

Trombositten Zengin Ürünler ve Diş Hekimliğindeki Uygulanma Alanları / Platelet Rich Products and Applications in Dentistry

Mehmet Gagari CAYMAZ¹, Lokman Onur UYANIK²

1. Yakın Doğu Üniversitesi, mehmet_g.c@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7365-9840>

2. Yakın Doğu Üniversitesi, lokmanonur@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4656-4261>

Öz

Otojen trombosit konsantreleri diş hekimliğinde ve çeşitli tıp alanlarında yenilikçi ve umut verici tedavi yaklaşımlarıdır. Hastanın kendi kanından üretilen trombosit bakımından zengin ürünlerin tedavi için kullanılmasının, günümüzde tercih edilen bir yöntem olduğu görülmektedir. Yumuşak ve sert dokudaki iyileşmeleri tetiklemek için uygulanan ve çeşitli proteinler ve büyüme faktörlerinin kontrollü salınımlarının gerçekleştiği bu ürünlerin, içeriğinde doğal yara iyileşmesi için gereken maddeler bulunmaktadır. Biyokimyasal bir işlem gerektirmeyen ve kolay uygulanabilen bu sistemler, hastadan elde edilen kandan, trombosit ve lökositten zengin otolog bir biyomateryal üretilmesini sağlamaktadır. Trombositler aktif olduklarında fibrin matriks içerisinde yer alır ve burada büyüme faktörlerini serbest bırakırlar. Bunlar fibrin ile birlikte yapı oluştururlar ve büyüme faktörleri doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu stimüle eder. Son 20 yılda trombositlerin yara iyileşmesi üzerindeki fizyolojik etkileri araştırılmış ve özellikle ağız cerrahisinde daha başarılı tedavilerin uygulanabildiği belirtilmiştir. Trombosit ürünlerinin elde edilmesinde farklı yöntemler mevcuttur. Bu farklılıklar santrifüj hızına ve süresine, eklenen kimyasal maddelere, oluşan supernatantlara ve çöktülerine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu varyasyonlar fibrin ağı yapılarında ve trombositlerin lökosit ve büyüme faktörleri içeriğinde farklılıklara neden olmaktadır. Bu ürünler incelendiği zaman her yeni üretilen ürünün kendisinden öncekine kıyasla daha gelişmiş özellikler içerdiği görülmektedir. Bu derlemede trombosit zengin ürünlerin elde edilme şekilleri, yapıları, içerikleri ve diş hekimliğinde kullanım alanları hakkında bilgi verilmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trombositten Zengin Plazma, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü, Trombositten Zengin Fibrin, Yara İyileşmesi, Oral Cerrahi.

Abstract

Autogenous platelet concentrates are innovative and promising therapeutic approaches in dentistry along with various medical fields. Nowadays, the use of platelet-rich products produced by the

patient's own blood for the purpose of treatment is a method of preference. These products, which are applied in order to trigger soft and hard tissue improvements and controlled release of various proteins and growth factors, contain substances needed for natural healing process of a wound. These systems, which do not require a biochemical process and can be easily applied, provides the production of an autologous biomaterial rich in platelets and leukocytes from the blood obtained from the patient. When active, the platelets are located within the fibrin matrix, where they release growth factors. They form structures together with fibrin, and growth factors stimulate tissue healing and regeneration. In the last 20 years, the physiological effects of platelets on wound healing have been investigated and it has been stated that more successful treatments can be applied especially in oral surgery. There are different methods for obtaining platelet products. These differences are the result of centrifugation speed and duration, added chemicals, supernatants and precipitates. These variations lead to differences in fibrin network structures and leukocyte and growth factor content of platelets. When these products are examined, it is seen that every newly produced product contains more advanced properties than the previous one. In this review, it is aimed to provide information about the forms, structures and contents of platelets-rich products and their usage in dentistry.

Keywords: *Platelet-Rich Plasma, Platelet-Derived Growth Factor, Platelet-Rich Fibrin, Wound Healing, Surgery Oral.*

1. Giriş

Diş hekimliğinde kemik ve yumuşak doku rejenerasyonu çok önemlidir. Özellikle implantoloji, cerrahi ve periodontoloji alanında bu önem daha da artmaktadır. Doku rejenerasyonu değişik biyolojik olayları ve stratejileri içeren kompleks bir iyileşme ve doku onarımı sürecidir. Bu amaçla kemik greftleri, biyomateryaller ve büyüme faktörleri, doğal ve sentetik alt yapılar ve son zamanlarda kök hücreler kullanılmaktadır (Brown, Handorf, Jeon & Li, 2013; Buffoli vd., 2013; Lane, Williams & Watt, 2014; Rodella, Favero & Labanca, 2011a; Rodella vd., 2010). Günümüzde birçok modern cerrahi prosedür ve çeşitli dental materyaller bulunmaktadır. Bunlar üst ve alt çenedeki kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu ve rezidüel alveolar sırt bölgesinde kaybedilen yapıların augmentasyonu için kullanılmaktadır (Rodella & Bonazza, 2015).

Otojen trombosit konsantreleri diş hekimliğinde ve çeşitli tıp alanlarında yenilikçi ve umut verici tedavi yaklaşımlarıdır (Anitua vd., 2015a; Bettega & Schir, 2012; Del Corso vd., 2012). Hastanın kendi kanından üretilen trombosit bakımından zengin ürünlerin tedavi için kullanılmasının, günümüzde tercih edilen bir yöntem olduğu görülmektedir. Yumuşak ve sert dokudaki iyileşmeleri tetiklemek için uygulanan ve çeşitli proteinler ve büyüme faktörlerinin kontrollü salınımlarının gerçekleştiği bu ürünlerin, içeriğinde doğal yara iyileşmesi için gereken maddeler bulunmaktadır. Biyokimyasal bir işlem gerektirmeyen ve kolay uygulanabilen bu sistemler, hastadan elde edilen

kandan, trombosit ve lökosit zengin otolog bir biyomateryal üretilmesini sağlamaktadır (Koçyiğit, Tunalı, Özdemir, Kartal & Süer, 2012).

Trombositler yara iyileşmesinde, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunu destekleyen büyüme faktörleri ve sitokinler açısından rezervuar görevi görürler. Trombositler aktif olduklarında fibrin matriks içerisinde yer alır ve burada büyüme faktörlerini serbest bırakırlar. Bunlar fibrin ile birlikte yapı oluştururlar ve büyüme faktörleri doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu stimule eder. Son 20 yılda trombositlerin yara iyileşmesi üzerindeki fizyolojik etkileri araştırılmış ve özellikle ağız cerrahisinde daha başarılı tedavilerin uygulanabildiği belirtilmiştir (Rodella & Bonazza, 2015).

2. Trombositten Zengin Ürünlerin Tarihi

Kingsley, ‘Trombositten zengin plazma (PRP)’ terimini 1954 yılında ilk kez kullanmıştır. Ayrıca kan pıhtılaşmasında trombosit konsantrasyonunun önemini belirtmiştir (Kingsley, 1954).

Otolog bir karışımın olduğu ‘fibrinojen-trombosit-trombin’ karışımı, fibrin yapıştırıcıyla ilişkili ilk yayın yapıldıktan birkaç sene sonra nöroşirürji, genel cerrahi ve oftalmoloji alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (Pearl, Wustrack, Harbury, Rubenstein & Kaplan, 1977; Rosenthal, Egbert, Harbury, Hopkins & Rubenstein, 1978; Rosenthal, Harbury, Egbert & Rubenstein, 1975; Silverberg, Harbury & Rubenstein, 1977).

1986 yılında Knighton, trombosit yapılarının yara iyileşmesi üzerinde klinik olarak etkili olduğunu bildirmiştir (Knighton, Ciresi, Fiegel, Austin & Butler, 1986). Araştırmacı iyileşmeyen kronik ülseri olan 49 hastaya iki basamaklı santrifüj sistemi ile elde ettiği ‘Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)’ ismini verdiği ürünü uygulamış ve ortaya çıkan sonucun iyi olduğunu bildirmiştir. Whitman ve ark. (1997), ağız, yüz ve çene cerrahisinde, hücre ayrıştırıcı sistemle hematoloji laboratuvarında elde ettikleri trombosit konsantrasyonlarını kullanmışlardır (Whitman, Berry & Green, 1997).

Trombositlerin toplanmasında meydana gelen madde için ‘PRP’ adı kullanılmış fakat elde edilen son maddenin fibrin jelle benzediği belirtilmiştir. Ürünlerin içeriğindeki lökositten bahsedilmemiş sadece trombosit içeriği vurgulanmıştır (Dohan Ehrenfest vd., 2012; Dohan Ehrenfest vd., 2013).

