AK. Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants. 1.ed. China, Quintessence Publishing 2004 p21-56.
42. Abubaker AO, Benson KJ. Oral and Maxillofacial Surgery Secrets 2. ed. St Louis Missouri Mosby Elsevier 2007 p389-390.

43. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant dentistry, 4th edition, Denmark, Blackwell Munksgaard, 2003.
44. Rosen SPL, Reynolds AM, Bowers MG. The Treatment of Intrabony Defects With Bone Grafts. Periodontol 2000;22:88-103.
45. Gülsün B, Erol B, Yılmaz F. Sentetik bir Kemik Alloplast ile Ksenojenik bir Kemik Greftinin Osteogenezis Üzerine Etkilerinin Deneyisel Olarak Araştırılması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi 1997;1(1-2):1-9.
46. Yamamoto TT, Kawakami M, Sakuda M. Defects of the Rat Maxilla as a model of Alveolar Clefts for Testing Bone -Inductive Agents J.Oral Maxillofac Surg. 1993;51:887-891.
47. Akal ÜK, Cambazoğlu M. Kistektomi, Kronik Enfeksiyon Bölgelerinin Küretajı ve Apikal Rezeksiyon Operasyonu sonucunda Oluşan Kemik Defektlerinde Solventlerle Dehidrate Edilmiş Spongiyöz Kemik Çipslerinin Kullanılması. A.Ü. DişHek.Fak: Dergisi 1995;22(2):103-108.
48. Boyan BD, Ranly DM, Schwartz Z. Use of growth factors to modify osteoinductivity of demineralized bone allografts. Lessons for tissue engineering of bone. Dental Clinics of North America. 2006; 50: 217-228.
49. Gülçiçek T. Alt gömülü yirmi yaş dişi çekim kavitelerine konulan putty formundaki demineralize kemik matriksinin iyileşme üzerine etkilerinin alınan dijital radyografilerle bilgisayar ortamında analizi. Doktora tezi 2006.
50. Urist. MR. Bone Formation by Autoinduction Science. Science 1965;150:893.

51. Lane J.M, Sandhu H.S. Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Am. 1987;18(2):213-225.
52. Misch CE, Dietsh F. Bone Grafting Materials in Implant Dentistry. Implant Dent. 1993;2:158-167.
53. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2004 3:3-4.
54. Urist M. The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP). Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994.
55. Shigeyama YD, Errico JA, Stone R. Commercially prepared allograft material has biological activity in vitro. J. Periodontology 1995;66:478.
56. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, et al. 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. 2000;11:217.
57. Marinak K.W, Mellonig JT, Towle H.J. The Osteogenic Potential of Two Human Demineralized Bone Preparations Using a Xenogeneic Model. J. Periodontol., 1989;60(1):12-18.
58. Bozkaya S. Deproteinize ve Demineralize Kemik Greftlerinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD. Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2005.

59. Russell JL, Block JE. Clinical Utility of Demineralized Bone Matrix for Osseous Defects, Arthrodesis, and Reconstruction: Impact of Processing Techniques and Study Methodology. *Orthopedics*, (1999);22(5):524-531.
60. Groeneveld EHJ, Van der Bergh JPA, Holzman P, et al Mineralization Process in Demineralization Bone Matrix Grafts in Human Maxillary Sinus Floor Elevations. *J. Biomed Mater. Res* 1999;48::393-402.
61. Kawcak CE, Trotter GW, Powers BE et al. Comparison of Bone Healing Demineralized Bone Matrix and Autogenous Cancellous Bone in Horses. *Veterinary Surgery* 2000;29:218-226.
62. Hallfeldt KKJ, StutzleH, Puhlmann M, et al. Sterilization of partially demineralized bone matrix: the effects of different sterilization techniques on osteogenetic Properties. *J. Surg. Res.* 1995;59:614-620.
63. Ferreira S, Dernel WS, Powers BE, Schochet RA, Kuntz CA, Withrow SJ, Wilkins RM. Effect of Gas-Plasma Sterilization on the Osteoinductive Capacity of Demineralized Bone Matrix. *Clin. Orthop* (2001);388: 233-239.
64. Lindholm T, Gao TJ, Lindholm TS. Granular hydroxyapatite and allogenic demineralized bone matrix in rabbit skull defect augmentation. *Ann. Chir Gynaecol* 1993;82:91.
65. Babbush CA. Histologic evaluation of human biopsies after dental augmentation with a demineralized bone matrix putty. *Implant dentistry* 2003;12(4):325-332.
66. Block MS, Kent JN, Ardoin RC, Davenport W. Mandibular augmentation in dogs with hydroxylapatite combined with demineralized bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987 May;45(5):414-420.

