

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**SÜREKLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ SALINIMI YAPAN  
MADDELERİN OSSEOİNTEGRASYON ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Vahdet BATMAZ**

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY**

**2018-ANTALYA**

## ONAY SAYFASI

Vahdet BATMAZ tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. 02.03.../...2018

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY, Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Bahadır KAN, Kocaeli Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Alper Sindel Akdeniz Üniversitesi



Bu tez, 20.02/2018 tarih ve 8.../...30 sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Diş Hekimliği Fakültesi**

**Kurum Yöneticisi**

**Prof. Dr. Kürşat ER**



## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Aday

**Dt. Vahdet BATMAZ**

İmza

Tez Danışmanı

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY**

İmza

## TEŞEKKÜR

Bilgisi ve tecrübesiyle uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve her zaman desteğini arkamda hissettiğim kıymetli danışman hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a,

Daha iyi bir hekim olabilmem için her koşulda tüm bilgi ve tecrübelerini bana aktarmaya çalışan kıymetli hocam ve anabilim dalı başkanımız Sn. Yrd. Doç. Dr. Alper SİNDEL'e

Samimiyet ve güler yüzlülükle bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği anlayış ve destekle varlığını hep hissettiğim değerli hocam Sn. Doç. Dr. Göksel Şimşek KAYA'ya,

Bu tez çalışmasında kullanılan Trombositlen Zengin Plazma (PRP) nın hazırlanmasında desteğı ve emeğı bulunan biolog Sn. Mustan Ülker'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında, koşulsuz sevgisini ve desteğini hissettiğim, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili aileme

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Dental implantların günlük klinik uygulamalara girmesi, oral rehabilitasyon imkânlarını son derece değiştirmiştir. Dental implantların uzun vadeli başarısı, implantın kemik içerisinde rijit fiksasyonunu gerektirir. Fonksiyonel osseointegrasyon olarak bilinen bu durum, implant yüzeyi ile kemik dokusu arasındaki biyolojik bağlantı ile sağlanır. Bu tez çalışmasının amacı trombositten zengin otolog biyomateryallerin dental implantların osseointegrasyon süreci üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** İmplant destekli protez yaptırmak amacıyla Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran total dişsiz mandibulaya sahip 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Alt çenedeki tam dişsizliğin iki implant destekli hareketli protez ile rehabilitasyonu için, hastaların 43 ve 33 numaralı dişler bölgesine birer adet implant yerleştirilirken ve implantlardan bir tanesine PRP uygulanırken, diğer implant ise herhangi bir ek yaklaşıma tabi tutulmadan geleneksel olarak yerleştirildi. Yerleştirilen implantların stabilitesi dört farklı zamanda elektronik olarak ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İmplantların yerleştirildiği seansta ve implant yerleşimi sonrası yedinci günde elde edilen implant stabilite değerlerinin ortalamaları her iki grup için benzerdi. Yirmi birinci günde ve üçüncü ayın sonunda elde edilen değerlerin PRP uygulanan grubun lehine daha yüksek olduğu ayrıca aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Yaptığımız çalışma sonunda elde edilen veriler PRP'nin implantların osseointegrasyon sürecinde, özellikle erken safhada, olumlu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak büyüme faktörü salınımı yapan maddelerin kemik rejenerasyonu ve implant osseointegrasyonu üzerine olan etkilerinin daha net anlaşılması amacıyla daha geniş örnek sayıları ile daha da önemlisi, standardize edilmiş gereç ve yöntemler kullanılarak gerçekleştirilecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** PRP, büyüme faktörü, osseointegrasyon, implant

## ABSTRACT

**Objective:** Daily clinical practice of dental implants has changed oral rehabilitation to a great extent. The long-term success of dental implants requires rigid fixation of the implant within the bone. This condition, known as functional osseointegration, is provided by the biological connection between the implant surface and the bone tissue. The aim of this thesis is to evaluate the effects autologous biomaterials rich in thrombocytes on the osseointegration process of dental implants.

**Methods:** Fifteen patients with edentulous mandibles who were referred to the Faculty of Dentistry of Akdeniz University for implant supported prosthesis were included in the study. Two implants were placed in the teeth region 43 and 33 of the patients for implant supported prosthetic rehabilitation of the edentulous mandible. PRP was applied to one of the implants and the other implant was traditionally placed without any additional approach. The stability of implants were measured electronically four different times. The obtained data were evaluated statistically.

**Findings:** The mean implant stability values obtained at implant placement time and at the seventh day after implant placement were similar for both groups. However, the values obtained at the 21<sup>st</sup> day and the end of the third month were higher in favor of PRP group and the difference was found to be statistically significant.

**Conclusion:** The data obtained at the end of the study suggest that PRP has a positive effect on the osseointegration process of implants, particularly in the early phase. However, in order to better understand the effects of growth factor releasing substances on bone regeneration and implant osseointegration, further studies carried out using standardized methods and larger sample sizes are required.

**Key words:** PRP, growth factor, osseointegration, implant

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	v
<b>ŞEKİLLER</b>	vii
<b>TABLolar</b>	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Osseointegrasyon	3
2.2. Osseointegrasyonun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	5
2.2.1. Radyografik değerlendirme	5
2.2.2. Yerleştirme torku analizi	6
2.2.3. Periotest	6
2.2.4. Rezonans Frekans Analizi (RFA)	6
2.3. Titanyum	7
2.4. Trombositlerin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri	8
2.5. Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri	11
2.5.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	12
2.5.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü $\beta$	13
2.5.3. Epidermal Büyüme Faktörü	13
2.5.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	14
2.5.5. Fibroblast Büyüme Faktörü	14
2.5.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	14
2.6. Trombosit Konsantelleri	16
2.6.1. Fibrin yapıştırıcılar	16
2.6.2. Trombositten Zengin Plazma (PRP)	17
2.6.3. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)	33
2.6.4. Trombositten Zengin Fibrin ile Trombositten Zengin Plazmanın Farkları	38
2.6.5. Güncel Gelişmeler	39

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>42</b>
3.1. PRP'nin elde edilmesi	42
3.2. Cerrahi prosedür	45
3.3. İmplant stabiliteilerinin değerlendirilmesi	45
3.4. İstatistiksel değerlendirme	46
<b>4. BULGULAR</b>	<b>49</b>
4.1. Klinik bulgular	49
4.2. İstatistiksel bulgular	50
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>60</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>76</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACD-A : asit sitrat dekstroz A solüsyonu

AFG : otolog fibrin yapıştırıcısı

ASC : adipoz kök hücre

ALP : alkalın fosfataz

BIC : kemik implant teması

BMP : kemik morfojenetik proteini

BSP : kemik sialoprotein

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Ca <sup>++</sup>: kalsiyum

CCL : kemokin

cc : santimetre küp

CGF : Konsantre Büyüme Faktörleri

cm : santimetre

CTG : bağ dokusu grefti

EGF : Epidermal büyüme faktörü

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

GP : Glikoprotein

HA : hidroksiapatit

Hz : Hertz

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

ISQ : Implant Stabilite Katsayısı

i-PRF : enjekte edilebilir PRF

L-PRF: lökosit zengin PRF

L-PRP : Lökosit zengin PRP

ml : mililitre

mm<sup>3</sup> : milimetre kp

MMP : matris metalloproteinaz

MRONJ : Medication-related osteonecrosis of the jaw

MSC : mezenkimal kök hücre

N : newton

Op : osteopontin

PC : trombosit konsantreleri

PECAM : Trombosit endotel hücre adezyon molekülü

PDGF :,Trombosit türevli büyüme faktörü

PRF : Trombositten Zengin Fibrin

PRP: trombosit zengin plasma

PRS : Trombosit resspansiyon zeltisi

PTV : Periotest değeri

RBC : kırmızı kan hücresi(eritrosit)

ROS : reaktif oksijen türleri

RFA :Rezonans Frekans Analizi

RPM : bir dakikadaki devir sayısı

TGF : Transforme edici büyüme faktörü

T-PRF :Titaniumla hazırlanmış PRF

VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü

µL : mikrolitre

β-TCP : beta trikalsiyum fosfat

## ŞEKİLLER

**Şekil 2.1.** İmplant Stabilitesi - Zaman grafiği

**Şekil 2.2.** (A) PRF elde etmek için gerekli santrifüj cihazı (Process, Nice, Fransa)

(B) Kırmızı kan hücreleri ile asellüler plazma arasında tüpün ortasında bulunan PRF.

(C) PRF' nin toplanması

(D) Pıhtıdan serumun atılmasıyla elde edilen PRF membran.

**Şekil 3.1.** Hastadan 13,5 ml venöz kan alınması.

**Şekil 3.2.** Alınan kanın PRP hazırlama tüpüne boşaltılması.

**Şekil 3.3.** PRP hazırlama tüplerinin santrifüj cihazına yerleştirilmesi. (Genesis 416G S.Korea)

**Şekil 3.4.** Santrifüj sonrası santrifüj tüpünün alt kapağı buffy coat kontrol kapağıyla değiştirilmesi.

**Şekil 3.5.** Buffy coat kontrolörü çevrilerek trombosit zengin plazmanın (PRP) alınması.

**Şekil 3.6.** PRP'nin implant soketine uygulanması.

**Şekil 3.7.** PRP'nin implant yüzeyine uygulanması.

**Şekil 3.8.** Smart pegin yerleştirilmesi.

**Şekil 3.9.** İmplant stabilitesinin Osstell ile ölçülmesi.

**Şekil 4.1.** T0 ve T1 için elde edilen değerlerin Wilcoxon Signed Ranks testi sonuçları.

**Şekil 4.2.** T2 ve T3 için elde edilen değerlerin Bağımlı Örneklem T-Testi sonuçları.

**Şekil 4.3.** RFA-Zaman grafiği.

## **TABLULAR**

**Tablo 2.1.** Trombosit a-granül içeriği

**Tablo 2.2.** PRP'deki büyüme faktörleri ve biyolojik fonksiyonları.

**Tablo 2.3.** Oral cerrahide PRP kullanan literatür çalışmalarının özeti

**Tablo 2.4.** Periodontal cerrahide PRP kullanan literatür çalışmalarının özeti

**Tablo 2.5.** İmplantolojide PRP kullanan literatür çalışmalarının özeti

**Tablo 2.6.** Trombositten zengin plazma ile trombositte zengin fibrinin farkları

**Tablo 4.1.** İmplantlara ait farklı zamanlarda ölçülen RFA değerleri

## 1- GİRİŞ

Dental implantların günlük klinik uygulamalara girmesi, oral rehabilitasyon imkânlarını son derece değiştirmiştir. Dental implantların uzun vadeli başarısı, implantın kemik içerisinde rijit fiksasyonunu gerektirir. Fonksiyonel osseointegrasyon olarak bilinen bu durum, implant yüzeyi ile kemik dokusu arasındaki biyolojik bağlantı ile sağlanır. Klinik ve deneysel çalışmalar, böyle bir durumun ancak implantların yeterli miktarda ve kalitede kemik içerisine yerleştirilmesi durumunda başarılabilirliğini göstermiştir.<sup>(1)</sup> Klinik ve deneysel çalışmalar, bu spesifik koşullar karşılanmadığında artmış implant başarısızlığı riski olduğuna işaret eden güçlü kanıtlar sunmaktadır. Yetersiz iyileşme düzeyi, zayıf kemik özellikleri, erken veya aşırı yükleme ve enfeksiyon, implant başarısızlığına neden olan başlıca etyolojik durumlar olarak düşünülür. Bunlara ek olarak, çeşitli çalışmalar mandibula ile karşılaştırıldığında maksillada implant kaybı oranının yüksek olduğunu ve maksiller kemiğin miktar ve kalitesinin bu bölgedeki görece yüksek implant başarısızlığından sorumlu olduğuna işaret etmektedir.<sup>(2)</sup> Ayrıca, belirli zorlayıcı durumlarda implantların kullanımı konusunda şüpheler vardır. Örneğin, osteoporoz veya diyabet gibi sistemik hastalık teşhisi konan hastalar, implant tedavisinde zorluklarla karşılaşılacak birer hasta grubunu oluşturmaktadır. Yanı sıra, hastaların talepleri doğrultusunda uygulanabilen hemen yükleme ve erken yükleme protokolleri de implantların sağ kalımı konusunda önemli birer risk faktörüdür. Klinik çalışmalar, implant başarısızlığının sıklıkla yerleştirmeden sonraki erken safhalarda meydana geldiğini, bu durum da implant çevresindeki dokuların implanta ilk tepkisini anlamının gerekliliğini ortaya koymuştur.<sup>(3)</sup> Yukarıda belirtilen nedenlerin hepsi, özellikle implantasyon sonrası erken iyileşme evresinde, implant osseointegrasyonunun başarısını artırabilecek faktörleri araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

İmplant tasarımı, implant yüzeyi, cerrahi teknik, kemik tipi ve yükleme koşulları gibi faktörlerin implant osseointegrasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, büyüme faktörlerinin de implantların çevresinde kemik iyileşmesini uyarabileceği ve bu yolla osseointegrasyon süreci üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>(4)</sup> Bu faktörler yumuşak doku ve kemik dokularında rejenerasyonu başlatan güçlü biyolojik yapılardır ve kemik iyileşmesinde olduğu gibi implant osseointegrasyonunu iyileştirmek için de kullanılacakları düşünülmektedir. Bunlar içerisinde özellikle trombositlerinden

salınan büyüme faktörlerinin kemik rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla implant yerleşimi ile birlikte uygulanması daha önce önerilmiş bir yaklaşımdır.<sup>(5,6)</sup>

Trombosit konsantrasyonlarının kullanımı, 1990'lı yıllarda başlamış ve günümüze kadar genişleyerek gelmiştir. Periferal kandan elde edilen trombositler büyüme faktörlerinin ana kaynaklarıdır. Bu nedenle trombositten zengin biyomateryaller birçok klinik uygulamada kullanılmaktadır. Trombositler, aktif olarak yara iyileşmesini başlatan ve çeşitli büyüme faktörleri salınımı yaparak yara iyileşmesini destekleyen hücrelerdir.<sup>(7,8)</sup> Trombositler tarafından salınan bu büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyaran sinyaller oluşturarak bağ dokusu iyileşmesi, kemik rejenerasyonu ve onarımı, fibroblastların mitogenezi ve yara bölgesinin anjiogenezinde artış ile makrofajların aktivasyonu üzerinde etkili olurlar.<sup>(9)</sup> Yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek için büyüme faktörlerinin kullanımı oldukça ilgi çekici bulunmuş ve farklı teknikler kullanılarak birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmiştir.<sup>(10)</sup> Son yıllarda büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı trombositten zengin otolog biyomateryallerin dental implantların osseointegrasyon süreci üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Osseointegrasyon

Dental implantların ilk klinik uygulaması Per-Ingvar Brånemark tarafından 1965 yılında gerçekleştirilmiştir. Takip eden beş yıllık süre içerisinde, elde edilen klinik sonuçların kabul edilemeyecek derecede yetersiz olması yabancı materyalin ağız boşluğunda, enfeksiyon riskini de içeren birtakım nedenlerle başarısız olduğuna dayandırılmıştır. Daha sonrasında bu klinik sonuçlar, çok sayıda parametrenin eşzamanlı olarak değiştirilmesi ile ampirik bir şekilde geliştirilmiştir. İmplantlar belirli tasarım değişiklikleri ile daha farklı hale getirilmiş, iyileşme süresi uzatılmış ve cerrahi ve protetik tedavi prensiplerine ilişkin değişiklikler yapılmıştır.<sup>(11)</sup> Brånemark bu çalışmalar sonunda 1969 yılında osseointegrasyon terimini “kemik ile implantın doğrudan teması” olarak tanımlanmıştır.<sup>(12)</sup>

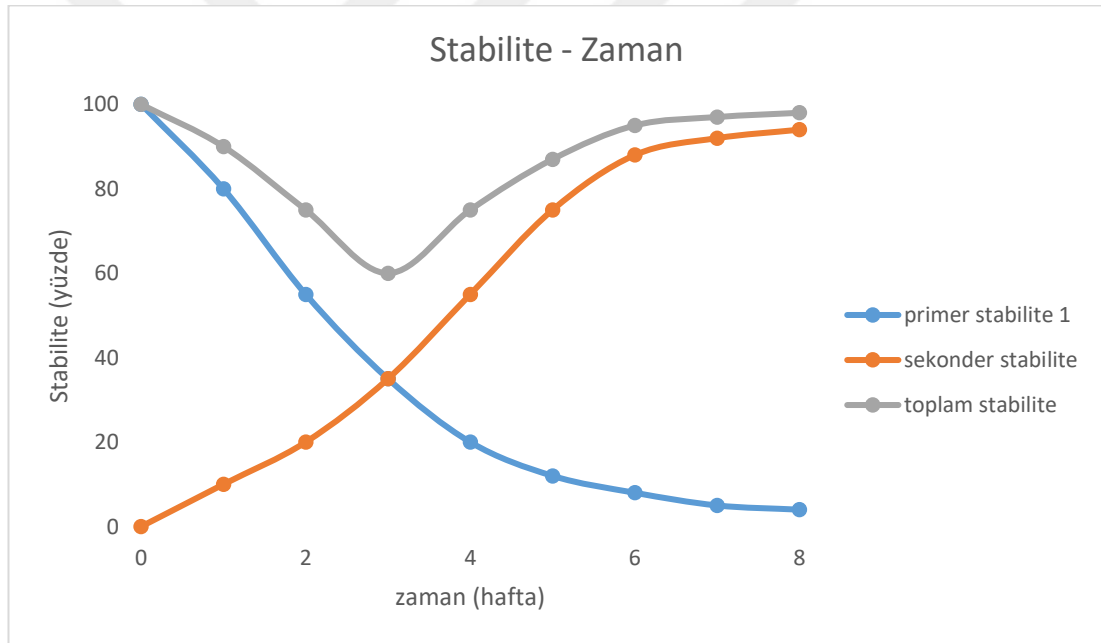
Osseointegrasyon, Tomas Albrektsson tarafından 1990'ların başında yeniden değerlendirilmiş ve tanımı “klinik olarak asemptomatik alloplastik materyallerin fonksiyonel yüklenme boyunca elde edilen kemik içi rijit fiksasyonun sürdürülmesi” olarak güncellenmiştir.<sup>(13)</sup>

Osseointegrasyon, kemik içi dental implantların uzun vadeli klinik başarısı için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir. İmplant-doku ara yüzü son derece dinamik bir etkileşim bölgesidir. Bu karmaşık etkileşim, yalnızca biyomateryal ve biyouyumluluk sorunlarını değil, aynı zamanda mekanik ortamın değişimini de içerir. Osseointegrasyon süreci, alveolar kemik ve implant gövdesi arasında mekanik bağlantı şeklinde başlar ve daha sonra implant etrafında sürekli kemik yapımı ve yeniden modellenme yoluyla biyolojik fiksasyon ile sonlanır. İşlemin kendisi oldukça karmaşıktır ve implant yüzeyinde kemik oluşumunu ve korunmasını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.<sup>(14)</sup>

Osseointegrasyon aynı zamanda implant stabilitesinin bir ölçüsüdür ve bu da iki farklı aşamada meydana gelebilir: Primer stabilite ve sekonder stabilite. Primer stabilite çoğunlukla implant yüzeyiyle mevcut kortikal kemik arasındaki mekanik etkileşimden kaynaklanırken, sekonder stabilite yalnızca direkt yapısal bağlantıdan değil aynı zamanda kemik yenilenmesi ve yeniden şekillendirme (remodeling) yoluyla temin edilen kemik ve implant arasındaki fonksiyonel bağlantıdan kaynaklanmaktadır.

Primer stabilite sekonder stabilite için bir gerekliliktir, ancak fonksiyonel yükleme süresini sekonder stabilite belirler.

Bir implant yerleştirildikten sonra, postoperatif kemik rezorpsiyonu ile primer stabilite yavaş yavaş azalırken yeni kemik oluşumuyla birlikte sekonder stabilite artar. Böylece, primer stabilite normal olarak sağlandığı ve sekonder stabilite kazanıldığı sürece implantın toplam stabilite seviyesi korunur. (Şekil 2.1) Bununla birlikte, zayıf kemik yapısına, biyomekanik aşırı yüklenmeye ve ara yüzdeki kemik rezorpsiyonuna sahip olan vakalarda, implant ile kemik arasındaki boşluklar nedeniyle primer stabilite yetersizdir. Sonuç olarak osseointegrasyon süreci bozulur ve implantın etrafında fibröz doku oluşur ve böylece dengesiz bir implant ve daha sonra klinik başarısızlık meydana gelir. Bu nedenle, osseointegrasyon elde etmek için yeterli implant stabilitesinin elde edilmesi önemlidir.



Şekil 2.1. İmplant Stabilitesi - Zaman Grafiği

Primer implant stabilitesinin derecesi implant makro tasarımından ve osteotomi preparasyonundan etkilenir. Düşük primer stabilizasyonun yol açtığı klinik başarısızlıktan kaçınmak ve osseointegrasyonun desteklenmesi için kemik oluşumunu destekleyen (osteokondüktif) yüzeyler veya çeşitli makro dizayna sahip implantlar kullanılmıştır.<sup>(15)</sup>



## 2.2. Osseointegrasyonun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

İmplant stabilitesini ve osseointegrasyon sürecini değerlendirmek için hem invaziv, hem de invaziv olmayan çeşitli tanı yöntemleri kullanılmıştır. Histomorfometrik analiz, çekme-itme testi, geri çıkarma torku testi gibi yaklaşımlar osseointegrasyonun başarısını değerlendirmek için bekleme süresinin ardından implantın çıkartılmasını içerir ve bu nedenle hayvan çalışmaları ile sınırlıdır. Perküsyon testi, radyografi, yerleştirme torku testi, periotest ve rezonans frekans analizi (RFA) ise klinik olarak uygulanabilir invaziv olmayan yöntemlerdir.<sup>(157)</sup>

### 2.2.1 Radyografik Değerlendirme

İmplant planlanmasında bölgedeki kemiğin niceliğini ve kalitesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan teşhis yöntemi radyografik incelemedir. Radyografide peri-implant lezyonların gözlemlenmesi implant stabilitesinin öngörülmesinde yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, geleneksel periapikal ve panoramik grafilere ilişkin birçok sınırlama vardır. Kemik kaybının tüm düzlemlerde görüntülenememesi, görüntü çözünürlüğü ile ilgili sınırlamalar, standart X-ışınlarının elde edilmesinin zorluğu, kantitatif ölçümleri zorlaştıran görüntü distorsiyonları ve % 30'tan fazla kemik kaybı olmadıkça implant-kemik arayüzünün kemik yapısı ve morfolojisindeki değişiklikleri algılamadaki güçlük bunlardan bazılarıdır. Tüm bu güçlüklerle rağmen, 0.01 - 0.51 mm düzeyinde standart sapma ile krestal kemik seviyesinin belirlenmesine olanak tanıyan bilgisayar destekli ölçümlerin radyografik bilgileri kullanmanın en doğru yolu olduğu öne sürülmüştür.