Marx’ın bu konudaki ilk yayını olan ‘maksillofasial kemik grefti rekonstrüksiyonunda trombosit zengin ürünlerin kullanılması ile gerçekçi olarak PRP terimi kullanılmaya başlanmıştır (Marx vd., 1998). Marx bu ürünleri transfüzyonda tercih edilen hücre ayrıştırıcılara benzeyen cihazdan yararlanarak üretmiştir. Bu ürün sığır kökenli trombin ile aktive edilir ve son hali fibrin jel olarak adlandırılmaktadır. Lökosit içeriğinden Marx tarafından da bahsedilmemiştir (Dohan Ehrenfest vd., 2012).

PRP’nin birkaç yıllık kullanımının ardından, bazı sınırlamalar gözlemlenmiştir. Teknik ve preparat, pıhtılaşma faktörlerine ek olarak sığır trombin veya kalsiyum kloridin ($CaCl_2$) ilave kullanımını gerektirdiğinden, bunların rejeneratif faz sırasında iyileşme sürecini büyük ölçüde azalttığı

bulunmuştur. Ayrıca, protokolün tamamı, bazen 1 saatten fazla süren ve her gün tıbbi amaçlar için verimsiz olan birkaç ayrıştırma fazı ile teknik olarak kullanılabilir değildi. PRP, doğada sıvı olduğu için, başta kemik greftleme maddeleri olmak üzere çeşitli diğer biyomateryaller ile birleştirilecek bir ajan olarak başlangıçta gerekliydi (Choukroun, Aalam & Miron, 2017). Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, PRP ile büyüme faktörü salınımının, dağılım aşamasında çok erken ortaya çıktığını gösterirken, hızlı rejimin tersine, tüm rejeneratif faz boyunca, büyüme faktörlerini uzun bir süre boyunca sunmak tercih edilir (Kobayashi vd., 2016; Lucarelli vd., 2010; Saluja, Dehane & Mahindra, 2011).

Tüm bu sınırlamalar, ikinci bir trombosit konsantrinin ortaya çıkmasına yol açmıştır; bu durum, antikoagülanlar olmadan, matriksinde sıkışmış ve zaman içinde yavaşça salınan tüm büyüme faktörleri kümesini içeren bir fibrin matriksinin elde edilebileceği gerçeğinden faydalanmaktadır (Dohan Ehrenfest, Del Corso, Diss, Mouhyi & Charrier, 2010). Ayrıca, trombositten zengin fibrin (PRF) (daha sonra lökosit PRF veya L-PRF olarak yeniden adlandırılmıştır), yara iyileşmesine önemli katkıda bulunan beyaz kan hücrelerini içerir (Choukroun vd., 2017). PRF 2001 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından ilk kez kullanılmıştır. Özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmakta ve şu anda yeni nesil trombosit konsantrisi olarak düşünülmektedir. Otolog bir fibrin matriksinden oluşur ve PRP'ye kıyasla daha kolay hazırlanması ve elde edilmesi için herhangi bir biyokimyasal maddeye gereksinim duyulmaması avantaj olarak gösterilmekte ve tam bir otolog biyomateryal olduğu kabul edilmektedir (Borie vd., 2015). Son yıllarda ileri (advanced) trombositten zengin fibrin (A-PRF) ve enjekte edilebilen (injectable) trombositten zengin fibrin (i-PRF) sistemleri üzerinde durulmakta ve geliştirilmeye çalışılmaktadır.

3. Trombositler

Trombositler kökenlerini kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından alırlar. 2 nm çapında oval ya da yuvarlak şekillidirler. Kan hücreleri içinde en küçükleridirler. Granüller, mikrotübüller gibi komponentleri ve mitokondrileri vardır fakat çekirdekleri yoktur. Periferal kanda trombosit sayısı sağlıklı bireylerde 150 000 - 400 000/ μ l ($1,5-4 \times 10^8$ /ml kan) arasında değişmektedir (Martinez-Gonzales vd., 2002).

4. Trombosit Konsantrileri

Trombosit konsantrileri hastanın kendi kanından üretilen içeriğinde doku rejenerasyonunda önemli rol oynayan, anjiyogenezin, kemotaksisin, hücre dışı matriks sentezinin ve hücre çoğalması ve farklılaşmasının gerçekleşmesini sağlayan sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve otojen trombositlerin bulunduğu kan türevleridir (Anitua, Andia, Ardanza, Nurden & Nurden, 2004; Prakash & Thakur, 2011). Trombositler görevlerini yerine getirmelerine yarayan salgı granülleri içerirler. 3 tip salgı granülü bulunmaktadır. α -granülleri diğerlerine oranla daha bol bulunur ve yüksek oranda protein

içerir. Granüller büyüme faktörleri ve sitokinler bakımından zengindir. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü- β 1 (TGF- β 1), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnsulin Benzeri Büyüme Faktörünün (IGF) yanısıra daha birçok büyüme faktörü bulunmaktadır. Aktif olan trombositlerde açığa çıkan büyüme faktörleri yumuşak ve sert dokuda iyileşmeyi desteklemektedir. Cerrahide doku rejenerasyonuna rehber olarak kullanılan trombosit konsantreleri PRP olarak adlandırılrsa bile bunlar hazırlanma şekillerine göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar santrifüj hızına ve süresine, eklenen kimyasal maddelere, oluşan supernatantlara ve çöktülerine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu varyasyonlar fibrin ağı yapılarında ve trombositlerin lökosit ve büyüme faktörleri içeriğinde farklılıklara neden olmaktadır. Bu nedenle oluşan yapılarda yalnızca PRP teriminin kullanımı doğru değildir (Rodella & Bonazza, 2015).

Trombosit ürünlerinin elde edilmesinde farklı yöntemler mevcuttur. Bu farklı yöntemler, trombosit ürünlerinin içeriğininde farklılaştırmaktadır. Trombosit ürünleri; fibrin ve lökosit içeriklerine göre 7 sınıfta incelenebilir (Dohan, Rasmusson & Albrektsson, 2009; Rodella & Bonazza, 2015).

- 1- Saf lökositten zengin plazma (P-PRP)
- 2- Lökosit ve trombosit açısından zengin plazma (L-PRP)
- 3- Saf trombositten zengin fibrin (P-PRF)
- 4- Lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-PRF)
- 5- İleri (Advanced) trombositten zengin fibrin (A-PRF)
- 6- Enjekte Edilen (Injectable) trombositten zengin fibrin (i-PRF)
- 7- Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

5. Trombositten Zengin Plazma (PRP)

PRP, büyüme faktörlerinden ve trombositlerden zengin bir kaynaktır ve düşük hacimdeki plazma içerisinde bulunur. PRP ile ilgili yapılan araştırmalarda sinir dokuda, sert dokuda ve yumuşak dokuda iyileşme süresini kısalttığı, buna ek olarak içeriğindeki interlökinler (IL) ve lökositler yardımıyla immün sisteme destek olarak antimikrobial özelliğe de sahip olduğu bildirilmiştir (Plachokova, Nikolidakis, Mulder, Jansen & Creugers, 2008).

Normal (doğal) kan pıhtısı içerisinde %5 trombosit, %95 kırmızı kan hücresi, %1 beyaz kan hücresi bulunmaktadır. Hastanın kendi kanından üretilen PRP'de ise %95 trombosit, %4 kırmızı kan hücresi, %1 beyaz kan hücresi bulunur. Üretilen PRP greft materyaline eklenerek veya lezyonun bulunduğu alana enjekte edilerek kullanılabilir. PRP antikoagülan varlığında elde edilir ve uygulanacağı bölgeye uygulanması 8 saati geçmemelidir. PRP'nin saklama ömrü uzundur. Fakat etkinliğini uygulandığı bölgede sadece 7 gün boyunca sürdürmesi ve içeriğindeki büyüme faktörlerinin %95'e yakın kısmını

bir saat içinde salgılaması nedeniyle elde edildikten sonra hızlıca kullanılmalıdır (Taşkaldıran, Koçyiğit, Tüz, Tekin & Atıl, 2011).

