

## 혈소판 농축혈장이 임플란트 주위 골결손부 재생에 미치는 영향

홍기석<sup>1</sup> · 임성빈<sup>1</sup> · 정진형<sup>1</sup> · 이종한<sup>2</sup>

<sup>1</sup>단국대학교 치과대학 치주과학교실,

<sup>2</sup>단국대학교 치과대학 병리학교실

### I. 서론

치주질환에 이환된 치아의 재생을 이루기 위하여 그 동안 골 이식술<sup>1,2)</sup>, 치근면 처치술<sup>3-6)</sup>, 조직 유도 재생술<sup>7-10)</sup>, 성장인자를 이용하는 방법<sup>11,12)</sup> 등의 많은 연구가 있었다.<sup>13)</sup>

이 중 치주조직 세포들 중 선택적으로 성장 증식을 유도하는 조직 유도 재생술은 골내낭,<sup>14)</sup> 치근 이개부<sup>15,16)</sup> 등 다양한 형태의 결손부위에서 효과적인 치주 조직의 재생을 위해 사용되어왔다. 이러한 조직 유도 재생술에 사용되는 차폐막은 크게 흡수성과 비흡수성으로 나눌 수 있는데,<sup>17)</sup> 비흡수성 막의 대표적인 것으로 e-PDTE 막을 들 수 있다.<sup>18)</sup>

한편 치주조직 재생을 위한 골이식술에 쓰이는 이식재로는 자가골, 동종골, 이종골, 합성골이 있다.<sup>19,20)</sup> 이들 중 이종골 이식재는 소뼈로부터 주로 얻어지며 가공 과정에 따라 다른 무기질 성분도 포함할 수 있으나 대부분 hydroxyapatite인 무기질 성분이며 모든 유기질은 제거된다.<sup>21-23)</sup>

또한 오늘날에는 치주조직의 재생에 있어 성장인자의 중요성이 대두되고 있는데 이들을 이용하는 새로운 기술들이 도입됨에 따라<sup>24-26)</sup> 더 빠른 골 재생과 더 성숙된 단단한 골의 재생이 가능하게 되었다.<sup>27,28)</sup>

이중 현재 혈소판 농축 혈장은 이식골의 경화와 무기질화를 앞당기며, 골소주의 밀도를 15~30% 향상시키는 것으로 알려져 있는데, 이러한 혈소판 농축혈장은 섬유성 옹괴로서 혈소판이 농축되어 있는 것이며, 여기에서 더 많은 PDGF와 TGF- $\beta$ 가 유리된다고 한다.<sup>29)</sup>

이중 PDGF는 혈소판의  $\alpha$ -granule에서 유리되며 유사분열과 혈관형성, 섬유아세포와 조골세포 기능의 증진, 세포분화 증진, 대식세포와 같은 다른 세포의 성장인자의 촉진에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고 골 형성과 창상치유에 주로 관계하는 것으로 알려져 있다.<sup>30-32)</sup>

TGF- $\beta$ 는 골 재생을 개시할 뿐만 아니라 골 이식체의 성숙과 재형성을 포함한 장기간의 치유와 골 재생을 유지한다. 특히 조골세포 전구체의 유사분열과 화학주성, 결합조직 창상치유와 골 형성의 콜라겐기질에 침착을 자극하는 능력이 뛰어나며 파골세포 형성과 골 흡수를 방해해서 골 형성을 유리하게 한다.<sup>33-36)</sup>

IGF-I는 조골세포에 대해 세포증식과 세포의 기질의 분비를 촉진시켜 골 형성을 유도하는 중요한 인자이다.<sup>37,38)</sup>

Lynch 등은 창상부위에 PDGF적용시 적용농도에

따라 신생결체조직과 내피층의 두께가 증가됨을 관찰하였고<sup>39)</sup>, IGF-I과 함께 투여시 PDGF 단독 투여보다 더 많은 양의 신생결체조직이 형성됨을 보고하였으며, 이들을 혼합 사용했을 때 매식체 주위의 골 재생에도 효과가 있다고 보고하였다<sup>72,73)</sup>

Niekrash등은 치주염의 치료방법으로 PDGF와 IGF-I을 혼합 사용하였는데 백아질과 치주인대 등의 재생이 일어남을 보고하였다<sup>40)</sup>. TGF- $\beta$ 는 치은 섬유모세포의 증식에 효과가 없었으나, PDGF는 치은과 치주인대 섬유모세포의 증식을 증가시킨다는 보고도 있었다<sup>41)</sup>. Thoms등은 TGF- $\beta$ 가 PDGF의 반응을 조절하여 치주인대 섬유모세포의 증식을 자극하게 된다고 보고하였다.<sup>42)</sup>

IGF-I이 교원질과 비교원성 단백질의 합성을 증가시킨다는 보고와<sup>43)</sup> 분화된 조골세포에서 세포증식 및 단백질합성은 증가시키나 알카린 인산효소 활성도에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 보아 IGF-I의 주된 기능은 조골세포의 분화촉진 보다는 조골세포의 증식을 촉진한다고 알려져 있다.<sup>38)</sup>

상실된 치아를 수복하는데 있어 임플란트를 이용하는 방법이 관심사로 대두되고 있는데 생체 적합성이 좋은 타이타늄의 개발로<sup>44,45)</sup> 부분 혹은 완전 무치악 환자에 있어서 인접치의 삭제나 악골에 큰 손상을 주지 않으면서 적절한 기능과 심미성을 회복시켜주는 예후가 좋은 수복방법이 되고 있다.<sup>46,47)</sup>

최근에는 발치 후 즉시 임플란트 시술이 많이 시행되는데, 발치 후 즉시 임플란트 시술은 발치처치와 매식체 매입수술을 동시에 진행하여 예상되는 치조골 흡수를 예방하는데 그 목적이 있다.<sup>48,49)</sup> 치조제의 폭과 높이도 유지되고 외과처치의 회수가 생략되므로 치료기간이 상당히 단축되며 인접치의 치주조직도 보존된다고 한다.<sup>50)</sup>

하지만 많은 성공사례에도 불구하고 발치 후 즉시 매식하거나, 외상이나 중등도 이상의 치주질환 등으로 치아를 발거했을 때는 발치 후 골 흡수가 현저하여 발치와가 치유된 후에도 기능적, 심미적인 만족에 제한이 되고 있다.<sup>51,52)</sup>

이러한 제한을 극복하고 성공적인 매식을 하기 위해 많은 연구가 진행되어 왔는데<sup>53-56)</sup> Dahlin과<sup>57)</sup>

Becker 등은<sup>58)</sup> 골결손부에 e-PTFE 차단막을 사용해서 매식체를 매입하는 외과 처치법을 소개했고 Fugazzotto<sup>59)</sup>와 Mao 등은<sup>60)</sup> 흡수성, 비흡수성 차단막을 이용한 연구를 보고한바 있다.