67. Alberius P, Dahlin C, Linde A. Role of osteopromotion in experimental bone grafting to the skull: a study in adult rats using a membrane technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;Aug;50(8):829-834.
68. Aaboe M, Pinholt EM, E. Hjorting-Hansen M. Healing of experimentally created defects: A Review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Oct;33(5)::312-318.
69. Mundell RD, Mooney MP, Siegel ML., Loske A. Osseous Guided Tissue Regeneration Using a Collagen Barrier Membrane. *J.Oral Maxillofac. Surg.* 1993;51:1004-1012.
70. Mellado JR, Salkin LM, Freedman AL, Stein MD. A Comparative study of ePTFE periodontal membranes with and without decalcified freeze-dried bone allografts for the regeneration of interproximal intraosseous defects. *J Periodontol.* 1995;Sep;66(9):751-755.
71. Santamaría J, García AM, de Vicente JC, Landa S, Lopez-Arrans JS. Bone regeneration after radicular cyst removal with and without guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;Apr;27(2):118-120.
72. Arun K. Garg D. *Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants.* 1th ed. China, Quintessence Publishing 2004 p:57-97.
73. Blumenthal N. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol.* 1988; Dec59(12)::830-836.
74. Chen CC, WangHL, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of a collagen membrane with and without bone grafts in

treating periodontal intrabony defects. J Periodontol. 1995 Oct;66(10):838-847.

75. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen Membranes a Review. J Periodontolgy 2001;72(2):215-229.

76. Tozum TF, Demiralp B. Platelet rich plasma: A promising innovation in dentistry. J Can Dent Assoc 2003;69:664.

77. Tamimi FH, Montelva S, Tresguerrres I, Jeerz LB. A Comparative Study of 2 Methods for Obtaining Platelet Rich Plasma. J.Oral Maxillofac Surg. 2007;65:1084-1093.

78. Tayapongsak P, O'brien D. Autologous Fibrin Adhesive In Mandibular Reconstruction With Particulate Cancellous Bone And Marrow. J Oral Maxillofac Surg 1994;52.

79. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kübler NR, Würzler KK. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:60-70.

80. Beltrão GC, Abreu AT, Beltrão RG, Finco NF, Finco CF. Autogenous bone graft and PRP for maxillary reconstruction. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2005;34:39-40.

81. Chaves A, Beltrao R, Beltrao GC, Fritscher GG, Valcanaia TD. Comparative study of different ways of obtaining the platelet rich plasma (PRP). International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2005;34:124-124.

82. Dudziak ME, Block MS. Ridge augmentation with PRP/PPP and mineralized bone in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:41a-42.
83. Fritscher GG, Beltrao R, Heitz C, Cantarelli D. The use of platelet rich plasma (PRP) in mandibular fractures healing. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34:95-95.
84. Gotcher, Jr Jack E. Platelet Rich Plasma (PRP). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63:15.
85. Harris D, Farrell B, Block MS. Zygomatic arch defects grafted with mineralized bone with PRP or PPP in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:42-43.
86. Monov G, Fuerst G, Tepper G, et al. The Effect of Platelet-Rich Plasma Upon Implant Stability Measured by Resonance Frequency Analysis in the Lower Anterior Mandibles. *Clin Oral Impl Res* 2005;16(4):461-465
87. Matsuo A. Reconstruction of the Canine Mandible Using a Custom Made Bioabsorbable u-HA/PLLA Mesh Tray With PCBM and PRP. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;65:37.e32-37.e33.
88. Sammartino G, Tia M, Marenzi G , Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Periodontal Defect Treatment After Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:766-770.
89. Tajima N, Sotome S, Marukawa E, Omura K, Shinomiya K. A three-dimensional cell-loading system using autologous plasma loaded into a

porous [beta]-tricalcium-phosphate block promotes bone formation at extraskeletal sites in rats. *Materials Science and Engineering: C* 2007;27:625-632.