PRP içeriğindeki yüksek fibrin yapısı sayesinde ‘yapışkan’ bir yapıya sahiptir. Bu yapı yardımıyla kemik greftinin immobilizasyonuna yardım ederek stabilizasyon ajanı veya defekt bölgesinde pıhtı formasyonu sağlayarak hemostatik ajan olarak rol alabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda da biyolojik yapıştırıcı özelliği ile bir membranı taklit eder gibi, epitelin apikale göçüne engel olma potansiyeli olduğu düşünülmektedir (Özdemir & Ökte, 2007).

5.1. PRP'nin İçeriği

FGF, TGF- β , IGF, PDGF benzeri büyüme faktörlerini ve vibronektin, fibrin, fibronektin gibi hücre adezyon moleküllerini içermektedir. Bu içeriğinden dolayı PRP yara iyileşmesini hızlandırıcı faktör olarak gösterilmektedir (Lynch, Marx, Nevin & Wisner-Lynch, 2008).

5.2. PRP Elde Etme Yöntemi

Tüm tekniklerin uygulanması için klinikte santrifüj ve vibrasyon cihazı bulunmalıdır (Alkan & Esen, 2006). PRP elde etmek için birbirinden farklı sistemler uygulanmasına rağmen genel olarak izlenmesi gereken yol benzerdir. Bunun için ilk olarak 8-10 ml venöz kan alınır. Alınan kanın pıhtılaşmasına engel olmak amacıyla kan bir antikoagülan madde ile karıştırılmalıdır. Böylece PRP elde edilmesi için gereken sürede kanın pıhtılaşması engellenmiş olur. Bu karışım 2400 devir/dk ile 10 dakika santrifüj edilmektedir. Bu santrifüj işleminde amacımız kanın içindeki şekilli elemanların ağırlıklarına göre tüpün tabanına çökmesini sağlayarak asıl istenen kan fraksiyonu olan trombositleri bir bölgede toplamaktır. İlk santrifüj sonunda tüpte bulunan kan iki bölüme ayrılmış olarak görünmektedir. Üst kısımda sarı renkli plazma bulunurken, eritrositlerin ağırlıkları nedeniyle tüpte alt kısımda biriktiği görülür. Trombositler ise plazmanın eritrositlere yakın alt kısmında birikir. Santrifüjden alınan tüpteki plazmanın tamamı ve eritrositlerin, dolaşıma yeni katılan taze trombositleri içerdiği kabul edilen üstten 1-2 mm'lik kısmı uzun kanül ve hava çıkış kanülü yardımıyla ikinci bir tüpe aktarılmaktadır. Az miktarda eritrosit ile plazmadan oluşturulan karışım dakikada 3600 devirle 15 dakika süreyle ikinci bir santrifüj işlemine tabi tutularak bir kez daha santrifüj edilip trombosit fraksiyonunun tüpün alt kısmında toplanması sağlanır. Sekiz ml'lik kan için elde edilen süpernatant miktarı yaklaşık 0,6-0,7 ml'dir ve cerrahi prosedür için kullanılacak PRP'yi oluşturmaktadır (Keceli, Sengun, Berberoğlu & Karabulut, 2008).

5.3. Trombositten Zengin Plazmanın Diş Hekimliğinde Kullanıldığı Alanlar

- Distraksiyon osteogenezisi esnasında PRP'nin uygulanması (Swennen vd., 2005).
- Periferik sinir yaralanmalarının ardından PRP'nin uygulanması (Elgazzar, Mutabagani, Abdelaal & Sadakah, 2008).
- Yüz kozmetiklerinde PRP'nin uygulanması (Cervelli vd., 2009).

- Yanık tedavisinde PRP'nin uygulanması (Pallua, Wolter & Markowicz, 2010).
- Diş çekimi ardından PRP'nin uygulanması (Rutkowski, Fennell, Kern, Madison & Johnson, 2007).
- Gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası PRP'nin soket içerisine uygulanması (Ogundipe, Ugboko & Owotade, 2011).
- Kist enükleasyonunun ardından PRP'nin uygulanması (Bielecka, Bielecki, Gazdzik, Cieslik & Szczepanski, 2008).
- Yumuşak doku yaralanmalarında PRP'nin uygulanması (Kazakos, Lyras, Verettas, Tilkeridis & Tryfonidis, 2009).
- Sert dokunun greftlenmesinde PRP'nin greft materyaliyle karıştırılarak uygulanması (Choi vd., 2005).
- Diş implantlarında yapıştırıcı olarak PRP'nin uygulanması (Anand & Mehta, 2012).
- Periodontal ve prosteti tedavilerde sahip olduğu rejeneratif özelliklerden yararlanmak için PRP'nin uygulanması (Forni, Marzagalli, Teschi & Grassi, 2013).
- Deney hayvanları kullanılarak yapılan çalışmaya göre diş implantlarında kemik rejenerasyonunda PRP başarılı olarak uygulanabilir (Anitua vd., 2009).
- Sinus lift prosedürlerinde PRP'nin uygulanması (Wiltfang vd., 2003).
- Alveolar yarık damak tedavisinde ve oral/nasal fistul tedavisinde PRP'nin uygulanması (Papli & Chen, 2007; Yassi-Berkman, Tuncer, Subasioğlu & Kantarci, 2007).

6. Büyüme Faktöründen Zengin Plazma (PRGF)

PRGF hastanın brakial veninden alınan venöz kan ile elde edilir. PRGF'nin elde edilmesinde Anitua'nın bulduğu modifiye PRP protokolü kullanılmaktadır (Anitua, 1999; Anitua, Sánchez & Orive, 2011; Anitua, Zalduendo, Prado, Alkhraisat & Orive, 2015b). PRGF ve PRP arasındaki fark PRGF büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınımını sağlamak için optimize edilmiş olmasıdır. PRGF tek aşamada antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak elde edilir. PRGF'de 3 boyutlu fibrin yapı oluşmaktadır. Bu fibrin yapı doku defektine enjekte edilerek rejeneratif alanı korumak ve hücrelerin doku iyileşmesini gerçekleştirebileceği bir yapı oluşturmak amacıyla kullanılabilir. PRGF aktivasyondan sonra yumuşak doku iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu hızlandırmak için sürekli olarak proteinleri ve büyüme faktörlerini salgılamaktadır. PRGF'deki fibriller ve hücresel yapı diş çekimi sonrası çekim soketini kapatmak amacıyla ve yumuşak doku epitelizasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılabilir (Rodella & Bonazza, 2015).

7. Fibrin

Plazmanın içeriğinde olan fibrinojenin aktivasyonu ile elde edilir (Mosesson, Siebenlist & Meh, 2001). Homeostasis sırasında trombositlerin alfa granüllerinde ve plazmada yer alan fibrin, trombosit agregasyonunu gerçekleştirir. Başlangıçta trombosit kümelenmesini sağlamlaştırabilen ve böylece pıhtılaşma sırasında koruyucu bir duvar oluşturan biyolojik bir yapıştırıcıya benzeyen bir şekle dönüştürülür. Aslında, fibrinojen tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının nihai substratıdır. Çözünür bir protein olan fibrinojen, trombinle çözünmez bir fibrine dönüşürken, polimerize fibrin jeli, yaralanan bölgenin ilk iyileşme matriksini oluşturur (Clark, 2001; Van Hinsbergh, Collen & Koolwijk, 2001). Anjiogenezin gerçekleşmesinde fibrin doğal rehberdir. Anjiogenezin direk olarak fibrin matriks tarafından yönlendirildiği bildirilmiştir (Dohan vd., 2006b; Dohan vd., 2006c).

8. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

PRP'nin başlıca antikoagülan içeriğinden doğan sınırlılıklarından dolayı, Dr. Joseph Choukroun'un 2000'li yılların başında yaptığı daha ileri araştırmalar, antikoagülan faktörleri kullanmadan ikinci nesil bir trombosit konsantresi geliştirmeye odaklanmıştır (Choukroun, Adda, Schoeffler & Vervelle, 2001). Bu şekilde ilk olarak 2700 rpm'de (750 g) 12 dakikalık tekli santrifüj döngüsü ile, santrifüj tüplerinin üst tabakasından pıhtılaşma faktörlerini taşımayan bir trombosit konsantrasyonunun toplandığı görülmüştür. Bu formülasyon trombositten zengin fibrin (PRF) olarak adlandırılmıştır. Dohan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları derleme serisinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Choukroun vd., 2001; Choukroun vd., 2006a; Choukroun vd., 2006b; Dohan vd., 2006a; Dohan vd., 2006b; Dohan vd., 2006c).