이에 본 연구는 임플란트 식립 시 흔히 볼 수 있는 골 결손부에, 최근 치주조직 재생술에서 더 빠르고 더 성숙된 골 재생이 입증되고 있는 혈소판농축혈장을 이중골 이식, 비흡수성 차폐막과 함께 적용 시 임플란트 주위 골 재생의 양상을 조직병리학적으로 관찰하고 그 효과 및 차이점을 알아보기 위하여 시행하였다.

## II. 연구재료 및 방법

### 1. 연구대상 및 재료

생후 12개월에서 16개월이 된 체중 15kg 내외의 beagle dog 6마리를 사용하였고, 실험 시작 전 전신적 질환이 없는 건강한 상태였다. 조직 유도 재생술의 재료로서 oval 형태의 비흡수성 차폐막인 expanded polytetrafluoroethylene membrane(Gore-Tex, W.L.Gore Associates, USA), 골 이식재는 이중골에 Ca-P를 박막 처리한 Bovine derived Bone Powder(BBP<sup>®</sup> II, Oscotec, Korea)를 사용하였다. 원심분리기는 임상에서 쉽게 사용할 수 있도록 농축 혈소판 제작용 원심분리기(Placon, Oscotec, Korea)를 사용하였으며 임플란트는 Neoplant(Neobiotech, Korea) 직경 3.75 길이 8.5mm 18개를 사용하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 실험 동물의 준비

실험 동물은 Ketamine HCl(Ketalar, 유한양행, 한국) 0.2 ml/Kg을 근육 주사하여 진정시킨 후 5% 포도당 주사액(100 cc/hour, IV)을 외과적 술식이 끝날 때까지 투여하였다. 마취를 유지하기 위하여 Ketamine HCl(0.1 ml/Kg, IV)과 Xylazine HCl(Rompun, 한국 바이엘, 0.1 ml/Kg, IM)을 평균 20분 간격으로 번갈아 투여하였다.

## 2) 외과적 수술

실험군으로 선정된 각각의 성견에서 10cc의 혈액을 채취하여 1.5cc의 ACDC solution이 들어있는 tube에 넣어 응고를 방지하였다. 채취된 혈액을 원심분리기를 이용하여 3분 동안 3000G로 원심 분리하여 상층의 혈장과 하층의 적혈구 층으로 나뉘면 Glison 피펫을 이용하여 상층만 분리하여 다시 5분간 5000G로 원심 분리하였다. 그러면 최상층에 혈장이 모이고 중층에 buffy coat, 최하층에 다시 여분의 적혈구가 남게된다. 최상층의 혈장과 여분의 적혈구를 제외한 상층의 혈소판 농축 혈장 층을 다시 Glison 피펫으로 분리하여 혈소판 농축 혈장을 준비하였다.

좌측 장골 부위에 2% Lidocaine HCL(Epinephrine 1:80,000)로 침윤마취하고 지름 3.75mm 임플란트를 식립하였다. 대조군은 임플란트 식립만 시행하고, 실험1군은 결손부에 BBP®+PRP를 이식하고, 실험2군은 결손부에 BBP®+e-PTFE membrane+PRP를 이식하고, e-PTFE막을 고정하였다. 수술이 끝난 후 5일간 하루 2회 항생제(gentamicin sulfate)와 진통제(phenyl butazone)를 투여하고 유동식을 주었다.

## 3) 조직병리학적 검사

### ① 표본제작

실험동물은 2주, 4주, 8주 후에 희생시켰다. 10% 중성 포르말린에 고정하고, 알코올과 아세톤으로 탈수한 후 레진 포매를 위해 진공 부란기에 24시간 처리하여 기포를 제거하고 70도에서 16시간동안 중합하고 레진 포매한 조직편을 다이아몬드 톱(South bay technology, 미국)을 사용하여 약 200  $\mu$ m 두께로 연마하였다.

### ② 편광현미경 관찰

매식체 주위의 골밀도를 관찰하기 위하여 빛의 굴절률에 따라 골질 변화를 골질에 따라 노란색, 청색, 분홍색으로 구분하여 관찰하였다.

### ㄱ. 면적측정

실험기간에 따라 골질 변화를 매식체에서 two

pitch까지의 machined surface(M)에서 0.5mm 이내(C), 0.5mm-1.0mm 이내(D)로 구별하였고 각 부위의 surface area(%)를 UTHSCSA Imagetool version 3.0을 이용하여 측정하였다.

### ㄴ. 골 부착율 측정

매식체 4pitch까지의 나선길이를 측정하고 골 융합이 일어난 길이를 측정하여 백분율로 표시하였다.

### ③ 형광 현미경 관찰

활동적인 골 형성을 확인하기 위하여 희생 2주전에 Alizarin red S (Singma Co.) 25mg/Kg IM 하였고 연마된 레진 절편에서 AZ로 침착된 골 형성을 형광 현미경을 사용하여 관찰하였다.

## III. 결과

### 1. 조직병리학적 소견

#### 1) 대조군

염증의 소견이 보일 뿐 골 재생은 거의 없었고 시간이 흐를수록 큰 차이는 발견할 수 없었다(Figure 5, 6, 7-a, b).

#### 2) 실험 1군

4주에는 나선 주위에 밀집된 BBP®주위에 골 형성이 활발하게 보이고 골 부착의 초기소견이 보이며 8주에서는 나선주위에 골 형성과 부분적 골밀도가 증가되는 양상이며, 미약하나마 골 개조를 볼 수 있었다.(Figure 5, 6, 7-c, d) 형광사진에선 2주째 나선 원부에서 AZ line을 관찰할 수 있었다(Figure 9).