90. Thorwarth M, Wehrhan F, Mosgau SS, Wiltfang J, Schlegel KA. PRP modulates expression of bone matrix proteins in vivo without long-term effects on bone formation. *Bone* 2006;38:30-40.

91. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP Kit vs. PCCS PRP System. Collection Efficiency and Platelet Counts Of 2 Different Methods For The Preparation Of Platelet-Rich Plasma. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:437-443.

92. Wojtowicz A, Chaberek S, Kryst L, Urbanowska E, Ciechowicz K, Ostrowski K. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;32:84-86.

93. Aghaloo T, Moy P, Reymiller E. Poster 5: Comparison of allograft materials with and without platelet-rich plasma (PRP). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:83-83.

94. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: A Source Of Multiple Autologous Groth Factors For Bone Grafts. . *Tissue Engineering* 1999;Chapter:4:71-82.

95. Marx RE. Platelet rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489.

96. Çakılcı B. Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Trombositten Zengin Plazma Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji AD. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
97. Anila S, Nandakumar K. Applications of Platelet Rich Plasma for Regenerative Therapy in Periodontics. Trends Biomater. Artif Organs 2006;20(1):78-83.
98. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18:93-103.
99. Aghaloo T, Moy P. Investigation Of Platelet-Rich Plasma In Rabbit Caranial Defects: A Pilot Study. J Oral Maxillofac Surg 2002;60:1176-1181.
100. Akeda K, An H, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. Osteoarthritis Cartilage 2006;14:1272-1280.
101. Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Letter re: "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing". What do we use: Platelet-rich plasma or platelet-rich gel? Bone 2006;39:1388-1388.
102. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of Platelet-Rich Plasma With Autogenous Bone Graft for Maxillary Sinus Augmentation in a Rabbit Model. J Oral Maxillofac Surg 2005;63:370-376.
103. Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L, Albisetti W, d'Imporzano M, Peretti G. An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or

AGFs in long bone non-union: Protocol description and preliminary results. *Injury* 2006;37:S43-S50.

104. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney E.B. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res* 2002;37:300-306.

105. Carter CA, Jolly DG, Worden CE, Hendren DG, Kane CJM. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp and Mol Pathology* 2003;74:244-255.

106. Casati MZ, de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, da Rocha Nogueira Filho G, Nociti JFH et al. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects--A pilot study in dogs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36:132-136.

107. Choi BH, Im CJ, Huh JY. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:56.

108. Curi MM, Cassolin GSI, Koga DH, Araujo SR. Treatment of Avascular Osteonecrosis of the Mandible in Cancer Patients With a History of Bisphosphonate Therapy by Combining Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma: Report of 3 Cases *J Oral Maxillofac Surg* 2007;63:349-355.

109. Davis B, Rose C, Filiaggi M. The reproducibility of human platelet-rich plasma with respect to platelet counts and putative cytokine levels. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;62:36-37.

110. Demiralp B, Keçeli HG, Muhtarogullar M, Serper A, Demiralp B, Eratalay K. Treatment of Periapical Inflammatory Lesion with the Combination of Platelet-Rich Plasma and Tricalcium Phosphate: A Case Report. *Journal of Endodontics* 2004;30:796-800.
111. Dover S. Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma, R.E. Marx, A.R. Garg. Quintessence, UK. Price £58-00, ISBN: 0867154322. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;44:426-426.
112. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Reconstruction of the mandible with an autogenous irradiated cortical scaffold, autogenous corticocancellous bone-graft and autogenous platelet- rich-plasma: An animal experiment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:158-166.
113. Gandhi A, Lin SS. Re: "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing " by Gandhi et al., *Bone* 2006; 38: 540-546. *Bone* 2006;39:1389-1389.
114. Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M. Effects of Platelet-Rich Plasma on the Healing of Autologous Bone Grafted Mandibular Defects in Dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:443-451.
115. Haynesworth S, Kadiyala S, Bruder S. Platelet rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal* 2002;2:68-68.
116. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, Katoh M, Ishiguro N. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. *Bone* 2007;40:522-528.

