

TROMBOSİTTEN ZENGİN BİYOMATERYALLERİN ORAL İMLANTOLOJİDE KULLANILMASI

APPLICATION OF PLATELET RICH BIOMATERIALS IN ORAL IMPLANTOLOGY

Nilüfer BÖLÜKBAŞI¹, Selim ERSANLI², Tayfun ÖZDEMİR³

ÖZET

Son yıllarda büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Periferel kandan elde edilen trombositler büyüme faktörlerinin ana kaynaklarıdır. Bu nedenle trombositten zengin biyomateryaller birçok klinik uygulamada kullanılmaktadır. Bu biyomateryalleri hazırlamak için çeşitli teknikler kullanılmaktadır ve hazırlanan biyomateryaller sıklıkla trombositten zengin plazma (PRP) olarak adlandırılmaktadır. Trombositten zengin fibrin (PRF) ikinci nesil trombositten zengin biyomateryaldir. Bu makalede vaka örnekleri ile birlikte trombositten zengin biyomateryallerin hazırlanma teknikleri, klinik uygulamaları ve faydalarına dair bilgiler tartışılacaktır.

Anahtar Kelime: Fibrin, büyüme faktörleri, trombosit, oral implantology

ABSTRACT

Many studies of growth factors and their effects on wound healing have been conducted in recent years. Platelets isolated from peripheral blood are the primary source of growth factors. Thus platelet rich biomaterials are widely used in different clinical situations. Different techniques are used for the preparation of this kind of biomaterials. Biomaterials prepared with these techniques are generally referred to as platelet rich plasma (PRP). Platelet rich fibrin (PRF) is second generation platelet concentrate. The aim of this article is to discuss the preparation techniques, clinical applications and benefits of platelet rich biomaterials with case reports.

Key Words: Fibrin, growth factors, platelet, oral implantology

¹ Araş. Gör. Dr. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmlantoloji Anabilim Dalı.

² Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmlantoloji Anabilim Dalı.

³ Prof.Dr. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmlantoloji Anabilim Dalı

Son yıllarda büyüme faktörleri ve bu faktörlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Periferik kandan izole edilen trombositler büyüme faktörlerinin doğal kaynaklarıdır. Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik parçalanmasından oluşmaktadır. Dolaşıma katıldıklarında çekirdek içermemektedirler. Bu nedenle sadece 7-10 gün arasında yaşamaktadırlar. Çekirdek içermemelerine rağmen metabolik açıdan

oldukça aktif hücreler olan trombositler; lizozomal, yoğun ve alfa olmak üzere 3 tipte granül içermektedirler. Lizozomal granüller sindirim enzimleri içermektedirler. Yoğun granüller adenosin difosfatın salgılanmasında ve depolanmasında görev almaktadırlar. Alfa granülleri ise büyüme faktörlerini içermektedir (1). Alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörleri ve görevleri Tablo 1'de gösterilmektedir (2-8).

Tablo 1: Trombositlerin alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörleri ve görevleri.

	HEDEF	ETKİ
PDGF (2-4)	Fibroblastlar, düz kas hücreleri, glial hücreler, makrofajlar, nötrofiller	Fibroblastalar, düz kas hücreleri, glial hücrelerde kemotaksisi ve mitogenezi stimüle eder; kollajenaz sentezini ve sekresyonunu düzenler; makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisini stimüle eder.
TGF-β (3,5)	Fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri, endotel hücreleri, epitel hücreleri, preosteoblastlar	Endotel, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi stimüle-inhibe eder; kollajenaz sentezini ve sekresyonunu düzenler; diğer büyüme faktörlerinin mitojenik etkisini düzenler; endotel kemotaksisini ve anjiogenezi stimüle eder.
PDEGF (6)	Fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri	Endotel kemotaksisi ve anjiogenezi stimüle eder; kollajenaz sentezi düzenler; epitel ve mezenkimal mitogenezi stimüle eder.
PDAF (7)	Endotel hücreler	Anjiogenez ve damar geçirgenliğini artırır; endotel hücrelerin mitogenezi stimüle eder.
PF-4 (8)	Fibroblastlar, nötrofiller	Nötrofil ve fibroblastlara kemoatraktandır; antiheparin ajanlara etkilidir.