PRF ikinci nesil trombosit ürünüdür ve büyüme faktörleri ve trombositten zengin membran oluşturulmasını sağlar. PRF (lökosit-PRF veya L-PRF) ek olarak fibrin matriksi içindeki beyaz kan hücrelerini (WBC) içerir; savunma bağışıklığını geliştirerek ve çok miktarda büyüme faktörünü salgılayarak yara iyileşme sürecine dahil olur (Adamson, 2009; Davis vd., 2014a; Davis vd., 2014b; Ghasemzadeh & Hosseini, 2015).

Doku mühendisliği ile ilgili olarak, çeşitli biyoaktif yapıların rejeneratif potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için üç bileşenin doku onarımını iyileştirmek için gerekli olduğu uzun süredir belirtilmektedir bu 3 bileşen; (1) doku büyümesini destekleyebilen üç boyutlu bir matriks, (2) doku büyümesini etkileyebilen yerel olarak güçlendirilmiş hücreler ve (3) biyomateryal yüzey içinde hücre alımını ve farklılaşmasını arttırabilen biyoaktif büyüme faktörleri. PRF ile ilgili olarak, bu özelliklerin üçü de karşılanmaktadır: (1) fibrin, iskele yüzey malzemesi olarak, (2) lökositler, makrofajlar, nötrofiller ve trombositler de dahil olmak üzere, defekt bölgelerine gelecek rejeneratif hücreleri çeker ve toplar (3) fibrin, 10 ile 14 gün arasında, zaman içinde salınabilen büyüme faktörleri rezervuarı olarak hizmet eder (Choukroun vd., 2017).

PRF'nin bilinen tüm klinik uygulamalarında, PRF neovaskülarizasyonu artırmakta ve ağız boşluğundaki infeksiyöz ortama karşı savunma yeteneği sayesinde dokuda skatris oluşumunu hızlandırmaktadır. PRF'nin yumuşak doku yönetiminde 3 önemli unsur vardır. PRF aynı anda anjiogenez, immünite ve dokunun epitelle kaplanmasını destekler (Choukroun vd., 2017).

8.1. PRF Elde Edilmesi

Protokolü tüm klinisyenler rahatlıkla uygulayabilir ve özel bir makineye ve herhangi bir tıbbi alete ihtiyaç yoktur. 10 ml'lik antikoagülan içermeyen cam kaplı plastik tüplere venöz kan toplanıp, santrifüj gerçekleştirilir. PRF; 2700 rpm-12 dk. veya 3000 rpm-10 dk., uygulanan santrifüj işleminin ardından elde edilir. PRF'de kan toplama tüplerinin içeriğinde antikoagülan bir madde olmadığı için kan tüpe toplanırken pıhtılaşma başlar (Dohan vd., 2006a; Raja & Naidu, 2008). Santrifüj işleminin ardından 3 tabaka meydana gelir; en üst kısımda hücresiz plazma, taban kısmından kırmızı kan hücreleri ve orta kısımda PRF pıhtı yer alır. PRF pıhtı, trombositlerin ve lökositlerin yoğunlaştığı sağlam bir fibrin matriks ile 3 boyutlu kompleks bir yapı oluşturur (Dohan vd., 2006b; Dohan vd., 2006c).

8.2. PRF içeriği

Standart protokole uygun olarak üretilen PRF'de normal kan içerisinde yer alan tüm bileşenler mevcuttur. Bunlar başlıca; Trombositler, Fibrin, Trombosit Büyüme Faktörleri, Sitokinler, Lökositler, Dolaşımdaki kök hücreler, Monositler, T ve B lenfositler, Nötrofilik granülositlerdir (Balcı & Toker, 2012; Ghanaati vd., 2014).

9. Düşük Hız Kavramının Tanıtılması

Son dönemlerde stimülasyon için en önemli faktörün, salınan büyüme faktörleri miktarı değil, çevreye düşük ve sabit bir büyüme faktörü dağılımının sürdürülmesi olduğu bilinmektedir. PRF'nin kullanımı rejeneratif tıpta sürekli bir çalışma artışı gördüğü için, PRF matriksini değiştirmek için santrifüjleme protokollerini optimize ederek klinik durumların iyileştirilip iyileştirilemeyeceğinin belirlenmesine büyük ilgi vardı. Bu hipotez, orijinal PRF matriksi içindeki hücrelerin şaşırtıcı bir şekilde PRF matriksinin tabanında toplanmış olmasından kaynaklanmıştır. Bu nedenle santrifüjleme hızlarının hücrelerin aşağı doğru ilerlemesini önlemek için daha yavaş hızlardan (g-force) faydalanabileceği bulunmuştur. Bu hipotez, Ghanaati'nin klasik çalışmalarıyla ve 2700 rpm'den (750 g) 1500 rpm'ye santrifüjleme hızını düşürerek, daha yüksek sayıda hücre içeren PRF'nin daha optimal bir formülasyonunun oluşturulabileceğini, lökositlerin PRF matriksi boyunca daha eşit olarak dağıldığını gösteren çalışma tarafından doğrulandı (Ghanaati vd., 2014). PRF'nin bu yeni formülasyonuna İleri (Advanced) PRF veya A-PRF çalışma adı verildi ve orijinal PRF'den 13 yıldan fazla süren araştırmalardan doğal bir evrim sayıldı. Yakın zamanda, lökositlerin, fibrin pıhtıların dışına (santrifüj tüplerinin dibine) gereksiz yere itildiği fark edilmiştir. Journal of Periodontology'de (2014) yayınlanan yakın tarihli bir çalışmada, hem santrifüjleme hızının, hem de zamanın, A-PRF'de büyüme faktörü

salınımını ve hücre performansını daha da arttırmak için, azaltılabildiği gösterilmiştir (Choukroun, 2014).

10. İleri (Advanced) PRF (A-PRF)

A-PRF Choukroun ve arkadaşlarının tarif ettiği yeni bir PRF protokolüdür (Choukroun, 2014). Hazırlanmasında venöz kan jugular venden antikoagulan içermeyen 10 ml'lik steril vakumlu düz cam tüplere çekilir. Daha sonra bu tüpler santrifüj cihazına yerleştirilerek 1500 rpm'de (100g) 14 dakika santrifüj edilerek A-PRF elde edilir (Ghanaati vd., 2014). Bu işlemden sonra kan 3 tabakaya ayrılır. Hücreden fakir plazma (PPP) en üstte bulunur ve bir şırınga ile uzaklaştırılır. Geriye kalan fibrin yapı ve kırmızı kan hücreleri tüpten preselle çıkarılır. A-PRF pıhtısı kırmızı kan hücrelerinden ayrılır (Dohan Ehrenfest, 2010; Dohan vd., 2006a; Ghanaati vd., 2014). Bu yapılar küçük parçalar halinde kesilip greft materyali ile karıştırılabilir veya membran haline getirilebilir (Xu, Ding, Lei & Jiang, 2014).

Beyaz kan hücrelerinin vaskülarizasyon ve kemik oluşumu üzerindeki belirgin etkisini gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir (Kawazoe & Kim, 2012). Dahası, granülositlerin vaskülarizasyon üzerinde ek bir rol oynadığı ve Soltan ve ark.'nın "kemik rejenerasyonu için süper hücreler" olarak tanımladığı monositlerin işlevini geliştirdiği gösterilmiştir (Soltan, Rohrer & Prasad, 2012). Her iki hücre A-PRF'de daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. G-kuvvetinin spin döngüsü sırasında beyaz hücrelerin kaybı üzerindeki rolünün anlaşılması, fibrin matriksinde daha fazla miktarda beyaz hücrenin muhafaza edilmesi için rpm'yi azaltmaya yönelik yeni protokollere rehberlik etmiştir. Dahası, daha hızlı pıhtılaşmayı indükleyen özel bir cam tüpün sokulması, 12 ile 14 dakikadan 8 dakikaya kadar santrifüjleme süresinde belirgin bir düşüşe izin verdi; bu da, yüksek santrifüjleme hızlarından ve zamanlarından kaybolan lökosit sayısını daha da azalttı. Bu yeni fibrin pıhtı beyaz kan hücrelerinden zengindir. Daha az yoğun olan bir fibrin matriksle, gelen hücrelerin invazyon ve penetrasyonunun, matriksde hızlı devam eden süreç içinde yeniden oluşmasına izin verir (Ghanaati vd., 2014; Fujioka-Kobayashi vd., 2016). PRF'nin daha yeni formülasyonunun (A-PRF) VEGF, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-AA, TGF- β 1, EGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Dahası, A-PRF ile temasta olan gingival fibroblastların daha yüksek kollajen seviyeleri ürettikleri ve PRP veya PRF'ye kıyasla A-PRF'ye doğru belirgin şekilde daha yüksek hücre migrasyonunun gözlemlendiği gösterilmiştir (Ghanaati vd., 2014; Kobayashi vd., 2016). A-PRF+ adı verilen bir başka protokolde ise kan 1300 rpm'de 8 dk. santrifüj edilmiştir. Bu şekilde santrifüj süresini ve hızını azaltarak büyüme faktörlerinin salınımının artacağı savunulmuştur (Fujioka-Kobayashi vd., 2016).

