

LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN ÖZELLİKLERİ VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI

Leukocyte and Platelet Rich Fibrin: Characteristics and Clinical Applications in Dentistry

Gülnihal EREN¹, Gül ATİLLA¹

Makale Gönderilme Tarihi: 15/05/2013

Makale Kabul Tarihi: 04/12/2013

ÖZ

Günümüzde çeşitli tekniklerle elde edilen farklı trombosit konsantrasyonları bulunmaktadır. Benzer isimlerle anılsa bile, bu konsantrasyonların biyolojik içerikleri farklıdır. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), kan kaynaklı trombosit konsantrasyonları arasında en son geliştirilenidir. Herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadan hazırlanan L-TZF'nin eldesi kolaydır. L-TZF'nin biyolojisinde her ne kadar trombosit kaynaklı büyüme faktörleri önemli bir rol oynasa da, fibrin organizasyonu ve lökosit içeriği de diğer iki anahtar değişkenini oluşturur. Bu nedenle L-TZF, içeriğinde bulunan büyüme faktörleri ve hücreler sayesinde doğal yara iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Yumuşak doku ve kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu özellikleri nedeniyle günümüzde L-TZF'nin diş hekimliği alanında kullanım sıklığı giderek artmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Trombositten zengin fibrin, yara iyileşmesi, büyüme faktörü, sitokin, rejenerasyon*

ABSTRACT

Several platelet concentrates are available in different techniques; however, their biological contents vary from one to another. Leukocyte platelet-rich fibrin (L-PRF) belongs to a new generation of platelet concentrates, with simplified processing and without biochemical blood handling. Although platelet-derived growth factors play an important role in biology of PRF, fibrin organization and the leukocyte content are other two key variables. Due to the growth factor and cell content, L-PRF has a positive effect on natural wound healing. Frequency of L-PRF usage in dentistry is increasing, because of its positive effects on soft tissue and bone healing.

Keywords: *Platelet rich fibrin, wound healing, growth factor, cytokine, regeneration*

¹ Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Giriş

Trombosit konsantrasyonlarının tıp alanında kullanımı 1990'lı yıllarda başlamış ve günümüze kadar genişleyerek artmıştır. Trombositler, yara iyileşmesini başlatan ve aktif olarak çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesini de destekleyen hücrelerdir (1, 2). Trombositler tarafından salınan bu büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyaran sinyaller oluşturarak, bağ dokusu iyileşmesi, kemik rejenerasyonu ve onarımı, fibroblastların mitogenezi ve yara bölgesinin anjiogenezinde artış ile makrofajların aktivasyonu üzerinde etkili olur (3). Yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek için büyüme faktörlerinin kullanımı oldukça ilgi çekici bulunmuş ve farklı teknikler kullanılarak birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmiştir (4). Farklı trombosit kaynaklı kan ürünlerinin, diğer bir deyişle trombosit kaynaklı kan konsantrasyonların benzer isimle anılmaları nedeniyle literatürde bir kavram karmaşası söz konusudur. Trombosit kaynaklı kan konsantrasyonları, lökosit ve fibrin içeriklerine göre dört kategoriye ayrılmaktadır.

1) Saf trombosit zengin plazma (S-TZP)

İlk defa 1999 yılında Anitua tarafından geliştirilmiştir (5). S-TZP elde edebilmek için antikoagülan ajan içeren tüpe alınan kanın ilk santrifüjü sonrası, santrifüj tüpünün en üstünde bulunan hücreden fakir plazma tabakasının tamamı ve orta bölümde yer alan sarımtırak tabakanın hücreden fakir plazmaya bakan yüzeysel kısmı pipetle alınarak farklı bir tüpe aktarılır. İlkine göre daha yüksek devirde gerçekleşen ikinci santrifüj sonrası oluşan hücreden fakir plazma tabakası pipetle çekilerek atılır. Tüpte kalan

malzemeye kalsiyum klorid eklenerek pıhtılaşması sağlanır. Elde edilecek ürün içinde lökositlerin bulunmasına engel olmak için, sarımtırak tabakanın sadece üst kısmını kullanmak malzemenin trombosit içeriğinin de düşük olmasına yol açar. S-TZP elde etme tekniği klinikte uygulanabilen maliyeti düşük bir uygulamadır. Fakat hazırlanmasının zor olması olumsuz yanındır (4).