Periferik kanın santrifuj edilmesiyle trombosit içeriği periferik kana göre daha yüksek olan biyomateriyaller hazırlanabilmektedir. Bu teknikler ile hazırlanan biyomateriyaller sıklıkla trombosit zengin plazma (platelet rich plasma, PRP) olarak adlandırılmaktadır. Trombosit zengin biyomateriyaller içerdikleri yüksek orandaki büyüme faktörleri ile yumuşak ve sert dokuda ki iyileşmeyi hızlandırabileceğini bildiren ilk çalışmalardan (9, 10) itibaren oral ve maksillofasial cerrahide farklı uygulamalarda kullanılmaktadırlar.

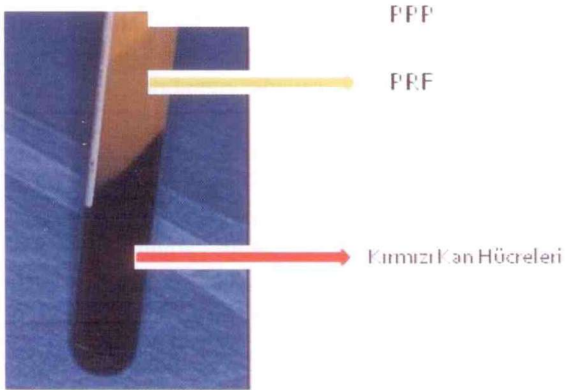
PRP'nin hazırlanması sırasında ilk olarak hastalardan antioagulan sitrat dekstroz A içeren tüplere alınan venöz kan santrifuj edilir. Santrifuj sonunda tüpün tabanında %55 hacimde kırmızı kan hücreleri, orta tabakada %5 oranında trombosit ve en üst tabakada %40 oranında trombosit fakir plazma (platelet poor plasma, PPP) elde edilmektedir. İkinci aşamada PPP, PRP az miktarda kan hücreleri alınarak ikinci tüpe yerleştirilir. İkinci santrifuj ile kırmızı kan hücreleri ve PRP'nin ayrıştırılması sağlanır. İkinci santrifuj sonucu elde edilen PRP'nin, trombin ve kalsiyum klorid ile karıştırılması ile PRP jeli hazırlanır. PRP jeli yüksek

miktarda trombosit ve doğal fibrinojen içermektedir. PRP'nin etkinliği trombositlerin aktivasyonu ile açığa çıkan büyüme faktörleri sayesinde olmaktadır. Bu faktörler yara iyileşme mekanizmasının uyarılmasında ve düzenlenmesinde, hücrelerin mitojenik, kemotaktik ve metabolik aktivitelerinin düzenlenmesinde etkilidirler (11). Bu teknik ile PRP hazırlanması yaklaşık 30 dakika sürmektedir. Hazırlanan PRP 6 saat içinde kullanılmalıdır. PRP oral implantolojide sinüs lifting cerrahisinde, kret ogmentasyonun da, soket koruma tekniğinde, yumuşak doku fleplerinde, serbest dişeti greftlerinde ve bağ dokusu greftlerinde kullanılabilir. Sinüs lifting operasyonlarında membran perforasyonlarında veya direk olarak sinüs membranı üzerinde uygulanabilir (12). Kret ogmentasyonunda PRP ve greft kombinasyonları veya greft üzerine PRP enjeksiyonu yapılabilir (9). Soket koruma tekniğinde greft materyalleri ile birlikte veya tek başına kullanılabilir (10). İmplant yüzeyleri açığa çıktığında serbest dişeti grefti uygulanacaksa verici bölgede hemostazı sağlamak için PPP veya PRP kullanılabilir. Alıcı bölgeye yerleştirilmeden önce bağ dokusu grefti PRP ile kaplanabilir.