Bilgisayarlı tomografi ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi, implant tedavisinde planlamada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, kemik yoğunluğunu belirlemek, implant planlanan alanının yakınındaki vital yapıları tespit etmek, ve/veya herhangi bir patolojiyi belirlemek için kullanılırlar. Bu alanların yanı sıra bu yöntemler yerleştirilen implantların konumlarını incelemek amacıyla uygulamadan sonra takip periyotları boyunca da kullanılabilirler. Ancak bu görüntülemelerin osseointegrasyon düzeyinin belirlenmesinde kullanım endikasyonu yoktur ve bu amaçla farklı tetkik yöntemlerine başvurulur.<sup>(158)</sup>

### **2.2.2. Yerleştirme Torku Analizi**

Yerleştirme torku analizi, implantın kemiğe yerleştirilmesi sırasında gereken enerjiyi ölçer. Bu enerji, implant stabilitesinde önemli faktörlerden biri olan kemik yoğunluğuyla yakından ilişkilidir. Fizyodispensör ünitesinde yer alan bir tork ölçer veya raşet anahtarı yardımıyla implant yerleştirme tork değeri ölçülebilir. Bu yöntemin en büyük kısıtlılığı, kemik kalitesi hakkında bilgi vermemesi ve ayrıca yerleştirme torku değerinin alt kritik limitini tanımlayamamasıdır.

### **2.2.3. Periotest**

Schulte ve arkadaşları tarafından dişlerin fizyolojik hareket düzeylerinin belirlenmesi amacıyla geliştirilen Periotest cihazı (Siemens AG, Bensheim, Almanya) implant stabilitesinin ölçülmesi amacıyla ilk olarak Teerlick tarafından kullanılmıştır. Periotest, doğal diş veya implantın yüzeyine elektronik olarak mikrotitreşimler yaparak ve elektronik olarak izlenen bir çubuğun temas süresini ölçerek ilgili implant veya doğal dişin sönümlenme kapasitesini ve sertliğini değerlendirir. Periotest değeri (PTV),  $-8^{\circ}$  (düşük hareket kabiliyeti) ile  $+50^{\circ}$  (yüksek hareket kabiliyeti) arasında değişir.  $-8$  ila  $-6$  arasında bir PTV değerinin implant için istenilen düzeyde stabiliteyi ifade ettiği düşünülmektedir.<sup>(159)</sup>

Birçok araştırmacı, implant stabilitesini ölçmek ve stabilite problemlerini tespit etmek için kullanılan Periotest cihazının implant-kemik arayüzü koşullarını incelemek için ideal bir araç olmadığını ileri sürmüştür. Ayrıca, Periotest duyarlılığının, dayanak uzunluğu ve el bileği açısı gibi klinik değişkenlerden etkilenebileceğini için aletin uygulanmasının sınırlı kaldığı ve bunun yanı sıra implant-kemik ara yüzündeki küçük değişikliklere duyarlı tepkiler veremeyeceği bildirilmiştir.

### **2.2.4. Rezonans Frekans Analizi (RFA)**

Rezonans frekans analizi (RFA), 1998 yılında Periotest'in eksikliklerinin üstesinden gelmek için Meredith ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. RFA, implant-kemik arayüzünde, hem implant yerleştirmeden hemen sonra hem de takip araştırmaları için kemik yoğunluğunu değerlendirmek için kullanılabilir. Kullanılan ölçüm birimi, 10Ncm'lik bir kuvvetle implant dayanağı üzerine vidalanan iki dahili piezo-seramik elemanı olan bir dikey değiştiriciden oluşmaktadır. Bir frekans modülatörü ile 5 - 15 kHz arasındaki sinüs dalgaları, iki piezo elemandan birine 25Hz'lik frekansla uygulanır. Bu dalgalar değiştiriciyi titreştirir ve genlik belirli bir frekansta implant-

kemik ünitesinin sıklığına bağlı olarak değişir. Bu genlik değişikliği, ikinci zıt piezo elemanını deforme eder ve bir alıcı tarafından rezonans frekans olarak algılanan ve grafiksel ve sayısal olarak gösterilen bir akımı tetikler. Rezonans frekansları 3500 ila 8500 Hz arasında değişir ve kemiğe yerleştirilmiş implantların stabilitesini yansıtan tanımlanmış implant stabilite katsayısıyla (ISQ - implant stability quotient) ilişkilendirilir.

Histomorfolojik çalışmalar, RFA değerinin kemik-implant teması ile yüksek korelasyona sahip olduğunu bildirmektedir. Bazı çalışmalarda ise kemik yoğunluğu ve ISQ arasında bir korelasyon olmadığını öne sürülmüştür. Bu nedenle RFA, implantların kemik içerisindeki stabilitesini belirtir, ancak RFA ile kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi arasındaki ilişki henüz net değildir. Bununla birlikte RFA'nın implant stabilitesinin ölçülmesinde ve osseointegrasyonun değerlendirilmesinde en güvenilir ve en kullanışlı yöntem olduğu düşünülmektedir.<sup>(160)</sup>

### **2.3. Titanyum**

Titanyum ve alaşımları mükemmel biyouyumluluk ve üstün mekanik özelliklerinden dolayı dental implantların üretiminde tercihle kullanılan malzemelerdir. Yüzey enerjisinin, yüzey pürüzlülüğünün ve topografyanın implant üzerindeki kombine etkisi, çevresindeki dokuya integre olma nihai kabiliyetini belirler. Yüzey modifikasyon teknolojileri, implant yüzeyinin çeşitli maddelerle kaplanmasını işlemlerini içerir. İmplant yüzeyinin üzerindeki hücre göçü, yapışması ve proliferasyonu doku rejenerasyon sürecini başlatmak için önemli ön koşullarken, büyüme ve farklılaşmanın biyolojik medyatörlerinin dahil edilmesiyle implant yüzeyinin modifiye edilmesinin, implant yerleşimini takiben yara iyileşmesini arttırmada yararlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>(14)</sup> Ek olarak, titanyum yüzeyinin polaritesi nedeniyle trombositlerin içinde bulunan vitronektin ve fibronektin gibi negatif yüklü proteinler implant yüzeyine adsorbe edilebilir. Bu proteinler, hücre yapışması için spesifik bölgeler sağlayabileceğinden, son derece önemlidir. Fibronektin, osteoblastların ve gingival fibroblastların implant yüzeyine yapışmasını ve yayılmasını sağlayan, iyi bilinen bir adezyon proteinidir.

Biyofonksiyonel ve biyouyumlu bir metal olan titanyumun topografik yüzeyinde bir takım değişikliklerle ve / veya spesifik protein kaplamaları gibi farklı yaklaşımları kullanarak osteojenik özelliklerini geliştirmek mümkündür. İmplant yüzeyinin

asitlenmesi, titanyumun trombotik cevaplarını ve bunları tetikleyen reaktif pürüzlü yüzeyler sağlar. Trombositler, asitle pürüzlendirilmiş titanyum implant ile temas halinde pıhtılaşır ve elde edilen fibrin polimer, titanyumun ara yüz özelliklerini modifiye ederek yüzeye yapışır. Bu durumun implant ile kemik arasındaki bağlantının güçlendirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak osseointegrasyon sürecinin multifaktöriyel olduğu ve yüzey özellikleri, biyouyumluluk, konak durumu, biyomekanik durum, cerrahi teknikler ve zaman gibi diğer faktörlerden de etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.<sup>(16)</sup>

#### **2.4. Trombositlerin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri**

Yara iyileşmesi, sinyal proteinleri tarafından düzenlenen çok sayıda hücre dışı ve hücre dışı olaylar aracılığıyla gerçekleşir ancak bu süreç halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, trombositlerin yalnızca hemostazda değil yara iyileşme sürecinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.<sup>(17)</sup>

Trombositler, kemik iliği megakaryositlerinden türetilen ve çapı 2-3 µm olan anükleer sitoplazmik fragmanlardır. Birçok granül, az sayıda mitokondri ve iki belirgin zar yapısı, yüzey bağlantılı kanaliküler sistem ve yoğun boru sistemi içerir. Granüller, her biri bir ünite membran ile çevrelenen 200 ila 500 nm arasında değişen çaplara sahip küresel veya oval yapılardır.

Trombositlerin alfa granülleri, Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) de dahil olmak üzere, yara iyileşmesi için hayati önem taşıyan proteinlerin hücre içi depolama alanını oluştururlar. Alfa granüller aktivasyon sonrasında trombosit hücre zarı ile birleşir ve bazı salgı proteinleri biyoaktif hale dönüştürülür. Bu esnada aktif proteinler salgılanır ve hedef hücrelerin transmembran reseptörlerine bağlanmalarına izin vererek hücre içi sinyal proteinleri aktive edilir. Bu durum hücre içi sinyal proteinleri aktive edilmiş hücreler için, kollajen sentezini, osteoid üretimi vb. olayları yönlendiren bir gen sekansının ekspresyonuyla sonuçlanır.<sup>(17)</sup>

Trombositler, çok sayıda post-translasyonel modifikasyonla meydana gelen 1100'den fazla farklı protein içerir ve 1500'den fazla protein bazlı biyoaktif faktörlerin salınımına neden olur. Bu faktörler arasında immünmodülatörler, büyüme faktörleri,

pıhtılaşma faktörleri ve bunların inhibitörleri ile doku onarımı ve yaranın iyileşmesine katkıda bulunan diğer faktörler yer alır.<sup>(18)</sup>

Doku hasarını takip eden hücresel olaylar, plateletler ve serbest bırakılmış büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir.<sup>(19)</sup> Sonuç olarak, kanamayla sonuçlanan yaralanmadan sonra, trombositler aktive edilir ve büyüme faktörleri ile doldurulmuş olan granülleri serbest bırakmaya başlarlar, böylelikle enflamasyon ve iyileşme süreci uyarılır.

Doku onarımı ve iyileşme için gerekli olan çeşitli proteinler ve diğer maddeler trombositlerin içinde bulunan üç tip granül (alfa, delta ve lambda) tarafından salgılanmaktadır. A-granülleri en zengin trombosit granülüdür. Trombosit hacminin yaklaşık % 10'unu oluştururlar ve her trombosit için yaklaşık 50-80  $\alpha$  granül bulunur.<sup>(20)</sup> Bu granüller membrana bağlı proteinlerin yanı sıra hücre dışı boşluğa salınan çözünebilir proteinleri de içerir.

Membran bağlı proteinler, integrinleri ( $\alpha$ IIb,  $\alpha$ 6,  $\beta$ 3), trombosit endotel hücre adezyon molekülü (PECAM), lösin açısından zengin tekrar aile reseptörleri (GPIb-IX-V kompleksi), immüoglobülin ailesi reseptörleri (glikoprotein VI) ve diğer reseptörleri (CD36, Glut-3) içerir. Öte yandan, daha önceki çalışmalar,  $\alpha$ -granülleri ile 300'den fazla çözülebilir proteinin salındığını öne sürmektedir. Bu biyoaktif moleküller fonksiyon açısından çok heterojen olup pıhtılaşma, inflamasyon, hücre büyümesi, hücre adezyonu ve konakçının savunması ile ilgili proteinleri içerir. **(Tablo-2.1.)**<sup>(21)</sup>

**Tablo 2.1:** Trombosit a-granül içeriği

İçerik tipi	Örnekler
Adeziv Proteinler	Von Willebrand faktör, fibrinojen, trombospondin-1, trombospondin-2, laminin-8
Büyüme Faktörü	Epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), hepatocyte growth factor (HGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta$ (TGF- $\beta$ )
Anjiogenik Faktörler	Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)
Kemokinler	CCL5 (RANTES), CCL-3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL-2 (MCP-1), CCL-7 (MCP-3), CXCL8 (IL-8), CXCL2 (MIP-2), CXCL6 (LIX), CXCL-1 (GRO- $\alpha$ ), CXCL5 (ENA-78), CXCL-12 (SDF-1 $\alpha$ ), CXCL4 (PF4)
Pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörleri	Faktör V, Faktör IX, antithrombin, Faktör S, protease nexin-1, protease nexin-2, doku faktörü
İntegral membran proteinleri	$\alpha$ Ib3, GPIIb-IX-V, GPVI, TLT-1, p-selectin
İmmünmodülatörler	C4 öncü tamamlayıcısı, C4 öncü tamamlayıcısı, faktör D, faktör H, C1 inhibitor, IgG

Delta granülleri (yoğun bedenler) esas olarak kalsiyum, magnezyum, adenosin ve serotin ve histamin gibi biyoaktif aminler de dahil olmak üzere pıhtılaşma sürecini uyaran moleküller içerir.

Lambda granülü trombositlerdeki bir başka granül türüdür ve lizozomal organellere aittir. Diğer hücre türlerinde lizozomlar gibi, protein, lipit ve karbonhidrat parçalanma sürecinde gerekli enzimleri içerir. Ayrıca, enfeksiyöz ajanların ve debrilerin hasarlı dokudan çıkarılmasını ve uzaklaştırmasını sağlarlar.<sup>(22)</sup>

## 2.5. Trombositlerden Salgılanan Büyüme Faktörleri

Genel olarak, trombositlerin yara iyileşmesindeki etkileri, trombosit aktivasyonundan sonra salgılanan çoklu büyüme faktörlerinin sentezi ve salgılanmasına dayanmaktadır. Bu faktörler temel olarak trombosit a-granüllerinde depolanır ve kemotaksis, mitojenez ve farklılaşma dahil olmak üzere hücrel sürecin düzenlenmesinde kilit roller üstlenir.<sup>(23)</sup>

Salgılanan büyüme faktörleri, yerel mezenkimal ve epitel hücrelerini direkt olarak aktive eder, böler ve kollajen sentezini artırarak matris oluşturur böylelikle fibröz bağ dokusu ve skar oluşumu sağlanır. Dahası, hasar gören dokudan salınan büyüme faktörlerinin birçoğu birbirleri arasında etkileşime girerek farklı hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunu sağlayabilir ve böylelikle doku onarımının gelişmesine katkıda bulunurlar.<sup>(24)</sup>

**Tablo 2.2.**'de PRP'nin belirgin büyüme faktörleri ve bu faktörlerin biyolojik fonksiyonları sunulmuştur: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-B (TGF- $\beta$ ), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF).<sup>(25,26)</sup>

**Tablo 2.2.** PRP'deki büyüme faktörleri ve biyolojik fonksiyonları

Büyüme Faktörü	Kısaltma	Biyolojik fonksiyonu
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	PDGF	Kollajen sentezini, kemik hücrelerinin proliferasyonunu, fibroblast kemotaksisini ve proliferatif etkinliği, makrofaj aktivasyonunu geliştirir.
Transforme Edici Büyüme Faktörü $\beta$	TGF- $\beta$	Tip I kollajenin sentezini geliştirir, anjiyogenezini yükseltir, bağışık hücrelerin kemotaksisini uyarır, osteoklast oluşumunu ve kemik resorpsiyonunu inhibe eder.
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	VEGF	Endotel hücrelerinin angiogenesis, migrasyon ve mitozunu stimüle eder, damarların sızdırmazlığını artırır, makrofajların ve nötrofillerin kemotaksisini uyarır.

**Tablo 2.2.(devam)** PRP'deki büyüme faktörleri ve biyolojik fonksiyonları

Epidermal Büyüme Faktörü	EGF	Hücre proliferasyonunu, epitel hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, mezenkimal ve epitel hücreleri tarafından sitokin sekresyonunu artırır.
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	IGF	Kemik, kan damarı, deri ve diğer dokulardaki hücre büyümesini, farklılaşmasını, iyileşmeyi destekler, PDGF ile birlikte kollajen sentezini uyarır
Fibroblast Büyüme Faktörü	FGF	Mezenkimal hücrelerin, kondrositlerin ve osteoblastların çoğalmasını destekler, kondrositlerin ve osteoblastların büyümesini ve farklılaşmasını uyarır.

### 2.5.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF, trombositlerin yanında PDGF, monosit, makrofaj, fibroblast ve endotel hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde de bulunur. Bu büyüme faktörü A ve / veya B alt birimlerinden oluşur ve üç izoform halde (AA, BB ve AB) bulunur. Trombositlerden salınan PDGF, rejeneratif hücrelerin sayısını artırmak için mitogenezin uyarılmasını, yeni damarların gelişimini desteklemek için anjiyogenez uyarımını ve yara temizlemeden sorumlu makrofajların aktivasyonunu sağlar. Ayrıca, PDGF, makrofajların ve nötrofillerin kemotaksisini uyarır ve makrofajlardan TGF- $\beta$ 'nın salgılanmasını artırır.<sup>(27)</sup>

PDGF, hücre zarı alfa reseptörleri vasıtasıyla uygun genlerin ekspresyonunu tetikleyen bir hücre içi reaksiyonlar zincirini başlatarak etki etmektedir. PDGF reseptörlerinde hasar meydana gelmesi, yüz ve omurilik embriyogenezinde bozulmalara yol açabilir.<sup>(28)</sup>



Yakın tarihli çalışmalar çoğunlukla PDGF'nin mezenkimal kök hücelere (MSC) etkisi üzerine odaklanmıştır. Kreja ve arkadaşları rezorbe olmayan osteoklastların MSC'lerin indüksiyon ve osteojenik farklılaşması ile MSC'lerin migrasyon üzerindeki etkilerinin esas olarak PDGF-BB'ye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>(29)</sup> Ng ve arkadaşları, aktivin aracılı TGF-beta sinyali, PDGF sinyali ve FGF sinyallerini MSC'lerin farklılaşmasına neden olan anahtar yollar olarak tanımlamışlardır. MSC'lerin büyüme ve farklılaşması için bu üç yolağın gerekli ve yeterli olduğu ve bu yollardan herhangi birinin engellenmesi durumunda MSC 'lerin büyüme ve farklılaşmasının yavaşlayacağını ortaya koymuşlardır.<sup>(30)</sup>

### **2.5.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü B (TGF-B)**

TGF- $\beta$ , kemik morfogenetik faktörlerinden ve üç TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3 izoformlarından oluşan TGF- $\beta$  süper ailesinin bir üyesini temsil eder. Yaralanmadan sonra aktif form TGF- $\beta$ 1 trombositler tarafından salgılanır. TGF- $\beta$ , Serin / treonin kinaz reseptörleri I ve II aracılığıyla Smad yolunu (Smad2 ve Smad3) aktive edebilir.<sup>(31)</sup>

TGF- $\beta$ 'nın hücre dışı matris üretimini teşvik ettiği, tip I kollajen ve fibronektinin biyosentezini uyardığı ve kemik matrisinin çökmesine neden olduğu gözlenmiştir. Buna göre, TGF- $\beta$  sadece kemik rejenerasyonunu başlatmakla kalmaz, aynı zamanda uzun vadeli iyileşmeyi ve kemik yenilenmesini ve olgunlaşan kemik naklinin yeniden biçimlenmesini destekleyebilir.<sup>(32)</sup> Bununla birlikte, TGF- $\beta$ 1 ve - $\beta$ 2'nin en önemli fonksiyonu, preosteoblastların kemotaksis ve mitogenezidir. Yanı sıra, bağ dokusu iyileşmesi ve kemik oluşumu sırasında kollajen çökmesini de stimüle eder.<sup>(33)</sup> Dahası, bu faktör osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve bu da kemik resorpsiyonuna karşı kemik oluşumunun baskılanmasına katkıda bulunur. TGF- $\beta$ , kemik ve kıkırdak dokusunda büyüme faktörlerinin ekspresyonunu düzenleyen, osteoprogenitör hücrenin kemik morfogenetik proteini (BMP) sentezleyen sinyal yolunu başlatabilir.<sup>(34)</sup>

### **2.5.3. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)**

EGF, endotelial hücrelerin kemotaksisi ve anjiyogenezisini ve mezenkimal hücrelerin mitozunu uyarır. Farklı çalışmalar, epitelizasyonun uyarılmasının ve iyileşme sürecinin belirgin şekilde kısaldığını göstermiştir. <sup>(27,35)</sup> EGF sekresyonu ayrıca mezenkimal ve epitelial hücrelerde sitokin sekresyonunda artışa neden olur.<sup>(36)</sup>

#### **2.5.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)**

IGF-1, plazmanın normal komponenti olan fakat aynı zamanda IGF bağlayıcı proteinler tarafından trombositlere taşınabilen 70 amino asit polipeptidli bir hormondur.<sup>(37)</sup> Kemik matriksinde, endotelide ve kondrositte IGF-1 birikimleri, kemik yenilenmesi sürecinde salınır ve kemik oluşumundan-kemik rezorpsiyon etkileşiminden sorumludur.<sup>(38)</sup> Trombositlerde IGF-1'in varlığı, osteoblastları ve preosteoblastları etkileyebilir. Yanı sıra bu faktörün varlığı osteogenezi başlatabilir ve kemik hücrelerinin apoptozunu inhibe edebilir ve mezenkimal kollajen enzim bozunmasını azaltır.<sup>(39)</sup>

IGF-1 hücre zarı üzerindeki spesifik bir reseptöre bağlanabilir ve osteogenezde yer alan hücreleri uyarabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, IGF-1'in sıçan molarlarının yüzeyine uygulanmasının sement oluşumunu teşvik edebileceğini ve PDGF ile kombinasyon halinde implant yüzeylerinde kemik oluşumunun artabileceğini göstermiştir.<sup>(40)</sup>

#### **2.5.5. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

FGF, çok hücreli tiplerde çoklu eylemleri olan en güçlü mitojenden birini temsil eder. Mezenkimal hücreler, kondrositler ve osteoblastlar için önemli bir mitojendir. Ayrıca, kondrositlerin ve osteoblastların büyümesini ve farklılaşmasını uyarır ve VEGF ile birlikte anjiyenez sürecine katılır.<sup>(27)</sup>

#### **2.5.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)**

Hasar gören dokuda VEGF aktif trombositler ve makrofajlar tarafından salgılanır. VEGF, yeni damar oluşumunu teşvik etmek ve dolayısıyla besin maddelerini ve artmış kan akışını yaralanma yerine getirmek için önemlidir.<sup>(41)</sup>

VEGF'nin yanısıra, anjiyogenez uyararak için, FGF'nin varlığı da gereklidir. Daha önce yayınlanan çalışmalarda, PDGF, TGF- $\beta$  ve EGF'nin varlığının VEGF sekresyonunu oldukça artırdığı gösterilmiştir.<sup>(27)</sup>

Anjiyogenez için iki bağımsız yol vardır ve bunlardan biri VEGF'ye, diğeri anjiyogenin'e bağlıdır. VEGF esas olarak yeni gelişen damarların büyümesini ve endotel hücrelerinin spesifik mitojenini etkilerken, anjiyogenin esas olarak büyük damarları ve kollateral dolaşım oluşumunu etkiler.