#### 3) 실험 2군

2주에 나선주위에 다양한 밀도의 BBP®가 산재해 있고 BBP® 주위에 골 형성이 활발하게 보이며, 4주에는 나선 주위의 산재된 BBP®가 감소된 양상이며 BBP®주위 골 형성이 활발하며, 부분적으로 증가된 골 부착을 볼 수 있었다. 8주에서는 나선 주위에 골 형성이 활발하여 불규칙한 골주 형성이 보이고

전체적으로 골 융합과 골밀도가 증가된 양상이었다.(Figure 5,6,7-e,f) AZ line은 4주째 나선 원부에서 뚜렷하였다(Figure 10, 11)

## 2. 조직계측학적 소견

### 1) 실험 1군

임플란트 근부에서 시간이 흐를수록 신생골 형성

Table 1. Surface area(%) of machined region near to implant (PRP)

	Remodeling bone	New bone	BBP <sup>®</sup>
4 weeks	15.51	45.67	38.82
8 weeks	35.36	53.40	11.24

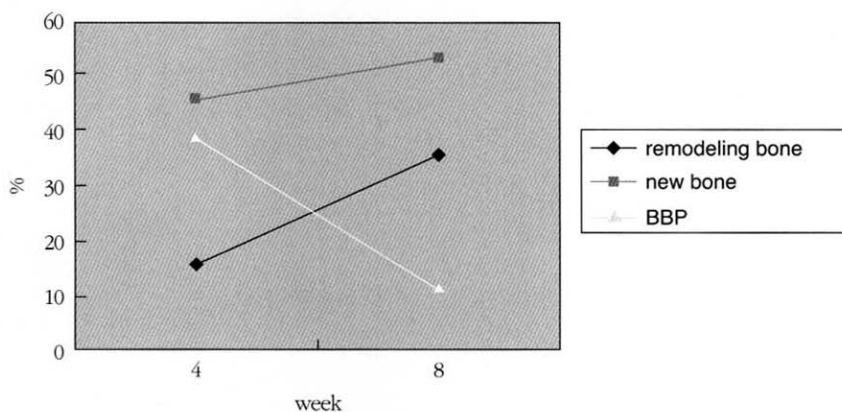


Figure 1. Surface area(%) of machined region near to implant (PRP)

Table 2. Surface area(%) of machined region distant to implant (PRP)

	Remodeling bone	New bone	BBP <sup>®</sup>
4 weeks	23.08	64.01	12.91
8 weeks	8.62	68.60	22.78

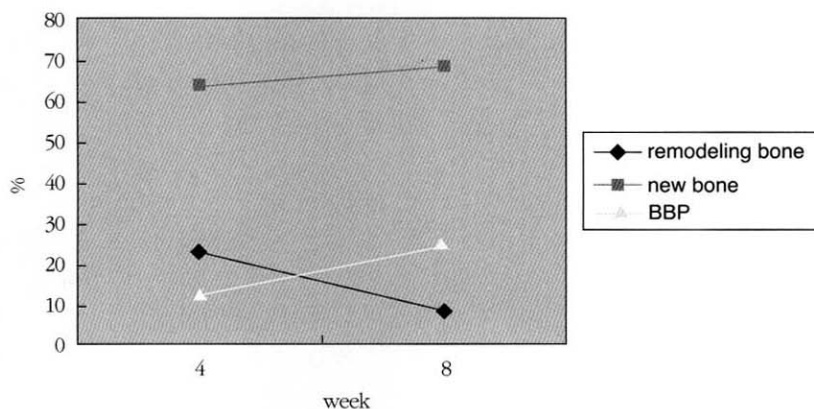


Figure 2. Surface area(%) of machined region distant to implant (PRP)

Table 3. Surface area(%) of machined region distant to implant (Gore-Tex)

	Remodeling bone	New bone	BBP <sup>®</sup>
2 weeks	17,19	61,21	21,61
4 weeks	26,93	66,64	6,43
8 weeks	23,19	70,53	6,29

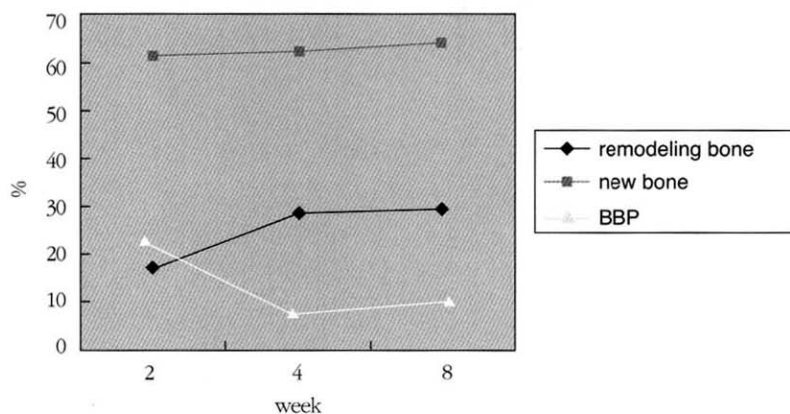


Figure 3. Surface area(%) of machined region near to implant(Gore-Tex)

Table 4. Surface area(%) of machined region distant to implant (Gore-Tex)

	Remodeling bone	New bone	BBP <sup>®</sup>
2 weeks	22,05	58,23	19,72
4 weeks	23,21	50,68	26,11
8 weeks	5,72	94,15	11,57

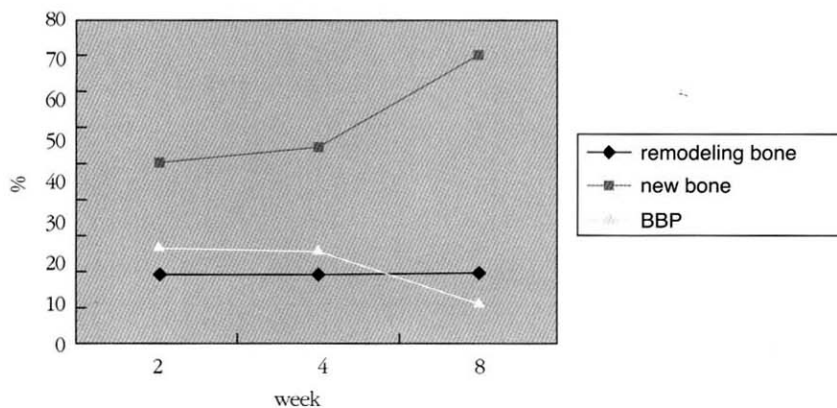


Figure 4. Surface area(%) of machined region distant to implant(Gore-Tex)

이 많아졌고, 골개조도 많아지는 양상이었다. 임플란트 원부에서는 형성된 신생골은 임플란트 근부보다 많았지만 시간이 흐를수록 신생골 형성이 두드러지게 증가하지는 않았고, 골개조는 감소되는 양상이었다(Table 1, 2)(Figure 1, 2).

## 2) 실험2군

임플란트 근부에서 실험1군에 비해 많은 양의 신생골을 보이지만, 시간이 지날수록 신생골 형성은 많이 증가하지는 않았고 골개조도 비슷한 양상이었다. 임플란트 원부에서는 가장 많은 신생골 형성을 볼 수 있었고 골개조도 가장 뚜렷하였다(Table 3,4)(Figure 3, 4).

## 3. 골부착율

실험1군의 골부착율은 대조군보다 높았으며 실험2군의 골부착율은 가장 높았다(Table 5).