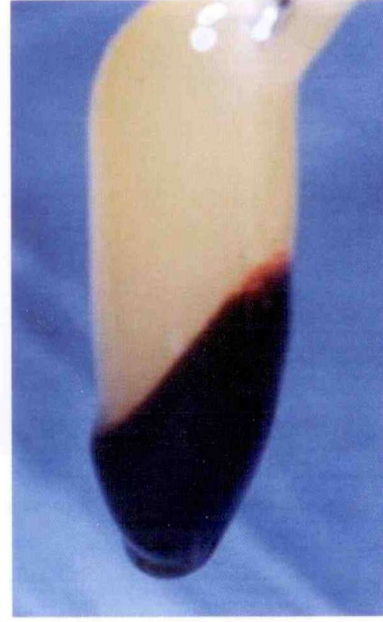
2001 yılından itibaren ikinci nesil trombositten zengin plazma olan trombositten zengin fibrin (platelet-rich fibrin, PRF) kullanılmaya başlanmıştır (13).

PRF hazırlama tekniği ilk olarak Fransa'da Choukroun ve arkadaşları tarafından spesifik olarak oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirmiştir (13). PRF hazırlama tekniği, hastadan alınan venöz kanın santrifüj edilerek trombositlerin ve büyüme faktörlerinin fibrin matrisi içerisinde toplanması esasına dayanmaktadır.

PRF hazırlama tekniği oldukça basittir. İçinde herhangi bir antikoagulan içermeyen 10 ml'lik boş tüplere venöz kan alınır ve hızlıca santrifüj cihazına transfer edilir. 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj sonrasında tüpün üst kısmında asellüler plazma (PPP), orta bölgede fibrin (PRF) ve alt tabaka kırmızı kan hücreleri toplanır (Resim 1). Tüp açıldığında ilk olarak sıvı olan asellüler plazma (PPP) elde edilir. Daha sonra bir presel yardımıyla PRF ve kırmızı kan hücreleri tüpten çıkarılır (Resim 2). Bir makas veya bistüri yardımıyla kırmızı kan hücreleri PRF'den kolaylıkla ayrılır (Resim 3). PRF'nin iki steril gaz tampon arasında sıkıştırılmasıyla fibrin membran elde edilir (Resim 4). Tekniğin başarısı için kan alınması ve kanın santrifüj cihazına transferi arasındaki geçen sürenin mümkün olduğunca kısa olması gerekmektedir. Şayet süre uzarsa kan pıhtılaşmaya başlar ve birkaç dakika içinde tüpün ortasında fibrinojen birikir. Pıhtılaşmaya başlayan kan santrifüj edilirse çok az miktarda PRF elde edilir (14).



Resim 1: Santrifüj sonucu tüpteki dağılım. Tüpün üst kısmında asellüler plazma (PPP), orta bölgede fibrin (PRF) ve alt tabaka kırmızı kan hücreleri görülmektedir.



Resim 2: PRF ve kırmızı kan hücreleri.



Resim 3: Elde edilen PRF.



Resim 4: PRF'nin iki steril gaz tampon arasında sıkıştırılmasıyla elde edilen fibrin membran.

PRF doğal fibrin kaynaklı bir biyomateryaldir. Yerleştirildiği bölgede mikrovaskülarizasyon ve epitel hücre göçünü sağlar. Bu sayede açık yaralarda yara iyileşmesini hızlandırır (15). Ayrıca lökosit içerir ve lökositlerin göçünü yönlendirir. PRF'nin bu özelliği enfekte yaralarda kullanılmasını sağlar (16). Hızlı iyileşme sağladığı için soket koruma tekniğinde kullanılabilir. Ağrı, kuru soket gibi komplikasyonların gelişmesinden korur. Kemik greftleri ile birlikte kullanıldığında içerdiği büyüme faktörleri nedeni ile daha hızlı ve iyi iyileşme sağlanır. Sinüs membranı perforasyonlarının onarılmasında membran özelliğinden faydalanılabilir (17-19).