Anjiyogenezin erken aşamada desteklenmesi ve teşvik edilmesi uzun dönem kemikleşme sürecinde hayati bir adımdır. Vasküler büyüme faktörünün (VGF) yerel uygulamasının, lokal damarların büyümesi, hücre agregasyonu, adipoz kök hücre (ASC) üzerindeki bazı etkilerinden dolayı ossifikasyon sürecinde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır.<sup>(42)</sup> Holstein ve arkadaşları, bir fare kraniyal defekt modelinde anjiyogenezin kemik onarımı sürecinde aşırı derecede aktif olduğunu göstermiştir.<sup>(43)</sup> Bazı araştırmacılar, anjiogenez faktörlerinin kemik onarımına katkıda bulunabileceğini ve antiangiogenez faktörlerinin kemik onarımını baskılayabileceğini bildirmişlerdir.<sup>(44)</sup>

Trombositten zengin plazmadaki yeterli VGF'ler ve büyüme faktörlerinin hızla harekete geçirilmesinin rejenerasyon sürecinde, özellikle yapay bir kemik greftinin anjiyojeninde, lokal damar büyümesinin lehine olabileceği ve iyileşmeye olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür.

Bu amaçla, Kim ve arkadaşları, yeterli VGF, VEGF, PMP ve periferik mononükleer hücreleri ve periferik heterofil granülositini içeren PRP'yi rat kafatası defektlerine uygulamış ve anjiyojenik faktörle zenginleştirilmiş PRP'nin kritik boyuttaki kemik defektinde daha hızlı ve daha kapsamlı yeni kemik oluşumunu sağladığını rapor etmişlerdir.<sup>(45)</sup>

Bu bulgulara ek olarak, Annabi ve arkadaşları, S1P adında bir trombosit türevi biyoaktif lizofosfolipid'in etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında hemostaz ve anjiyogenez süreçleri arasında yeni moleküler bağlantı sağlayabilen MSC tarafından mikrovasküler ağın yeniden düzenlenmesinde S1P / EDG-1'in anjiyojen sürecinde çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir.<sup>(46)</sup>

Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreleri özellikle iskemi dokusunda ve tümöral damarların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. VEGF'nin MSC'yi yeni oluşan damarlara çekebileceği ve MSC'lerin damar hücrelerine dönüşmesini düzenleyebildiği bilinmektedir. Steffen Massberg trombositlerin, CD34 + kemik iliği hücrelerini ve kemik iliği kaynaklı progenitör hücreleri vasküler hasar alanlarına çeken kritik sinyali sağlayabileceğini göstermiştir.<sup>(47)</sup>

Buna paralel olarak, endotel hasarında kemik iliği kaynaklı progenitör hücrelerin birikmesi ile platelet yapışmasının spesifik inhibisyonu hemen hemen ortadan

kaldırılmıştır. Kemik iliği hücrelerinin trombositlere bağlanması için trombositlerde hem P-selektine hem de Glikoprotein IIb (GPIIb) integrine ihtiyaç vardır.<sup>(47)</sup> Bununla birlikte, MSC'lerde herhangi bir VEGF reseptörü bulunamamıştır. Ball ve arkadaşları, VEGF-A'nın PDGF reseptörlerini uyarabildiğini ve MSC'lerin üretimini ve dönüşümü düzenleyebileceğini tespit etmişlerdir ki bu da VEGF-A / PDGF reseptörlerinin damar oluşumunu teşvik etmek için MSC'yi iskemi bölgesine çekmekte bir etkisi olabileceği anlamına gelmektedir.<sup>(48)</sup>

## **2.6. Trombosit Konsantreleri**

Trombositten salınan büyüme faktörleri, klinik uygulamalar için kullanılabilir iyileşme sitokinlerinin iyi bilinen bir kaynağıdır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide birçok olog trombosit konsantresi tekniği geliştirilmiş ve uygulanmıştır.<sup>(49)</sup>

### **2.6.1. Fibrin yapıştırıcılar:**

Kullanılan ilk cerrahi katkı maddeleri 1970'lerin sonlarından beri Avrupa'da ticari olarak temin edilebilen fibrin sızdırmazlık malzemeleri idi. Fibrin yapıştırıcılar veya fibrin doku yapıştırıcıları, koagülasyonunun son aşamalarını taklit eden ve bir fibrin pıhtısı oluşturan insan plazma türevleridir. Topikal hemostaz ve doku sızdırmazlığı için kullanılırlar. Ticari yapıştırıcılar için çapraz enfeksiyon riski söz konusu olduğundan olog fibrin sızdırmazlık maddeleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, üretimleri, daha az tekrarlanabilir veya daha az tatminkar reolojik özelliklerle sonuçlanır.<sup>(50)</sup>

### **Fibrin yapıştırıcı tipleri**

Homolog (ticari) fibrin yapıştırıcılar: Bunlar dondurularak kurutulmuş iki bileşenli preparatlar olarak mevcuttur:

1. Bir fibrinojen / fibronektin / faktör XIII konsantresi bir antifibrotik çözelti (genellikle aprotinin) içinde çözülür.
2. Seyreltik kalsiyum klorid içinde çözülmüş trombin konsantresi.

İki bileşenin karıştırılması koagülasyon kaskadının son aşamasını taklit eder ve böylece hastanın pıhtılaşma yolundan bağımsız bir fibrin pıhtısı oluşur. Fibrinojen bileşeni faktör XIII içerir ve trombin bileşeni kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) iyonları içerir.  $Ca^{++}$  iyonlarının mevcudiyetinde trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, fibrin

molekülleri arasındaki çapraz bağlanmayı katalize ederek, çapraz bağlanmış bir çözünmeyen fibrin matrisi oluşturur.

Homolog fibrinojen konsantreleri plazma kriyopresipitatından veya Cohn fraksiyon I'den hazırlanır.

Otolog fibrin yapıştırıcılar: Çapraz enfeksiyon riski nedeniyle hastanın kendi plazmasından fibrin yapıştırıcılar hazırlanmıştır. Fibrin polimerizasyonu daima sıgır trombüsüyle başlatılır.

#### Sınırlamalar

- Sızdırmazlık maddelerinin bileşimi ve özellikleri (ticari, homolog, otolog) değişir.
- Otolog fibrin yapıştırıcılar genel olarak daha zayıftır ve ticari fibrin yapıştırıcılara kıyasla daha düşük fiziksel stres direncine sahiptir.
- Yumuşak dokular için fibrin yapıştırıcıların faydalı etkileri iyi belgelenmiştir, ancak kemik cerrahisi ve periodontal cerrahiye olan katkısı hala tartışmalıdır.
- Fibrin yapıştırıcılar, otolog kan öncesi bağış veya masraflı işleme veya viral bulaş riski ile ilişkili olabilecek homolog kan ürünlerinin kullanılmasını gerektirir.<sup>(51)</sup>

#### **2.6.2. Trombositten Zengin Plazma-Birinci Nesil Trombosit Konsantreleri**

Trombosit zengin plazma (PRP), trombosit konsantreleri (PC) ve trombosit jelleri gibi yüksek trombosit konsantrasyonlarına sahip otolog ürünleri, fibrin yapıştırıcılarının trombositlerin büyüme faktörü etkileriyle birleştirerek uygulama bölgesinde ideal bir büyüme faktörü dağıtım sistemi temin etmeye çalışılmaktadır.<sup>(52)</sup>

PRP, küçük bir hacimdeki otolog plazmada yüksek konsantrasyonda otolog trombosit olarak tanımlanmaktadır. Spesifik olarak PRP, 5 mL'lik bir plazma içinde en az 1,000,000 / mm<sup>3</sup> lük bir trombosit konsantrasyonudur ki bu değer de tam kan içindeki trombositlerin fizyolojik konsantrasyondan 3-5 kat daha fazladır.<sup>(53)</sup>

PRP'nin bir diğer önemli özelliği, hastanın kendi kanından hazırlanan otolog bir ürünü temsil etmesidir. Bu nedenle, otolog PRP'nin kullanımı, çapraz kontaminasyon riski, hastalık iletimi veya bağışıklık reaksiyonları ile ilgili endişeleri ortadan kaldırır.<sup>(54)</sup>

PRP'nin, iyileşme sürecini teşvik edebilen çok sayıda büyüme faktörü ve çeşitli proteinler içermesi yaygın klinik kullanımın temel nedenidir. Kas iskelet sistemi de dahil olmak üzere farklı dokulardaki iyileşme süreci, kan akımının sınırlı olması ve hücre döngüsünün yavaş olması nedeniyle uzun sürer.<sup>(55)</sup>

PRP'nin kullanımını neovaskülarizasyonu hızlandırır ve bu nedenle hasar gören dokuda hücre yenilenmesi için gerekli olan kan tedarikini ve besin akışını artırır. Ayrıca, kan teminini arttırarak, PRP iyileşme sürecinde yer alan hücrelerin gereksinimini, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır.<sup>(56)</sup>

Trombositlerin kemik iyileşmesini arttırmaktaki etkisi erken aşama ile sınırlı kalabilir, çünkü trombosit ömrü yalnızca 5-7 gün arasındadır. Trombüs oluşumundan 10 dakika sonra trombositler yara bölgesine gelmeye başlar ve bir saat içinde tam olarak serbest bırakılır. Protein salınımı bir saat sürebilir, ancak büyüme faktörleri ve diğer hücre faktörlerinin yarılanma ömrü birkaç dakikadır. Sonraki aşamada, PDGF ile toplanan makrofajlar daha önemli bir rol oynayabilir. Trombositlerin yara bölgesine gelmesi ile kemik hücresi, osteoblast ve MSC ile komşu, yeterli platelet, karyosit, lökosit ve kollajen lifi içeren düşük oksijenli asidik bir ortam oluşturabilir. Bu asidik ortam ve çevresindeki doku ile arasındaki oksijen farkı, makrofajların travma alanına toplanmasını teşvik edebilir.<sup>(57)</sup>

#### **2.6.2.1. PRP'nin Diğer Etki Mekanizmaları**

Trombosit resüpsansiyon çözültisi (PRS) trombositin bir diğer ürünüdür. Chevallier ve arkadaşları, PRS'de kültüre edilen MSC'lerin seri geçitler üzerinde genişleme hızını arttırdığını ve in vitro olarak alkalın fosfataz (ALP), kemik sialoprotein (BSP), osteopontin (Op) ve kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2) gibi kendiliğinden osteoblastik gen ekspresyonunu indüklediğini tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca PRS'nin, MSC çoğalmasını hızlandırabileceğini ve MSC'lerin osteojenik farklılaşmasını arttırdığını da öne sürmüştür.<sup>(58)</sup>

Verrier ve arkadaşları, MSC kültürlerine PRS'yi ekleyerek, konfüzyon sonrası 28 güne kadar tipik osteoblastik belirteçleri değerlendirmişler ve kollajen I alfa 1, kemik sialoprotein II, BMP-2 ve MMP-2 gibi tipik osteoblastik markör genlerin artmış ekspresyonunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, artmış  $Ca^{++}$  konsantrasyonu, PRS'nin

MSC'nin etkisinin kısmen BMP-2 aracılı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>(59)</sup> Ancak PRP ve BMP-2 arasındaki etkileşimi bildiren bir çalışma bulunmamaktadır.

İlgili bir diğer çalışmada Duan ve arkadaşları, PRP'nin kısmen bağımlı bir şekilde COX2'de MSC'lerin ilk büyümesini teşvik edebildiğini ve bu sürecin Celebrex tarafından engellendiğini, bunun da PRP mekanizmasının prostaglandin yolağı ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak bu alandaki araştırmalar nadirdir ve bu nedenle ilgili mekanizma net olarak ortaya konulamamıştır. Buna ek olarak, PRP'deki fibronektin, vitronektin ve fibrinin içeriği normal dokudan daha yüksektir. Fibronektin ve vitronektin kemik iyileşmesinde önemli adezyon molekülleridir ve fibrin, hücre transformasyonunda iskelet benzeri bir rol oynamaktadır.<sup>(60)</sup>

#### **2.6.2.2. PRP'nin Elde Edilmesi**

Bugüne kadar otolog tam kandan santrifüjle PRP'yi elde edebilen 40 farklı ticari sistem geliştirilmiştir. Mevcut sistemlerin çoğunda, önceden tanımlanan zaman ve hız ayarıyla, PRP üretimi için iki santrifüj gereklidir. PRP'nin hazırlanmasında kanın hücre bileşenlerinin farklı yoğunluk gradyanlarından yararlanır. İlk santrifüj işleminden sonra, en fazla yoğunluğa sahip olan kırmızı kan hücreleri santrifüj kabının altındaki plazmadan ayrılır. Eritrosit tabakasının üstünde, beyaz kan hücrelerinin oluşturduğu buffy coat olarak adlandırılan ince bir tabaka bulunur. Trombositler, buffy coat'ın hemen üzerindeki plazmada en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Buffy coat ile plazma toplandıktan sonra trombosit konsantrasyonunu arttırmak için ikinci bir santrifüj işlemi yapılır. PRP'deki nihai trombosit konsantrasyonu, yaş, komorbiditeler ve dolaşım gibi bireysel hasta özelliklerinin yanı sıra PRP'nin hazırlanması için kullanılan ticari sisteme bağlı olarak değişebilir.<sup>(61)</sup>

PRP son birkaç dekattır kullanılmaktadır ve PRP'yi hazırlamak için çeşitli sistemler olmasına karşın hala PRP üretimi için özgün bir protokol yoktur. Ayrıca, PRP'nin etkili olabilmesi için ihtiyaç duyulan toplam trombosit miktarı hakkında da tutarlı bir görüş bulunmamaktadır. Daha önce yayınlanan raporda PRP'nin etkili olması için trombositlerin 800 ila 1200x10<sup>9</sup> trombosit /mm<sup>3</sup> konsantrasyonunun gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Diğer araştırmacılar, 5 ml plazma hacminde ölçülen 1000x10<sup>9</sup> trombosit / mm<sup>3</sup>'ün terapötik dozda PRP'yi temsil edebileceğini öne sürmüştür. Bir başka raporda 200x10<sup>3</sup> trombosit / mm<sup>3</sup>'ün PRP üretimi için minimal trombosit

konsantrasyonu olduğu belirtilmiştir. Öte yandan, önceki çalışmalar, PRP'nin 300x103 / mm<sup>3</sup>'den fazla trombosit içermesi gerektiğini göstermektedir.<sup>(62)</sup>

### **2.6.2.3. PRP'de Bulunan Trombositlerin Aktivasyonu**

Hasar gören dokuya uygulanmadan önce potansiyel eksojen trombosit aktivasyonu hakkında devam eden tartışmalar da vardır. PRP'de inaktive trombositlerin, fibriler kollajen, trombin veya hücrenin bazal membranı ile teması trombositlerin alfa granüllerinden biyoaktif moleküllerin büyük miktarlarını serbest bırakarak trombositlerin aktivasyonuna neden olur. Bununla birlikte, bazı protokolleri kullanarak trombositlerin PRP uygulaması öncesinde aktive edilmesi mümkün olabilir ve büyük miktarda büyüme faktörlerinin hasar gören dokuda hedef hücre tarafından erişilebilir hale gelmesi sağlanabilir.

Genellikle toplam büyüme faktörü, trombosit aktivasyonundan yaklaşık bir saat sonra serbest bırakılırken, büyüme faktörünün % 70'i trombositlerin aktivasyonundan 10 dakika sonra serbest bırakılır. Bu tür gözlemler, trombositlerin eksojen aktivasyonunun büyüme faktörlerinin hızla salınmasına yol açabileceğini, ancak hasar gören dokuların büyüme faktörlerine maruz kaldığı zamanın azalmasına yol açtığını düşündürmektedir.<sup>(67)</sup> Bu eksojen trombosit aktivasyonunun PRP terapisinde zorunlu bir adımı temsil edip etmediğini belirlemek için farklı klinik çalışmalar gereklidir.

### **2.6.2.4. PRP'de Bulunan Lökositlerin Rolü ve Önemi**

PRP yüksek konsantrasyonda içerdiği trombositin yanında, aynı zamanda kanın diğer bileşenlerini de değişen miktarlarda içerir. Farklı protokoller kullanarak, nihai PRP ürününün bir miktar beyaz kan hücresi ihtiva etmesi mümkündür. Lökosit içeren PRP(L-PRP)'de lökositlerin doku iyileşmesi üzerindeki olumlu veya olumsuz rolü hakkında tutarlı bir görüş yoktur. Bazı çalışmalar, lökositlerin hasar görmüş dokudaki iyileşme sürecini uyardığını ve aynı zamanda bazı bakterilerin büyümesini baskılamadığını öne sürmüşlerdir.<sup>(63,64)</sup> Öte yandan, çeşitli yayınlarda, PRP'deki toplam lökosit sayısı ile artan pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir ki bu, PRP'deki lökositlerin iyileşme sürecini inhibe edebildiğini göstermektedir.<sup>(65,66)</sup>

PRP kanın tüm bileşenlerini içerdiğinden, kullanılan protokole bağlı olarak lökositler PRP'de farklı oranlarda bulunabilir. Nötrofiller hasar gören dokuya göç eden



lökositlerin ilk türünü temsil eder. Lökositlerin birincil amacı, yara alanında, debris, nekrotik doku ve enfeksiyöz ajanların fagositozunu sağlamaktır. Monosit, nötrofilleri takiben hasar gören dokuya ulaşan ikinci tiptir. Sirkülasyondaki monositler, MMP-2 (matris metalloproteinaz), MMP-9 ve MMP-13 salgılayarak hücre dışı matrisin bozulmasına neden olur.<sup>(55)</sup> Ekstraselüler matrisin yok edilmesiyle, doku yoluyla hücrel göçe izin vererek iyileşmeyi daha verimli hale getirmiş olurlar. Monositler, hasar gören dokuya girdikten kısa süre sonra, kendilerini makrofajlara dönüştürürler. Makrofajlar, fagositoz sürecine devam eder ve geri kalan hücre atıkları ve nötrofilleri ortamdaki uzaklaştırırlar. Makrofajlar bu bilinen işlevlerinin yanı sıra, TGF- $\beta$ 1, PDGF, VEGF, IGF-1, EGF gibi iyileşme için önemli büyüme faktörleri salgırlar.<sup>(68)</sup> Makrofajlar biyoaktif molekülleri salgılayarak neoanjiogeneze önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Yeni kan damarlarının oluşturulması ile gerekli besin ve oksijen sağlanarak diğer enflamatuvar hücrelerinin artması ve böylelikle granülasyon dokusunun oluşturulması ve nekrotik dokunun atılması mümkün olabilmektedir. Öte yandan zayıf anjiyogenez, yavaş yara iyileşmesi ve ülser oluşumu ile sonuçlanır.<sup>(69)</sup>

Lökositler, yara iyileşmesi sürecinde önemli rolü olan metalloproteinazlar ve serin de dahil olmak üzere birçok proteinaz salabilirler. Proteinazlar ek olarak, lenfosit ve trombosit aktivasyonunu, sitokinlerin aktivasyonunu ve fibrin-trombosit tıkaçın oluşumunu indüklemek kabiliyetine sahip oldukları için inflamatuvar sürecin yoğunluğunu kontrol edebilmektedirler. Ayrıca, lökositler tarafından salgılanan proteinazlar, salgılanan büyüme faktörlerinin aktivitesini kontrol edebilmektedir. TGF- $\beta$ 1 inaktif formda serbest bırakılır, ancak proteinazlar tarafından kolaylıkla aktif formda dönüştürülür. Dahası, TGF- $\beta$ , hücre dışı matrise bağlı olarak depolanır. Lökositlerden salınan proteinazların harekete geçirilmesi, matrisi parçalayabilir ve yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörlerini serbest bırakabilir.<sup>(70)</sup>

Daha önce yayınlanan çalışmalarda, hasarlı oral mukozada L-PRP'nin uygulanmasıyla yara iyileşme sürecinin güçlendirilebileceği rapor edilmiştir.<sup>(71)</sup> Bu sonuçlar doğrultusunda, bir başka çalışmada kırık sahasındaki azalmış makrofaj seviyelerinin, kan damarı yoğunluğunun azalması ve gecikmiş kemik oluşumuyla sonuçlandığı ortaya koyulmuştur. Aynı zamanda, lökositlerden salınan PDGF ve TGF- $\beta$ 1'in kemik iyileşmesinde belirgin rolleri olduğu gösterilmiştir.<sup>(72)</sup>

Öte yandan, bazı çalışmalar, lökositlerden zengin PRP' nin, hasarlı dokuda nötrofiller tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) büyük oranda serbest bırakılmasıyla yara iyileşme sürecini engelleyebileceğini öne sürmektedir.<sup>(62)</sup> Nötrofiller yaralı bölgeye ulaşan ilk hücre olduğundan, yaralı dokuda potansiyel enfeksiyöz ajanları ve debrisleri uzaklaştırmak için ROS ve nitrik oksit salarlar.<sup>(73)</sup> Lökositlerin istenmeyen düzeyde yüksek konsantrasyonu, gecikmiş yara iyileşmesinden sorumlu olabilir ve bu nedenle nötrofillerin akışı kontrol edilmelidir.<sup>(55)</sup> Ayrıca, makrofajlar nötrofillerin apoptozuna neden olur ve hasar gören dokuda büyük miktarda nötrofilin potansiyel olumsuz etkilerini önleyebilir. Yara iyileşmesi sürecinde lökositlerin potansiyel pozitif veya negatif etkisine ilişkin yeterli çalışmanın eksikliği nedeniyle halen kesin sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte, lökositlerin PRP'deki olumlu ya da olumsuz etkileri tüm dokulara genellenmemelidir, çünkü beyaz kan hücrelerinden zengin PRP'nin çeşitli koşullarda farklı etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>(36)</sup>