## IV. 총괄 및 고찰

매식체를 이식하면서 심각한 골 결손부가 존재할 때 성공적인 매식술을 위해서는 골 결손부의 조직재생이 필수적이라 하겠다.<sup>61)</sup>

최근에는 외과적 술식의 감소로 치료시간이 단축되고 발치 후 치조골 흡수 감소로 치조제의 높이가 유지되는 등의 장점으로 인해 발치 후 즉시 혹은 발치창의 치유가 이루어지는 발치 4-6주 후 매식하는 술식에 관심이 모아지고 있다.<sup>62)</sup> 이러한 술식 시 발치창과 매식체 사이에 골 결손부가 흔히 나타날 수 있고 열개, 천공 등의 골 결손부도 빈번히 나타날 수 있는데 이러한 골 결손부는 매식체의 초기고정뿐 아

니라 저작 개시후의 매식체 생존기간과 심미성 회복을 위해 극복되어야 할 과제이다.<sup>63)</sup> 이러한 골 결손부의 재생을 위해 많은 연구가 있었는데 Mao등은 흡수성과 비흡수성 차폐막을 이용한 재생술을 비교하였고,<sup>64)</sup> Brunel등은 성견에서 흡수성막을 이용한 재생술을<sup>65)</sup> Becker와 Nyman등은 비흡수성막과 동종골 이식을 이용한 재생술을 보고하였고, 열개 형태의 결손부 재생에 대해 보고한 바 있다.<sup>66,67)</sup>

이렇듯 매식체 주위의 골결손부 재생술은 치주질환에 이환된 자연치의 골 결손부 재생에 이용되었던 방법과 개념들이 적용되고 있는데<sup>68,69)</sup> 치주질환에 이환된 자연치의 골 결손부 재생술식 중 최근에는 성장인자를 이용한 방법에 많은 관심이 모아지고 있다.<sup>70,71)</sup> 혈액을 채취하여 원심분리를 통해 적혈구와 혈장을 제외시킨 혈액성분을 농축혈장이라 하는데 이는 일반 혈액에 비해 혈소판의 농도가 3-4배에 이른다.<sup>72,73)</sup> 이러한 농축 혈소판에는 PDGF, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, IGF등의 성장인자가 확인된바 있다.<sup>74-78)</sup>

Marx(1998)등은 혈소판 농축혈장을 이용한 재생술에서 더 빠르고 더 성숙된 골 형성을 보고하였고,<sup>9)</sup> Anitua등은 발치창에서 차폐막 없이 혈소판 농축혈장만 적용했는데 더욱 향상되고 증폭된 골 재생뿐 아니라 빠르고 좋은 연조직 치유까지 볼 수 있었다고 한다.<sup>79)</sup>

Howell은 PDGF와 IGF-I의 복합사용이 골 재생에 있어 뚜렷한 증가를 보인다고 하였고<sup>27)</sup> Rosen등은 혈소판 농축혈장과 DFDB를 상악동 거상술과 치조제 증강술에 이용하여 임플란트 매식에 유리한 골 재생을 이루었다고 보고하였다.<sup>80)</sup>

본 연구에서는 통상적으로 골 재생이 어렵다고 알려진 골 연상 형태의 결손부에 혈소판 농축혈장을 이용한 골 이식과 e-PTFE 차폐막을 적용하였는데,

Table 5. Percentages of bone contact (%)

	Remodeling bone	New bone	BBP <sup>®</sup>
Control	0.00	0.00	11.93
PRP	0.00	73.82	74.86
Gore-Tex	85.97	100.00	100.00

이는 3벽성 또는 2벽성의 골 결손부에서 보다 적은 양의 재생이 예상되긴 하지만, 이런 형태의 결손부에서의 재생 가능성도 일부 확인해보고자 하는 의도도 있었다.

골 연상형태의 결손부에 아무 처치도 하지 않은 대조군에서는 예상대로 신생골은 거의 볼 수 없었고 실험1군 2주에서도 표본 제작과정의 미숙으로 신생골 부위가 매식체로 부터 분리되어 관찰할 수 없었던 아쉬움이 있었으나 조직자체의 유동성으로 인하여 아직 부착되지 않은 것으로 짐작할 수 있었다.

실험2군의 2주에서는 나선 주위에 다양한 밀도의 BBP<sup>®</sup>가 산재되어 보이고 그 주위에 활발한 골 형성을 관찰할 수 있었다.

실험1군 4주에서는 나선 주위의 BBP<sup>®</sup>를 중심으로 활발한 골 형성과 골 부착의 초기소견을 볼 수 있었고, 실험2군 4주에서는 BBP<sup>®</sup>가 감소되는 양상이고 부분적으로 골 부착이 증가되어 보이는 양상이었다. 실험 1군 8주에서는 나선주위에 골 형성과 골밀도가 증가되어 보이고 미약하나마 골개조를 관찰할 수 있었다. 실험2군 8주에서는 나선 주위에 골 형성이 활발하고 불규칙한 골주를 볼 수 있었고 전체적으로 골융합과 골밀도의 증가를 볼 수 있었다

면적측정을 보면 실험1군의 임플란트 근부 에서 시간이 흐를수록 신생골 형성이 많아졌고, 골개조도 많아지는 양상이었다. 임플란트 원부에서는 형성된 신생골은 임플란트 근부보다 많았지만 시간이 흐를수록 신생골 형성이 두드러지게 증가하지는 않았고, 골개조는 감소되는 양상이었다.

실험2군의 임플란트 근부에서 실험1군에 비해 많은 양의 신생골을 보이지만, 시간이 지날수록 신생골 형성은 많이 증가하지는 않았고 골개조도 비슷한 양상이었다. 임플란트 원부에서는 가장 많은 신생골 형성을 볼 수 있었고 골개조도 가장 뚜렷하였다. 골 부착율은 실험군 모두가 대조군에 비해 월등히 높았고, 실험2군이 1군에 비해 높게 나타났다.

활동적인 골 형성을 확인하기 위해 회생2주전에 Alizarin red S 투여하고 형광현미경으로 관찰한 결과 AZ 선이 실험1군의 2주째와 실험2군의 4주째 원부에서 뚜렷하게 관찰되었다

실험군에서 나타나는 신생골은 실험2군이 실험1군에 비해 많았는데 이는 차폐막이 공간유지를 하면서 혈소판 농축혈장과 이식재가 상피의 성장으로 인한 방해받지 않도록 해주었기 때문이라 사료된다.

또한 골부착율에서도 실험군이 월등히 높았고 같은 이유로 실험2군이 실험1군에 비해 더 높았다. 본 실험에서는 혈소판 농축혈장을 비흡수성 막과 함께 사용하는 것이 좀 더 좋은 결과를 나타내었는데 이들의 매개체로 쓰인 골이식재에 따른 차이점과 조직 치유에 미치는 영향, 골 형성속도 및 골밀도 등에 관한 연구가 더 필요하다고 생각되었고 8주 이상의 장기간의 골 변화를 관찰할 수 없어서 아쉬움이 남았으나 혈소판 농축혈장은 치유 초기에 영향을 주는 것으로 알려져 있어 실험의 초기 목적은 달성할 수 있었다.