2) Lökosit ve trombosit zengin plazma (L-TZP)

Lökosit ve trombosit zengin plazma eldesi için antikoagülan ajan içermeyen tüpe alınan kanın ilk santrifüjü sonrası, hücreden fakir plazma ve sarımtırak tabakanın tamamı ile kırmızı kan hücresi içeren tabakanın bir kısmı yeni bir tüpe aktarılır. İlkine göre daha yüksek devirde gerçekleşen ikinci santrifüj sonrası hücreden fakir plazma tabakası pipetle çekilerek atılır. Elde edilen ürüne sığır trombinini ya da kalsiyum klorid eklenerek pıhtılaşması sağlanır. Elle yapılan ve zaman alan bu işlemler sonrası elde edilen L-TZP miktarı azdır ve düşük yoğunluklu fibrin matriksi içerdiği için iyileşme döneminde yerleştirildiği dokuda hızla yok olur. Tekniğin başarısı yapan kişiye bağlı olması sebebiyle sonuçların tekrarlanabilirliği güvenilir değildir (4). L-TZP bir çok araştırmada temel protokolünde santrifüj süresi ve gücü değiştirilerek birbirinden farklı şekilde elde edilmiştir (6). Bu araştırmaların çoğunda, kullanılan L-TZP'nin içeriği tam olarak belli değildir. Örneğin ilk santrifüj sonrası sarımtırak tabakanın tamamının ikinci tüpe alınmaması hücre içeriğini etkiler ve L-TZP yerine S-TZP elde edilmesine sebep olabilir (4).

3) Saf trombositten zengin fibrin (S-TZF)

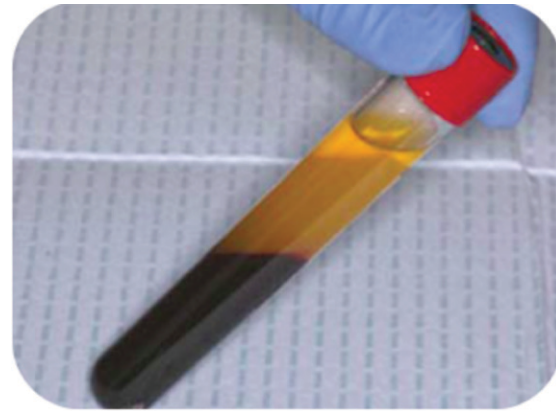
Saf trombositten zengin fibrin eldesi, L-TZP eldesi ile benzerlik gösterir. Aralarındaki fark, pıhtılaştırıcı ajanın S-TZF eldesi sırasında ikinci santrifüj gerçekleştirilmeden önce tüpün içine eklenmesidir. Bu sayede L-TZP'den daha yoğun bir ürün elde edilir. Bu teknik ile klinikte kullanılacak yeterli miktarda S-TZF elde etmek maliyetlidir ve bu ürünün klinik etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (4).