#### **2.6.2.5. Kemik İyileşmesinde PRP Uygulaması**

Doku mühendisliği çalışmaları, büyüme faktörleri içeren taşıyıcıların gelişmiş kemik oluşumunu başlatma (osteoinduktif) ve kemik oluşumunu destekleme (osteokondüktif) özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. PRP'nin greftlerle birlikte uygulandığı çalışmalar da aynı sonuca işaret etmektedir. Şu ana kadar, PRP'nin kemik iyileşmesini nasıl etkilediği üzerinde yoğunlaşan bir dizi çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, PRP'nin kemik grefti ile birlikte kullanılmasıyla tavşan modelinde kemik iyileşmesinin kalitesini önemli ölçüde artırabilir olduğunu göstermiştir.<sup>(74)</sup>

Hakimi ve arkadaşları, minipiglerin uzun kemiklerinde defektler oluşturarak yaptıkları bir deneyde, PRP'nin otojen kansellöz greftle kombine edilmesinin otojen kansellöz greftin yalnız başına uygulanmasına kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir kemik iyileşmesine yol açtığını ortaya koymuştur.<sup>(75)</sup> Benzer şekilde, Yamada ve arkadaşları yaptıkları bir köpek modelinde, mezenkimal kök hücrelerin PRP ile kombinasyonunun kemikte daha yüksek bir olgunlaşmaya neden olduğunu göstermiştir.<sup>(76)</sup> Öte yandan, Han ve arkadaşları, PRP'nin, osteojenezin kalitesini ve miktarını artıracak otolog büyüme faktörü kaynağı olarak kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir.<sup>(77)</sup>

İzole hücrelerin PRP ile kombine edilmiş biyoyumlu bir matrisle kullanımı, büyüme faktörlerinin bu hücreler üzerindeki etkilerini en üst düzeye çıkarır.<sup>(56)</sup> Giovanini ve arkadaşları, trombosit açısından zengin plazmanın (PRP) ve otogreftin tip III ve tip I

kollajenler üzerindeki etkisini yanı sıra 23 tavşanın kalvaryumunda oluşturulan kemik defekti modelinde kemik dokusunun CD34 + progenitör hücrelerinin varlığını değerlendirmişleridir. Bu çalışmada PRP'nin kullanılmasının kemik depozisyonunu, tip I kollajen oranını ve CD34 + progenitör hücrelerin kemotaksisini arttırdığını tespit edilmiştir.<sup>(78)</sup>

Bununla birlikte, PRP'nin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmaların tümünün sonuçlarını olumlu olarak nitelendirmek mümkün değildir. Sanchez ve arkadaşları cerrahi fiksasyon sonrası klinik olarak kaynama görünmeyen kemikler üzerine PRP uygulamış ve net olarak olumlu bir sonuç bildirmemişlerdir.<sup>(79)</sup>

#### **2.6.2.6. Maksillofasiyal Cerrahide PRP kullanımı**

##### **PRP'nin diş çekimi sonrası alveol soketinin iyileşmesi üzerine etkileri**

Alissa ve arkadaşları tarafından PRP'nin çekim soketlerinde sert ve yumuşak dokularının iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzerine yapılan bir pilot çalışmada umut verici sonuçlar rapor edilmiştir. İlgili çalışmada, yumuşak doku iyileşmesi, PRP ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubundaki hastalara (ek tedavisiz) kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca PRP ile tedavi edilmeyen hastalarda görülen komplikasyonlar (alveolit ve kuru soket) PRP ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir. Radyografik incelemede ise trabeküler kemik yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Yanı sıra, iki grubun post-operatif ağrı düzeyleri de analiz edilmiş ve özellikle müdahale sonrası ilk üç gün içinde kontrol grubunda daha fazla ağrı rapor edilmiştir.<sup>(80)</sup>

Ogundipe ve arkadaşları, tek taraflı üçüncü moların cerrahi çekimi sonrası PRP kullanılan hastalarda postoperatif ağrı düzeyinin daha az olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu hastalarda postoperatif ödem ve interinsizal ağız açıklığında da bir iyileşme rapor edilmiştir. Bu çalışmada, PRP grubundaki hastalarda lamina dura, trabeküler düzen ve kemik yoğunluğu skorları daha fazla olsa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir.<sup>(81)</sup>

PRP ile tedavi edilen bölgelerdeki kemik yoğunluğundaki değişiklikleri radyolojik olarak izlemek için dijital radyografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramasından yararlanan Ruktowski ve arkadaşları benzer şekilde, PRP ile tedavi edilen bölgelerde

diğer bölgelere kıyasla olumlu bulgular bildirmiştir. İlgili çalışmada, diş çekiminin ardından PRP ile tedavi edilen alanlarda daha erken kemik oluşumunun gerçekleştiği ve yeni kemik yoğunluğunun radyografik densitesinin belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PRP 'nin özellikle postoperatif iki haftalık dönemde etkin olduğu öne sürülmüştür. Kontrol tarafındaki çekim soketlerinde yeterli kemik yoğunluğuna erişilmesi için altı hafta gerektiği halde, PRP ile tedavi edilen alanlarda birinci hafta sonunda bu sonuç elde edilebilmiştir. Postoperatif ağrı ve kanamanın ise PRP uygulamasından önemli ölçüde etkilenmediği bildirilmiştir.<sup>(82)</sup>

Benzer bir şekilde, Celio-Mariano ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı çalışmada, mandibular üçüncü molarların çekimi sonrası kontrol grubuna kıyasla PRP uygulanan grupta daha yüksek radyografik kemik yoğunluğunu elde edilmiştir.<sup>(83)</sup>

Arenaz-Bua ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif bir split-mouth çalışmada ise, üçüncü molar çekimi sonrası kemik rejenerasyonunu arttırmada PRP'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, altıncı ayda kemik oluşumunda ek bir ivme olmadığını gözlemlemişler, ayrıca post-operatif dönemde ağrı, ödem, trismus ve enfeksiyon açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>(84)</sup>

Benzer şekilde, Gurbuzer ve arkadaşlarının (sintigrafi kullanarak) yaptığı bir çalışmada, gömülü mandibular üçüncü molar çekim soketlerine PRP uygulanmıştır. Bu çalışmada, PRP uygulanan soketlerde, uygulanmayan soketlere kıyasla ameliyat sonrası birinci ve dördüncü haftalarda osteoblastik aktivite yönünden herhangi bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir.<sup>(85)</sup> Yukarıda söz edilen çalışmalar **Tablo 2.3.**'de listelenmiştir.

**Tablo 2.3.** Oral cerrahide PRP kullanan çalışmalarının özeti

<b>Yazar</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Takip (hafta)</b>	<b>Sonuç</b>	<b>PRP'nin etkisi</b>
Alissa ve ark./2010	23	12	Yumuşak ve kemik dokusunun iyileşmesinde istatistiksel olarak önemli iyileşme; postoperatif ağrı ve komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma	Güçlü
Ogundipe ve ark./2011	11	12	Ağrı; istatistiksel olarak önemli derecede azalma. Şişme / interincisal ağız açıklığı ve kemik yoğunluğunda düzelme ancak istatistiksel olarak anlamlı değil.	Orta
Ruktowski Ve ark./2010	12	25	PRP ile tedavi edilen alanlarda erken ve belirgin artmış radyografik yoğunluk; Postoperatif ağrı ve PRP uygulamasından sonra kanamada önemli bir gelişme yoktu.	Orta
Celio-Mariano Ve ark./2012	15	24	PRP ile tedavi edilen alanlarda kemik iyileşmesinde belirgin iyileşme	Güçlü
Arenaz-Bua ve ark./2012	82	24	PRP tedavisinden sonra kemik oluşumunda bir artış yok. Ağrı, şişme, trismus ve enfeksiyonda iyileşme yok	Zayıf
Gurbuzer Ve ark./2008	12	4	PRP ile tedavi edilen bölgelerde artmış osteoblastik aktiviteye rastlanmadı.	Zayıf

### 2.6.2.7. Periodontal cerrahide PRP kullanımı

PRP'de bulunan büyüme faktörleri, fibrin pıhtısını oluşturabilir, fibroblast çoğalmasını destekleyebilir ve ekstrasellüler matristeki kollajen sentezini düzenleyebilir. Böylelikle, yaralanma bölgelerinde PRP kullanımı yara iyileşmesini ve periodontal yumuşak dokuların yenilenmesini teşvik edebilir.<sup>(82)</sup> Dahası, bu faktörlerin osteoblastların mitozunu ve doku vaskülaritesini artırarak kemik onarımını hızlandırma kabiliyetini arttırmasına bağlı olarak kemik içi defektlerin tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>(86,87)</sup>

Del Fabbro ve arkadaşlarının sistematik derlemesinin sonuçları, kemik içi defektlerin tedavisinde greft materyalleri ile birlikte kullanıldığında PRP'nin pozitif bir etkisi olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, dişeti çekilmesinin tedavisinde PRP'nin önemli bir yararı bulunamamıştır.<sup>(88)</sup> Benzer şekilde, intraosseöz periodontal defektlerin tedavisinde diğer greft materyalleri ile kombine edilmiş PRP'nin etkinliğini araştıran iki kontrollü klinik çalışmada, PRP ve greft materyali kombinasyonu ile tedavi edilen periodontal alanlarda, yalnızca greftle tedavi edilen alanlara göre daha belirgin klinik iyileşme bildirilmiştir.<sup>(89,90)</sup>

Bharadwaj ve arkadaşları, periodontitise tanısı konmuş 10 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, çenelerin bir tarafındaki kemik içi defektler PRP + kemik grefti (HA +  $\beta$  TCP) ile doldurulurken diğer taraftaki kemik içi defektler salin solüsyonu + kemik grefti (HA +  $\beta$  TCP) ile doldurularak tedavi edilmiştir. Altı ay sonra yapılan kontrollerde sondlanan cep derinliği, ataşman seviyesi ve kemik yoğunluğu değerlendirilmiş PRP'nin kemik grefti ile beraber uygulanmasının, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde yararlı olduğu rapor edilmiştir.<sup>(91)</sup>

Özdemir ve arkadaşları greft materyali ile kombine edilen PRP'nin, altı aylık iyileşme süresinden sonra kemik içi defektlerin tedavisinde etkili olduğunu ancak yalnızca PRP kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme meydana gelmediğini göstermiştir.<sup>(92)</sup> Harnack ve arkadaşları ise 2009 yılında aynı materyal kombinasyonunu kullanarak benzer sonuçlar rapor etmişlerdir.<sup>(93)</sup> Rodrigues ve arkadaşları ise hem yalnızca PRP hem de PRP'nin sığır kaynaklı greft materyali ile kombine edilmesinin, kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde önemli bir klinik iyileşme ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.<sup>(94)</sup>

Dişeti çekilmesinin tedavisinde PRP'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada Keceli ve arkadaşları bağ dokusu greftleri (CTG) ile CTG-PRP kombinasyonu karşılaştırmış ve klinik sonuçların arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.<sup>(95)</sup>

Periodontal tedavide PRP'nin etkinliği ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışma, PRP'nin dişeti çekilmesini iyileştirme kapasitesine sahip olduğunu, ancak klinik ataşman seviyesini iyileştiremediklerini ortaya koymuştur. Yanı sıra, mandibular furkasyon defektlerinin tedavisi üzerine bir araştırma yapan Pradeep ve arkadaşları PRP uygulaması ile belirgin bir düzelme sağlanmasına rağmen furkasyon defektlerinin tamamen kapatılmasında PRP'nin yetersiz kaldığını bildirmiştir.

Bu çalışmalar, otolog PRP'nin rejeneratif bir materyal olarak ancak sınırlı bir rol oynadığını ortaya koyar niteliktedir.<sup>(96)</sup> Bununla birlikte, PRP'nin kendi başına etkinliği değerlendirmek zordur, çünkü çalışmaların büyük bir kısmı rejeneratif cerrahinin sonucunu iyileştirmek için PRP'yi greft materyalleri ile birlikte test ederek gerçekleştirilmiştir. Yanı sıra, çoğu klinik çalışmada defektleri örtmek için bir bariyer membran kullanılmıştır ve bu yaklaşımın PRP etkinliği üzerinde sınırlayıcı etkisi olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Yukarıda sözü edilen çalışmalar **Tablo 2.4.**'de listelenmiştir.

**Tablo 2.4.** Periodontal cerrahide PRP kullanan çalışmalarının özeti

<b>Yazarlar</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Elde edilen Sonuç</b>	<b>PRP'nin etkisi</b>
Pradeep ve arkadaşları	Furkasyon defekti	Defektin tam olarak kapatılamaması	zayıf
Menezes ve arkadaşları	Kemik içi defekt	Tek başına kullanıldığında yetersiz ancak greft ile kombine edildiğinde olumlu etki	zayıf
Saini ve arkadaşları	Kemik içi defekt	Greft materyalleri ile birlikte kullanılan PRP'nin pozitif etkisi	orta

**Tablo 2.4.(devam)** Periodontal cerrahide PRP kullanan çalışmalarının özeti

Bharadwaj ve arkadaşları	Kemik içi defekt	Cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve kemik yoğunluğunda düzelme	güçlü
Özdemir ve arkadaşları	Kemik içi defekt	Tek başına kullanıldığında yetersiz ancak greft ile kombine edildiğinde olumlu etki	zayıf
Rodrigues ve arkadaşları	Kemik içi defekt	Diğer greft materyallerinde kullanılan PRP için daha iyi klinik sonuçlar	zayıf
Dori ve arkadaşları	Kemik içi defekt	PRP kullanımının herhangi bir ek yararı yoktur	zayıf
Piemontese ve arkadaşları	Kemik içi defekt	PRP kullanımının herhangi bir ek yararı yoktur	zayıf
Keceli ve arkadaşları	Dişeti çekilmesi	PRP kullanımının herhangi bir ek yararı yoktur	zayıf

### 2.6.2.8. İmplantolojide PRP'nin Kullanımı

Hayvan ve insan çalışmaları PRP'nin yumuşak doku onarımı ve kemik rejenerasyonunu arttırdığını ve hızlandığını göstermiştir.<sup>(97,98)</sup> Daif ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırmada, otolog PRP'nin mandibular kırıklarda kemik rejenerasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda PRP'nin kırık hattı boyunca doğrudan uygulanmasının kemik rejenerasyonunu geliştireceği sonucuna varılmıştır.<sup>(99)</sup>

Wojtowicz ve arkadaşlarının 2007'de CD34 + hücreleri ve PRP içeren otolog kemik iliği ve taze izole mononükleer hücrelerin alveolar kemiğin osteogenezisinin uyarılması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada yeni oluşturulan kemiğin PRP'nin etkisi altında artış gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>(100)</sup> Öte yandan Esposito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PRP tedavisinin, otojen kemik veya allojen greft materyalleri ile sinüs tabanı yükseltme prosedürlerinin klinik sonucunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır.<sup>(101)</sup>



Bu çalışmalara ek olarak, Khairy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sinüste PRP'li veya PRP'siz otojen kemik ile arttırılmış kemiğin kalitesi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, PRP ile zenginleştirmenin kemik yoğunluğunu cerrahi işlemden sonra üç ay ay içerisinde önemli ölçüde iyileştirmediğini, ancak PRP'ye zenginleştirilmiş kemik greftlerinde cerrahi işlemden altı ay sonra üstün kemik yoğunluğu belirlendiği rapor edilmiştir. <sup>(102)</sup>

Dental implantların yüzeyine uygulanan PRP potansiyel olarak biyolojik aktivite gösterebilen yeni bir dinamik yüzey oluşturabilir. 2006 yılında Anitua tarafından yapılan çalışmada implant yüzeyinin alveol içine yerleştirilmeden önce PRP ile kaplanmasıyla implantların osseoentegrasyonunun geliştiği rapor edilmiştir. <sup>(103)</sup> Benzer şekilde, Gentile ve arkadaşları, rekonstrüktif çene cerrahisi, çekim sonrası alveolar kemik rejenerasyonu ve dental implantoloji dahil olmak üzere 15 vakadaki deneyimlerini bildirmiştir. Çalışmalarının sonuçları, PRP tedavisinin post-operatif hasta memnuniyeti ve düşük morbidite açısından etkinliğini ortaya koymuştur. Anand ve arkadaşları ise son zamanlarda yeni bir teknik (implantın PRP ile kaplanması) olan erken yükleme protokolü ile ilgili tedavinin prognozu iyileştirebileceğini önermişlerdir. <sup>(104)</sup> Yukarıda sözü edilen çalışmalar **Tablo 2.5.**'te listelenmiştir.

**Tablo 2.5.** İmplantolojide PRP kullanan çalışmalarının özeti

<b>Araştırmacı</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Elde edilen sonuç</b>	<b>PRP'nin etkisi</b>
Anitua ve arkadaşları	İmplantoloji	İmplant prognozunda iyileşme	Güçlü etki
Anand ve arkadaşları	İmplantoloji	İmplant çevresinde erken kemik oluşumu	Güçlü etki
Gentile ve arkadaşları	Rekonstrüktif çene cerrahisi	PRP tedavisinin hasta memnuniyeti ve düşük morbidite açısından etkinliği	Güçlü etki

**Tablo 2.5.(devam)** İmplantolojide PRP kullanan çalışmalarının özeti

Wojtowicz ve arkadaşları	Mandibulanın greftlenmesi	PRP, CD34 + hücreleri içeren kemik iliğinden daha etkilidir	Güçlü etki
Daif ve arkadaşları	Mandibular kırıklarında kemik rejenerasyonu	PRP 'nin kırık hatları boyunca doğrudan uygulanması, mandibular kırıklarında kemik rejenerasyonunu artırabilir	Güçlü etki
Khairy ve arkadaşları	Sinüs tabanı yükseltme	PRP ile zenginleştirilmiş kemik greftleri ile greftlemeden 6 ay sonra üstün kemik yoğunluğu	Güçlü etki
Poeschl ve arkadaşları	Sinüs tabanı yükseltme	PRP kullanıldığında artmış yeni kemik oluşumu	Güçlü etki

#### **2.6.2.9. MRONJ cerrahisinde PRP kullanımı**

Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu – Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) kemikte çeşitli patolojilerin (örneğin, osteoporoz, solid tümörler ve multipl miyelom ile ilişkili kemik metastazı, malign hiperkalsemi) önleyici tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar olan bifosfonatlar ile antirezortif ve antianjiyogenik bir takım ilaçların kullanımının önemli bir komplikasyonu olarak tanımlanmaktadır. MRONJ'un tedavisi halen tartışmalı olup medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar değişen ve kesin standartlara sahip olmayan tedavi seçenekleri mevcuttur.<sup>(106)</sup>

Daha önce tariflenmiş medikal ve cerrahi tedavilere ek olarak, PRP terapisi, MRONJ tedavisinde yakın zamanda kemik iyileşmesini arttırmak için tamamlayıcı yaklaşım olarak önerilmiştir. MRONJ görülen hastalarda PRP'nin kullanımının gerekçesi, büyüme faktörlerinin varlığının (genellikle bifosfonatlar tarafından baskılanır) fizyolojik iyileşmeye benzeyen kemik iyileşmesini değiştirici bir teşvik oluşturduğu tezine dayanmaktadır. PRP'deki büyüme faktörleri epitel yara iyileşmesini hızlandırabilir, cerrahiden sonra enflamasyonu azaltabilir, kemik ve yumuşak dokuların rejenerasyonunu iyileştirebilir ve doku vaskülarizasyonunu teşvik edebilir.

Bu ürünün kullanımıyla ilgili ek avantajlar, otolog bir ürün olması, biyouyumluluk ve güvenirliliktir.<sup>(107,108, 97)</sup>

Literatürde, PRP'nin bu özelliklerini temel alan ve MRONJ tedavisindeki rolünü değerlendiren vaka serisi niteliğinde çalışmalar rapor edilmiştir. Çetiner ve arkadaşları, multipl miyeloma nedeniyle bifosfonat türevi ilaç kullanmış, diş çekimi sonrası MRONJ gelişen 68 yaşında erkek hastada cerrahi debridmana ek olarak PRP uygulamışlar ve altı aylık takip periyodu sonunda olumlu sonuçlar rapor etmişlerdir.<sup>(109)</sup> Bocanegra ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada çenenin bisfosfonata bağlı nekrozu tanısı alan sekiz hastada nekrotik kemiğin çıkarılması için cerrahi olarak debridman uygulanmış bunu takiben PRP uygulaması yapılarak ve primer olarak kapatılmıştır. Hastalar 14 aylık periyodik klinik ve radyolojik takip muayenelerine tabi tutulmuş, tüm hastalarda klinik düzelme gözlemlendiği ve tedaviden 2-4 hafta sonra oral lezyonların iyileştiği rapor edilmiştir. Kesin olmamakla birlikte çenenin refrakter osteonekrozu tedavisinde nekrotik kemik küretajı ve PRP kombinasyonunun tercihle kullanılabilir bir tedavi yaklaşımı olduğu bildirilmiştir.<sup>(110)</sup>

Adornato ve arkadaşları 2007 yılında bifosfonat grubu ilaç kullanımına bağlı olarak çenelerinde avasküler nekroz ile başvuran on iki hastayı tedavi etmiştir. Öncesinde konservatif tedaviye cevap vermeyen bu lezyonlar, marjinal rezeksiyon, PRP ve rezorbe olan membran uygulaması ve bölgenin primer kapatılması yoluyla tedavi edilmiştir ve altıncı ayın sonunda yara iyileşmesi yönünden olumlu sonuçlar rapor edilmiştir.<sup>(111)</sup>

Mozzati ve arkadaşları intravenöz bifosfonat tedavisi gören ve MRONJ gelişen 32 hasta üzerinde bir çalışma yapmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. İlgili çalışmada hastalar, nekrotik kemiğin rezeksiyonu ve PRP kullanılarak kemik defektinin üzerinde mukozanın primer kapatılması yoluyla tedavi edilmiştir. Çalışma sonunda, uygulanan yaklaşımın olumlu sonuçları klinik ve radyografik olarak ortaya konmuştur.<sup>(112)</sup>

Benzer şekilde, multipl miyeloma nedeni ile bifosfonat tedavisi gören ve MRONJ gelişen yedi hastanın tedavisi rapor eden Coviello ve arkadaşları, PRP'nin kullanımının yara iyileşmesini arttırdığını, çıplak kemik alanını azalttığını ve bu nedenle MRONJ için etkin bir tedavi protokolünün bir parçası olabileceğini rapor etmişlerdir.<sup>(113)</sup> Bu çalışmaların sonuçları nekrotik kemik küretajının ve PRP

uygulamasının kombinasyonunun tedavisi güç olan MRONJ'un tedavisinde umut verici olduğunu göstermiştir.