열악한 혈류 공급의 결손부에서도 다량의 신생골 형성이 관찰됨으로써 다양한 형태의 골 결손부에 따른 연구와 시술 후 초기 치유뿐 아니라 좀 더 장기간의 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

## V. 결론

본 연구는 혈소판 농축혈장이 임플란트 주위의 골 결손부에서 결손부 치유에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하여 실시하였다. 성견의 좌측 대퇴부에 임플란트를 식립하고 대조군에는 이식을 하지 않고, 실험1군에는, 혈소판농축혈장과 BBP<sup>®</sup>를 이식하였고, 실험2군에는 혈소판농축혈장과 BBP<sup>®</sup>를 이식하고 e-PTFE membrane을 적용한 뒤 2주, 4주, 8주후에 조직학적으로 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 나선에 대한 골부착 비율은 대조군보다 실험군 모두에서 높았다.
2. 실험 2군에서 BBP<sup>®</sup>의 흡수가 신속하게 일어나며 BBP<sup>®</sup> 주위에 신생골 형성이 뚜렷하였다.
3. 실험 2군의 나선 인접부위에서는 신생골 형성이 2주째 부터 활발하였고 원부위에서는 지속적인 신생골 형성을 보였으며 골개조는 인접부,

원부위 모두 증가하였다.

4. 매식체 주위의 골 형성 변화는 실험군 모두 신생골 형성 및 골개조가 뚜렷했다.
5. 나선에 대한 골부착율은 실험2군이 실험1군에 비해 높았으며, 매식체 주위의 신생골 형성 및 골주 형성은 실험2군 4주에서 가장 활발하였다.

이로 미루어 보아 임플란트의 골 결손부에 혈소판 농축혈장을 이용한 골 재생술은 효과적이었으며 차폐막과 함께 사용 시 더욱 유용하였다.

## VI. 참고 문헌

1. Mellonig JT : Autogenous and allogenic bone grafts in periodontal therapy. Crit Rev Oral Biol 1992;3:333-352.
2. Meffert, R.M, Thomas, J.R, ; Hydroxyapatite as an alloplastic grafts in the treatment of human periodontal osseous defects. J Periodontol 1985;56:63-73.
3. Wikesjö UME, Baker PJ, Christersson LA, Genco RJ, Lyall RM, Hic S, Diflorio RM, And Terranova, VP. : A biochemical approach to periodontal regeneration : Tetracycline treatment conditions dentin surfaces. J Periodontal Res, 21:322-329,1986.
4. Garret S, Criger M, and Egelberg J. : Effect of citric acid on diseased root surface. J Periodont Res 13:155-163,1978.
5. Farjava H, Salonen J, Hakkinen L, and Narhi T : Effect of citric acid treatment on the migration of epithelium on root surface in vitro. J Periodontol 59:95,1988.
6. Ririe, CM, Crigger M and Selving KA. : Healing of periodontal connective tissues following surgical wounding and application of citric acid in dogs. J Periodontol Res 15:314-327,1980.
7. Gottlow J, Nyman S : New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration, J Clin Periodontol 1984;11:494-503.
8. Caffesse, R.G, Smith, B.A : New attachment achieved by guided tissue regeneration in the beagle dogs. J Periodontol 1988;59:589-594.
9. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RH, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma : Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998; 85: 638-646.
10. Howell TH, Fiorellini JP and Paquette DW : A phase I/II clinical trial to evaluation a combination of recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. J Periodontol 1997;68:1186-1193.
11. Machtei, E. E., Cho, M. I., Dunford, R., Norderyd, J., Zambon, J. J. & Genco, R. J. : Clinical, microbiological, and histological factors which influence the success of regenerative periodontal therapy. J of Periodontol 1994;65:154-161.
12. Caton, J., Greenstein, G. & Zappa, U. : Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects. J Periodontol 1994;65:1037-1045.
13. Lu HJ. : Topographical characteristics of root trunk length related to guided tissue regeneration. J Periodontol 1992;63:215-219.
14. Ellegaard B, Karring T and Loe H : Retardation of epithelial migration in new attachment attempts in infrabony defects in monkeys. J Clin Periodontol 1976;3:23-37.
15. Pontoriero, R, Nyman, S : Guided tissue regeneration in degree II furcation involved mandibular molars. A clinical study. J Clin Periodontol 1988;15:247-254.
16. Pontoriero, R, Nyman, S, Lindhe, J : Guided tissue regeneration in surgically produced furcation defects. An experimental study in the beagle dogs. J Periodontol 1992;19:159-163.



17. Black BC, Gher ME, Sandifer JB, Fucini SE, Richardson AC: Comparative study of collagen and e-PTFE membranes in the treatment of human class II furcation defects. *J Periodontol* 1994;65:598-604.
18. Blumenthal NM : A clinical comparison of collagen membranes with e-PTFE membrane in the treatment of human mandibular buccal class II furcation defects. *J Periodontol* 1993;64:925-933.
19. Rummelhart JM, Mellonig JT, Gray JL and Towle HJ : A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1989;60:655-663.
20. Louise F et al : Histologic case reports of coralline hydroxyapatite grafts placed in human intraosseous lesions : Results 6 to 36 months postimplantation. *Int J Periodont Rest Dent* 1992;12(6):475-483.
21. 고희경, 채중규 : Oxidized cellulose membrane를 이용한 replamineform hydroxyapatite 및 calcium carbonate와 혼합사용시 성견 치주조직의 치유에 미치는 영향. *대한치주과학회지* 1992;22:201.
22. Brooks, D.B, Heiple, K.G, et al : Immunological factors in homogeneous bone transplantation. IV. The effect of various methods of preparation and irradiation on antigenicity. *J. bone Joint Surg* 1963;45:1617.
23. Turner, D.W. and Mellonig, J.T : Antigenicity of freeze-dried bone allograft in periodontal osseous defects. *J. periodontal Res* 1981; 16(1):89-99.
24. Terranova VP, Hick S, Franzetti L, Lyall RM, Wikesso VME : A biochemical approach to periodontal regeneration, AFS CM, Assay for specific cell migration. *J Periodontol* 1987;58:247-259.
25. Terranova VP, Franzetti LC, Hick S, Wikess VME : Biochemically mediated periodontal regeneration. *J Periodont Res* 1987;22:248-251.
26. Terranova VP, Odziemiec C, Tweden KS, Spadone DP. : Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells. *J Periodontol* 1989;60:293-301.
27. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy Ms, Zappa UE, Antoniadis HN. : A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989;16:545-548.
28. Linch SE, Castillia GR, Williams RC, Kiritry CP, Howell TH, Reddy MS : The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol* 1991;62:458-467.
29. Robert E, Marx, Eric R : Platelet rich plasma growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-646.
30. Hawiger J. : Platelet secretory pathway : An overview. *Method, Enzyme*. 1989;169:191-195.
31. Izeng DY, Deuel TF, Hwang JS, Baehner RL. : Platelet-derived growth factor promotes human peripheral monocyte activation. *Blood* 1985;66:179-183.
32. Bauer EA, Cooper TW, Hwang JS, Altman J, Deuel TF. : Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4132-4136.
33. Keski-oja J, Leof EB, Lyons RM, Coffey RJ Jr, Moses ML. : Transforming growth factor and control of neoplastic cell growth. *J cell Biochem* 1987;33:95-107.
34. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. : Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor beta. *J Cell Biol* 1987;105:1039-1045.
35. Postlethwaite AE, Keski-oja J, Moses ML, Kang AH. : Stimulation of the chemotactic migration of