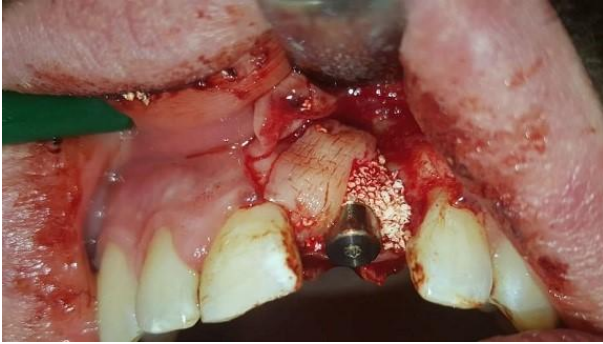
10.1. PRF veya A-PRF'nin Diş Hekimliğinde Kullanıldığı Alanlar

- PRF veya A-PRF'nin greft materyali ile birlikte kullanımı (Xu vd., 2014) (Şekil 1).
- PRF veya A-PRF'nin implant cerrahisinde kullanımı (Xu vd., 2014).

- PRF veya A-PRF'nin potansiyel olarak malign lezyonların onarımı için kullanımı (Pathak, Mohanty, Urs & Dabas, 2015).
- PRF veya A-PRF'nin periodontal defektlerin rejenerasyonunda kullanımı (Ajwani vd., 2015).
- PRF veya A-PRF'nin tedavi amacıyla dişeti çekilmelerinde kullanımı (Anilkumar vd., 2009; Eren, Tervahartiala, Sorsa & Atilla, 2015; Jankovic vd., 2012).
- PRF veya A-PRF'nin diş çekiminin ardından uygulanması (Hoaglin & Lines, 2013; Yelamali & Saikrishna, 2015).
- PRF veya A-PRF'nin gömülü dişin operasyonunun ardından uygulanması (Bilginaylar & Uyanık, 2016; Caymaz & Uyanık, 2019; Gürbüz vd., 2010) (Şekil 2).
- PRF veya A-PRF'nin periyodik olarak hızlandırılmış osteojenik ortodonti ile birlikte kullanımı (Munoz vd., 2016).
- PRF veya A-PRF'nin hiperplastik gingival dokularda kullanımı (di Lauro vd., 2015).
- PRF veya A-PRF'nin palatal yara kapanması için kullanımı (Femminella vd., 2016; Kulkarni, Thomas, Varghese & Bhat, 2014).
- PRF veya A-PRF'nin kistin enükle edilmesinin ardından kullanımı (Choukroun vd., 2006a).
- PRF veya A-PRF'nin sinüs lift işlemlerinde uygulanması (Choukroun vd., 2006b; Xu vd., 2014).
- PRF veya A-PRF'nin membran olarak kullanımı (Koboyashi vd., 2012; Xu vd., 2014) (Şekil 3).



Şekil 1. A-PRF'nin greft materyali ile karışımı



Şekil 2. A-PRF'nin gömülü diş operasyonundan sonra uygulanması



Şekil 3. A-PRF'nin membran olarak kullanımı

11. Enjekte Edilen (Injectable) PRF (i-PRF)

i-PRF tıp ve diş hekimliğinin değişik alanlarında kullanılabilen trombosit agregasyonu için yeni bir alternatiftir. i-PRF otojen olduğundan trombosit konulan yerlerle çok az çapraz reaksiyon görülmektedir (Alijotas-Reig, Fernández-Figueras & Puig, 2013). Yapılan çalışmalarda i-PRF'nin herhangi bir sitotoksik etkisinin olmadığı görülmüştür (O'Connell, 2013). i-PRF'nin PRP'ye karşı kemik rejenerasyonunda iyi bir alternatif olduğu görülmüştür (Chen vd., 2014). Kemik greftleri ile iyi bir karışım göstermektedir. Elde edilmesi için antikoagülana veya başka bir ek maddeye ihtiyaç yoktur. Yapılacak olan yeni çalışmalar sonucu i-PRF'nin kullanımının giderek artacağı düşünülmektedir (Mourão, Valiense, Melo, Mourão & Maia, 2015).

i-PRF, spesifik bir santrifüj tüpüne hızlı bir şekilde kan toplanarak çok düşük bir hızda 700 rpm de daha kısa bir santrifüj süresi ile (3 dk) elde edilen ve sıvı formülasyonda verilebilen bir rejeneratif ajan olarak hareket etme amacına ulaşmak üzere geliştirilmiştir. Burada amaç, antikoagülanlar ve katkı maddeleri olmaksızın santrifüj edilmek ve iki katmanı ayırma yeteneğini muhafaza etmektir. Bu yeni

formülasyon, greft stabilitesini geliştiren kısa bir süre sonra (1–2 dakika) daha iyi kullanım için stabil bir fibrin kemik grefti oluşturmak üzere kemik greftleri ile karıştırmak dahil çeşitli prosedürler için kullanılabilir (granüllerin maksiller boşluğa göçünü önleyerek greft stabilitesini geliştirmek için kemik greftleme materyalleri ile sinüs kaldırma prosedürleri sırasında öngörülebilir). Bunu takiben, tek başına i-PRF, osteoartrit, temporo-mandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisi için diz enjeksiyonları ve kollajen sentezini doğal olarak iyileştirmek için yüz estetiğindeki çeşitli prosedürler gibi tek başına çeşitli prosedürler için kullanılabilir. i-PRF prensibi aynı kalır ‘düşük hız konseptine’ bağlı olarak daha büyük oranda lökosit ve kan plazma proteinleri içerir; bilinen vaskülarizasyon indükleyicileri ve böylece yara iyileşmesinin gerçekleşebileceği hızı hızlandırır (Choukroun vd., 2017).

Bir başka teknikte i-PRF 9 ml’lik silika kaplı (sarı kapaklı) tüpler kullanılarak herhangi bir ek madde konulmadan venöz kandan elde edilmektedir. Kan tüpe çekildikten sonra dengeyi sağlamak için su dolu tüp ile birlikte tüp 3300 rpm’de 2 dakika santrifüj edilir bu şekilde i-PRF elde edilir. Daha sonra tüp dikkatli bir şekilde açılıp bu materyallerin birbirine karışmamasına dikkat edilmelidir. Bu çekilen kandan 18 G büyüklüğünde iğnesi olan 20 ml’lik şırınga kullanılarak 5 ml’lik i-PRF elde edilir (Mourão vd., 2015).

12. Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

CGF ilk olarak Sacco tarafından 2006 yılında kullanılan lökositlerden ve trombositlerden zengin fibrin yapısıdır (Honda, Tamai, Naka, Yoshikawa & Myoui, 2013; Rodella vd. 2011b). CGF trombositlerden türetilmiş otolog osteoindüktif büyüme faktörlerini ve osteoindüktif fibrin matriksi içermektedir. PRF’de olduğu gibi CGF’de tek aşamalı santrifüj yöntemi ile elde edilir fakat CGF’de özel programlanmış santrifüj işlemi gerekmektedir. Bu amaçla kırmızı kapaklı silica partikülleri ile kaplanmış antikoagulan içermeyen plastik tüpler gerekmektedir ve bu işlemde eksojen maddelerin eklenmesinde gerek yoktur. Tüplerdeki kan, 2400-2700 rpmde 12 dakika düşük ve kontrollü hızda santrifüj edilir. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı 3 tabakaya ayrılır. En üst tabaka trombositten zayıf plazma, orta tabaka fibrin ve konsantre büyüme faktörünü içeren yoğun polimerize fibrin blok ve en alt tabakada kırmızı kan hücreleri bulunur. Bunların iki tabakası atılır ve CGF buffy coat tabakasında toplanmıştır. Bu tabaka büyüme faktörleri yönünden zengin olan yoğun bir fibrin matrikstir. PRF yada CGF, konsantre otolog büyüme faktörleri içerir. Jel formu elde etmek için herhangi bir sentetik yada biyomateryal içermez böylece çapraz kontaminasyon minimaldir. Ancak ilk jenerasyonlardan farklı olarak kemik ogmentasyonunda kullanımı sınırlıdır. Çünkü kemik partiküllerini stabilize edemezler, Otolog fibrin yapıştırıcılar ile birlikte sticky bone eldesiyle bu sınırlamanın önüne geçilmek amaçlanmıştır (Rodella & Bonazza, 2015).