Diğer trombosit konsantrasyonlarının biyolojik özellikleri ve klinik sonuçları

S-TZP, L-TZP ve S-TZF 160 ila 3000g'de ve 3 dakikadan 20 dakikaya kadar değişken zaman aralığında iki aşamalı santrifüj yapılarak elde edilir. Bu parametrelerin uygulanmasında yaklaşım tamamen ampiriktir ve bu teknik verilerin çapraz değerlendirme ile doğruluğunun belirlenmesi çok zordur (4). Yapılan ilk araştırmalarda TZP'nin osteoblast, fibroblast, tendon hücresi, kondrosit, periodontal ligament hücresi ve kemik mezemkim kök hücrelerinin çoğalmasını uyardığı ortaya konmuştur (7-12). Ancak kaynaklarda bu konuda zıt sonuçlar da bildirilmiş olup, bunun sebebi olarak oldukça fazla sayıda uygulama protokolleri ile birbirinden farklı trombosit konsantrasyonlarının elde edilmesi gösterilmiştir (13, 14). S-TZP, L-TZP ve S-TZF uygulamalarının hepsi iki aşamalı santrifüjle gerçekleştiği ve içeriğine çeşitli anti-koagülan maddeler eklendiği için, içeriğindeki trombosit sayısı fizyolojik değerlerden çok fazladır. Yapılan araştırmalar, hücre çoğalmasının uyabilmesi için kandaki trombosit sayısından 2.5 kat daha fazla trombosit içeriğine sahip kan konsantrasyonlarının en etkin özelliğe sahip olduğunu göstermiştir (15). Daha yüksek miktarda trombosit içeriğinin olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (4).

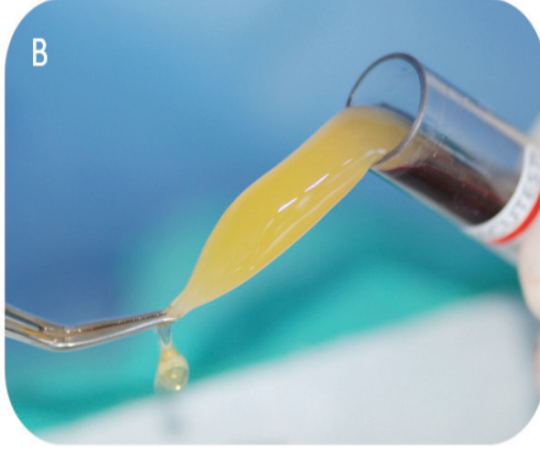
4) Lökosit ve trombositten zengin fibrin (Choukroun'un TZF'si) (L-TZF)

L-TZF, yara iyileşmesi ile bağışıklıkta görev alan ve kana ait tüm bileşenleri içeren bir trombosit konsantrasyonudur. (16-18). İlk defa Choukroun ve ark. (16) tarafından 2001 yılında, Fransa'da geliştirmiştir. L-TZF'nin hazırlanmasında herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadığından, 2. nesil trombosit konsantresi olarak da kabul edilebilir (19). L-TZF'nin elde edilmesi için, kan antikoagülan içermeyen 10 ml'lik tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden yaklaşık 400g'de 10-12 dakika boyunca santrifüj edilir. Santrifüj sonrası, fibrin pıhtısı tüpün orta kısmında oluşur. Tüpte en üstte hücresiz plazma, en altta ise kırmızı kan hücreleri yer alır (şekil 1). Bu tekniğin başarısı, kanın alınması ve ardından santrifüje yerleştirilmesine ayrılan zamana bağlıdır. Çünkü kandaki trombositler tüpün duvarı ile temas ettiğinde, antikoagülan olmadığından, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hızla başlar. Kanın alınması için geçen süre ve santrifüje aktarma süresi uzar ise, fibrin dağınık bir şekilde polimerize olur ve kıvamı olmayan az miktarda kan pıhtısı oluştuğu gözlenir (19).



Şekil 1a. Kan örneğinin santrifüj sonrası 3 tabakalı görünümü.

*L-TZF membranın elde edilmesi



Şekil 1b. L-TZF tabakasının tüpten çıkarılması.

L-TZF, iki sert zemin arasında ezildiğinde güçlü bir membran haline gelir. Bu kan kaynaklı biyomateryal oral (20), maksillofasiyal (21, 22), kulak burun boğaz (23) ve plastik cerrahide (24) kullanılmaktadır.