- human fibroblasts by transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1987;165:251-256.
36. Ignatz R, Massgug I. : Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261:4337-4345.
  37. Canalis E. : Effect of insulin-like growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-719.
  38. Wergesal JE, Mohan S, Lundy M, Baylink DJ. : Skeletal growth factor and other factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. *J Bone Miner Res* 1990;5:179-186.
  39. Lynch SE, Colvin RB, Antoniadou HN. : Growth factors in wound healing : Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 1989;84:640-646.
  40. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. : Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontol Res* 27:285-290,1992
  41. Piche JE, Carnes DL, Graves DT. : Initial characterization of cells derived from human periodontia. *J Dent Res* 1989;68:761-767.
  42. Thoms W Oates, Chery A Rouse, David Cochran : Mitogenic effect of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontol* 1993;65:142-148.
  43. Canalis E. : Effect of insulin like growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-719
  44. Deporter DA, Watson PA, Pillar RM. : A histological assessment of the initial healing response adjacent to porous-surface, titanium alloy dental implant system in dogs. *J Dent Res*. 1986;65:1064-1070.
  45. Adell R, Lekholm U, Rocker B, Branemark PI. : A 15-year study of Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981;10:387-416.
  46. Babbush CA, Kent JN, Misiek DJ : Titanium plasma sprayed(TPS) screw implants for the reconstruction of the edentulous mandible. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44:274-282.
  47. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L; Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted nobelpharma implants. *J Periodontol*. 1988;59:287-296.
  48. Glickman RS, Bae R, Karlis V. : A model to evaluate bone substitutes for immediate implant placement. *Implant Dent*. 2001;10(3):209-15.
  49. Lu B, Liu B, Chen X. : Establishment of immediate implant animal model in mongrel dog's fresh extraction socket. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 1997 Nov;15(4):319-21. Chinese.
  50. Schultes G, Gaggli A. : Histologic evaluation of immediate versus delayed placement of implants after tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Jul;92(1):17-22.
  51. Nociti Junior FH, Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Toledo S, Sallum AW. : Histometric evaluation of bone regeneration around immediate implants partially in contact with bone: a pilot study in dogs. *Implant Dent*. 2000;9(4):321-328.
  52. Alliot B, Piotrowski B, Marin P, Zahedi S, Brunel G. : Regeneration procedures in immediate transmucosal implants: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Nov-Dec;14(6):841-848.
  53. Cornellini R, Scarano A, Covani U, Petrone G, Piattelli A. : Immediate one-stage postextraction implant: a human clinical and histologic case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000 May-Jun;15(3):432-437.
  54. Godfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E ;

- Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. *Clin oral Implants Res* 1994;5:83-91.
55. Holmes RE: Bone Regeneration within a Coralline Hydroxyapatite Implant. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:626-633.
  56. Stahl, S, Frou, S : Histologic and clinical responses to porous hydroxyapatite implants in human periodontal defects. *J Periodontol* 1987;58:689-695.
  57. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S ; Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique ; An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:19-25.
  58. Becker W, Becker B, Handelsman M, Celleti R, Ochsenbein C, Hardwick R, Langer B ; Bone formation at dehiscenced dental implant sites treated with implant augmentation material : A pilot study in dogs. *Int J Periodont Rest Dent* 1990;10:93-101.
  59. Fugazzotto PA. : Immediate implant placement and GBR in humans: a case report and histologic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1999 Oct;19(5):457-463.
  60. Mao C, Sato J, Matsuura M, Seto K. : Guided tissue regeneration around dental implants in immediate extraction sockets: comparison of resorbable and nonresorbable membranes. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1997 Dec;19(6):436-441. Chinese.
  61. Mathys EC. : Immediate implants: indications and clinical decision making : *J Colo Dent Assoc*. 1998 Autumn;77(4):20-25.
  62. Polizzi G, Grunder U, Goene R, Hatano N, Henry P, Jackson WJ, Kawamura K, Renouard F, Rosenberg R, Triplett G, Werbit M, Lithner B. : Immediate and delayed implant placement into extraction sockets: a 5-year report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000;2(2):93-99.
  63. Buser D, Dula K. : Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodont Rest Dent* 1993;13:29-45.
  64. Mao C, Sato J, Matsuura M, Seto K. : Guided tissue regeneration around dental implants in immediate extraction sockets: comparison of resorbable and nonresorbable membranes. *Chin Med Sci J*. 1997 Sep;12(3):170-174.
  65. Brunel G, Benque E, Elharar F, Sansac C, Duffort JF, Barthet P, Baysse E, Miller N. : Guided bone regeneration for immediate non-submerged implant placement using bioabsorbable materials in Beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*. 1998 Oct;9(5):303-312.
  66. Becker W, Becker B : Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences ; Surgical techniques and case reports. *Int J Periodont Rest Dent* 1990;10:377-392.
  67. Nyman S, Lang N, Buser D, Bragger U : Bone regeneration adjacent to titanium dental implant using guided tissue regeneration : A report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:9-14.
  68. Kohal RJ, Mellas P, Hurzeler MB, Trejo PM, Morrison E, Caffesse RG. : The effects of guided bone regeneration and grafting on implants placed into immediate extraction sockets. An experimental study in dogs. *J Periodontol*. 1998 Aug;69(8):927-937.
  69. Wilson TG Jr, Schenk R, Buser D, Cochran D. : Implants placed in immediate extraction sites: a report of histologic and histometric analyses of human biopsies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998 May-Jun;13(3):333-341.
  70. Kassolis JD, Rosen PS and Reynolds MA :

- Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft; case series. *J Periodontol* 2000 Oct;71;1654-1661.
71. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J and Kammeyer G : Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery ; Part I-Background and processing techniques. *J Oral Implantol*. 2001;27;38-42.
  72. Canalis E, Carthy TL, Centrella M. : The role of growth factors in skeletal remodelling. *Endocrinol Meta Clin North Am* 1989;18:903-912.
  73. Antoniades HN, Scher CD, Stiles CD. : Purification of human platelet-derived growth factor. *Cell Biol* 1979;76:1809-1813.
  74. Antonaides HN, Williams LT. : Human platelet-derived growth factor; structure and functions. *Federation proc* 1983;42:2630-2634.
  75. Bowen-Dope DF, Vogel A, Ross R. : Production of platelet derived growth factor like molecules and reduced expression of platelet derived growth factor receptors accompany transformation by a wide spectrum of agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2396-2400.
  76. Marx RE, Saunders TR. : Reconstuction and rehabilitation of cancer patients. *Reconstructive Prosthetic Oral and Maxillofacial surgery* Philadelphia; saunders 1986:347-427.
  77. Miyazono K, Ten-Dijke P, Ichiyo H, Heldin CH. : Receptors for transforming growth factor-b adr *Immunol* 1994;15:181-220.
  78. Roberts AB, Spron MB. :Physiological actions and clinical application of transforming growth factor-b. *Growth factor* 1993;8:1-9.
  79. 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.
  80. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA : Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze dried bone allograft : case series. *J Periodontol* 2000;71;1654-1661.

## 사진부도 설명

- Figure 1 Surface area(%) of machined region near to implant(Exp. 1)
- Figure 2 Surface area(%) of machined region distant to implant(Exp. 1)
- Figure 3 Surface area(%) of machined region near to implant(Exp. 2)
- Figure 4 Surface area(%) of machined region distant to implant(Exp. 2)
- Figure 5 Histopathologic findings of implant in beagle dog after 2 weeks  
a, b : control group(Ground section,  $\times 10$ )  
c, d : Exp. 1 group(Ground section,  $\times 10$ )  
e, f : Exp. 2 group(Ground section,  $\times 10$ )
- Figure 6 Histopathologic findings of implant in beagle dog after 4 weeks  
a, b : control group(Ground section,  $\times 10$ )  
c, d : Exp. 1 group(Ground section,  $\times 10$ )  
e, f : Exp. 2 group(Ground section,  $\times 10$ )
- Figure 7 Histopathologic findings of implant in beagle dog after 8 weeks  
a, b : control group(Ground section,  $\times 10$ )  
c, d : Exp. 1 group(Ground section,  $\times 10$ )  
e : Exp. 2 group(Ground section,  $\times 10$ )
- Figure 8 Fluorescence microscopic finding of implant in beagle dog after 2 weeks, control group  $\times 20$
- Figure 9 Fluorescence microscopic finding of implant in beagle dog after 2 weeks, Exp. 1 group  $\times 20$
- Figure 10 Fluorescence microscopic finding of implant in beagle dog after 2weeks, Exp. 2 group  $\times 20$
- Figure 11 Fluorescence microscopic finding of implant in beagle dog after 4weeks, Exp. 2 group  $\times 20$

사진부도 (1)