#### **2.6.2.10. PRP Kullanımının Riskleri**

PRP, hastanın kendi kanının küçük bir miktarı ile elde edilen bir preparattır. Bu nedenle infeksiyonlar ve bulaş yönünden güvenli olduğu düşünülür. Yanı sıra, immünolojik reaksiyonlar veya otojen olmayan tüm greft türlerinde tariflenen istenmeyen etkilerin hiç biri ile ilişkilendirilmemektedir.

Geçmişte, PRP'nin hazırlanmasında kullanılan sığır trombininin (fibrinin çözünmez bir jelde polimerizasyona izin veren bir aktivatörü) kullanılması, hayatı tehdit eden koagülopatiler yönünden risk teşkil ettiği ortaya konmuştur. Ancak, bu istenmeyen reaksiyonların kullanılan trombin kaynağı ve miktarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük dozda (<200 ünite) PRP'de sığır trombüsünün, topikal olarak sistemik dolaşıma girmeden ve insan dokularıyla temas ettiğinde hali hazırda pıhtılaşmış olarak kullanılması immünolojik bir reaksiyon yönünden tehlike arz etmez. Yanı sıra, ikinci nesil trombosit konsantrelerinde, PRP aktivasyonu sadece kalsiyum klorür kullanılarak gerçekleştirilebilmiş ve böylelikle trombin ile ilişkili risk ortadan kaldırılmıştır.

PRP tedavisi uygulanan pek çok klinik olguda displastik süreçlerle ilgili istenmeyen etkiler bildirilmemesine rağmen, büyüme faktörlerin tümör ve displastik dokularla ilişkili reseptörlerin aşırı ekspresyonuna neden olabileceği yönünde hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler, büyüme faktörlerinin mitogenez, kemotaksis, hücre farklılaşması ve metabolizma gibi farklı hücresel süreçleri düzenlediği gerçeğine dayanır. Bununla birlikte, neoplastik büyümeye neden olan fenomen, hücre dışı büyüme faktörlerinin 7-10 gün içinde degradasyona uğradığını dikkate alarak, PRP terapisinde ve yeterli sunumda uygulananlara kıyasla, büyüme faktörlerinin değişik zamanlarda uygulanan ek dozlarını gerektirir. Ayrıca, bir neoplazm varlığına işaret eden bulgular varlığında PRP kullanımından kaçınılmalıdır. Bu durumlar; prekanseröz ağız koşullarını ve prekanseröz lezyonları (oral lökoplaki, eritroplazi veya solar şelitisi) oral epitelyal displazinin teşhis edildiği olguları, tedavi öncesinde kanserojen ajanlara maruz kalmış hastaları ve primer oral skuamöz hücreli karsinoma hikayesi olan hastaları içerir.<sup>(146)</sup>

### **2.6.3. Trombosit Zengin Fibrin (PRF) -İkinci Nesil Trombosit Konsantresi**

Trombosit zengin fibrin (PRF) ilk olarak Fransa'da Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu ikinci nesil trombosit konsantresi sığır trombin kullanımıyla ilişkili riski ortadan kaldırmaktadır. PRF trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin bir membran elde etmeyi sağlayan ikinci nesil bir trombosit konsantresidir.<sup>(114)</sup>

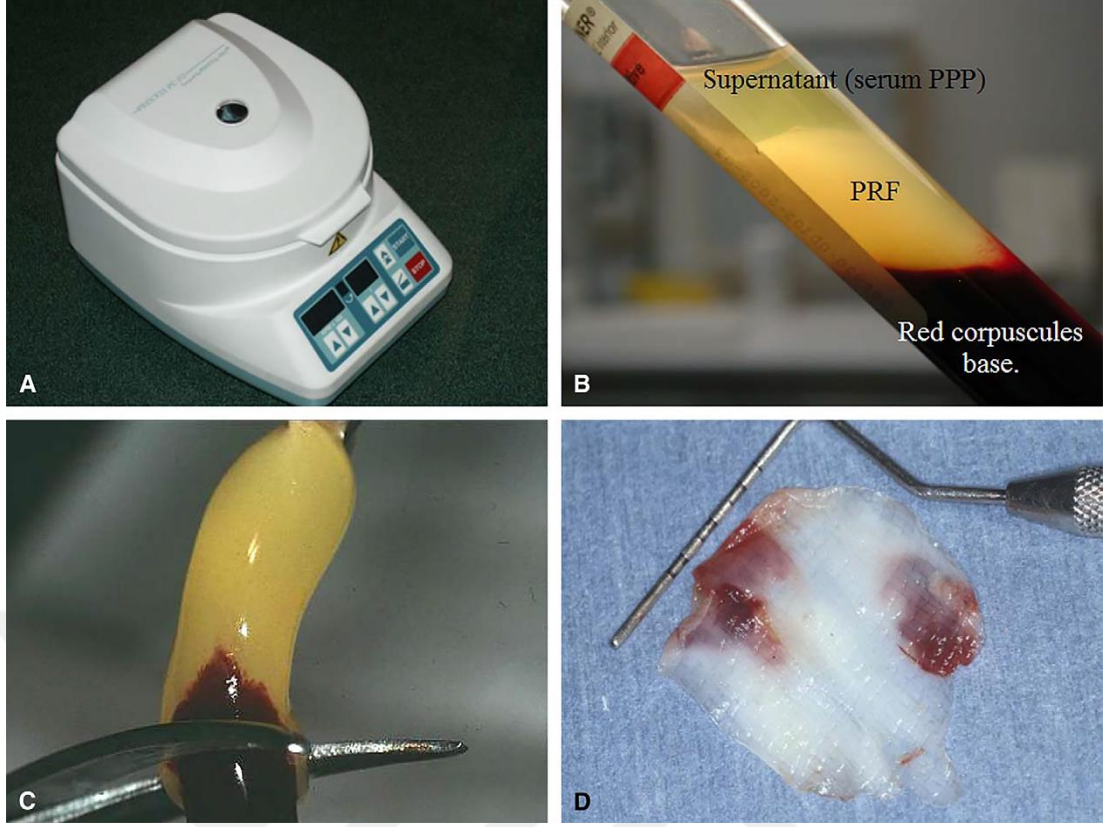
#### **2.6.3.1. Trombositten Zengin Fibrinin Elde Edilmesi**

PRF elde edilme protokolü şu şekilde uygulanır: 10 ml'lik antikoagülsüz tüp içine alınan kan örneği, 10 dakika boyunca 3,000 rpm (yaklaşık 400 g) veya 12 dk boyunca 2,700 rpm ile bir santrifüjünde hemen santrifüj edilir.<sup>(115)</sup>

Herhangi bir antikoagulan kullanılmadığı için, kan tüp duvarları ile temas ettiği anda trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu başlar. Fibrinojen, ilk önce dolaşımdaki trombin onu fibrine dönüştürmeden önce tüpün yüksek kısmında yoğunlaşır. Daha sonra tüpün ortasında, alttaki kırmızı kan hücreleri ile tepesinde aselüler plazma arasında fibrin pıhtısı elde edilir. Trombositler fibrin ağı içinde hapsolür. Sonuç olarak, santrifüjden sonra 3 tabaka oluşur; en altta kırmızı kan hücreleri, en üstte hücresiz plazma ve ortada PRF. (**Şekil 2.2 B**)

Bu tekniğin başarısı tamamen kan toplama hızına ve santrifüj transferine bağlıdır. Hızlı kullanım, klinik olarak kullanılabilir bir PRF pıhtı elde etmenin bilinen tek yoludur. Kan toplamak ve santrifüjü başlatmak için gereken süre aşırı uzarsa fibrin tüp içinde dağınık bir şekilde polimerize olur ve yalnızca uygun kıvamda olmayan küçük bir kan pıhtısı elde edilir.<sup>(115)</sup>

PRF protokolü ile serum ve trombositlerle doldurulmuş bir fibrin pıhtı elde etmeyi mümkün kılmaktadır. Fibrin matrisinde sıkışan sıvıların dışarı atılması ile dirençli otolog fibrin membranlar elde edilebilir. Bu otolog biyomateryalin maksillofasiyal cerrahi, plastik cerrahi ve implant cerrahisinde kullanımı bildirilmiştir.<sup>(116,117)</sup>



**Şekil 2.2.** (A) PRF elde etmek için kullanılan santrifüj cihazı (Process, Nice, Fransa)  
(B) Tüpün ortasında alttaki kırmızı kan hücreleri ile üstte asellüler plazma arasında PRF.  
(C) PRF' nin toplanması  
(D) Pıhtıdan serumun atılmasıyla elde edilen PRF membran.

PRF ile fibrin yapıştırıcılar ve PRP arasındaki en temel fark jelleşme şekillerinden kaynaklanır. Fibrin yapıştırıcılar ve PRP pıhtılaşmanın son basamağını başlatmak ve hızlı fibrin polimerizasyonu sağlamak için sığır trombini ve kalsiyum klorit kombinasyonunu kullanırlar. Bu şekildeki bir polimerizasyon fibrin matriksinin mekanik ve biyolojik özelliklerini önemli ölçüde etkiler.<sup>(118)</sup>

PRF santrifüj işlemi esnasında ortamda sığır trombini olmadığından fibrinojenle etkileşen trombin konsantrasyonu fizyolojik sınırlardadır. Bu görünüm fibrin ağının üç boyutlu organizasyonunun tespiti açısından oldukça önemlidir. PRF kompozisyonunun biyokimyasal analizi, bu biyomateryalin, yavaş polimerize olan fibrin ağı içinde yer alan özel bir takım sitokinlerin, glikanik zincirlerin ve yapısal glikoproteinlerin birleşiminden oluştuğunu gösterir.<sup>(119)</sup>

Jelleşme boyunca fibrin lifler iki farklı biyokimyasal yapıda bulunabilir. Bunlar yoğun tetramoleküler veya bilateral bağlantılar ile trimoleküler veya eşkenar bağlantılardır.<sup>(118)</sup> Bilateral bağlantılar güçlü trombin konsantrasyonlarıyla oluşur ve fibrin polimerlerinin kalınlaşmasına izin vererek rijit bir ağ oluşumuna sebep olur. Bu yapı sitokinlerin hapsolması ve hücrel migrasyon açısından çok uygun değildir. Zayıf trombin konsantrasyonu ise belirgin oranda eşkenar bağlantı oluşumuna neden olur. Bu bağlantılar sitokinlerin hapsolması ve hücrel migrasyon için uygun özellikte esnek bir fibrin ağ oluşumuna neden olur. Aynı zamanda bu üç boyutlu organizasyon fibrin matrisine yüksek elastikiyet özelliği de sağlar. Fibrinin biyolojik yapısı PRF'nin skatrisyel kapasitesini açıklamak için yeterlidir ayrıca yavaş polimerizasyon şekli ile de iyileşme sürecini desteklemek için ideal özelliktedir.<sup>(115)</sup>

PRF sadece bir trombosit konsantrasyonu değil aynı zamanda savunma mekanizmalarını uyarabilen bağışıklık düğümüdür. PRF ile tedavi edilen cerrahi alanlarda dikkat çeken enflamatuvar düzenlemenin, fibrin ağında sıkışmış ve bu başlangıç matrisinin yeniden şekillenmesi sırasında serbest bırakılan sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>(120)</sup>

### **2.6.3.2. PRF'nin Fibrin Matrisinin Rolü**

PRF'de bulunan maddeler yumuşak doku iyileşme ve olgulaşmasının üç temel olgusu olan anjiogenez, immünite ve epitelyal kapanmayı destekler. Fibrin, anjiogenez için doğal bir rehberdir. Fibrin matrisinin anjiogenezi direkt olarak yönlendirdiği gösterilmiştir.<sup>(120)</sup> Fibrin matrisinin anjiogenezi yönlendirme özelliği fibrin jelin üç boyutlu yapısı ve ağda hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanır.<sup>(121)</sup> Ayrıca anjiogenezin temel faktörleri olan FGF, VEGF, anjiopietin ve PDGF'nin fibrine afinitesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Fibrinin bazı büyüme faktörlerine bağlanması anjiogenez etkisini açıklayabilir. Anjiogenezin önemli bir fazı da endotel hücrelerden integrin üretimidir. Bu molekül endotel hücrelerinin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlar. Fibrin bu molekülün salgılanmasını artırır.<sup>(122)</sup>

Fibrin matris epitelyal hücre ve fibroblastları etkileyerek yara alanını örter. Yara kenarlarında bulunan epitel hücreleri bazal ve apikal yüklerini kaybeder ve bazal ve apikal yönde genişleyerek yarayı kaplarlar. Hücre göçü, fibrinojen, fibronektin ve vitronektin ile düzenlenir. İntegrin salınımını düzenlemek, fibroblastları çoğaltması ve

yara alanına göçünü düzenlemek için fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF-b varlığı gereklidir.<sup>(123)</sup> Tüm bu olaylar dikkate alındığında PRF mikrovaskülarizasyonun gelişimini sağlayan ve epitel hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateryaldir.<sup>(120)</sup>

### **2.6.3.3. PRF'nin Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları**

Trombositten zengin fibrin içerdiği immün sistem elemanları ve yüksek trombosit sayesinde istenilen yara iyileşmesini sağlamakta ve bu sebeple maksillofasiyal cerrahide yara iyileşmesini hızlandırmak için sıklıkla kullanılmaktadır.

#### **2.6.3.3.1. Diş Çekimi Sonrasında Kullanımı**

Diş çekiminden sonra çekim soketinin PRF ile doldurulmasıyla nörovaskülarizasyon ve epitelizasyon daha hızlı meydana gelmektedir. Yapılan klinik incelemelerde PRF'nin soketin daha hızlı iyileşmesini sağladığı, PRF kullanılan olgularda iyileşme esnasında ağrı, alveolit, iltihabi komplikasyonların çok daha az gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>(116,117)</sup>

#### **2.6.3.3.2. Kist Enükleasyonu Sonrası Kullanımı**

Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesinin içerisinde kan pıhtısı oluşmakta ve iyileşme başlamaktadır. Kan pıhtısı içerisinde büyüme faktörü oranı çok daha azdır bu da kavitenin 6-12 ay içerisinde yüksek bir rezorpsiyonla iyileşmesi anlamına gelmektedir. Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesi kan pıhtısına oranla daha iyi organize olan PRF ile doldurulursa kavitenin 6-12 ay yerine iki ay gibi kısa bir sürede iyileşeceği rapor edilmiştir.<sup>(116,117)</sup>

#### **2.6.3.3.3. Greft Materyali İle Kombine Kullanımı**

Trombositten zengin plazma (PRP) gibi PRF de greft materyalleri ile kombine olarak kemik defektinin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada tavşan kalvaryası üzerinde oluşturulan bir defekt alanı PRF ile kapatılmış diğer taraftaki defekt ise rekonstrükte edilmeden bırakılmıştır. Çalışma sonucunda operasyondan 6 hafta sonra yapılan bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik analizlerde iyileşme bakımından anlamlı bir fark bulunamamış, fakat bir hafta sonra yapılan değerlendirmelerde PRF ile rekonstrükte edilen alanda kemik iyileşmesinin diğer tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda hızlandığı gözlenmiştir<sup>(124)</sup>



Bir başka çalışmada, tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan periimplant defektlerin tedavisinde defekt bölgesine çalışma grubunda PRF, kontrol grubunda ise ipek fibroin yerleştirilmiştir. Operasyondan sekiz hafta sonra yapılan histomorfometrik incelemede PRF uygulanan grupta yeni kemik oluşumunun %43.07 kontrol grubunda ise %15.37 olduğu tespit edilmiş, yapılan istatistiksel değerlendirmede elde edilen sonuçlar PRF grubu lehine anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, implant ile kemik arasındaki bağlantı PRF uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş bu çalışmanın sonunda özellikle diş çekiminden hemen sonra implant yerleştirilen olgularda oluşan defektlerin PRF ve ipek fibroin kullanılarak kapatılabileceği sonucuna varılmıştır. <sup>(125)</sup>

#### **2.6.3.3.4. Membran Olarak Kullanımı**

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak adlandırılan PRF yapısı gereği membran olarak kullanılabilir esnekliktedir. Fibrin dokusunun membran olarak kullanılacağı durumlarda PRF ıslak iki spanç arasında aletler veya parmak basıncı ile sıkıştırılarak genişletilir ve inceltir ardından da membran olarak kullanılmaya hazır hale getirilir. PRF'den elde edilen membranın kullanılması allojenik materyallere karşı gelişebilecek otoimmün reaksiyon ve enfeksiyon riskinin en aza indirgenmesini sağlamaktadır. Ayrıca greft materyalinin üzerinin fibrin ile örtülmesi greftin rezorpsiyonunu önlemektedir. <sup>(126)</sup>

#### **2.6.3.4. Periodontolojide Kullanımı**

PRF membran bir veya birden fazla dişte dişeti çekilmesinin tedavisi için yapılan koronale veya laterale pozisyone flep ile diş eti çekilmesinin tedavisinde kullanılmıştır. PRF bu amaçla uygulanması halinde hem iyileşmede görev alır hem de interpozisyonel biyomateryal olarak görev yapar. PRF membran ayrıca perio-endo lezyonlarının tedavisi ile furkasyon lezyonlarının tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. <sup>(119,120)</sup>

#### **2.6.3.5. Dermal Dolgu Olarak Kullanımı**

Yapılan klinik çalışmalarda nazolabial sulkusun PRF kullanılarak desteklenmesi ile iki hafta içerisinde bölgede gözle görünür biçimde belirginleşme gözlenmiştir. Bu teknikte intradermal olarak PRF bölgeye enjekte edilmektedir. Enjeksiyondan sonra işlem bölgesinde birkaç gün süre ile ekimoz ve ödem gözlenmektedir. Tedaviden bir - iki hafta sonra bölgede ciddi bir kozmetik gelişme olduğu kaydedilmektedir. <sup>(127,128)</sup>

### 2.6.3.6. Akne ve Skar Tedavisinde Kullanımı

Akne ve skar tedavisinde sıklıkla başvuru dermaabrazyon ile her zaman istenilen sonuç elde edilememektedir. Bu nedenle, bu tip durumlarda PRF enjeksiyonu son yıllarda tercih edilmektedir. Teknikte ortalama 3cc PRF, subdermal olarak skar dokusu içerisine enjekte edilmekte ve enjeksiyon sonrası bölgede ekimoz ve ödem gözlenmektedir. Tedavinin olumlu sonuçlarının bir-üç hafta içerisinde görülebildiği rapor edilmiştir.<sup>(127)</sup>

### 2.6.4 Trombositten Zengin Fibrin ve Trombositten Zengin Plazmanın Farkları

Yapılan çalışmalarda PRP'nin içerdiği büyüme faktörlerini çok hızlı salgıladığı bunun sonucunda da trombinin çevre dokularda toksik etki gösterebileceği bildirilmiştir. PRP ve PRF'nin içerdiği büyüme faktörü oranı benzer olmasına karşın PRF'nin içerdiği büyüme faktörlerinin daha yavaş salgılandığı bilinmektedir. PRP, yedi gün süre ile büyüme faktörü salgılamasına karşın PRF 14 gün süre aktif bir şekilde büyüme faktörü salgılayabilmektedir.<sup>(129)</sup>

PRF hazırlarken tek aşamalı santrifüj tekniğinin kullanılması, santrifüjde antikoagulan ve trombin kullanılmaması tekniğinin PRP'ye kıyasla daha basit ve daha hızlı biçimde uygulanabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca greft materyalinin üzerine PRF membran kullanılması da son yıllarda sıklıkla tercih edilmektedir. Basit bir prosedür ile hazırlanan PRF sayesinde operasyonun maliyeti ciddi oranda düşmektedir.<sup>(130)</sup>

**Tablo 2.6.** Trombositten zengin plazma ile trombositten zengin fibrinin farkları

<b>PRP (Trombositten zengin plazma)</b>	<b>PRF (Trombositten zengin fibrin)</b>
Sığır trombini ve kalsiyum klorür kullanımı (antikoagulan)	Antikoagulan kullanılmaz
Ani fibrin polimerizasyonu – kullanılan antikoagulan miktarına bağlı olarak	Fizyolojik trombin konsantrasyonu nedeniyle deney tüpünün cam partikülleri ile temasta yavaş doğal polimerizasyonla sonuçlanır

**Tablo 2.6 (devam)** Trombositten zengin plazma ile trombositten zengin fibrinin farkları

<b>PRP (Trombositten zengin plazma)</b>	<b>PRF (Trombositten zengin fibrin)</b>
Güçlü trombin konsantrasyonlarından nedeniyle yoğunlaştırılmış tetra moleküler veya bilateral bağlantılardan oluşan üç boyutlu fibrin ağı organizasyonu fibrin polimerlerinin koyulaşmasına izin verir; bu da katı bir ağa neden olur, sitokinlerin tutulması ve hücrel göç için pek uygun değildir.	Trimoleküler veya equilateral bağlantılardan oluşan 3 boyutlu yapı sitokinlerin tutulmasını ve hücrel göçü destekleyebilen ince ve esnek bir fibrin ağı oluşturulmasını sağlar.
Jelin üç boyutlu yapısı biyolojik dokuları sıkıca örtmeyi sağlar	Üç Boyutlu yapı, PRF membranına elastikiyet ve esneklik kazandırır

### **2.6.5. Trombosit Konsantreleri İle İlgili Güncel Gelişmeler**

PRF'den sonra, 2006'da "Konsantre Büyüme Faktörleri (CGF)" konsepti Sacco tarafından tanıtılmıştır.<sup>(131)</sup> Medifuge (İtalya) olarak adlandırılan özel bir santrifüj cihazı, PRF'ye benzer şekilde CGF hazırlamak için kullanılır, ancak büyüme faktörlerinden daha yoğun, daha büyük ve daha zengin bir fibrin matrisinin ayrılmasını sağlayan farklı bir santrifüj hızıyla elde edilir. 2009'da Sohn ve arkadaşları tarafından alveolar kemiğin güçlendirilmesi ve sinüs tabanının yükseltilmesi prosedürlerinde CGF'nin daha çok yönlülüğü ve daha iyi rejeneratif kapasitesi olduğu gösterilmiştir.<sup>(132)</sup> Rodella ve arkadaşları kırmızı kan hücresi(RBC) ve CGF katmanlarında VEGF ve TGF-b1 varlığını göstermişlerdir. Bu, gelişmiş CGF prosedürünün CGF katmandaki büyüme faktörlerinin miktarını veya alternatif olarak klinik uygulamalarda olası RBC katmanı kullanımını artırabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, CGF ağı içerisindeki CD34 pozitif hücrelerin varlığı gelecekteki klinik etkilerinin incelenmesine temel oluşturabilir.<sup>(133)</sup>

Yakın zamanda, monositlerin damarların büyümesi ve kemik yenilenmesi üzerindeki rolü hakkında geniş bulgular ortaya çıkmıştır. Monositler, vaskülarizasyon, kemik büyümesi ve VEGF üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Monositlerin BMP reseptörlerine sahip olduğu bilinmektedir ve BMP-2 ürettikleri keşfedilmiştir. Choukroun, PRF'ye monositleri dahil etme girişiminde bulunarak A-PRF adlı gelişmiş

bir PRF'yi ortaya koymuştur. A-PRF'nin geleneksel PRF'ye göre daha erken yumuşak doku oluşumunu sağladığı, daha fazla ve daha hızlı vaskülarizasyon ile daha fazla sitokin salgıladığı rapor edilmiştir. <sup>(134)</sup>

Otolog fibrin yapıştırıcısı kullanarak büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş kemik greft matrisi üretme kavramı, 2010'dan beri uygulanmaktadır. Yapışkan kemik olarak tanımlanan bu kombinasyon, greftin kemik defektinde stabilize edilmesini sağlar ve bu nedenle iyileşme sürecinde doku iyileşmesini hızlandırır ve kemik kaybını en aza indirir. <sup>(135)</sup>

Otolog fibrin yapıştırıcısı elde etmek için, 20-60 CC venöz kan, iki dakika boyunca spesifik bir santrifüj (Medifuge, Silfradentsrl, Sofia, İtalya) kullanılarak 2400-2700 rpm'de santrifüje tabi tutulur. Elde edilen iki tabakadan derin katman RBC'dir ve yüzeysel katman otolog fibrin yapıştırıcısı (AFG)'dir. Bu AFG bir enjektör yardımı ile alınarak greft partikülleri ile karıştırılır ve polimerizasyon için 5-10 dakika bekletilir ve bu da "yapışkan kemik" olarak adlandırılan sarı renkli bir kütle ile sonuçlanır. <sup>(136)</sup>

Sohn ve arkadaşları CGF membranı elde etmek için kullandıkları sıkıştırmadan sonra elde edilen eksudaların grefte eklenerek polimerizasyonun hızlandırabileceğini ortaya koymuştur. Bu eksudalar RBC tabakasında otopolimerizasyonun daha hızlı tamamlandığı büyüme faktörleri ve otolog trombin içerir. Oluşan yapışkan kemik greftin mikro ve makro hareketini ve yumuşak dokuların greftin içe doğru büyümesini engeller, ayrıca doğaldır, şekillendirilebilir ve fibrin ağında trombositleri ve lökositleri hapseder. <sup>(136)</sup>

Mourão ve arkadaşları 2015'de, i-PRF olarak adlandırılan enjekte edilebilir PRF formunu elde etmek için bir teknik önermiştir. Bu teknikte, 3300 rpm'de 2 dakika süreyle kısa bir santrifüj ile turuncu renkte bir sıvı elde edilir. Bu sıvı greft karıştırılarak veya grefte enjekte edilerek yoğunlaştırılmış bir kemik kütlesi elde edilebileceği rapor edilmiştir. <sup>(137)</sup>

Choukroun'un L-PRF'sini kullanarak başarılı prosedürler kapsamlı olarak rapor edilmiş olsa da, O'Connell gibi bazı araştırmacılar cam tüplerindeki silika parçacıkları ile ilgili sağlık tehlikesi hakkında endişelerini ortaya koymaktadır. Silika parçacıklarının, RBC'ler ile birlikte tortulaşmak için yeterince yoğun olması gerçeğine rağmen, bunların bir kısmı, platelet-zayıf plazma tabakalarında, buffy coat ve fibrin'de

kolloidal olarak asılı kalacak kadar küçüktür ve nihayetinde tedavi sırasında hastaya ulaşabileceği düşünülmektedir.<sup>(138)</sup> Bu bağlamda, Dohan Ehrenfest ve arkadaşları farklı tipteki toplama tüpleri (cam kaplı plastik tüpler veya kuru cam gibi) ve kompresyon teknikleri ile elde edilen son L-PRF-membran yapısındaki hücre kompozisyonunu ve L-PRF'nin 3D organizasyonunu değerlendirmiştir.<sup>(139)</sup> Araştırmacılar, bu ikinci nesil trombosit konsantrasyonunun mimarisi üzerinde test edilen tüpün herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Ancak Tunalı ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanıtılan T-PRF (Titanium prepared PRF) adlı yeni üründe L-PRF hazırlamak için cam tüpler yerine titanyum tüpleri kullanılmıştır. Bu yaklaşım titanyumun silikadan daha etkili trombosit aktivatörü olabileceği hipotezi üzerine kurulmuştur. Tunalı ve arkadaşları yapmış oldukları elektron mikroskobu analizi sonucunda T-PRF'nin son derece organize bir ağa sahip olduğunu, fibrin ağının daha kalın olduğunu ve daha geniş bir alanı kapladığını ortaya koymuştur.<sup>(140)</sup>

### 3- GEREÇ VE YÖNTEM

İmplant destekli protez yaptırmak amacıyla Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran total dişsiz mandibulaya sahip 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Alt çenedeki tam dişsizliğin iki implant destekli hareketli protez ile rehabilitasyonu için, hastaların 43 ve 33 numaralı dişler bölgesine birer adet implant yerleştirilirken ve implantlardan bir tanesine PRP uygulanması, diğer implantın ise herhangi bir ek yaklaşıma tabi tutulmadan geleneksel olarak yerleştirilmesi kararlaştırıldı. Çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar No; 8/2 Tarih: 21/04/2016), ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın detayları anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeden önce ilgili hastalar için hematoloji konsültasyonu istenmiş, trombosit sayısı  $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve antiagregan tedavi altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.1. PRP'nin Elde Edilmesi

20 ml'lik bir enjektöre öncelikle 1.5ml antikoagulan asit sitrat dekstroz A solüsyonu (ACD-A) çekilir. Ardından farklı bir 21 G iğne kullanılarak hastanın üst ekstremitelerinden 13,5 ml venöz kan alınarak 15 ml örnek elde edilir. Enjektör yavaşça ters çevrilir ve enjektördeki kan 15ml'lik PRP hazırlama tüpüne boşaltılır. Kan doldurulmuş PRP tüpü santrifüj cihazına yerleştirilir ve 1700 G kuvvetinde 5 dakika santrifüj edilir. (Genesis 416G S.Korea) Santrifüj sonrası, dipte eritrositler (alınan kanın %44'ü), tüpün en üstünde plazma (alınan kanın %55'i) ve ortasında trombosit ve lökositlerden oluşan tabaka (buffy coat-PRP, alınan kanın %1'inden az) bulunur. Santrifüj sonrası santrifüj tüpünün alt kapağı buffy coat kontrolör kapağıyla değiştirilir ve itici monte edilir. Buffy coat kontrolörünün tabanı saatin aksi yönünde ters çevrilerek eritrositler 15 çizgisine gelene kadar trombositten fakir plazma tüpünün üst kısmına aktarılır. Daha sonra tüpün ucuna enjektör takılarak eritrositlerin bulunduğu tabaka tepeye ulaşana kadar buffy coat kontrolörü çevrilerek trombositten zengin plazma (PRP) alınır. 15 cc kan çalışılarak 1 cc PRP elde edilir.



**Şekil 3.1.** Hastadan 13,5 ml venöz kan alınması.



**Şekil 3.2.** Alınan kanın PRP hazırlama tüpüne boşaltılması.



Şekil 3.3. PRP hazırlama tüplerinin santrifüj cihazına yerleştirilmesi. (Genesis 416G S.Korea)



Şekil 3.4. Santrifüj sonrası santrifüj tüpünün alt kapağı buffy coat kontrol kapağıyla değiştirilmesi.





Şekil 3.5. Buffy coat kontrolörü çevrilerek trombositten zengin plazmanın (PRP) alınması.

### 3.2. Cerrahi işlem

Tüm implantlar için standart cerrahi prosedür uygulanmıştır. Hastaların 43 numaralı diş bölgesine uygulanacak olan implant yerleştirilmeden önce oluşturulan sokete PRP uygulaması yapılmış, ayrıca implant yüzeyine de PRP uygulanarak kemiğe yerleştirilmiştir. Hastaların 33 numaralı diş bölgesine yerleştirilen implanta herhangi bir uygulama yapılmaksızın hastanın sağ tarafına yerleştirilen implant ile aynı boy ve aynı çapta bir implant yerleştirilmiştir.

### 3.3. İmplant Stabilitelerinin Değerlendirilmesi

İmplantların yerleştirilmesini takiben uygun ara parçalar (smart peg) takılarak her iki implantın Implant Stability Quotient – ISQ değerleri OSTELL ISQ (Osstell AB, Gamlestadsvagen 3B, Göteborg, İsveç) cihazı yardımı ile belirlendi. Aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlere dik olmak üzere üçer ölçüm yapıldı ve bu değerlerin ortalaması alınarak ilgili implantın Rezonans Frekans Analizi (RFA) değeri not edildi. Diğer ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi amacıyla implantların yerleştirilmesi sonrası iyileşme başlıkları takılarak yumuşak doku flebi orijinal pozisyonuna getirilmek suretiyle kapatıldı.

Genel olarak hastaların kemik kalitesi tip 1 olarak gözlemlendi ve herhangi bir implantın yerleştirilmesi esnasında ek bir greftleme ihtiyacı söz konusu olmadı. İşlem sonrası implantların radyografik değerlendirilmesi amacıyla ortopantomografi(OPG) alındı. İşlemi takiben hastalara amoksisilin 500 mg 3\*1, parasetamol 500 mg 3\*1 ve klorheksidin glukonat 3\*1 reçete edildi. Ayrıca hastalara uymaları gereken kurallar anlatıldı ve bu kuralların yazılı olduğu bir liste verildi.

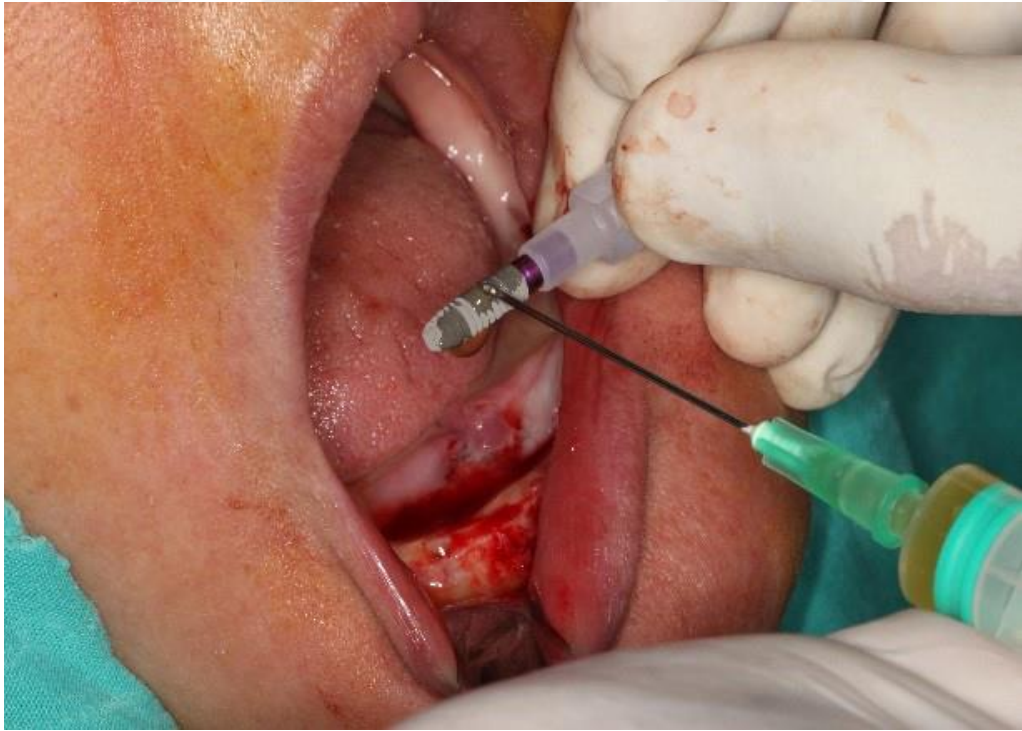
Yara bölgesinde süturler işlemi takip eden yedinci günde alındı ve bu anda tarif edilen şekilde implantların ikinci stabilite ölçümü yapıldı. Takip eden ölçümler ise işlem sonrası 21. Günde ve üçüncü ay sonunda yapıldı.

### **3.4 İstatistiksel Değerlendirme**

PRP uygulanan ve uygulanmayan implantların zaman içerisindeki stabilitesinin değerlendirilmesi için hastalardan elde edilen verilerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak ‘‘Bağımlı Örneklem T-Testi’’ ve ‘‘Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi’’ uygulanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar istatistiksel yazılım SPSS 24 (IBM, NY, USA) ile yapılmıştır. Tüm P değerleri iki taraflıdır ve  $P < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3.6. PRP'nin implant soketine uygulanması



Şekil 3.7. PRP'nin implant yüzeyine uygulanması



Şekil 3.8. Smart pegin yerleştirilmesi.



Şekil 3.9. İmplant stabilitesinin Osstell ile ölçülmesi.



## 4- BULGULAR

Tablo 4.1' de çalışmaya dahil edilen hastalara ait farklı zamanlarda yapılan RFA ölçüm sonuçları listelenmektedir.

**Tablo 4.1.** İmplantlara ait farklı zamanlarda ölçülen RFA değerleri

HASTA	T0-Ç	T0-K	T1-Ç	T1-K	T2-Ç	T2-K	T3-Ç	T3-K
69/K	76	75	70	67	72	65	76	72
57/E	55	52	48	63	75	61	75	61
55/K	73	65	72	62	73	62	83	64
75/K	78	81	76	71	75	67	86	78
70/E	78	77	73	72	70	70	77	72
51/K	77	77	74	74	72	67	70	65
57/K	72	67	67	68	68	59	70	65
61/E	66	69	69	70	76	67	74	73
62/K	80	79	82	81	76	68	77	77
46/K	70	70	67	68	70	61	70	75
64/E	79	80	79	80	76	69	72	73
65/K	76	70	74	70	79	74	73	67
53/K	52	53	65	66	75	72	74	70
61/K	80	75	80	61	80	-	-	-
57/K	74	71	69	72	75	70	75	72

T0- operasyon anında elde edilen RFA değerleri

T1- 7. Günde elde edilen RFA değerleri

T2- 21. Günde elde edilen RFA değerleri

T3- 90. Günde elde edilen RFA değerleri

Ç- Çalışma grubu

K- Kontrol grubu

### 4.1. Klinik Bulgular

Genel olarak hastaların kemik kalitesi tip 1 olarak gözlemlendi. Yerleştirilen 30 implantın 29 tanesi sorunsuz iyileşirken kontrol grubundaki 1 adet implantın 21.

gündeki kontrol seansında stabil olmadığı tespit edildi ve aynı seansta ilgili implant çıkarılarak yerine aynı boyda ancak daha büyük çaplı bir implant yerleştirildi.

#### 4.2. İstatistiksel Bulgular

Çalışmaya katılan 15 hastanın (11 kadın 4 erkek) yaş aralığı 46 ile 75 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 60.2 idi. İmplantasyon esnasında ölçülen RFA değerlerinin ortalaması (T0) çalışma grubu için 72.4, kontrol grubu için 70.7 olarak bulunmuş, ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Wilcoxon İşaretli Sıralar Test 0.084)

Yedinci günde elde edilen RFA değerlerinin ortalaması (T1) çalışma grubu için 71, kontrol grubu için 69.7 olarak bulunmuş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Wilcoxon İşaretli Sıralar Test 0.484)

	T0	T1
Z	-1,729 <sup>a</sup>	-,700 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,084	,484

Şekil 4.1. T0 ve T1 için elde edilen değerlerin Wilcoxon İşaretli Sıralar testi sonuçları

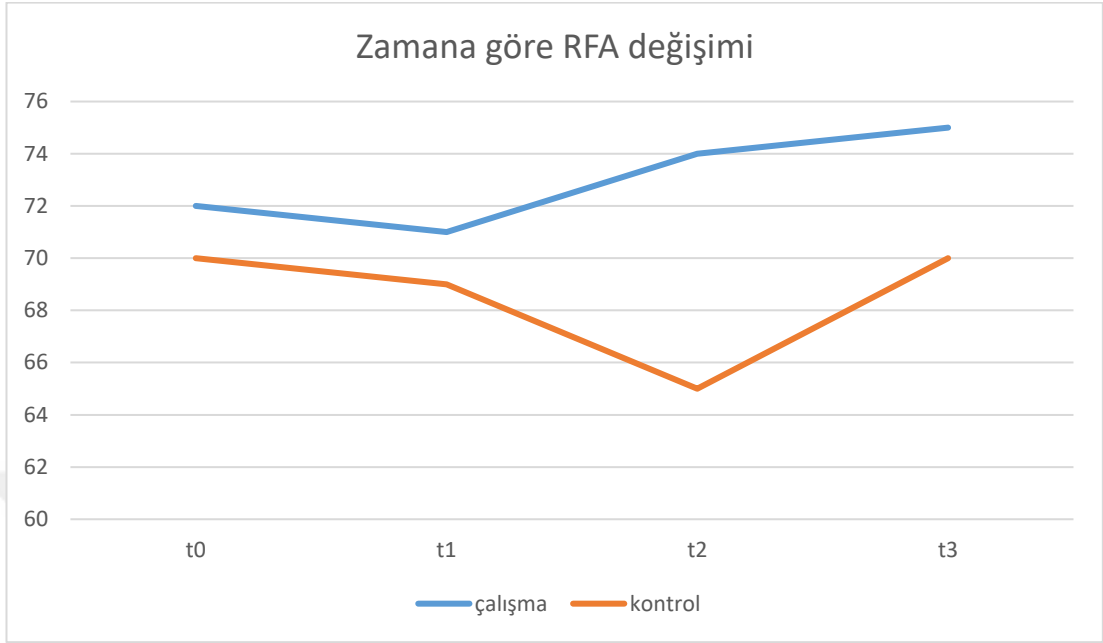
Yirminci günde elde edilen RFA değerlerinin ortalaması (T2) çalışma grubu için 74.1, kontrol grubu için 66.5 olarak tespit edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Bağımlı Örneklem T-Test P<0.01)

Doksanıncı günde elde edilen RFA değerlerinin ortalaması (T3) çalışma grubu için 75.1, kontrol grubu için 70.3 olarak tespit edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Bağımlı Örneklem T-Test P<0.01)

	Bağımlı Örneklem					t	Sonuç
	Fark	Standart sapma	Standart hata payı	95% Farkın Güven Aralığı			
				Alt	Üst		
T2	7,14286	3,46093	,92497	5,14458	9,14114	7,722	,000
T3	4,85714	6,01098	1,60650	1,38651	8,32778	3,023	,010

Şekil 4.2. T2 ve T3 için elde edilen değerlerin Bağımlı Örneklem T-Testi sonuçları

**Şekil 4.3.**' de dört farklı zamanda elde edilen RFA değerlerinin her iki grup için de değişimi izlenmektedir.



**Şekil 4.3.** RFA-Zaman grafiği

T0- operasyon anında elde edilen RFA değerleri

T1- 7. Günde elde edilen RFA değerleri

T2- 21. Günde elde edilen RFA değerleri

T3- 90. Günde elde edilen RFA değerleri

## 5- TARTIŞMA

PRP'nin greft materyalleri ile kombine uygulandığında kemik dokusundaki etkinliği klinik ve deneysel olarak değerlendirilmiştir. Klinik çalışmaların büyük çoğunluğu PRP ile tedavi edilen olgularda kemik oluşumunda bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. Yanı sıra PRP' nin periimplant osteogenezisindeki etkinliği de farklı greft materyalleri ile birlikte kullanıldığı deneysel çalışmalar ile kanıtlamıştır. (9,141,142)

Young-Moo Lee ve arkadaşları, rat kalvaryalarında yaptığı deneysel çalışmada PDGF-B'nin kemik rejenerasyonunda osteojenik bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur.<sup>(141)</sup> Bu çalışmada kullanılan PRP fraksiyonu, tam kandan % 240 daha fazla trombosit içermektedir. Trombosit konsantrasyonunun daha yüksek bir yüzdesi, kemik hücrelerinin mitojenezini ve kemotaksisini artırarak osteogenezisde pozitif bir etki yapar. Böylece, PRP kullanımı ile elde edilen büyüme faktörlerinin konsantrasyonundaki artışın yeni oluşan kemik hacminde de bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte Marx ve arkadaşları, PRP'de plateletlerin ayrılması ve konsantre edilmesi ile elde edilen büyüme faktörlerinin etkisinin artırılmasıyla yeni oluşan kemiğin son hacminde önemli bir artış elde edilebileceğini öne sürmüştür.<sup>(9)</sup>

Diş çekimi sonrası alveol soketine implantlarla birlikte metilselüloz süngerlerdeki rekombinant büyüme faktörlerinin kullanıldığı deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçlar, PDGF'nin ve IGF'nin kemik onarımı işleminin başlangıç safhasında yer aldığını düşündürmektedir.<sup>(40)</sup> Stefani ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yapmış olduğu deneysel çalışmada, bir gruba diş çekimi sonrası alveol soketine implantlar ile birlikte rekombinant büyüme faktörleri (PDGF ve IGF-1) yerleştirmiş, diğer grupta ise (kontrol grubu) implantlar ek herhangi bir uygulama olmaksızın yerleştirilmiştir. Hayvanlar üçüncü, sekizinci ve 12. haftalar sonunda sakrifiye edilerek oluşan yeni kemik alanı ve yoğunluğu ile implant-kemik temas oranı değerlendirilmiştir. Üçüncü hafta sonunda alınan örneklerde kemik implant temasının çalışma grubunda (% 22.4 ±% 13.7) kontrol grubuna kıyasla (% 17.2 ±% 13.6) daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve elde edilen sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (eşleştirilmiş t testi, P <.05) Sekizinci ve onikinci haftalarda alınan örneklerde ise kemik implant teması ve kemik yoğunluğu çalışma grubunda daha fazla bulunmuş ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda, PDGF / IGF-I



kombinasyonunun kemik onarımının başlangıç safhasında aktif olarak rol aldığı sonucuna varılmıştır.<sup>(40)</sup>

Zechener ve arkadaşları minipigler üzerinde yaptığı çalışmada mandibuladaki tüm dişleri çekmişler, sağ ve sol yarım çenede üçer adet implant soketi hazırlayarak sol tarafta implantları hayvanlardan elde edilen PRP'ye tabi tutularak hazırlanan sokete yerleştirirken, sağ yarım çenede ise herhangi bir ek işlem olmaksızın implant yerleşimi gerçekleştirmişlerdir. Hayvanlar üçünü, altıncı ve on ikinci haftalar sonunda sakrifiye edilerek kemik-implant ara yüzeyi histolojik olarak incelenmiş, erken iyileşme fazında (altı hafta) topikal PRP uygulamasından sonra anlamlı derecede daha fazla kemik-implant teması gözlenmiştir (kontrol grubu =% 24.2 PRP =% 44.21; P = .013). Onikinci hafta sonunda tespit edilen kemik implant temas oranı ise iki grup için de benzer olarak rapor edilmiştir (kontrol grubu =% 51.3' PRP =% 44.2; P = .251). Bu çalışma sonunda, topikal PRP uygulamasının, erken iyileşme sırasında implant alanındaki kemik rejenerasyon aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı sonucuna varılmıştır.<sup>(143)</sup>

Célio-Mariano R. ve arkadaşları, 15 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada PRP'nin yeni kemik oluşumu üzerindeki etkilerini değerlendirmeye çalışmıştır. Bu amaçla çift taraflı gömülü yirmi yaş dişleri çekilen hastaların çekim soketleri bir tarafta PRP ile doldurulurken diğer tarafa herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Operasyondan sonra yedinci gün, birinci, ikinci ve altıncı aylarda periapikal radyografiler alınmış, birinci ve ikinci aylar sonunda kemik oluşumunun PRP uygulanan tarafta anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Yedinci gün ve üçüncü ay sonunda ise PRP uygulanan tarafta kemik yoğunluğunun radyografik olarak daha yüksek olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı rapor edilmiştir.<sup>(83)</sup>

Anitua ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PRP uygulanmış 13 implant ve uygulanmamış (kontrol grubu) 13 implant keçi tibialarına yerleştirilmiş ve operasyondan sekiz hafta sonra kemik implant teması (BIC) histolojik olarak değerlendirilmiştir. PRP uygulanan implantların, uygulanmayan implantlara kıyasla, kemik-implant temasının anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Histomorfometrik analiz sonrası BIC yüzdeleri PRP grubu için  $50.8 \pm 13.5$  ve kontrol grubu için  $27.5 \pm 6.3$  olarak rapor edilmiştir (p <0.001). Bu çalışmada, PRP

uygulamasının, implantla temas halinde olan kemiğin yüzdesini % 84.7 oranında arttırdığı ortaya konmuştur. Bu bulgunun yanı sıra ilgili çalışmada, implantların histolojik kesitleri her iki grup arasında da ilginç bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. PRP uygulanan implantların tüm yüzeyi yeni oluşturulmuş kemik tarafından örtülmüş iken, PRP uygulanmamış implantlarda sadece üst ½ lik kısım kemik ile çevrelenmiştir. Çalışmada yerleştirilen implantların keçilerin tibialarından ayrılması sonrasında da benzer bir sonuç elde edilmiştir. PRP ile işlemden geçirilmiş implantlar, katı ve yoğun bir kemik silindiri ile tamamen kuşatılmış gibi görünürken, işlemden geçirilmemiş implantların sadece kısmen örtüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar PRP 'nin pürüzlendirilmiş titanyum implantların kemik-implant temasını desteklediğini ve arttırdığını göstermektedir.<sup>(103)</sup>

Dental implant yerleşimi sırasında PRP'nin topikal uygulanması, implantlar etrafında minimal kemik kaybı ile erken kemik implant temasını sağlar. Glauser ve arkadaşları,<sup>(144)</sup> Calandriello ve arkadaşları<sup>(145)</sup>, Abboud ve arkadaşları<sup>(146)</sup> ve Donati<sup>(147)</sup> ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sürekli büyüme faktörü salınımı yapan PRP ve PRF gibi maddelerin osseointegrasyon üzerindeki etkileri net olarak ortaya konulmamış olsa da, bu sonuçlar kısmen PRP'nin osteoprogenitör hücreler üzerinde salgıladığı büyüme faktörlerinin yol açtığı mitojenik, kemotaktik ve proliferatif etkilerle açıklanabilir. Ayrıca PRP'nin progenitör hücreler için matris olarak işlev gördüğü ve doku rejenerasyonunda kilit rol oynayan protein ve büyüme faktörlerinin salınmasını sağlayarak osseointegrasyon sürecini optimize etmeye ve hızlandırmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>(83)</sup> Fakat osseointegrasyon süreci multifaktöryeldir ve yüzey özellikleri, biyouyumluluk, konak durumu, biyomekanik durum, cerrahi teknikler ve zaman gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır.

Yapmış olduğumuz çalışma, yukarıda bahsedilen çalışmalarla bulguları yönünden benzerlik göstermekte olup PRP uygulamasının özellikle erken iyileşme döneminde implant stabilitesine olumlu yönde etki ettiğini ortaya koymuştur. Ancak literatürde bu çalışmalardan elde edilen sonuçların aksini rapor eden birçok çalışma da mevcuttur. G. Monov ve arkadaşlarının total dişsiz mandibulaya sahip 10 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, mental foramenler arası yerleştirilen toplam 34 (7 hastaya 4 adet, 3 hastaya 2 adet) implantlardan sol yarım çeneye yerleştirilenlere PRP uygulanırken sağ tarafta

yerleştirilen implantlara herhangi bir uygulama yapılmamıştır. RFA ile farklı zamanlarda stabiliteleri değerlendirilen iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Monov ve arkadaşları bu çalışmada sonunda, PRP'nin topikal uygulamasının osseointegrasyon üzerinde herhangi bir etkisini görmediklerini rapor etmişlerdir.<sup>(148)</sup>

Casati ve arkadaşlarının 10 köpek üzerinde yaptığı deneysel çalışmada dental implantların etrafında oluşturulan defektlerde PRP'nin kemik rejenerasyonu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, diş çekiminden üç ay sonra mandibulanın her iki tarafında implant soketleri hazırlanmış ve takiben dehisens tipi defektler oluşturulmuştur. Her iki yarım çenede oluşturulan soketlere implantlar yerleştirilirken çalışma grubunda hazırlanan defektlere PRP uygulanmış, kontrol grubunda ise herhangi bir ek işlem uygulanmamıştır. Operasyondan üç ay sonra hayvanlar sakrifiye edilerek implantların etrafında oluşan yeni kemik alanı ve kemik yoğunluğu histolojik olarak incelenmiştir. PRP kullanımı ile herhangi bir parametre için istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği rapor edilmiştir (Student t testi,  $\alpha = \% 5$ ) ( $P > 0.05$ ). Bu çalışmanın sınırları dahilinde, PRP kullanımının tek başına peri-implant defektlerinde kemik rejenerasyonunu arttırmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>(149)</sup>

R. Garcia ve arkadaşları tarafından yapılan, PRP'nin peri-implant kemik iyileşmesindeki etkileri değerlendirildiği benzer bir çalışmada dokuz adet köpeğin mandibulalarına her yarım çeneye ikişer adet olmak üzere toplam 36 adet implant yerleştirilirken sol tarafta hazırlanan implant soketlerine 1,5 ml PRP uygulanmıştır. 15., 30. ve 55. gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek implantlar histolojik olarak incelenmiş ancak iki grup arasında peri-implant bölgede kemik iyileşmesi yönünden herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonunda PRP uygulamasının implant etrafında kemik oluşumunu arttırmadığı rapor edilmiştir.<sup>(150)</sup>

Hürzeler ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, implant yerleşiminden sonra bir yıllık izlenimde kemik seviyeleri değerlendirilmiştir. Altıncı ay, dokuzuncu ay ve birinci yılın sonunda PRP uygulanan implantların etrafındaki kemik seviyeleri ile PRP uygulanmayan implantların kemik seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonucunda Hürzeler ve arkadaşları, PRP'nin kemik oluşumunu hızlandırmadığını öne sürmüşlerdir.<sup>(151)</sup>

Büyüme faktörlerinin kemik rejenerasyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin çalışmalarda kullanılan parametrelerin standart olmamasına bağlı olduğu düşünülebilir. Nitekim bu çalışmalarda, kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu bir etkiden söz edebilmek için oldukça önemli olduğu düşünülen PRP'nin trombosit konsantrasyonuna ek olarak kullanılan implantların yüzey özellikleri, kemik rejenerasyonunun değerlendirilmesi için kullanılan yöntem ve cihazlar ile takip süreleri her çalışma için farklı olduğu görülmektedir.

PRP'nin kemik rejenerasyonu üzerinde pozitif etkilerinin görülmesi için gerekli olan trombosit konsantrasyonu da halen bir tartışma konusudur. G. Weibrich ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada Yeni Zelanda tavşanlarının femurlarına bir tarafa PRP uygulanmış diğer tarafa ise PRP uygulanmamış implantlar yerleştirilmiştir. PRP preparatlarındaki farklı trombosit konsantrasyonlarının kemik rejenerasyonunu farklı düzeylerde etkileyip etkilemediğini belirlemek için çalışma grubundaki PRP trombosit konsantrasyonlarına göre üç gruba ayrılmıştır:

1. Düşük trombosit konsantrasyonları (0.5-1.5 \* tam kandaki konsantrasyon, yani 164.000-373.000 trombosit / ml PRP)
2. Ara trombosit konsantrasyonları (2 - 6 \* tam kandaki konsantrasyon, 503,000-1,729,000 platelet / ml PRP)
3. Yüksek trombosit konsantrasyonları (9-11 \* tam kandaki konsantrasyon, 1.845.000-3.200.000 trombosit / ml PRP). Bu gibi yüksek konsantrasyonlar genellikle yalnızca PRP üretimi için değiştirilmiş yöntemler kullanılarak elde edilir.

İlgili çalışmada, ara trombosit konsantrasyonlarında PRP kullanımı ile birlikte peri-implant kemik rejenerasyonunda dördüncü hafta sonunda anlamlı farklılıklar görüldüğü rapor edilmiştir (P = 0.039 ). Bu bulgu, trombosit konsantrasyonunun (ara konsantrasyon grubunun) özellikle üçüncü ve dördüncü hafta boyunca olumlu etkisinin olduğuna işaret eder ki bu zamanlama da, osseointegrasyon sürecinde görülen kemik onarım şekli ile çakışmaktadır. PRP ile tedavi edilen tarafta, üçüncü ve dördüncü haftalardaki onarım süreçlerinde belirgin bir artış rapor edilen bu çalışma sonucunda, genel olarak, PRP' nin etkisinin en az dört hafta süreyle devam ettiği öne sürülmüştür. Yanı sıra, bu çalışmada ortaya konulan PRP'nin biyolojik etkisinin in vivo trombosit konsantrasyonuna olan bağımlılığının (grup 1: fark yok; grup 2: olası

bir % 90 artış; grup 3: görünüşte inhibe edici etki) diğer çalışmalarda elde edilen farklı sonuçları belirli oranda açıklayabileceği düşünülmektedir.<sup>(152)</sup>

Bazı araştırmacılar, yaklaşık 1.000.000 / mm<sup>3</sup> trombosit konsantrasyonunda PRP'nin belirgin bir pozitif etkisi bildirirken, bazı araştırmacılar da çok düşük veya çok yüksek trombosit konsantrasyonlarının kullanımı ile çok az düzeyde veya hiç olumlu etki bulamadıklarını rapor etmişlerdir.<sup>(49)</sup>

Zechner ve arkadaşları, domuz üzerinde yaptığı hemen implantasyon modelinde 960.000 trombosit / mm<sup>3</sup> ("ara" konsantrasyon) konsantrasyonu olan PRP'yi kullanmış ve üçüncü ve altıncı haftalarda kemik rejenerasyon miktarının PRP grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer yandan, Marx ve arkadaşları, trombosit konsantrasyonunu 595.000-1.100.000 trombosit / mm<sup>3</sup> konsantrasyonlarıyla kullandıkları insan çalışmasında uygulamadan sonra altıncı ayda kemik yoğunluğunda % 55.1 'den % 74'e kadar değişen artış bildirmişlerdir.<sup>(153)</sup>

Weibrich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta konsantrasyon grubunun aksine, yüksek konsantrasyonlu trombosit preparatlarının kullanımının, osteoblast aktivitesi üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Olası sebepler arasında büyüme faktörlerinin bu tür yüksek konsantrasyonlarda meydana gelen istenmeyen inhibitör ve sitotoksik etkileri olabileceği düşünülmüştür. Daha önce trombositlerde önemli bir büyüme faktörü olan TGF-h'nin konsantrasyona bağımlı anti-mitojenik etkisi bildirilmiştir. Dahası, yüksek platelet konsantrasyonu grubu (n = 6) için sınırlı veriler göz önüne alındığında, negatif bir sonuç elde edilemeyeceği düşünülmektedir.<sup>(152)</sup>

Weibrich ve arkadaşlarının yapmış olduğu osteoblast benzeri hücreler üzerindeki PRP'nin biyolojik etkisinin incelendiği başka bir in vitro çalışmada trombosit preparatlarının kemik kökenli hücreler üzerindeki konsantrasyona bağlı etkisi rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada düşük trombosit konsantrasyonlarında çok düşük bir biyolojik etki bulunurken trombosit konsantrasyonunun artırılması ile bir platoya ulaşılan kadar hücre çoğalma oranını arttırdığı daha yüksek trombosit konsantrasyonlarıyla stimülasyon rejenerasyon oranını düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre pozitif biyolojik etkiler üreten trombosit konsantrasyonuna sahip PRP'nin (yaklaşık 1.000.000 platelet/ mm<sup>3</sup>) farklı klinik durumlarda veya farklı

türlerde ne kadar etkili olabileceği açık olmadığı rapor edilmiştir.<sup>(154)</sup> Bununla birlikte, Zechner ve arkadaşları<sup>(153)</sup>, Kim ve arkadaşları<sup>(155)</sup> ve Marx ve arkadaşlarının<sup>(9)</sup> çalışmaları Weibrich ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir. Bu çalışmalarla söz konusu araştırmacılar üç farklı türde (minipig, köpek ve insan) PRP kullanırken yaklaşık 1.000.000 / mm<sup>3</sup> düzeyinde trombosit konsantrasyonunun olumlu etkisi olduğunu sonucuna ulaşmışlardır. Bu bulgular ışığında ve PRP'nin biyolojik etkileri üzerine elde edilen birleşik verilerden, PRP'nin ideal koşullar altında kemik yenilenme süreçlerini harekete geçirebileceği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, kemik rejenerasyonunu teşvik etmek için gerekli koşullar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. PRP'nin in vitro olarak osteoblastların çoğalması üzerindeki uyarıcı etkisi, ikinci haftada in vivo başlamakta, üçüncü haftadan itibaren istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmekte ve dördüncü haftada halen devam etmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, PRP'nin platelet konsantrasyonunun, ortaya çıkan biyolojik etkinin belirlenmesinde önemli olduğuna işaret etmektedir. Pozitif bir PRP etkisi için gereken trombosit konsantrasyonunun belirli bir konsantrasyon aralığında olması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle tercih edilen biyolojik etkiler yaklaşık 1.000.000 / mm<sup>3</sup> platelet konsantrasyonunda PRP kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Bu aralığın altında, etki en düşük seviyededir; Bu aralığın ötesinde ise paradoksal olarak önleyici bir etki olabileceği düşünülmektedir.<sup>(9,153,155)</sup>

Plachokova ve arkadaşları PRP'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri sistematik derleme niteliğindeki çalışmalarında PRP'nin periodontal rejenerasyon üzerinde belirli yararlı etkileri olduğunu öne sürmüştür. Öte yandan bu çalışmada maksiller sinüs kaldırma prosedüründe PRP kullanımı ile istenen düzeyde başarı elde edilemediği bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda elde edilmiş bu sonuçların PRP'yi üretmek için kullanılan farklı protokollere dayandırılabilmesi öne sürülmüştür.<sup>(156)</sup>

Günümüze kadar rapor edilen çalışmaların sonuçları ve bu çalışmanın bulguları beraber değerlendirildiğinde, PRP uygulamasının istenmeyen herhangi bir duruma neden olmaksızın dental implant uygulamasındaki stabilizasyon değerlerini ve dolayısıyla başarıyı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu uygulama ile ilişkilendirilebilecek az sayıda ve istenmeyen gereklilikler ise PRP uygulaması için

gerekli olan işleme sistemi ve tek kullanımlık kitlerin maliyeti ve hastadan uygulama öncesinde geleneksel implant uygulamasından farklı olarak kan alınması gerekliliğidir. Ancak bu faktörlerin de, uygulamanın olası kazanımları göz önünde bulundurulduğunda göz ardı edilebilecek etkenler olduğu düşünülmektedir.



## 6- SONUÇ VE ÖNERİLER

- Osseointegrasyon süreci implant tasarımı, implant yüzeyi, cerrahi teknik, kemik tipi ve yükleme koşulları gibi farklı birçok faktörden etkilenir.
- Büyüme faktörleri implantların çevresinde kemik iyileşmesini uyarabilir. Bu yapılar, kemik oluşumunu başlatan güçlü biyolojik faktörlerdir ve kemik iyileşmesini arttırmak için kullanılabilen yönde güçlü kanıtlar mevcuttur. Ancak, bu faktörlerin osseointegrasyon üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır.
- Trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin, kemik rejenerasyonunu hızlandırmak için implant yerleşimi ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla güvenle kullanılabilen PRP hastanın kendi kanından hazırlanan otolog bir ürün olduğu için immünojenik reaksiyonlar ve bulaş ile ilgili endişeleri ortadan kaldırmaktadır.
- Yaptığımız çalışmada, PRP uygulanmış implantların farklı zamanlarda ölçülen stabilizasyon değerleri, PRP uygulanmayan implantların stabilizasyonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar PRP'nin implantların osseointegrasyon sürecinde, özellikle erken safhada, olumlu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.
- Büyüme faktörü salınımı yapan maddelerin kemik rejenerasyonu ve implant osseointegrasyonu üzerine olan etkilerinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örnek sayıları ile ve daha da önemlisi, standardize edilmiş gereç ve yöntemler (örn. belirli trombosit konsantrasyonlarına sahip PRP uygulamaları) kullanılarak gerçekleştirilecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Yaptığımız bu çalışmadan elde edilen verilerin, mevcut literatüre katkı sağlamasının yanı sıra osseointegrasyon sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı ve osseointegrasyon süresinin kısaltılmasına yönelik yapılacak araştırmalara da öncülük edeceği düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Albrektsson T, Sennerby L, Wennerberg A. State of the art of oral implants. *Periodontol 2000* 2008;47:15-26.
2. Paquette DW, Brodala N, Williams RC. Risk factors for endosseous dental implant failure. *Dent Clin North Am.* 2006 Jul;50(3):361-74.
3. Adell R, Eriksson B, Lekholm M, Branemark PI, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 347–359.
4. Joos U, Wiesmann HP, Szuwart T, Meyer U. Mineralization at the interface of implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(9):783-90.
5. Puleo, D.A. & Nanci, A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials* 1999; 20: 2311-2321.
6. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 Jan-Feb;18(1):93-103.
7. LaurensN, Koowijk P, de Maat Mp. Fibrin Structure and Wound Healing. *J Thromb Haemost* 2006, 4(5), 932-9.
8. Carlson NE, Roach RB JR. Platelet Rich Plasma: Clinical Applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002 133(10), 1383-6
9. Marx RE, Carlson Er, Eichstaedt RM, Schimmele Sr, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet Rich Plasma: Growth Factor Enhancemet for Bone Grefts. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998, 85(6), 638-46.
10. Dohan Ehrenfest Dm, Ramusson L, Albrektsoon T. Classification of Platelet Concentrates: Frpm Pure Platelet Plasma to Leucocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009, 27(3), 158-167
11. Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969; 3(1):81–100.
12. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, and other. Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977; 16:1–192.

13. Tomas Albrektsson, Ann Wennerberg. The Impact of Oral Implants-Past and Future, 1966–2042. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(5):327
14. S. Parithimarkalaigan T. V. Padmanabhan. Osseointegration: An Update. *J Indian Prosthodont Soc* (Jan-Mar 2013) 13(1):2–6
15. Nagayasu-Tanaka et al \_ FGF-2 enhances stability of implants. *Clin. Oral Impl. Res.* 28, 2017 / 291–297
16. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:297-303.
17. Ritter L, Elger MC, Rothamel D, Fienitz T, Zinser M, Schwarz F, et al. Accuracy of peri-implant bone evaluation using cone beam CT, digital intra-oral radiographs and histology. *Dentomaxillofac Radiol* 2014;43:20130088.
18. Schulte W. Et all. The new periotest method. *J Compend Contin Dent* 1998;12:410-7.
19. Parth Satwalekar, Sandeep Nalla, Ramaswamy Reddy, Sheeba Glory Chowdary. Clinical evaluation of osseointegration using resonance frequency analysis. *The Journal of Indian Prosthodontic Society* | Jul-Sep 2015 Vol 15 Issue 3.
20. Eduardo A. Anitua, Enhancement Of Osseointegration By Generating A Dynamic Implant Surface. *Journal of Oral Implantology*. Vol. XXXII/No. Two/2006.
21. Gasling VLW, Acil Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfag J (2009) Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108:45–48
22. Boswell S.G., Cole B.J., Sundman E.A., Karas V., Fortier L.A., Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors, *Arthroscopy*, 2012, 28, 429-439.
23. R. E. Marx, “Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?” *Implant Dentistry*, vol. 10, no. 4, pp. 225–228, 2001.
24. Maynard D.M., Heijnen H.F., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A., Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry, *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5, 1945-1955.
25. Coppinger J.A., Cagney G., Toomey S., Kislinger T., Belton O., McRedmond J.P., et al., Characterization of the proteins released from activated platelets leads to

- localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions, *Blood*, 2004, 103, 2096-2104.
26. Jedlitschky G., Tirschmann K., Lubenow L.E., Nieuvenhuis H.K., Akkerman J.W., Greinacher A., et al., The nucleotide transporter MRP4(ABCC4) is highly expressed in human platelets and present in dense granules, indicating a role in mediator storage, *Blood*, 2004, 104, 3603-3610.
  27. Garg A.K., The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants, *Dent. Implantol. Update*, 2000, 11, 17-21.
  28. Nikolidakis D., Jansen J.A., The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review, *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2008, 14, 249-258.
  29. Yu W., Wang J., Yin J., Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury, *Int. J. Neurosci.*, 2011, 121, 176-180
  30. Borrione P., Gianfrancesco A.D., Pereira M.T., Pigozzi F., Platelet-rich plasma in muscle healing, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2010, 89, 854-861.
  31. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M., Growth factors and cytokines in wound healing, *Wound Repair Regen.*, 2008, 16, 585–601.
  32. R. J. Salib, “Transforming growth factor- $\beta$  gene expression studies in nasal mucosal biopsies in naturally occurring allergic rhinitis,”*Annals of the Royal College of Surgeons of England*, vol. 89, no. 6, pp. 563–573, 2007
  33. L. Kreja, R. E. Brenner, A. Tautzenberger et al., “Non-resorbing osteoclasts induce migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells,” *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 109, no. 2, pp. 347–355, 2010.
  34. F.Ng, S. Boucher, S. Kohet al., “PDGF, tgf-2.AndFGFsignaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (mscs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages,” *Blood*, vol. 112, no. 2, pp. 295–307, 2008.
  35. C. H. Heldin, K. Miyazono, and P. T. Dijke, “TGF- $\beta$  signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins,” *Nature*, vol. 390, no. 6659, pp. 465–471, 1997.

36. S. Weiss, G. Zimmermann, T. Pufe, D. Varoga, and P. Henle, "The systemic angiogenic response during bone healing," *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, vol. 129, no. 7, pp. 989–997, 2009.
37. L. S. Beck, L. DeGuzman, W. P. Lee, Y. Xu, M. W. Siegel, and E. P. Amento, "One systemic administration of transforming growth factor- $\beta$ 1 reverses age- or glucocorticoid-impaired wound healing," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 92, no. 6, pp. 2841–2849, 1993
38. M. Wrotniak, T. Bielecki, and T. S. Ga'zdzik, "Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery," *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, vol. 9, no. 3, pp. 227–238, 2007.
39. Berlanga-Acosta J., Gavilondo-Cowley J., Lopez-Saura P., Gonzalez-Lopez T., Castro-Santana M.D., Lopez-Mola E., et al., Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications, *Int. Wound J.*, 2009, 6, 331-346.
40. Knezevic N.N., Candido K.D., Desai R., Kaye A.D., Is Platelet-Rich Plasma a Future Therapy in Pain Management? *Med. Clin. North Am.*, 2016, 100, 199-217.
41. Marques L.F., Stessuk T., Camargo I.C., Sabeh Junior N., dos Santos L., Ribeiro-Paes J.T., Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications, *Platelets*, 2015, 26, 101-113.
42. S. Mohan and D. J. Baylink, "IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and –independent mechanisms," *Journal of Endocrinology*, vol. 175, no. 1, pp. 19–31, 2002.
43. B. K. Joseph, N. W. Savage, T. J. Daley, and W. G. Young, "In situ hybridization evidence for a paracrine/autocrine role for insulin-like growth factor-I in tooth development," *Growth Factors*, vol. 13, no. 1-2, pp. 11–17, 1996.
44. C. M. Stefani, M. A. N. Machado, E. A. Sallum, A. W. Sallum, S. Toledo, and F. H. Nociti Jr., "Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs," *Implant Dentistry*, vol. 9, no. 2, pp. 126–131, 2000.
45. Dhillon R.S, Schwarz E.M., Maloney M.D., Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Res. Ther.*, 2012, 14, 219.
46. B. Behr, C. Tang, G. Germann, M. T. Longaker, and N. Quarto, "Locally applied vascular endothelial growth factor A increases the osteogenic healing capacity of

- human adipose-derived stem cells by promoting osteogenic and endothelial differentiation,” *Stem Cells*, vol. 29, no. 2, pp. 286–296, 2011.
47. J. H. Holstein, S. C. Becker, M. Fiedler et al., “Intravital microscopic studies of angiogenesis during bone defect healing in mice calvaria,” *Injury*, vol. 42, no. 8, pp. 765–771, 2011.
  48. Ning Zhang, Yong-Ping Wu, Sheng-Jun Qian, Chong Teng, Shuai Chen, and Hang Li “ Research Progress in the Mechanism of Effect of PRP in Bone Deficiency Healing” *The ScientificWorld Journal* Volume 2013, Article ID 134582, 7 pages
  49. E. S. Kim, J. J. Kim, and E. J. Park, “Angiogenic factorenriched platelet-rich plasma enhances in vivo bone formation around alloplastic graft material,” *The Journal of Advanced Prosthodontics*, vol. 2, no. 1, pp. 7–13, 2010.
  50. B. Annabi, S. Thibeault, Y. T. Lee et al., “Matrix metalloproteinase regulation of sphingosine-1-phosphate-induced angiogenic properties of bone marrow stromal cells,” *Experimental Hematology*, vol. 31, no. 7, pp. 640–649, 2003.
  51. S. Massberg, I. Konrad, K. Schürzinger et al., “Platelets secrete stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  and recruit bonemarrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 5, pp. 1221–1233, 2006.
  52. S. G. Ball, C. A. Shuttleworth, and C. M. Kielty, “Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors: angiogenesis review series,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 11, no. 5, pp. 1012–1030, 2007.
  53. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A., Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications, *Am. J. Sports Med.*, 2009, 37, 2259-2272.
  54. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F (2003) Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95:521–528
  55. Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 55:1294–1299
  56. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP et al (2006) Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extracorpor Technol* 38:174–187

57. Knezevic N.N., Candido K.D., Desai R., Kaye A.D., Is Platelet-Rich Plasma a Future Therapy in Pain Management? *Med. Clin. North Am.*, 2016, 100, 199-217.
58. Marques L.F., Stessuk T., Camargo I.C., Sabeh Junior N., dos Santos L., Ribeiro-Paes J.T., Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications, *Platelets*, 2015, 26, 101-113.
59. Boswell S.G., Cole B.J., Sundman E.A., Karas V., Fortier L.A., Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors, *Arthroscopy*, 2012, 28, 429-439.
60. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A., Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications, *Am. J. Sports Med.*, 2009, 37, 2259-2272.
61. W. S. Pietrzak and B. L. Eppley, "Platelet rich plasma: biology and new technology," *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 16, no. 6, pp. 1043–1054, 2005
62. N. Chevallier, F. Anagnostou, S. Zilber et al., "Osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells with platelet lysate," *Biomaterials*, vol. 31, no. 2, pp. 270–278, 2010.
63. S. Verrier, T. R. Meury, L. Kupcsik, P. Heini, T. Stoll, and M. Alini, "Platelet-released supernatant induces osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells: potential role of BMP-2," *European Cells and Materials*, vol. 20, pp. 403–414, 2010.
64. J. Duan, W. Kuang, J. Tan et al., "Differential effects of platelet rich plasma and washed platelets on the proliferation of Mouse MSC cells," *Molecular Biology Reports*, vol. 38, no. 4, pp. 2485–2490, 2011.
65. Mazzucco L., Balbo V., Cattana E., Guaschino R., Borzini P., Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure, *Vox Sang.*, 2009, 97, 110-118.
66. Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T., Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration, *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, 4-15.
67. Marx R.E., Platelet-rich plasma: evidence to support its use, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2004, 62, 489-496.
68. Alsousou J., Thompson M., Hulley P., Noble A., Willett K., The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature, *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 2009, 91, 987-996.

69. Cieslik-Bielecka A., Bielecki T., Gazdzik T.S., Arendt J., Król W., Szczepanski T., Autologous platelets and leukocytes can improve healing of infected high-energy soft tissue injury, *Transfus. Apher. Sci.*, 2009, 41, 9-12.
70. McCarrel T.M., Minas T., Fortier L.A., Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy, *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 2012, 94, 1-8.
71. Dragoo J.L., Braun H.J., Durham J.L., Ridley B.A., Odegaard J.I., Luong R., et al., Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons, *Am. J. Sports Med.*, 2012, 40, 1274-1281.
72. Davis V.L., Abukabda A.B., Radio N.M., Witt-Enderby P.A., Clafshenkel W.P., Cairone J.V., et al., Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria, *J. Oral Implantol.*, 2014, 40, 511-521.
73. Lingen M.W., Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2001, 125, 67-71.
74. Barrick B., Campbell E.J., Owen C.A., Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes, *Wound. Repair. Regen.*, 1999, 7, 410-422.
75. Martin P., Leibovich S.J., Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly, *Trends Cell. Biol.*, 2005, 15, 599-607.
76. Pape H.C., Marcucio R., Humphrey C., Colnot C., Knobe M., Harvey E.J., Trauma-induced inflammation and fracture healing, *J. Orthop. Trauma*, 2010, 24, 522-525.
77. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A., Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration, *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2009, 20, 517-527.
78. S. R. Kanthan, G. Kavitha, S. Addi, D. S. K. Choon, and T. Kamarul, "Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: a preliminary study involving rabbit models," *Injury*, vol. 42, no. 8, pp. 782–789, 2011.
79. Y.D.Zhang, G.Wang, Y. Sun, and C.Q. Zhang, "Combination of platelet-rich plasma with degradable bioactive borate glass for segmental bone defect repair," *Acta Orthopaedica Belgica*, vol. 77, no. 1, pp. 110–115, 2011.

80. M. Hakimi, P. Jungbluth, M. Sager et al., "Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs," *Injury*, vol. 41, no. 7, pp. 717–723, 2010.
81. B. Han, J. Woodell-May, M. Ponticciello, Z. Yang, and M. Nimni, "The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity," *Journal of Bone and Joint Surgery A*, vol. 91, no. 6, pp. 1459–1470, 2009.
82. A. F. Giovanini, T. M. Deliberador, C. C. Gonzaga et al., "Platelet-rich plasma diminishes calvarial bone repair associated with alterations in collagen matrix composition and elevated CD34+ cell prevalence," *Bone*, vol. 46, no. 6, pp. 1597–1603, 2010.
83. M. Sanchez, E. Anitua, R. Cugat et al., "Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors," *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 23, no. 1, pp. 52–59, 2009.
84. Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R: The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2010, 3:121–134.
85. Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ: Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2011, 69:2305–2310.
86. Rutkowski JL, Johnson DA, Radio NM, Fennell JW: Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. *J Oral Implantol* 2010, 36:11–23.
87. Célio-Mariano R, Morais de Melo W, Carneiro-Avelino C: Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2012, 70:19–24.
88. Arenaz-Búa J, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Otero-Rico A, Charro-Huerga E, Patiño-Seijas B, García-Rozado A, Ferreras-Granados J, Vázquez-Mahía I, Lorenzo-Franco F, Martín-Sastre R, López-Cedrún JL: A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010, 15:483–489.



89. Gürbüzler B, Pikdöken L, Urhan M, Süer BT, Narin Y: Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:2454–2460.
90. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H: Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol* 2003, 74:858–864
91. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T: Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:362–369.
92. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R: Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011, 82:1100–1111.
93. Menezes LM, Rao J: Long-term clinical evaluation of platelet-rich plasma in the treatment of human periodontal intraosseous defects: a comparative clinical trial. *Quintessence Int* 2012, 43:571–582
94. Saini N, Sikri P, Gupta H: Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich plasma in combination with  $\beta$ -tricalcium phosphate alloplast versus an alloplast alone in the treatment of human periodontal infrabony defects: a clinical and radiological study. *Indian J Dent Res* 2011, 22:107–115.
95. Bharadwaj T, Kaushick BT, Jayakumar ND, Padmalatha O, Varghese S: Treatment of human periodontal infrabony defects with hydroxyapatite +  $\beta$  tricalcium phosphate bone graft alone and in combination with platelet rich plasma: a randomized clinical trial. *Indian J Dent Res* 2011, 22:505–510
96. Ozdemir B, Okte E: Treatment of intrabony defects with betatricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2012, 100:976–983.
97. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J: Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery—a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin Oral Invest* 2009, 13:179–187.
98. Rodrigues SV, Acharya AB, Thakur SL: An evaluation of platelet-rich plasma without thrombin activation with or without anorganic bone mineral in the treatment of human periodontal intrabony defects. *Platelets* 2011, 22:353–360

99. Keceli HG, Sengun D, Berberoğlu A, Karabulut E: Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol* 2008, 35:255–262.
100. Pradeep AR, Pai S, Garg G, Devi P, Shetty SK: A randomized clinical trial of autologous platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects. *J Clin Periodontol* 2009, 36:581–588
101. Nikolidakis D, Jansen JA: The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Engineering: Part B* 2008, 14:249–258
102. Garcia RV, Gabrielli MA, Hochuli-Vieira E, Spolidorio LC, Filho JG, Neto FA, de Cardoso LA, Shibli JA: Effect of platelet-rich plasma on peri-implant bone repair: A histologic study in dogs. *J Oral Implantol* 2010, 36:281–290.
103. Daif ET: Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol.* in press.
104. Wojtowicz A, Chaberek S, Urbanowska E, Ostrowski K: Comparison of efficiency of platelet rich plasma, hematopoieic stem cells and bone marrow in augmentation of mandibular bone defects. *NY State Dent J* 2007, 73:41–45.
105. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, Worthington HV, Coulthard P: Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 17, CD008397
106. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH: Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Maxillofac Surg.* in press.
107. Anitua EA: Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol* 2006, 32:72–76.
108. Anand U, Mehta DS: Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: a clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 2012, 16:89–95.
109. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005, 136:1669–1674.
110. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:369–376.
111. Carlson NE, Roach RB: Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002, 133:1383–1386
  112. Kao RT, Murakami S, Beirne OR: The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry. *Periodontol 2000* 2009, 50:127–153.
  113. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, Cetiner M, Haznedar R: Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009, 27:435–443
  114. Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodriguez-Bocanegra E, Rodriguez-Millares J, Perez-Plasencia D, Ramos-Macias A: Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012, 41:1410–1415.
  115. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J: The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007, 138:971–977
  116. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M: Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* in press
  117. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, D'Addona A: Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012, 26:151–155.
  118. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E (2008) Platelet rich fibrin: evolution of a second generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 19:42–46
  119. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101:e37–e44
  120. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E56-60

121. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al (2006) ) Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:299-303
122. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann N Y Acad Sci, 2001, 93,S:11-30.
123. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101:e45–e50.
124. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101:e51–e55
125. Van Hinsbergh VW,, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matriks in anjiogenesis. Ann N Y Acad Sci, 2001, 936, 426-437
126. Feng x, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differantially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alphav/beta3 mRNA by fibrin. J Invest Dermatol, 1999 113, 913-919
127. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. J Cell Sci, 1993, 104, 409-413
128. Lee EH, Kim JY, Kweon HY, Jo YY, Min SK, Park WY, Choi JY, Kim SG. A combination graft of low molecular weigt silk fibroin with Choukroun platelet rich fibrin for rabbit calvarial defect. Oral Surg. Oral med. Oral pthol. Oral radiol. Endod. 2010,109, 33-38
129. Jang SE, Park WJ, Kweon HY et al. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. Oral surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod, 2010, 109, 831-836
130. Şençimen M., Gülses A., Özkaynak Ö., Varol A., Okçu KM., Doğan N., Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı. HÜ Dişhekimliği Fak. Derg., 2009, 33, 37-42

131. Sclafani AP., Applications of platelet rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surg.* 2009, 25, 270-276
132. Sclafani AP., Platelet rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *Journal of cosmetic dermatology*, 2010, 9, 66-71
133. Ling H., Lin Y., Hu X., Zhang Y., Wu H., A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2009, 108, 707-713
134. Taşkaldıran A., Koçyiğit İ., Tüz H., Tekin U., Atıl. F., Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrinin Ağız, Çene ve Yüz Cerrahisinde Kullanım Alanı, *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 2011, 5-3, 947-957
135. Sacco L. Lecture, International academy of implant prosthesis and osteoconnection. *Lecture* 2006; 12: 4
136. Sohn DS, Moon JW, Moon YS, Park JS, Jung HS. The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implant* 2009; 38: 25-38
137. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T, Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech* 2011; 74: 772-777 [PMID: 21780251 DOI: 10.1002/jemt.20968]
138. Choukroun J. Advanced PRF and i-PRF: Platelet concentrate or blood concentrate? *J Periodontal Med Clin Pract* 2014; 1: 3
139. Sohn DS. Lecture titled with sinus and ridge augmentation with CGF and AFG, Symposium on CGF and AFG. Tokyo, June 6, 2010
140. Sohn DS, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in Implant Dentistry. *Jr Implant Adv Cli Dent* 2015; 7: 11 29
141. Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 421-423
142. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 587; author reply 587-593 [PMID: 17466883 DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.03.017]

143. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Threedimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010; 81: 546-555 [PMID: 20373539 DOI: 10.1902/jop.2009.090531]
144. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51: 438-443 [PMID: 22951383 DOI: 10.1016/j.bjoms.2012.08.003]
145. Lee YM, Park YJ, Lee SJ, et al. The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate spongecarrier. *J Periodontol.* 2000;71:418–424.
146. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529– 535.
147. Zechner W, et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 Jan-Feb;18(1):15-22.
148. Paul et al. Application of Platelet-Rich Plasma for Enhanced Bone Regeneration in Grafted Sinus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:657-664.
149. Peeran S, Alsaïd F. Platelet Rich Plasma, Is It Of Use In Human Intrabony Periodontal Defects? *International Journal of Science and Technology Research.* 2013;2(3):5.
150. Albanese et al. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone Regeneration. *Immunity and aging.* 2013;10:23.
151. Donati M, La Scala V, Billi M, Di Dino B, Torrisi P, Berglundh T. Immediate functional loading of implants in single tooth replacement: A prospective clinical multicenter study. *Clin Oral Impl Res.* 2008;19:740–8.
152. Gabriel monov 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.* 16, 2005 / 461–465
153. Casati MZ. et al. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects--a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;36(2):132-6. Epub 2006 Aug 4.

154. Ricardo V. Garcia et al. Effect of Platelet-Rich Plasma on Peri-Implant Bone Repair: A Histologic Study in Dogs. *Journal of Oral Implantology*. Vol. XXXVI/No. Four/2010
155. Hürzeler M, Fickl S, Zuhr O, Wachtel HC. Peri-implant bone level around implants with platform switched abutments: preliminary data from a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7 Suppl 1):33-39.
156. Weibrich G. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 34 (2004) 665–671.
157. Zechner W. et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Jan-Feb;18(1):15-22.
158. Weibrich G, Gnoth SH, Otto M, Reichert T, Wagner W. Stimulation of the proliferation rate of human osteoblast like cells by platelet concentrates in vitro. *Mund-Kiefer-Gesichtschir* 2002;6: 168–74.
159. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin–plaster 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.
160. Plachokova AS et al. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Jun;19(6):539-45. doi: 10.1111/j.1600 0501.2008.01525.x. Epub 2008 Apr 16.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	<b>Vahdet</b>	<b>Uyruğu</b>	<b>T.C.</b>
<b>Soyadı</b>	<b>Batmaz</b>	<b>Tel no</b>	<b>555 748 55 49</b>
<b>Doğum tarihi</b>	<b>03.08.1987</b>	<b>e-posta</b>	<b>vahdet_batmaz@hotmail.com</b>

### Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
<b>Lise</b>	<b>Ceyhan Halil Çiftçi Anadolu Lisesi</b>	<b>2005</b>
<b>Lisans/Yüksek Lisans</b>	<b>Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi</b>	<b>2011</b>

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
<b>Diş Hekimi</b>	<b>Özel Güngören Kolan Hastanesi</b>	<b>2011-2013</b>

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
<b>İngilizce</b>	<b>ÜDS</b>	<b>52.50</b>

### Yayınlar ve Bildiriler:

#### Sözlü Bildiriler :

1. Tozoğlu S., Batmaz V., Hatipoğlu M., Özalp Ö., Kaya G.Ş., Çelik S., et al., "Evaluation of Treatment Outcomes and Periodontal Status After Third Molar Surgery with the Use of Autologous Platelet-Rich Fibrin", ACBID 2016 10th International Congress, ANTALYA, TÜRKİYE, 11-15 Mayıs 2016, pp.43-43

#### Poster Sunumları:

1. Çelik Salih, Tozoğlu Sinan, Sindel Alper, Özalp Öznur, Batmaz Vahdet (2014). A Foreign Body in Maxillary Sinus: A Dental Implant: Case Report. ACBID 2014 8th International Congress.
2. Tozoğlu Sinan, Şimşek Kaya Göksel, Çelik Salih, Özalp Öznur, Batmaz Vahdet (2015). Limited Mouth Opening due to Condyle and Zygomatic Bone Fracture. ACBID 2015 9th International Congress.



3. Çelik Salih, Tozoğlu Sinan, Kaya Göksel, Batmaz Vahdet (2015). Expansion of Premature Ossification Occurring After Rapid Maxillary Expansion (RME) by Second Surgery. ACBID 2015 9th International Congress.

4. Çelik Salih, Tozoğlu Sinan, Kaya Göksel, Batmaz Vahdet (2016). CONSERVATIVE APPROACH IN THE TREATMENT OF ODONTOJENIC KERATOCYST : CASE REPORT. ACBID 2016 10th International Congress.

5. Batmaz Vahdet, Özalp Öznur, Altay Mehmet Ali, Sindel Alper (2017). Surgical Management of Malunion due to Tooth Loss After Trauma: Case Report. TAOMS 2017 24th International Congress.