PRF ve PRP arasındaki en önemli fark jel oluşturma şekilleri arasındaki farktır (14). PRP'de sıkı kaynaklı trombin ve kalsiyum klorid bulunması polimerizasyon süresinin ayarlanmasını sağlar. Bu şekilde oluşan polimerizasyon fibrin matriksin mekanik ve biyolojik özelliklerini etkiler (20). PRF polimerizasyonu ise doğal yolla olmaktadır. Bu nedenle PRF'deki trombin seviyesi normal değerlerdedir.

PRF'nin hazırlanması yeni bir teknik olduğu için oral implantolojide yapılan çalışma sayısı oldukça azdır.

Choukroun ve arkadaşları (18) sinüs lifting ameliyatlarında allogreft ve PRF'nin kullanılmasını araştırmışlardır. 6 vakada PRF ve dondurulmuş kurutulmuş allogreft, 3 vakada ise sadece dondurulmuş kurutulmuş allogreft kullanılarak toplam 9 sinüs lifting operasyonu yapılmıştır. Test grubunda 4 ay, kontrol grubunda 8 ay sonra histolojik örnekler alınmıştır. Test grubunda 4. ayda

elde edilen iyileşmenin kontrol grubunda 8. aydaki iyileşmeye eşit olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar çalışmalarına dayanarak allogreftlere PRF ilave edildiğinde iyileşmenin hızlanacağını ve dental implantların daha kısa zamanda yerleştirilebileceğini bildirmişlerdir.

Diss ve arkadaşları (21) posterior maksillada yetersiz kemik yüksekliğine sahip 20 hastada 35 implantı osteotom tekniğiyle PRF kullanarak yerleştirmişlerdir. PRF hazırlandıktan sonra steril gaz tampon arasında sıkıştırılarak membran haline getirilmiştir. Son freze kadar yuva açıldıktan sonra PRF membran ile birlikte 3,2 mm'lik osteotom yardımıyla sinüs duvarı kırılmıştır. Sinüs 2 mm yükseldiğinde PRF yerleştirilmiştir. Osteotom 3,7 mm'ye çıktığında tekrar PRF uygulanmıştır. Böylece her bir implant için 3 PRF membran uygulanmıştır. Dental implantların primer stabilizasyonu implantların mikroyivleri ile sağlanmıştır. 6-12 hafta sonra üst yapılar hazırlanmaya başlanmıştır. Dental implantlar yerleştirilmeden önceki ve sonraki radyografiler alınarak kemik yükseklikleri arası mesafeler karşılaştırılmıştır. 1 yıllık takip süresinde 1 implant mobil olduğu için eksplante edilmiştir. 1. yılın sonunda sinüs içinde 3,2±1,5 mm, mezialde 3,5±1,4 mm, distalde 2,9±1,6 mm kemik yüksekliği kazanıldığı saptanmıştır.

Kfir ve arkadaşları (22) yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde PRF'yi kullanmışlardır. Yetersiz kemik hacmine sahip 11 hastada ogmentasyon bölgesinin mezialinden vertikal insizyon yapılmıştır. Periost ince bir el aleti ile ilave edilmiştir. Balon tekniğiyle elevasyon tamamlanmıştır. Bu sayede membran ve greftin uygulanacağı bir tünel hazırlanmıştır. PRF ve greft materyali karıştırılıp uygulandıktan sonra üzerine membran yerleştirilerek fiksasyon sağlanmıştır. Hiçbir hastada komplikasyon saptanmamıştır. Araştırmacılar takip süresinin sonunda vertikal yönde 2,4 mm-5,1 mm, horizontal yönde 1,3 mm-3,9 mm kemik hacmi kazanıldığını bildirmişlerdir.