13. Otolog Fibrin Yapıştırıcı (AFG)

Fibrin yapıştırıcılar, son yüzyılın başlarında ilk olarak hemotaz yönünden tanıtılmıştır. 1940 yılında, Young ve Medavar, plazma fibrinojeni sığır kemiğiyle karıştırmış ve oluşan biyolojik adeziv materyali kullanarak hayvan modellerinde periferik sinirlerin saturasyonunu gerçekleştirmiştir (Young & Medavar, 1940). 1944 yılında, Tidrick ve Warner, biyolojik adezivleri insan deri greftlerinde uygulamıştır (Tidrick & Warner, 1944). AFG eldesi için venöz kan kaplanmamış sarı tüplere toplanır. AFG'nin konfigürasyon süresi 2-12 dk. arasında değişiklik gösterir. Yüksek oranda büyüme faktörü elde etmek için santrifüj 2 dk. uygulanır. Kaplanmamış tüpte 2 farklı tabaka görünür. Üst tabakada otojen fibrin yapıştırıcı ve alt tabakada kırmızı kan hücrelerinin toplandığı görülür. AFG şırınga ile alınır ve partiküler kemikle karıştırılabilir böylece polimerizasyonu 5-10 dakikada sağlanan sarı renkli sticky bone elde edilir. Histolojik örneklerde 14. günde iltihabi hücre infiltrasyonu başladığı, 2. ayda enflamatuvar hücrelerin yanı sıra osteoblast ve fibroblast aktivitesi gözlenmiştir. Ancak fibrin ve faktör VIII her ne kadar doku tamiri ve yara iyileşmesini uyarsada fibrin yapıştırıcının mekanizması net olarak anlaşılmamıştır (Kim, Lee & Ryu, 2015). AFG sinus membran perforasyonu sonucu tamir amacıyla kullanılabilir. Yapılan histolojik değerlendirmede otolog fibrin yapıştırıcı bölgesinde perforasyon bölgesine uzanan devamlı epitel doku gözlenmektedir. Epitel tabakanın altında, seröz bezlerde azalma görülmüştür. Kolajen membran uygulanan yerde ise yoğun fibroz doku ve epitelyal yüzeyde kayıp gözlenmektedir. Lenfosit kaynaklı enflamatuvar infiltrasyonda mevcuttur (Byung-Ho, Shi-Jiang, Jae-Hyung, Seoung-Ho & Jin-Young, 2006). AFG tekniği her ne kadar etkili olsada izolasyon yöntemi yüksek trombosit konsantrasyonunu vermemektedir ve zor bir yöntemdir. Bu nedenle 2010 yılında geliştirilen yöntemle 'sticky bone' elde etmek için CGF membran ve AFG aynı zamanda prepare edilmesi düşünülmüştür. Bundan yola çıkarak 2015 yılında Jin Kim ve arkadaşları 3 vaka üzerinde sticky bone ile ogmentasyon uygulamışlar ve başarılı olmuşlardır (Kim vd., 2015).

14. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak trombositten zengin ürünler içerdiği büyüme faktörleri ve sitokinler sayesinde iyileşmekte olan dokuların vaskülarizasyonunu hızlandırmasıyla doku iyileşmesinde kullanılabilir. Operasyon sırasında veya öncesinde kolay ve hızlı hazırlanabilmesi sayesinde zaman kaybına neden olmaz ve klinik kullanım için uygundur. Bu ürünler içerdikleri trombositler sayesinde alıcı ve verici alanda operasyon sırasında ve sonrasında kanamayı azaltmaktadır. Rejeneratif ve adeziv özellikleri ile greft materyalleri ile kombine olarak kullanılabilen yapıları araştırılmaları gösterilmiştir. Ayrıca PRF uygulamasının ağrıyı azaltması, maliyet gerektirmemesi, hastanın kendi kanından elde edilen otojen bir biyomateryal olması, güvenilirliği (yan etki oluşturmaması) ve uygulama kolaylığı açısından alanımızda kullanılabilir bir yöntem olduğu görülmektedir. Yapılacak olan yeni araştırmalar ile bu ürünlerin kullanım alanı genişleyebilir ve etki mekanizmaları daha iyi öğrenilebilir.

Kaynaklar

- Adamson, R. (2009). Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Wound Care*, 18, 349-351.
- Ajwani, H., Shetty, S., Gopalakrishnan, D., Kathariya, R., Kulloli, A., Dolas, R.S. & Pradeep, A.R. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health*, 7(4), 32-37.
- Alijotas-Reig, J., Fernández-Figueras, M.T. & Puig, L. (2013). Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*, 43(2), 241-258.
- Alkan, A. & Esen, E. (2006). Diş hekimliğinde Trombositten Zengin Plazma. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 23(2), 137-142.
- Anand, U. & Mehta, D.S. (2012). 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*, 16(1), 89-95.
- Anilkumar, K., Geetha, A., Umasudhakar, Ramakrishnan, T., Vijayalakshmi, R. & Pameela, E. (2009). Platelet-Rich-Fibrin: A Novel Root Coverage Approach. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 13(1), 50-54.
- Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14, 529-535.
- Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P. & Nurden, A.T. (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 91, 4-15.
- Anitua, E., Orive, G., Pla, R., Roman, P., Serrano, V. & Andia, I. (2009). The effect of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res*, 91(1), 158-165.
- Anitua, E., Pelacho, B., Prado, R., Aguirre, J.J., Sánchez, M., Padilla, S., Aranguren, X.L., Abizanda, G., Collantes, M., Hernandez, M., Perez-Ruiz, A., Peñuelas, I., Orive, G. & Prosper, F. (2015a). Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release*, 202, 31-39.
- Anitua, E., Sánchez, M. & Orive, G. (2011). The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. *J Shoulder Elbow Surg*, 20, e23-e4.

- Anitua, E., Zalduendo, M.M., Prado, R., Alkhraisat, M.H. & Orive, G. (2015b). Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *J Biomed Mater Res A*, 103, 1011-1020.
- Balcı, H. & Toker, H. (2012). Trombositten Zengin Fibrin: Özellikleri ve Diş Hekimliğinde kullanımı. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(3), 183-192.
- Bettega, G. & Schir, E. (2012). Contribution of platelet concentrates to oral and maxillo-facial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 113, 205-211.
- Bielecka, A.C., Bielecki, T., Gazdzik, T.S., Cieslik, T. & Szczepanski, T. (2008). Improved Treatment of Mandibular Odontogenic Cysts with Platelet-Rich Gel. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 105, 423-429.
- Bilginaylar, K. & Uyanık, L.O. (2016). Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of Impacted mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54, 629-633.
- Borie, E., Olivi, D.G., Orsi, I.A., Garlet, K., Weber, B., Beltran, V. & Fuentes, R. (2015). Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*, 8(5), 7922-7929.
- Brown, P.T., Handorf, A.M., Jeon, W.B. & Li, W.J. (2013). Stem cell-based tissue engineering approaches for musculoskeletal regeneration. *Curr Pharm Des*, 19, 3429-3445.
- Buffoli, B., Boninsegna, R., Rezzani, R., Poli, P.P., Santoro, F. & Rodella, L.F. (2013). Histomorphometrical evaluation of fresh frozen bone allografts for alveolar bone reconstruction: preliminary cases comparing femoral head with iliac crest grafts. *Clin Implant Dent Relat*, 15, 791-798.
- Byung-Ho, C., Shi-Jiang Z., Jae-Hyung J., Seung-Ho L. & Jin-Young H. (2006). The use of autologous fibrin glue for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101(2), 150-154.
- Caymaz, M.G. & Uyanık, L.O. (2019). Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study. *Niger J Clin Pract*, 22, 546-52.
- Cervelli, V., Palla, L., Pascali, M., Angelis, B.D., Curcio, B.C. & Gentile, P. (2009). Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plastic Surgery*, 33, 716-721.
- Chen, T.L., Lu, H.J., Liu, G.Q., Tang, D.H., Zhang, X.H., Pan, Z.L., Wang, S.F. & Zhang Q.F. (2014). Effect of autologous platelet-rich plasma in combination with bovine porous bone mineral and