L-TZF santrifüj sırasında doğal ve yavaş bir şekilde polimerize olma özelliğine sahiptir. Bu teknikte trombosit ve lökositler yüksek verimde elde edilir ve lökositler her aşamada korunur. L-TZF eldesi sırasında trombositlerin aktive olması, trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matrisine gömülmesini sağlar (19, 20). L-TZF'nin kanda bulunan trombosit sayısının neredeyse tamamını içerdiği ve trombositlerin L-TZF içerisinde homojen dağılmadığı, tüpte kırmızı kan hücrelerinin biriktiği alt tabakaya komşu fibrin tarafında bu hücrelerin yoğunlaştığı görülmüştür (25). Dohan ve ark. (26), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB (PDGF-AB) gibi büyüme faktörlerinin 7 gün boyunca L-TZF'den yavaş olarak salındığını bildirmişlerdir. Bu süreçte büyüme faktörlerinin ortamda yüksek konsantrasyonlarda bulunması, L-TZF'nin yara iyileşmesinin gerçekleştiği ortamı uyar-

masını sağlar. Bu doğal fibrin materyalinin içindeki ürünler, yara iyileşmesi döneminde yüksek etki potansiyeline sahiptir (26).

Trombosit konsantrasyonları içerisindeki lökositlerin anahtar rolünün, enfeksiyon önleyici etkinlik (27) ve immün düzenleyici özellik (20, 28) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Dohan ve ark. (20), L-TZF ile trombositten fakir plazma ve serumdaki interlökin (IL)-1 β , IL-4, IL-6, tümör nekroz faktör (TNF)-a ve VEGF miktarlarını araştırmışlardır. VEGF dışındaki tüm parametrelerin L-TZF'de en yüksek düzeyde bulunduğunu ve bunun L-TZF'deki lökosit degranülasyonu tarafından sağlandığını bildirmişlerdir. Sitokin düzeylerindeki bu artışın, L-TZF'nin savunma kapasitesini gösterdiği ileri sürülmüştür (20).

L-TZF, mikrovaskülarizasyon gelişimini sağlayan ve epitelyal hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateryaldir. Yapılan çalışmalarda fibrin matrisin doğrudan anjiogenezi yönlendirdiği gösterilmiştir (20). Fibrin matrisin bu özelliği, fibrininin üç boyutlu yapısı ve matris ağında hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanmaktadır (29). Ayrıca anjiogenezde önemli rolü olan temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), VEGF ve PDGF'nin, fibrine yüksek afinitesini gösterdiği de belirtilmiştir (30). Diğer taraftan fibrinin, mezenkimal kök hücreleri için destekleyici matris görevi gördüğü de ileri sürülmüştür (31).

L-TZF ile ilgili in-vitro çalışmalar

Literatürde L-TZF'nin biyolojisinin incelendiği çeşitli in vitro çalışmalar bulunmaktadır (32-34). Dohan Ehrenfest ve ark. (33) L-TZF ile kültüre ettikleri kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını incelemişler, L-TZF'nin doza bağlı olarak bu hücrelerin çoğalma ve

farklılaşmasını uyardığını belirlemişlerdir. Bir diğer çalışmada, L-TZF'nin osteoblast proliferasyonunu uyardığı bulunmuştur (32). Tsai ve ark. (34) ise, L-TZF'nin seçici olarak epitel hücrelerinin çoğalmasını baskımlarken, osteoblastların, dişeti fibroblastlarının ve periodontal ligament hücrelerinin çoğalmasını arttırdığını gözlemiştir.