117. Li N, Yuan RT, Chen T, Chen LQ, Jing XM, Li J. The effect of platelet-rich plasma and latissimus dorsi myofascial with blood vessels on the vascularization of tissue engineering bone in dogs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36:1108-1108.
118. Man D, Plosker H. The Use Of Autologous Platelet-Rich Plasma (Platelet Gel) And Autologous Platelet-Poor Plasma (Fibrin Glue) In Cosmetic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:229-237.
119. Mannai C. Early Implant Loading in Severely Resorbed Maxilla Using Xenograft, Autograft, and Platelet-Rich Plasma in 97 Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64:1420-1426.
120. Matsuo M, Saito M, Iwamiya M, Kinoshita Y. Microvascular regeneration after bone graft using platelet-rich plasma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34:125-125.
121. Mocan A, Yildiz M, Oygür T. P.256 Experimental evaluation of platelet rich plasma (PRP) effect on bone healing. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2006;34:197-198.
122. Okuda K, Tai H, Tanabe K. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76:890.
123. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RSB. Does platelet rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 2005;16:349.

124. Robiony M, Polini F. Osteogenesis Distraction And Platelet Rich Plasma For Bone Restoration Of The Severely Atrophic Mandible: Preliminary Results. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:630-635.
125. Sánchez AR, Eckert SE, Sheridan PJ, Weaver AL. Influence of Platelet-rich Plasma Added to Xenogeneic Bone Grafts on Bone Mineral Density Associated with Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:526-532.
126. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential Growth Factor Retention by Platelet-Rich Plasma Composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:521-528.
127. Zechner W, Tangi S, Tepper G. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:15.
128. Yazawa M, Ogata H. Influence Of Antiplatelet Substances On Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:714-718.
129. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 2004;34:665-671.
130. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lönnerdal, Genco RJ, Choi 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.

131. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, A C. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003;24:3095-3100.
132. Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Sallum AW, Toledo S, Nociti FH. Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 around implants placed into extraction sockets: A histometric study in dogs. *Implant Dent.* 2000;9:126-132.
133. Anitua E. Plasma Rich In Growth Factors: Preliminary Results Of Future Sites For Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
134. James D. Kassolis PSR, Mark A. Reynolds. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J. Periodontol* 2000;71:1654-1661.
135. Rosenberg S, Torasian J. Sinus grafting using platelet rich plasma-Initial case presentation. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 2000;12:843-850.
136. Antonio Della Valle GS, Gaetano Marenzi, Mariano Tia, Alessandro Espedito di Lauro, Francesca Ferrari, Lorenzo Lo Muzio. Prevention of Postoperative Bleeding in Anticoagulated Patients Undergoing Oral Surgery: Use of Platelet-Rich Plasma Gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61::1275-1278,.
137. Schlegel K.A, Donath K, Rupprecht S; Falk S; Zimmermann R., Felszeghy E., Wiltfang J. De Novo Bone Formation Using Bovine Collagen and Platelet-Rich Plasma. . *Biomaterials* 2004 Oct; 25 (23):5387-5393.

138. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol* 2000 (2000);22: 44-50.
139. Martinez-Gonzales JM, Sanchez, JC, La Fuente, JCG., Trapero, JC, Gomez GCE, Leston JMS. Do ambulatory-use Platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Medicina Oral* 2002; 7:375-390.
140. Mancuso JD, BennionJW, Hull MJ et al: Platelet Rich Plasma: A preliminary report in routine impacted mandibular third molar surgery and the prevention of alveolar osteitis. *J.Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:40.
141. Tomoki Oyama SN, Tomoe Tsugawa, Fumiaki Shimizu. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Alveolar Bone Grafting. . *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:555-558.
142. Jakse N. A Modified Technique Of Harvesting Tibial Cancellous Bone And Its Use For Sinus Grafting. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:488-494.
143. Fürst G, Gurber R, Tangl S. Sinus grafting with autogenous platelet-rich-plasma and bovine hydroxyapatite: aHistomorphometric study in minipigs. *Clin.Oral Impl.Res* 2003;14:500.
144. Froum JS, WallaceSS, Tarnow DP,Cho SS. Effect of Platelet Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts Three Bilateral Case Reports. *Int. J. Peridontics Restorative Dent.* 2002;22:45-53.
145. Wiltfang J. Schelegel K, Schultze Mosgau S. et al. Sinus Floor Augmentaion with B tricalciumphospate: does platelet rich plasma promote its osseus integration and degradation. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:213.