- bio-guide membrane on bone regeneration in mandible bicortical bony defects. *J Craniofac Surg.*, 25(1), 215-223.
- Choi, B.H., Zhu, S.J., Kim, B.Y., Huh, J.Y., Lee, S.H. & Jung, J. H. (2005). Effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentration on the Viability and Proliferation of Alveolar Bone Cells: An In-Vitro Study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34, 420-424.
- Choukroun, J. (2014). Advanced PRF&i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates?. *J Periodont Med Clin Practice*, 1, 3.
- Choukroun, J., Aalam, A.A. & Miron, R.J. (2017). Platelet rich fibrin “PRF” and regenerative medicine: ‘The low-speed concept’. *MSCs and Innovative Biomaterials in Dentistry, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*, 21-42.
- Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C. & Vervelle, A. (2001). Une op- portunité en paro- implantologie: Le PRF. *Implantodontie*, 42, 55-62.
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.O., Schoeffler, C., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J. & Dohan, D.M. (2006a). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part IV: Clinical Effects on Tissue Healing. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, E56-E60.
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.O., Schoeffler, C., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J. & Dohan D.M. (2006b). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part V: Histologic Evaluations of PRF Effects on Bone Allograft Maturation in Sinus Lift. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, 299-303.
- Clark, R.A. (2001). Fibrin and wound healing. *Ann N. Y. Acad Sci.*, 936, 355-356.
- Davis, V.L., Abukabda, A.B., Radio, N.M., Witt-Enderby, P.A., Clafshenkel, W.P., Cairone, J.V. & Rutkowski J.L. (2014a). Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *J Oral Implantol*, 40(4), 500-510.
- Davis, V.L., Abukabda, A.B., Radio, N.M., Witt-Enderby, P.A., Clafshenkel, W.P., Cairone, J.V. & Rutkowski J.L. (2014b). Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol*, 40(4), 511-521.
- Del Corso, M., Vervelle, A., Simonpieri, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G. & Dohan Ehrenfest, D.M. (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*, 13, 1207-1230.

- di Lauro, A.E., Abbate, D., Dell'Angelo, B., Iannaccone, G.A., Scotto, F. & Sammartino, G. (2015). Soft tissue regeneration using leukocyte-platelet rich fibrin after exeresis of hyperplastic gingival lesions: two case reports. *J Med Case Reports*, 9, 252.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbe, G., Del Corso, M., Inchingolo, F. & Sammartino G. (2012). Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*, 13, 1145-1152.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Sammartino, G., Shibli, J.A., Wang, H.L., Zou, D.R. & Bernard, J.P. (2013). Guidelines for The Publication of Articles Related to Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): The International Classification of The POSEIDO. *Periodontology, Oral Surgery, Esthetic & Implant Dentistry Open Journal*, 1(1), 17-27.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J. & Charrier, J.B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*, 81(4), 546-555.
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J. & Gogly B. (2006a). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part I: Technological Concepts and Evolution. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, E37-E44.
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J.. (2006b). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part II: Platelet-Related Biologic Features. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, E45-E50.
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J. & Gogly B. (2006c). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part III: Leucocyte Activation: A New Feature For Platelet Concentrates?. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, E51-E55.
- Dohan, D.M., Rasmusson, L. & Albrektsson, T. (2009). Classification of Platelet Concentrates: From Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) to Leucocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158-167.

- Elgazzar, R.F., Mutabagani, M.A., Abdelaal, S.E. & Sadakah, A.A. (2008). Platelet Rich Plasma May Enhance Peripheral Nerve Regeneration After Cyanoacrylate Reanastomosis: A Controlled Blind Study on Rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37, 748-755.
- Eren, G., Tervahartiala, T., Sorsa, T. & Atilla, G. (2015). Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions. *J Periodontal Res*, 51(4), 481-488.
- Femminella, B., Iaconi, M.C., Di Tullio, M., Romano, L., Sinjari, B., D'Arcangelo, C., De Ninis, P. & Paolantonio, M. (2016). Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *J Periodontol*, 87(2), 103-113.
- Forni, F., Marzagalli, M., Tessei, P. & Grassi, A. (2013). Platelet gel: applications in dental regenerative surgery. *Blood Transfus*, 11(1), 102-107.
- Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y. & Choukroun, J. (2016). Optimized platelet rich fibrin with the low speed concept: Growth factor release, biocompatibility and cellular response. *Journal of Periodontology*, 88(1), 112-121
- Ghanaati, S., Booms, P., Orłowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C. & Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal Oral Implantol*, 40, 679–689.
- Ghasemzadeh, M., & Hosseini, E. (2015). Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thromb Haemost*, 113(6), 1224-1235.
- Gürbüzler, B., Pıkdöken, L., Tunalı, M., Urban, M., Küçükodacı, Z. & Ercan, F. (2010). Scintigraphic Evaluation of Osteoblastic Activity in Extraction Sockets Treated with Platelet-Rich Fibrin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68, 980-989.
- Hoaglin, D.R. & Lines, G.K. (2013). Prevention of Localized Osteitis in Mandibular Third-Molar Sites Using Platelet-Rich Fibrin. *International Journal of Dentistry*, 1-4.
- Honda, H., Tamai, N., Naka, N., Yoshikawa, H. & Myoui, A. (2013). Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J Artif Organs*, 16, 305-315.
- Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Kenney, E.B. & Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 32(2), e41-50.

- Kawazoe, T. & Kim, H.H. (2012). Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell Transplant*, 21(2–3), 601-607.
- Kazakos, K., Lyras, D.N., Verettas, D., Tilkeridis, K. & Tryfonidis, M. (2009). The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds injury. *International Journal of the Care of Injured*, 40, 801-805.
- Keçeli, H.G., Sengun, D., Berberoğlu, A. & Karabulut, E. (2008). Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial, *J Clin Periodontol*, 35, 255-262.
- Kim, J.H., Lee, D.W. & Ryu, D.M.. (2011). Effect of platelet-rich fibrin on pain and swelling after surgical extraction of third molars. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 8(2), 80-86.
- Kingsley, C.S. (1954). Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*. 173(4407), 723-724.
- Knighton, D.R., Ciresi, K.F., Fiegel, V.D., Austin, L.L. & Butler, E.L. (1986). Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann. Surg.*, 204(3), 322-330.
- Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B. & Miron R.J. (2016). Comparative Release of Growth Factors from PRP, PRF and advanced-PRF. *Clin Oral Invest.*, 20(9), 2353-60
- Koboyashi, M., Kawase, T., Horimizu, M., Okuda, K., Wolff, L.F. & Yoshie, H. (2012). A Proposed Protocol for the Standardized Preparation of PRF Membranes for Clinical Use. *Biologicals*, 40, 323-329.
- Koçyiğit, İ.D., Tunalı, M., Özdemir, H., Kartal, Y. & Süer, B.T. (2012). İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. *Cumhuriyet Dental Journal*. 15(3), 279-287.
- Kulkarni, M.R., Thomas, B.S., Varghese, J.M. & Bhat, G.S. (2014). Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: a case series. *J Indian Soc Periodontol*, 18(3), 399-402.
- Lane, S.W., Williams, D.A. & Watt, F.M. (2014). Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nat Biotechnol*, 32, 795-803.
- Lucarelli, E., Beretta, R., Dozza, B., Tazzari, P.L., O'Connel, S.M., Ricci, F., Pierini, M., Squarzone, S., Pagliaro, P.P., Oprita, E.I. & Donati, D. (2010). A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cell Mater*, 20, 13-23.

- Lynch, S.E., Marx, R.E., Nevins, M. & Wisner-Lynch, L.A. (2008). Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. *2nd ed. Quintessence Publishing Co. Inc.*, 47(5), 426-427.
- Martinez-Gonzales, J.M., Sanchez, J.C., La Fuente, J.C.G., Trapero, J.C., Gomez, G.C.E. & Leston, J.M.S. (2002). Do ambulatory-use Platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks?. *Medicina Oral*, 7, 375-390.
- Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E. & Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endo*, 85(6), 638-646.
- Mosesson, M.W., Siebenlist, K.R. & Meh, D.A. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 11-30.
- Mourão, C.F.A.B., Valiense, H., Melo, E.R., Mourão, N.B.M.F. & Maia, M.D.C. (2015). Obtention of Injectable Platelets Rich-Fibrin (i-PRF) and its Polymerization with Bone Graft: Technical Note. *Rev. Col. Bras. Cir*, 42(6), 421-423.
- Munoz, F., Jiménez, C., Espinoza, D., Vervelle, A., Beugnet, J. & Haidar, Z. (2016). Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent*, 8(2), e119–124.
- O’Connell, S.M. (2007). Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(5), 587-593.
- Ogundipe, O.K., Ugboko, V.I. & Owotade, F.J. (2011). Can Autologous Platelet-Rich Plasma Gel Enhance Healing After Surgical Extraction of Mandibular Third Molars?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69, 2305-2310.
- Özdemir, B. & Ökte, E. (2007). Trombositten Zengin Plazma ve Diş hekimliğindeki Yeri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.*, 2(3), 169-177.
- Pallua, N., Wolter, T. & Markowicz, M. (2010). Platelet-Rich Plasma in Burns. *Burns*, 36, 4-8.
- Papli, R. & Chen, S. (2007). Surgical treatment of infrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable barrier membrane: A prospective case series. *J Periodontol*, 78, 185-193.
- Pathak, H., Mohanty, S., Urs, A.B. & Dabas, J. (2015). Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: a review of 26 sites. *J Oral Maxillofac Surg*, 73(9), 1865-1874.