PRF 2007 yılından itibaren kliniğimizde kullanılmaktadır. Klinik gözlemlerimiz PRF'nin oral implantolojide soket koruma tekniğinde, yumuşak doku greftlerinde ve sinüs lifting cerrahisinde başarıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Aşağıda PRF'nin klinik uygulamalarına dair iki vaka sunumu verilecektir.

VAKA SUNUMU

BİRİNCİ OLGU:

26 yaşında bayan hasta 25 numaralı bölgedeki dişi yerine dental implant yaptırmak isteğiyle kliniğimize başvurmuştur. Klinik muayenede dişteki aşırı harabiyet nedeniyle gecikmiş implant uygulaması planlanmıştır (Resim 5). Lokal anestezi altında atravmatik diş çekimi yapıldıktan sonra soketteki granülasyon dokuları uzaklaştırılmıştır. Hastada antekubital venden antikoagulan içermeyen iki boş tüpe venöz kan alınmıştır. Venöz kan 2700 rpm'de 12 dakika santrifuj edilmiştir. Santrifuj sonrası tüpler açılarak presel yardımıyla fibrin ve kırmızı kan hücreleri tüpten çıkarılmıştır. Bistüri ile kırmızı kan hücreleri ve fibrin ayrıştırılmıştır. PRF direk olarak çekim soketi içerisine bir küret yardımıyla yerleştirilmiştir. PRF'nin göçünü engellemek için çekim soketinin girişi iki kesikli dikiş ile kapatılmıştır (Resim 6). Resim 7 ve Resim 8'de çekim sonrası 2. ayda yumuşak ve sert dokudaki iyileşme görülmektedir. Diş çekimi sonrası 2. ayda 3,3 mm çapında ve 8 mm uzunluğunda dental implant¹ uygulanmıştır (Resim 9). İmplant cerrahisi sonrası 3. ayda metal destekli porselen kuron protezi uygulanarak tedavi tamamlanmıştır (Resim 10).



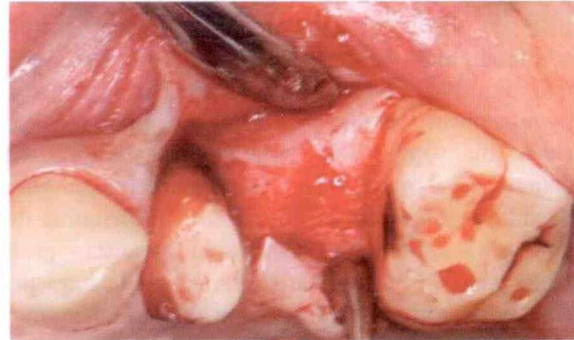
Resim 5: İmplant yapılması planlanan bölgenin ağız içi görüntüsü.



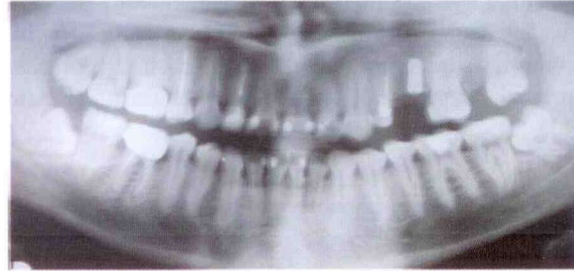
Resim 6: Çekim soketine PRF yerleştirildikten sonra membranın hareketini engellemek için iki adet kesikli dikiş uygulanmıştır.