L-TZF ile ilgili hayvan çalışmaları:

Tunalı ve ark. (35) titanyum tüplere alınan kandan elde edilen L-TZF'yi, tavşanlarda mukoperiostal flep altına yerleştirmişler ve 3., 5., 10., 15. ve 30. günlerde bölgeden aldıkları doku örneklerini hemotoksilen eozin boyası ile incelemiştir. Buna göre, L-TZF'nin 5. günde dokuda rezorbe olmaya başladığı, ancak yeni kemik yapımının başlangıcı için gerekli süre olan 10. güne kadar tamamen rezorbe olmadığı belirtilmiştir (35). Tavşanlarda yapılan bir diğer çalışmada, maksiller sinüslerde oluşturulan yuvarlak defektlerin bir grubu trikalsiyum fosfat greft (TCP) ile doldurulurken, diğer gruplar TCP+L-TZF ya da TCP+rekombinant insan kemik morfogenetik proteini 2 (rhBMP-2) ile doldurulmuştur (36). Kemik dolumu 4., 6. ve 8. aylarda incelendiğinde, rhBMP-2 ya da L-TZF eklenen gruplarda yeni kemik oluşumunun TCP grubuna göre daha fazla olduğu, L-TZF eklenen grupta kemik iyileşmesinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (36). Lee ve ark. (37) ise, tavşan tibiasında oluşturdukları defektlere implant yerleştirdikten sonra test grubundaki peri-implant defektler L-TZF ile doldurmuş, kontrol grubunu kendi halinde iyileşmeye bırakmışlardır. Yapılan histolojik incelemede, L-TZF ile tedavi edilen peri-implant defektlerin 8. haftada tamamen iyileştiği, bu nedenle L-TZF'nin kemik rejenerasyonunda uygulanabileceği belirtilmiştir (37). Yakın bir

zamanda tavşanlarda yapılmış bir diğer çalışmada ise kalvaryada oluşturulan defekler, tek başına L-TZF, tek başına sığır hidroksiapatiti, sığır hidroksiapatiti+L-TZF ve kontrol grubu olarak dört gruba ayrılmıştır. Birinci, 5. ve 12. haftalarda yapılan histolojik ve histomorfometrik incelemeler sonucu, kemik miktarı ve kalitesi açısından bütün grupların birbiri ile benzer olduğu, L-TZF'nin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuna bir katkısı olmadığı belirtilmiştir (38).

L-TZF ile ilgili insan çalışmaları

Günümüze kadar geçen süreçte L-TZF'nin apeksifikasyon (39), gömük 20 yaş dişi cerrahisi (40, 41), sinüs yükseltme operasyonları (42-44), kemik içi defektleri (45, 46), furkasyon defektleri (47), çekim boşluğu defektleri (48, 49), peri-implant defektleri (50) ile dişeti çekilmelerinin tedavisinde (51-55) uygulandığı gözlenmiştir.

Rudagi ve Rudagi'nin (39) olgu raporunda, apeksi kapanmamış bir dişin kanal dolusu yapılmadan önce dişin apikal membran haline getirilmiş L-TZF ile kapatılmış, sonrasında kanal tedavisi tamamlanmıştır. Bir yıl sonra dişin apikalinde kalsifik bariyerin olduğu ve lezyonun gerilediği gözlenmiştir (39). Ruga ve ark. (40), gömük 20 yaş dişi çekimi sonrası çekim boşluklarına L-TZF'yi yerleştirmişler ve çekim boşluğu boş bırakılan gruba göre L-TZF uygulanan grupta kemik dolumunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Hoaglin ve Lines (41) alt çenede 20 yaş dişi çekimi sonrası bir grupta çekim boşluğunu boş bırakmış, diğer gruba L-TZF uygulamışlardır. L-TZF uygulanan grupta, kemikte enfeksiyon gelişme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az olduğunu ve L-TZF'nin içeriğinde bulunduğunu lökositler ile enfeksiyon önleyici özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (41).

L-TZF, tek başına veya greftlerle kombine şekilde sinüs yükseltme operasyonlarında da kullanılmaktadır. Inchingolo ve ark. (42), simultane implantlar yerleştirilirken sinüs kavitesi içine demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (DFDBA)+L-TZF kombinasyonunu uygulamışlar, yerleştirilen tüm implantlarda başarılı bir osteointegrasyon elde etmişlerdir. Mazor ve ark. (43) olgu serilerinde, lateral yaklaşımla gerçekleştirilen 25 sinüs yükseltme operasyonu sırasında implantları simultane olarak yerleştirirken greft materyali olarak sadece L-TZF kullanmışlardır. Altı ay sonra yapılan radyografik incelemede tüm implantların klinik olarak stabil olduğu ve çevrelerinin kemikle çevrildiği, bölgeden alınan biyopsi örneğinde de iyi organize olmuş vital kemik varlığı gözlenmiştir (43). Tajima ve ark.'nın (44) yapmış oldukları araştırmada da benzer şekilde sinüs yükseltme operasyonu sırasında implantlar yerleştirilmiş ve sinüs boşluğu L-TZF ile doldurulmuştur. Altı ay sonunda bilgisayar programı ile kemik yoğunluğu incelenmiş ve araştırmacılar kemik yoğunluğunun arttığını, L-TZF'nin tek başına kemik rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (44).

L-TZF'nin kemik içi defektlerin tedavisinde kullanıldığı iki araştırmada, test grubunda L-TZF uygulanırken kontrol grubunda L-TZF+kemik grefti uygulaması yapılmıştır (45, 46). Çalışmanın sonuçlarına göre, tek başına L-TZF uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ataşman kazancı elde edildiği belirtilmiştir (45, 46). Pradeep ve Sharma (47) sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde de L-TZF'yi uygulamış, açık flep operasyonu+L-TZF uygulanan grupta, tek başına açık flep operasyonu uygulanan gruba göre klinik ve radyolojik olarak daha iyi sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir.

Peck ve ark. (48) olgu sunumlarında, implant yapımı öncesi çekim boşluğunu korumak amacıyla, diş çekimi sonrası çekim bölgesine L-TZF uygulamışlar, 6 hafta sonrasında bölgede iyileşmenin tamamlanmasının ardından implant uygulaması yapmışlardır. İçeriğindeki büyüme faktörleri sayesinde L-TZF'nin, yara iyileşmesini ve yeni kemik oluşumunu olumlu yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir (48). Randomize kontrollü bir çalışmada ise, çekim boşluğu bir grupta L-TZF ile korunmuş diğer grupta ise boş bırakılmıştır. Sekiz hafta sonra implant yerleştirilmeden önce alınan kemik biyopsisi tomografide incelendiğinde, L-TZF uygulamasının alveol kemiğinin korunmasına ve yeni oluşan kemiğin kalitesine istatistiksel olarak anlamlı oranda katkı sağladığı belirlenmiştir (49). Del Corso ve ark.'nın (50) olgu sunumunda, kırık nedeniyle çekilen maksiller santral dişin yerine immediyat implantasyon yapılmış, vestibüldeki defekt L-TZF+kemik grefti kombinasyonu ile doldurulmuştur. Operasyondan hemen sonra implantın üzerine geçici diş yerleştirilmeden önce, implant ve greftin üzerine membran haline getirilmiş L-TZF yerleştirilmiştir. İyileşme döneminde yumuşak dokuda herhangi bir çökme olmamış ve papil kaybı olmadan estetik korunmuştur. Yerleştirilen L-TZF'nin, bir biyolojik bariyer görevi görerek implant ve grefti ağız florasından koruduğu ileri sürülmüştür (50).

Aroca ve ark. (51), çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde kuronale kaydırılan flep ve membran halindeki L-TZF kombinasyonu ile tek başına kuronale kaydırılan flep uygulamasının klinik sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Kuronale kaydırılan flebe ek olarak L-TZF uygulamasının, kök yüzeyi örtülmesini daha olumlu yönde etkilemediği, ancak dişeti kalınlığında artış sağladığı bildirilmiştir (51). Jankovic ve ark. (52) yapmış

oldukları araştırmaların ilkinde, kuronale kaydırılan flep ve L-TZF'nin kombine uygulaması ile kuronale kaydırılan flep ve mine matris proteininin kombine uygulamasının klinik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar diğer çalışmalarında ise, kuronale kaydırılan flep ve L-TZF'nin kombine uygulaması ile kuronale kaydırılan flep ve subepitelyal bağ dokusu greftinin kombine uygulamasını karşılaştırmışlardır (53). Her iki araştırmada da kök yüzeyi örtülme oranları bakımından karşılaştırılan yöntemler arasında fark olmadığı belirlenmiştir (52, 53). Kliniğimizde yürüttüğümüz doktora çalışmasında, bilateral tekli dişeti ekilmelerinde kuronale kaydırılan flep ile L-TZF uygulaması, kuronale kaydırılan flep ile bağ dokusu grefti uygulaması ile karşılaştırılmış, kök yüzeyi örtülme oranı ile keratinize dişeti genişliği ve dişeti kalınlığı artışının her iki tedavi yöntemi sonrası benzer olduğu belirlenmiştir (37, 38, 54, 55).

Sonuç

L-TZF, trombosit konsantrasyonları arasında en son geliştirilene olup, diğer kan konsantrasyonlarına göre daha hızlı ve daha kolay elde edilmesi gibi avantajlara sahiptir. L-TZF elde edilirken santrifüj sırasında herhangi bir kimyasal ajana ihtiyaç duyulmaması nedeniyle, doğal pıhtılaşma süreci gözlenir. L-TZF basit bir fibrin olmayıp, santrifüj edilen kanda bulunan trombosit sayısının neredeyse tamamını, lökosit sayısının da yarısına yakınına içerir. İçeriğinde bulunan bu hücreler sayesinde, iyileşme dönemi boyunca dokuya çeşitli büyüme faktörlerinin salımını yapar, bu özelliği ile erken dönemde yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. İyileşme sürecinin kilit elemanı, matrisin fibrin ađ yapısıdır. L-TZF'nin matris yapısı oldukça gcl ve iyi organize'dir. Bu matris

yapısı sayesinde kolay çözünmediğinden, 7 güne kadar varan sürede içerdiği büyüme faktörlerinin dokuya salımını gerçekleştirebilmektedir.

L-TZF ile ilgili yapılan in-vitro çalışmalar, kemik ve yara iyileşmesini hızlandırması açısından umut verici olduğu için, gerek periodontal cerrahide, gerekse genel diş hekimliği alanında uygulanmasının değerlendirildiği uzun takip dneimine sahip randomize kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):932-9.
2. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002;133(10):1383-6.
3. 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* 1998;85(6):638-46.
4. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27(3):158-67.
5. 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(4):529-35.
6. Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. A comparative study of two methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(6):1084-93.

7. Clausen, C, Hermund NU, Donatsky O, Nielsen H, Osther K. Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. *Cells Tissues Organs* 2006;184(2):68–75.
8. Krasna, M, Domanović D, Tomsic A, Svajger U, Jeras M. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007;16(3):105–10.
9. Anitua, E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 2005;23(2):281–6.
10. Akeda, K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ, Lenz ME, Sah RL, Masuda K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(12):1272–80.
11. Okuda, K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003;74(6):849–57.
12. Lucarelli, E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, Meotti C, Bertoja AZ, Giardino R, Fornasari PM, Mercuri M, Picci P. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003;24(18):3095–100.
13. Cenni, E, Ciapetti G, Pagani S, Perut F, Giunti A, Baldini N. Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts. *J Periodontol* 2005;76(3):323–8.
14. Slapnicka, J, Fassmann A, Strasak L, Augustin P, Vanek J. Effects of activated and nonactivated platelet-rich plasma on proliferation of human osteoblasts in vitro. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(2):297–301.
15. Graziani, F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):212–9.
16. Choukroun J, Adda F, Schoffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: Le PRF. *Implantodontie* 2001;42:55-62.
17. Dohan D, Donsimoni J-M, Navarro G, Gaultier F. Platelet concentrates, part II: associated biology. *Implantodontie* 2003;12:17-25.
18. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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(3):37-44.
19. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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(3):e45-50.
20. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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(3):e51-5.

21. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, 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(3):e56-60.
22. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: one year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):572-9.
23. Choukroun JI, Braccini F, Diss A, Giordano G, Doglioli P, Dohan DM. Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: a new opportunity in facial liposstructure (Coleman's technique) and tympanoplasty? *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007;128(1-2):27-32.
24. Braccini F, Dohan DM. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial esthetic liposstructure (Coleman's technique): preliminary results. *Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord)* 2007;128(4):255-60.
25. Dohan DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010;81(4):546-55.
26. Dohan DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27(1):63-9.
27. Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, Cieslik T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):303-5.
28. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007;78(4):661-9.
29. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:426-37.
30. Sahni A, Odrlic T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1998;273(13):7554-9.
31. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 2003;196(2):245-50.
32. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res A* 2010;95(1):327-32.
33. Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's Platelet-rich Fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependant way. *Arch Oral Biol* 2010;55(3):185-94.
34. Tsai CH, Shen SY, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *J Dent Sci* 2009;4:130-5.
35. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(5):438-43.

36. Kim BJ, Kwon TK, Baek HS, Hwang DS, Kim CH, Chung IK, Jeong JS, Shin SH. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich-fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(5):583-92.
37. Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(4):459-63.
38. Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) in bone regeneration: a study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; doi: 10.1111/cid.12146. [Epub ahead of print]
39. Rudagi KB, Rudagi B. One-step apexification in immature tooth using grey mineral trioxide aggregate as an apical barrier and autologous platelet-rich fibrin membrane as an internal matrix. *J Conserv Dent* 2012;15(2):196-9.
40. Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg* 2011;22(5):1951-5.
41. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent* 2013; doi: 10.1155/2013/875380. Epub 2013 Apr 4.
42. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, Dipalma G, Vermesan D, Abbinante A, Cagianò R. Trial with platelet-rich fibrin and bio-oss used as grafting materials in the treatment of severe maxillary bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(12):1075-84.
43. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer DR, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol* 2009;80(12):2056-64.
44. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28(1):77-83.
45. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, Camargo PM. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 2012;47(4):409-17.
46. Bansal C, Bharti V. Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(3):361-6.
47. Pradeep AR, Sharma A. Autologous platelet rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011;82(10):1396-403.
48. Peck MT, Marnewick J, Stephen L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case. *Case Rep Dent* 2011;345048. doi: 10.1155/2011/345048. Epub 2011 Jul 3.
49. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a

- prospective randomized controlled study. *Implant Dent* 2013;22(3):295-303.
50. Del Corso M, Mazor Z, Rutkowski JL, Dohan Ehrenfest DM. The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin during immediate postextractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *J Oral Implantol* 2012;38(2):181-7.
51. Aroca S, Keglevich T, Nikolidakis D, Gera I, Nagy K, Azzi R, Etienne D. Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):88-97.
52. Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *Eur J Esthet Dent* 2010;5(3):260-73.
53. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, Camargo P. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32(2):e41-50.
54. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of bilateral gingival recessions. *Clinical Advances in Periodontics* 2012;2(3):154-60.
55. Eren G. Kök yüzeyi örtülmesinde trombosit zengin fibrin ve bağ dokusu grefti uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı, 2012.

Yazışma Adresi:**Gülnehal EREN**

Ege Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji A.D.

35100 Bornova-İzmir, Türkiye

Tel: 0232 3881105

e-posta: gulnihal_karasu@hotmail.com