- Pearl, R.M., Wustrack, K.O., Harbury, C., Rubenstein, E. & Kaplan, E.N. (1977). Microvascular anastomosis using a blood product sealant adhesive. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 144(2), 227-231.
- Plachokova, A.S., Nikolidakis, D., Mulder, J., Jansen, J.A. & Creugers, N.H. (2008). Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systemic review. *Clin Oral Impl. Res*, 19, 539-545.
- Prakash, S. & Thakur, A. (2011). Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*, 10, 45-49.
- Raja, V.S. & Naudi, E.M. (2008). Platelet-Rich Fibrin: Evolution of a Second- Generation Platelet Concentrate. *Indian Journal of Dental Research*. 19(1), 42-46.
- Rodella, L.F. & Bonazza, V. (2015). Platelet Preparations in Dentistry: How? Why? Where? When?. *World J Stomatol*, 4(2), 39-55.
- Rodella, L.F., Favero, G. & Labanca, M. (2011a). Biomaterials in maxillofacial surgery: membranes and grafts. *Int J Biomed Sci*, 7, 81-88.
- Rodella, L.F., Favero, G., Boninsegna, R., Borgonovo, A., Rezzani, R. & Santoro, F. (2010). TGF-beta1 and VEGF after fresh frozen bone allograft insertion in oral-maxillo-facial surgery. *Histol Histopathol*, 25, 463-471.
- Rodella, L.F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T. & Rezzani, R. (2011b). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*, 74, 772-777.
- Rosenthal, A.R., Egbert, P.R., Harbury, C., Hopkins, J.L. & Rubenstein, E. (1978). Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol*. 207(2), 111-115.
- Rosenthal, A.R., Harbury, C., Egbert, P.R. & Rubenstein, E. (1975). Use of a plateletfibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest. Ophthalmol*, 14(11), 872-875.
- Rutkowski, J.L., Fennell, J.W., Kern, J.C., Madison, D.E. & Johnson, D.A. (2007). Inhibition of Alveolar Osteitis in Mandibular Tooth Extraction Sites Using Platelet-Rich Plasma. *Journal of Oral Implantology*, 33(3), 116-121.
- Saluja, H., Dehane, V. & Mahindra, U. (2011). Platelet-rich fibrin: a second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg*, 1(1), 53-57.

- Silverberg, G. D., Harbury, C. B. & Rubenstein, E. (1977). A physiological sealant for cerebrospinal fluid leaks. *J. Neurosurg.*, 46(2), 215-221.
- Soltan, M., Rohrer, M.D. & Prasad, H.S. (2012). Monocytes: super cells for bone regeneration. *Implant Dent*, 21(1), 13-20.
- Swennen, G.R J., Schutyser, F., Mueller, M.C., Kramer, F.J., Eulzer, C. & Schliephake, H. (2005). Effect of Platelet-Rich-Plasma on Cranial Distraction Osteogenesis in Sheep: Preliminary Clinical and Radiographic Results. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34, 294-304.
- Taşkaldıran, A., Koçyiğit, İ.D., Tüz, H., Tekin, U. & Atıl, F. (2011). Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrinin ağız, çene ve yüz cerrahisinde kullanım alanı. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 5(3), 947-957.
- Tidrick, R.T. & Warner, E.D. (1944). Fibrin fixation of skin transplants. *Surgery Journal*, 15, 90-95.
- Van Hinsbergh, V.W., Collen, A. & Koolwijk, P. (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 426-437.
- Whitman, D.H., Berry, R.L. & Green, D.M. (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 55(11), 1294-1312.
- Wiltfang, J., Schlegel, K.A., Schultze-Mosgau, S., Nkenke, E., Zimmermann, R. & Kessler, P. (2003). Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta- TCP): Does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*, 14, 213-218.
- Xu, L., Ding, Y., Lei, C. & Jiang, W. (2014). The Use of advance Platelet-Rich Fibrin during Immediate Implantation for the Esthetic Replacement of Maxillary Anterior Segment with Chronic Apical Lesion. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 3(9), 1368-1372.
- Yassibag-Berkman, Z., Tuncer, O., Subasioglu, T. & Kantarci, A. (2007). Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J Periodontol*, 78, 801-809.
- Yelamali, T. & Saikrishna, D. (2015). Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg*, 14(2), 410-416.
- Young, J.Z. & Medawar, P.B. (1940). Fibrin suture of peripheral nerves measurement of the rate of regeneration. *The Lancet*, 236,126-128.

Şekil Açıklamaları

Şekil 1. A-PRF'nin greft materyali ile karışımı

Şekil 2. A-PRF'nin gömülü diş operasyonundan sonra uygulanması

Şekil 3. A-PRF'nin membran olarak kullanımı

Extended Abstract

Autogenous platelet concentrates are innovative and promising therapeutic approaches in dentistry along with various medical fields. Nowadays, the use of platelet-rich products produced by the patient's own blood for the purpose of treatment is a method of preference. These products, which are applied in order to trigger soft and hard tissue improvements and controlled release of various proteins and growth factors, contain substances needed for natural healing process of a wound. These systems, which do not require a biochemical process and can be easily applied, provides the production of an autologous biomaterial rich in platelets and leukocytes from the blood obtained from the patient.

When active, the platelets are located within the fibrin matrix, where they release growth factors. They form structures together with fibrin, and growth factors stimulate tissue healing and regeneration. In the last 20 years, the physiological effects of platelets on wound healing have been investigated and it has been stated that more successful treatments can be applied especially in oral surgery. There are different methods for obtaining platelet products. These differences are the result of centrifugation speed and duration, added chemicals, supernatants and precipitates. These variations lead to differences in fibrin network structures and leukocyte and growth factor content of platelets. When these products are examined, it is seen that every newly produced product contains more advanced properties than the previous one. In this review, it is aimed to provide information about the forms, structures and contents of platelets-rich products and their usage in dentistry. Platelet Rich Plasma (PRP) is a rich source of growth factors and platelets and is contained in low volume plasma. Platelet Rich Plasma, which is produced from the patient's own blood, contains 95% thrombocytes, 4% red blood cells and 1% white blood cells. Platelet Rich Plasma was obtained by two-stage centrifugation. In the first stage, the blood is centrifuged at 2400 rpm for 10 minutes. In the second stage, the mixture formed from a small amount of erythrocyte and plasma is subjected to a second centrifugation at 3600 rpm for 15 minutes to collect the platelet fraction at the bottom of the tube. Platelet Rich Fibrin (PRF) is a second generation thrombocyte product and provides the formation of a membrane rich in growth factors and platelets. Platelet Rich Fibrin (leukocyte-PRF or L-PRF) additionally contains white blood cells (WBC) in the fibrin matrix; It participates in the wound healing process by enhancing defense immunity and releasing large amounts of growth factors. It is obtained by centrifugation for 12 minutes at 2700 rpm or 10 minutes at 3000 rpm. Advanced Platelet Rich Fibrin (A-PRF) is a new PRF protocol described by Choukroun et al. In its preparation, venous blood is drawn from the jugular vein into 10 ml sterile vacuum flat glass tubes that do not contain anticoagulants. Then, these tubes are placed in the centrifuge device and centrifuged at 1500 rpm (100g) for 14 minutes to obtain A-PRF. Injectable Platelet Rich Fibrin (i-PRF) is obtained with a shorter centrifugation time (3 min) at a very low speed (700 rpm) after blood is collected in a specific centrifuge tube. Injectable Platelet Rich Fibrin is a regenerative agent developed for obtaining liquid formulation.