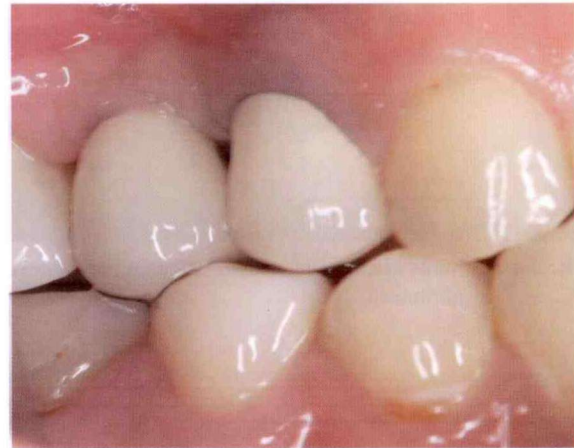
Resim 7: Çekim sonrası 2. ayda yumuşak dokudaki iyileşme.



Resim 8: Çekim sonrası 2. ayda sert dokudaki iyileşme.



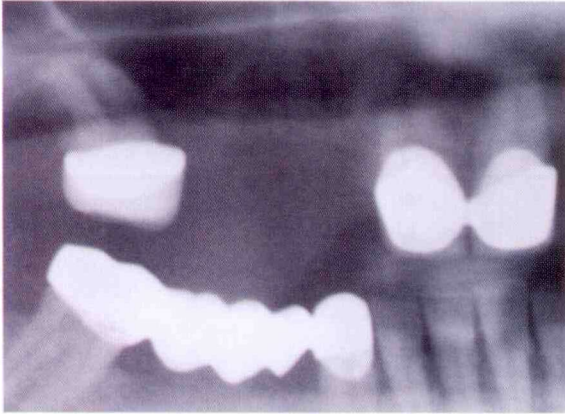
Resim 9: İmplant uygulaması sonrası panoramik film görüntüsü.



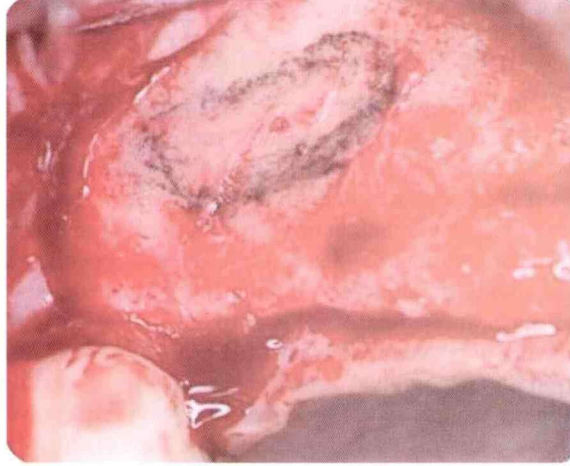
Resim 10: İmplant üstü metal destekli porselen restorasyonun ağız içi görüntüsü.

İKİNCİ OLGU:

44 yaşındaki erkek hastada radyolojik muayenede posterior maksilladaki yetersiz kemik yüksekliği saptandığı için sinüs lifting cerrahisi sonrası dental implant uygulanması planlanmıştır (Resim 11). Lateral duvarda pencere hazırlandıktan sonra sinüs elevasyonu⁴ yapılırken pencerenin distal duvarına yakın bölgede sinüs membranında perforasyon oluşmuştur (Resim 12, Resim 13). Hastadan antekübital venden dört tüp kan alınarak santrifüj edilmiştir. Tüp içinden çıkarılan PRF kırmızı kan hücrelerinden bir bistüri ile ayrılmıştır. PRF iki steril gaz tampon arasında sıkıştırılarak membran elde edilmiştir. Perforasyonu kapatmak için iki PRF membran üst üste yerleştirilerek uygulanmıştır. (Resim 14). PRF membran oldukça esnek bir yapıya sahip olduğu için perforasyon alanına uygulaması kolajen esaslı membranlara göre daha kolay olmuştur. Perforasyon PRF membran ile tamamen kapatıldığı için aynı seansta greft materyali⁵ PPP ile karıştırılarak uygulanmıştır. Greftin üzerinin kapatılması için iki PRF membran kullanılmıştır. Operasyon sonrası altıncı ayda augmentasyon sonrası elde edilen kemik hacmi Resim 15 ve Resim 16'de gösterilmektedir. Bölgeye 3 adet dental implant⁶ uygulandıktan sonra 4 aylık iyileşme sürecinin sonunda metal destekli porselen protezi hazırlanarak tedavi tamamlanmıştır (Resim 17).