146. Piemontese M, Aspriello S, Rubini C, Ferrante L, Procaccini M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *J Periodontol*. 2008;May;79(5):802-810.
147. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, Caplanis N, McMillan PJ. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol*. 2005;31(1):2-17.
148. Vinit GB. Role of platelet rich plasma in healing after mandibular third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36:1008-1009.
149. Thor A, Warfvinge G, Fernandes R. The Course of a Long-Standing Glandular Odontogenic Cyst: Marginal Resection and Reconstruction With Particulated Bone Graft, Platelet-Rich Plasma, and Additional Vertical Alveolar Distraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64:1121-1128.
150. Kim SG, Chung CH, Kim YK. Use of particulate dentinplaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:86-94.
151. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam F-W, Klongnoi B, Nkenke E et al. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;104:e15-e25.

152. Rodriguez A, Anastossov EG, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary Sinus Augmentation With Deproteinized Bovine Bone and Platelet Rich Plasma With Simultaneous Insertion of Endosseous Implants. . J Oral Maxillofac Surg : 2003;61:157-163 .
153. Canger EM, Çelenk P. Dünyada ve Türkiyede Radyolojinin Gelişimi. J.Med.Ethics 2005;13:48-54.
154. Luangjamekorn N, Williams N, Angelopoulos N. Digital panoramic radiography image quality: A comparison with film-based panoramic radiography. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2005;99:E25-E25.
155. Akar V. Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişleri Çekim Kavitelerindeki Kemik İyileşmesinin Alınan Radyografilerle Bilgisayarlı Ortamda Analizi. Doktora Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız,Diş,Çene Hastalıklar ve Cerrahisi A.D., Ankara 2007.
156. Versteeg CH, Sanderink GCH. Efficacy of digital intra-oral radiography in clinical dentistry. J Dent 1997 1997;25:215-224.
157. Angelopoulos C, Bedard A, Katz JO, Karamanis S, Parissis N. Digital panoramic radiography: An overview. Seminars in Orthodontics 2004;10:194-203.
158. Yamaoka M, Nakamura M, Okafuji N, Yasuda K. Bone Mineral Density in Hemifacial Microsomia. Oral Science International 2006;May:28-34.
159. Jonasson G, Jonasson L, Kiliaridis S. Changes in the radiographic characteristics of the mandibular alveolar process in dentate women with

varying bone mineral density: A 5-year prospective study. Bone 2006;38:714-721.

160. Chiu R, Ma T, Smith L, Goodman SB. Polymethylmethacrylate Particles Inhibit Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Osteoprogenitor Cells. J Biomed Mater Res 2006;77A:850-856.

161. Gilbert WH, Richards GD. Digital Imaging of Bone and Tooth Modification. The Anatomical Record (New Anat.) 2000;261:237-246.

162. Bahar H, Yaffe A, Binderman I. The Influence of Nacre Surface and Its Modification on Bone Apposition: A Bone Development Model in Rats. J Periodontol 2003;74:366-371.

163. Carvalho FB, Gonçalves M, Tonamaru-Filho M. Evaluation of Chronic Periapical Lesions by Digital Subtraction Radiography by Using Adobe Photoshop CS: A Technical Report. J Endod 2007;33:493-497.

164. Sakakura CE, Giro G, Gonçalves D, Pereira RMR. Radiographic Assessment of Bone Density Around Integrated Titanium Implants After Ovariectomy in Rats. Clin Oral Impl Res 2006;17:134-138.

165. Bioteck Italy

Available from : URL :

<http://www.bioteck.com/images/pdf/free/odosection-guida-en.pdf>.

166. Hardy T, Benghuzzi H, Russell G, Cameron J, Tucci M. The effects of demineralized bone matrix proteins and osteogenic protein-1 on bone cells isolated in culture. Biomed Sci Instrum. 2006;42:66-71.