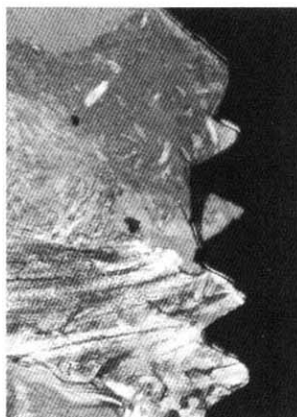


Figure 5-a

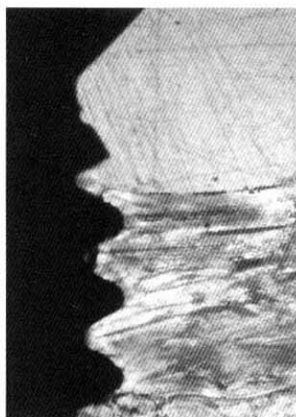


Figure 5-b

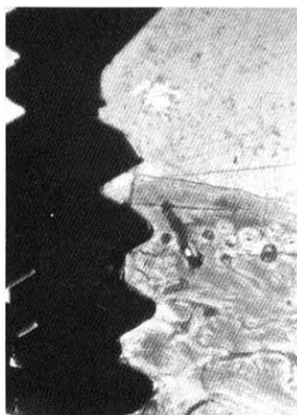


Figure 5-c

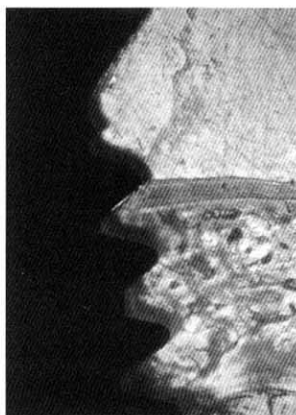


Figure 5-d



Figure 5-e

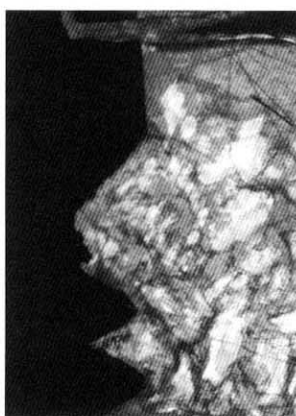


Figure 5-f

## 사진부도 (Ⅱ)

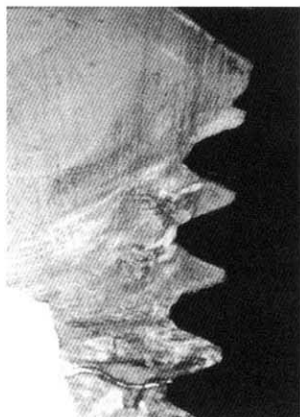


Figure 6-a

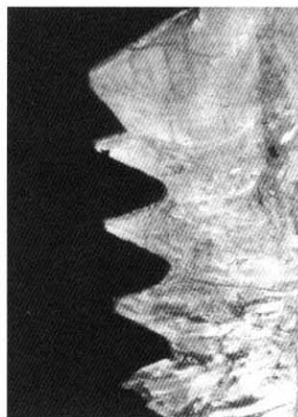


Figure 6-b

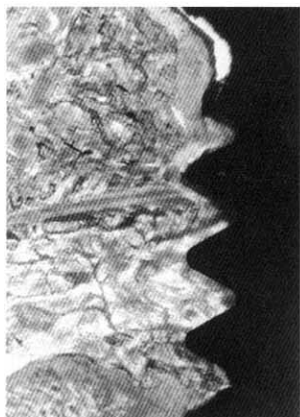


Figure 6-c

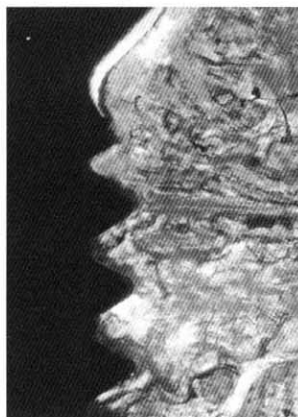


Figure 6-d



Figure 6-e

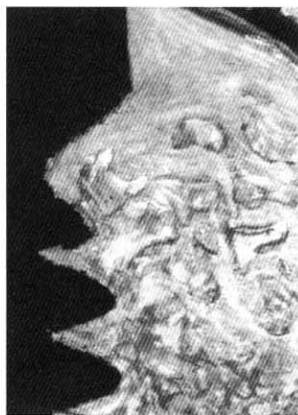


Figure 6-f

### 사진부도 (Ⅲ)

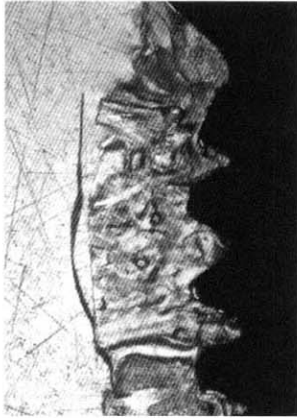


Figure 7-a

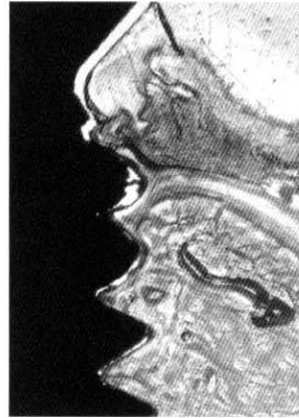


Figure 7-b

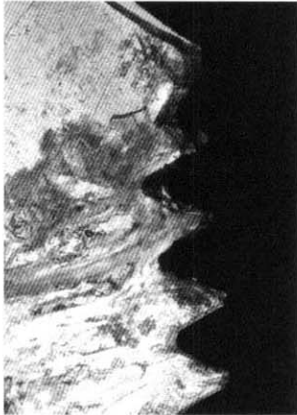


Figure 7-c

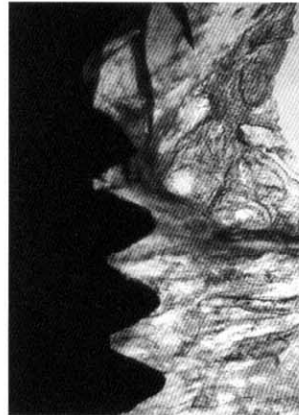


Figure 7-d

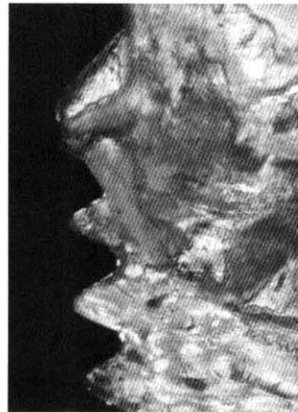


Figure 7-e



#### 사진부도 (Ⅳ)



Figure 8

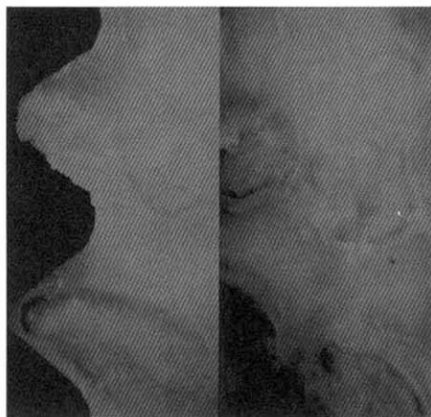


Figure 9



Figure 10

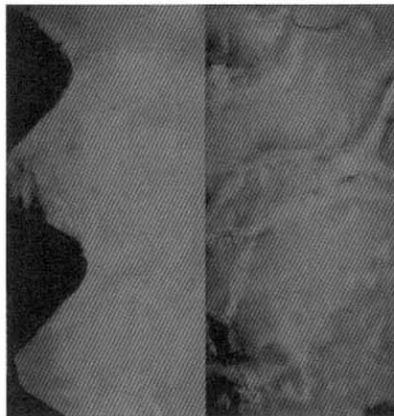


Figure 11

## The Effects of Platelet-Rich Plasma on Regeneration around Dental Implant Defects

Ki-Seok Hong<sup>1</sup>, Sung-Bin Lim<sup>1</sup>, Chin-Hyung Chung<sup>1</sup>, Chong-Heon Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Periodontology, College of Dentistry, Dan-Kook University

<sup>2</sup>Department of Pathology, College of Dentistry, Dan-Kook University

The current interest in periodontal tissue regeneration has lead to research in bone graft, root surface treatments, guided-tissue regeneration, and the administration of growth factors as possible means of regenerating lost periodontal tissue. Several studies have shown that a strong correlation between platelet-rich plasma and the stimulation of remodeling and remineralization of grafted bone exists, resulting in a possible increase of 15-30% in the density of bone trabeculae.

The purpose of this study was to study the histopathological correlation between the use of platelet-rich plasma and a bone xenograft used in conjunction with a non-resorbable guided-tissue membrane, e-PTFE, compared to a control group with regards to bone regeneration at the implant fixture site.

Implant fixtures were inserted and graft materials placed into the left femur of in the experimental group, while the control group received only implant fixtures. In the first experimental group, platelet-rich plasma and BBP xenograft were placed at the implant fixture site, and the second experimental group had platelet-rich plasma, BBP xenograft, and the e-PTFE membrane placed at the fixture site. The degree of bone regeneration adjacent to the implant fixture was observed and compared histopathologically at 2, 4, and 8 weeks after implant fixture insertion. The results of the experiment are as follows:

1. The rate of osseointegration to the fixture threads was found to be greater in the first experimental group compared to the control group.
2. The histopathological findings of the second experimental group showed rapid resorption of BBP with subsequent new bone formation replacing the resorbed BBP.
3. The second experimental group showed new bone formation in the area adjacent to the fixture threads beginning two weeks after fixture implantation, with continued bone remodeling in the areas mesial and distal to the fixture.
4. Significant new bone formation and bone remodeling was observed in both experimental groups near the implant fixture sites.
5. The rate of osseointegration at the fixture threads was greater in the second experimental group compared to the first group, and the formation of new bone and trabeculae around the fixture site occurred after the fourth week in the second experimental group.

The results of the experiment suggest that a greater degree of new bone formation and osseointegration can occur at the implant fixture site by utilizing platelet-rich plasma and bone xenografts, and that these effects can be accelerated and enhanced by concurrent use of a non-resorbable guided tissue membrane.

---

Key words: platelet-rich plasma, bone xenograft, bone regeneration, implant fixture