Resim 11: Sinüs cerrahisi planlanan bölgenin radyografik görüntüsü.



Resim 12: Sinüs cerrahisi planlanan bölgenin ağız içi görüntüsü.



Resim 13: Sinüs penceresinin distalindeki perforasyon alanı.

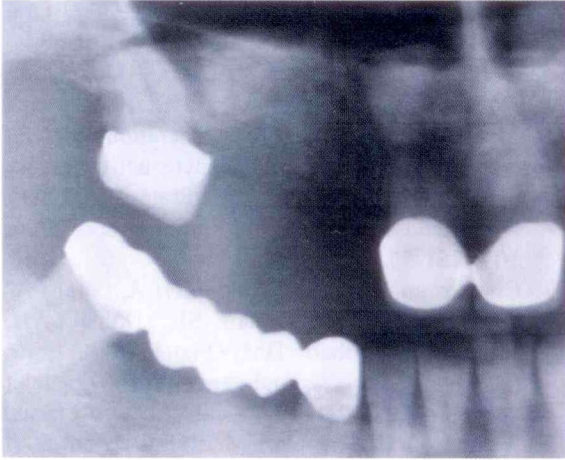


Resim 14: Perforasyon alanına PRF membran uygulanması.

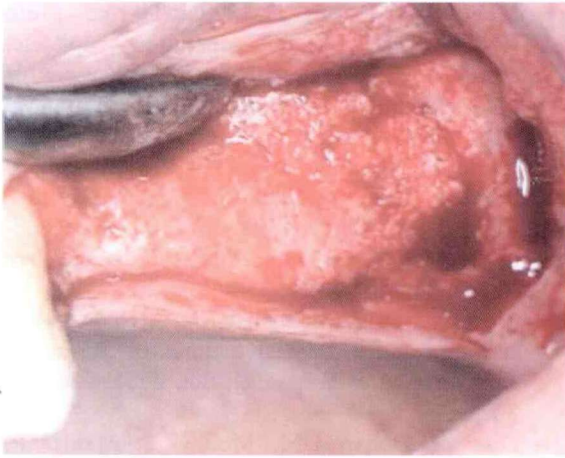
⁴ Straumann Bone Level, İsviçre.

⁵ Bio-Oss, Geistlich, Almanya.

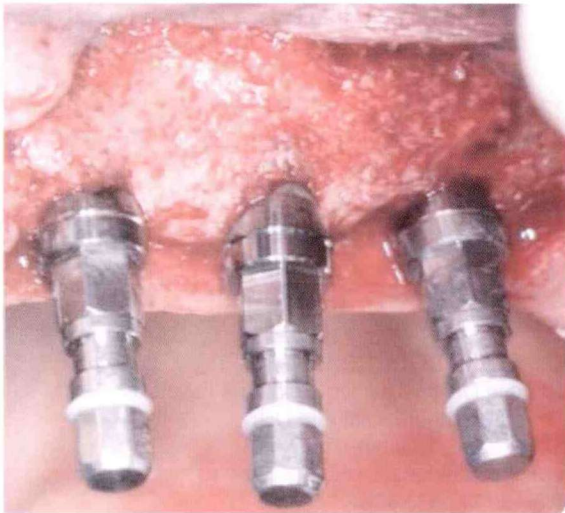
⁶ Straumann Standart Plus, İsviçre.



Resim 15: Ogmentasyon sonrası elde edilen kemik hacminin radyografik görüntüsü.



Resim 16: Ogmentasyon sonrası elde edilen kemik hacminin ağız içi görüntüsü.



Resim 17: Ogmentasyon sonrası implant uygulaması.

TARTIŞMA

Trombositten zengin biyomateryallerin kullanımı otojen kaynaklı olmaları, hastalık bulaştırma riski taşımamaları ve içerdikleri yüksek orandaki büyüme faktörleri nedenleri ile tercih edilmektedir. Hastadan alınan venöz kanın çift aşamalı santrifuj edilmesiyle hazırlanan PRP'nin klinik uygulamalarda başarıyla kullanılabileceğini gösteren birçok klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır. PRP'nin sentetik biyomateryallere göre avantajları araştırmacıların, oral cerrahi uygulamalarında hazırlanması kolay ve içerdığı büyüme faktörü yoğunluğunun fazla olduğu yeni nesil trombositten zengin biyomateryaller üzerinde araştırma yapmasına yol açmıştır. İkinci nesil PRP olarak adlandırılan PRF'nin hazırlanma tekniği özellikle maksillofasiyel cerrahide kullanılmak üzere hazırlanmış bir tekniktir. PRF'nin doğal kaynaklı fibrin membran olması, içerdığı büyüme faktörleri, hazırlanmasının ve uygulanmasının kolay olması en önemli avantajlarıdır. PRF oral implantolojide sinüs lifting cerrahisinde, kret ogmentasyonun da, soket koruma tekniğinde, yumuşak doku fleplerinde, serbest dişeti greftlerinde ve bağ dokusu greftlerinde kullanılabilir. PRF ile yapılan az sayıda çalışma ve klinik gözlemler PRF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı özellikte bir biyomateryal olduğunu göstermektedir. PRF'nin oral implantolojide farklı uygulamalarda kullanılmasını araştıran klinik ve deneysel çalışmaların artırılması ile PRF'nin başarısına dair daha kesin sonuçlar elde edebilmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ganio C, Tenewitz FE, Wilson RC, Mayles BG. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J Foot Ankle Surg*, 1993; 32: 263-268.
2. Wirthlin MR. Growth substances: potential use in periodontics. *J West Soc Periodontal Abstr*, 1989; 37: 101-125.
3. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. *Plastic Reconstr Surg*, 1996; 97: 469-476.
4. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*, 1991; 45: 319-326.
5. Carlson ER. Bone grafting the jaws in the 21st century: The use of platelet-rich platelet-rich plasma and bone morphogenetic protein. *Alpha Omegan*, 2000; 93: 26-30.

6. Cohen S. Isolation of submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem*, 1962; 237: 1555-1559.
7. Hom DB, Maisel RH. Angiogenesis growth factors: their effects and potential in soft tissue wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992; 101: 349-354.
8. Knighton D, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res*, 1988; 266: 319-329.
9. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1988; 85: 638-646.
10. Anitue 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.
11. Garg AK. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dental Implantol Update*, 2000; 11: 17-21.
12. Rosenberg ES, Torosian J. Sinus grafting using platelet-rich plasma-initial case presentation. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 2000; 12: 843-850.
13. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*, 2001; 42: 55-62.
14. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101: E37-44.
15. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101: E45-50.
16. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101: E51-55.
17. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard A-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101: 56-60.
18. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard A-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101: 299-303.
19. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu M. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res*, 2008; 19: 42-46.
20. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*, 2001; 936: 11-30.
21. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008; 105: 572-579.
22. Kfir E, Kfir V, Eliav E, Kaluski E. Minimally invasive guided bone regeneration. *J Oral Implantol*, 2007; 33: 205-210.

Yazışma Adresi:

Dr. Nilüfer BÖLÜKBAŞI

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Oral İmplantoloji Anabilim Dalı

34390 Çapa, İstanbul, Türkiye.

e-mail: bolukbas@istanbul.edu.tr

tel: +90 212 532 32 18

fax: +90 212 532 32 54