167. Dodson T. Is there a role for reconstructive techniques to prevent periodontal defects after third molar surgery? J Oral Maxillofac Surg. 2005;Jul;63(7):891-896.
168. Lye KW, Deatherage JR, Waite PD. The use of Demineralized bone matrix for grafting the maxilla and chin osteotomies: Techniques and Complications. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66:1580-1585.
169. Bodner L. Effect of Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft on the Healing of Jaw Defects After Cyst Enucleation. J. Oral and Maxillofacial Surgery 1996;54:1282-1286.
170. Oreamuno S, Lekovic V, Kenney EB. Comparative clinical study of porous hydroxyapatite and Decalcified freeze-dried bone in human periodontal defects. J. Periodontol (1990).61: 399.
171. Richter M, Laurent F, Chausse JM. Homologous Cancellous Bone Grafts for Large Jaw Defects Caused by Bone Cysts. J. Oral Maxillofac Surg (1986). 44:447.
172. Clokie CML, Moghadam H, Jackson M.T, Sandor G. K.B. Closure of Critical Size Defects With Allogenic and Alloplastic Bone Substitutes. J. Craniofac. Surg. 2002;13(1):111-121.
173. Mardas N, Kostopoulos L, Stavropoulos A., Karring T. Osteogenesis by Guided Tissue Regeneration and Demineralized Bone Matrix, J. Clin. Periodontol. 2003;30:176-183.
174. Nasr H.F. Aichelmann-Reidy ME, Yukna R.A. Bone and bone substitutes. Periodontology 2000 1999 19: 74-86.

175. Shapoff CA, Bowers, G.M., Levy, B., Mellonig, J.T., Yukna, R.A. The effect of particle size on the osteogenic activity of composite grafts of allogeneic freeze-dried bone and autogenous marrow. J. Periodontol., 1980;Nov, 51(11),:625-630.
176. Zaner DJ, Yukna RA. Particle size of periodontal bone grafting materials. J Periodontol 1984;55:406-409.
177. Ferreira CF, GomesMCC, Granjeiro JM, Simoes CMO, Magini RS. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. Clin.Oral Impl.Res 2005;16:456-460.
178. Quetish D, Singrao S, Dolby AE. Light and electron microscopic evaluation of biocompatibility, resorption, and penetration characteristics of human collagen graft material. J.Clin. Periodontol 1991:305-311.
179. Marx R. Platelet-rich plasma: what is PRP what is not PRP? Implant Dent. 2001;10:225-228.
180. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical size defects. Clin Oral Impl Res 2004;15:187.
181. Weibrich G, Kleis WK. Growth Factor Levels In The Platelet Rich Plasma Produced By 2 Different Methods: Curasan-Type PRP Kit Versus PCCS PRP System. Int J Oral Maxillofac Implants 2002;17:184-190.
182. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: Scientific Evidence and Clinical Experience. J.Periodontol. 2005;76:341-350.

183. Stavropoulos A, Karring T. Five-year results of guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: a case series report. Clin.Oral Invest 2005;9:271-277.
184. Z nner ID, Small S, Panno FV. Provisional and definitive prostheses following sinus lift and augmentation procedures. Implant Dent. 1994;3:24-28.
185. Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1990;48:617-620.
186. Mooren REC, Merks MAW, Bronkhorst M, Jansen JA., Stoelinga PJW. The effect of platelet rich plasma on early and late bone healing: an experimental study in goats. Int.J. Oral Maxillofac. Surg. 2007;36:626-631.
187.  elik İ, Mıh ıo lu T, G ng r K, Alasya T. Dijital panoromik radyografide mA seviyesinin azaltılmasının g r nt  kalitesi  zerine etkileri. G. .Di  Hek. Fak. Dergisi 2004;21:7-11.
188. Gendex Dental Systems Lake Zurich.
Available from : URL :
<http://www.gendex.com/Us/products/panoromic>.
189. Ellis E. III, Tan Y. Assessment of internal orbital Reconstructions for pure Blowout Fractures: Cranial bone grafts versus titanium mesh. J.Oral Maxillofac. Surg. 2003;61:442-453.
190. Thronson RR, Sexton BS. Grafting mandibular third molar extraction sites: a comparison of bioactive glass to a nongrafted site. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94:413-419.

191. Dodson TB. Reconstruction of alveolar bone defects after extraction of mandibular third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82:241-247.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı:Mustafa Cenk

Soyadı:DURMUŞLAR

Doğum Yeri ve Tarihi:12.05.1980

Eğitimi:

İlkokulu Fatih ilköğretim Okulunda, Ortaokulu Fatih Ahmet Rasim Lisesinde Lise eğitimini İstanbul Yunus Emre Lisesinde tamamladım.

1998 yılında İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'ne girmeye hak kazandım ve 2003 yılında mezun oldum.

2003 yılı Ekim ayından itibaren Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında Doktora Programına başladım.

2007 yılı nisan-ekim ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dallarında rotasyon eğitimimi tamamladım.

Yabancı Dili:İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği

