

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Trombosit Konsantralarının Kullanımı

Use of Platelet Derived Blood Concentrates in Oral and Maxillofacial Surgery

Onur GÖNÜL¹, Erkin DOĞAN², Ahmet Usame ÇİÇEK², Emine Tuna AKDOĞAN³,
İbrahim Murat AFAT⁴

ÖZ

Günümüzde yeni teknolojilerin gelişmesiyle diş hekimliği alanında birçok farklı tedavi yöntemi klinik uygulamalar arasına girmektedir. Hastanın otojen kanından elde edilen trombosit zengin konsantrasyon içerikli ajanlar da yara iyileşmesinde kullanılmaya başlanan son dönem yeniliklerinden biridir. Tam kan konsantreleri uygulamalarında günümüzde yapılan çalışmalarla çeşitli tedavi yaklaşımları oluşmuştur. Tıpta birçok alanda faydalanılan bu konsantrelerin kullanımı; diş hekimliğinde de son yıllarda artarak yaygınlaşmaktadır. Araştırmalar daha çok tıp alanında olsa dahi; ağız-diş ve çene cerrahisinde de fazla sayıda çalışma yapılmıştır. İçerisinde bulunan büyüme faktörleri sayesinde anjiyogenez, osteogenesis, fibroplazi ve hücre proliferasyonu sağlaması; buna bağlı olarak yara iyileşmesi ve rejenerasyonda önemli role sahip olması endodonti ve periodontoloji gibi diş hekimliğinin diğer alanlarında da kullanımını cazip hale getirmektedir.

Trombosit konsantrlerinin bu etkisiyle oral cerrahide sinus lifting, kemik augmentasyonları, yumuşak doku uygulamaları, çekim sonrası yara iyileşmeleri gibi birçok uygulamada da olumlu

sonuçlar rapor edilmiştir. Bu derlemede oral ve maksillofasiyel cerrahi branşında trombosit konsantrasyonlarının tarihçesini, gelişimini ve uygulamalarını anlatmak amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Plateletten zengin fibrin, sinus lifting, büyüme faktörleri, rejenerasyon, oral ve maksillofasiyel cerrahi

ABSTRACT

Today, with the development of new technologies in the field of dentistry can benefit from a variety of different methods. Platelet rich concentration agents obtained from the patient's autogenous blood. Various treatment approaches have been formed with the studies conducted today in the applications of whole blood concentrates. Once reported to be effective in wound healing and bone formation, it is widely used in the dentistry. The use of these concentrates, which are used in many fields in medicine, has been increasing in recent years in dentistry. Even if the research is mostly in the field of medicine; a large number of studies have also been conducted in oral and maxillofacial surgery. It provides angiogenesis, osteogenesis, fibroplasia and cell proliferation with the growth factors contained in it; due to this, it has an important role in wound healing and regeneration, which makes it preferable to use in other areas of dentistry such as endodontics and periodontology. Positive results have also been reported in many applications such as sinus lifting, bone augmentations, soft tissue applications, and wound healing after tooth extractions in oral surgery due to this effect of platelet concentrates. In this review, we aim to describe the history, development and applications of platelet concentrations in the oral and maxillofacial surgery branch.

Keywords: Platelet rich fibrin, sinus lifting, growth factor, regeneration, oral and maxillofacial surgery

GİRİŞ

Trombositler, kan dolaşımında bulunan kan elemanlarının hücresel bir alt grubunu temsil eder. Yetişkin bir insanın dolaşımında bir trilyona yakın trombosit vardır ve ömrü yaklaşık 8-10 gündür. Bu hücresel dolaşımdaki elemanlar damar yaralanmalarına cevap vermek, hemostazın

Onur Gönül (✉)

Marmara Üniversitesi Recep Tayyip Erdoğan Külliyesi Sağlık Yerleşkesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Başbüyük Yolu 9/3 34854 Başbüyük/Maltepe/
İstanbul
doganerkin@hotmail.com

Erkin Doğan, Ahmet Usame Çiçek

Dr. Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene
Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Tuna Akdoğan

Dr. Öğr. Üyesi İstanbul Kent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş
ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İbrahim Murat Afat

Uzm. Dt. Özel muayenehane, İstanbul, Türkiye

Submitted / Gönderilme: 25.06.2022

Accepted/Kabul: 29.11.2022

sağlanması, inflamasyon ve rejenerasyondaki fonksiyonel roller gibi insan patofizyolojisinde önemli bir kilit rol oynamaktadır (Bianchi ve ark., 2022).

Trombositten zengin konsantrasyon tedavisi, yaralı tendonların, bağların, kasların, eklemlerin, kemiklerin yani yumuşak ve sert çeşitli dokuların iyileşmesini hızlandırmak için hastanın kendi trombosit konsantrasyonlarının enjeksiyonlarını kullanır. Bu şekilde, TZP (Trombositten Zengin Plazma) enjeksiyonları iskelet-kas problemlerini, doku yaralanmalarını ve lezyonlarını iyileştirmek için her bir hastanın kendi kanıyla iyileşmesini sağlayan bir yöntemdir (Gou ve ark.,2020).

Diş hekimliği alanında TZP ve TZF (Platelet Rich Fibrin – Trombositten Zengin Fibrin) uygulamasıyla rejenerasyon sürecini hızlı hale getirmek ve destek olmak için farklı greftler, biyouyumlu araçlar veya büyüme faktörleri uygulanmasıyla beraber bu konuyla alakalı çeşitli çalışmalar halen yoğunlukla sürmektedir (Miron ve ark., 2018).

Son zamanlarda ise trombositten zengin kan komponentleri; oral ve maksillofasiyel cerrahi alanında birçok prosedürde iyileşmeye yardımcı olmak amaçlı önemli destekleyici bir unsur olmuştur. Bunlar ablatif cerrahi prosedürler, yarık damak-dudağın, mandibulanın rekonstrüksiyonu ve cerrahi onarımı, kemik içi periodontal defektlerin tedavisi ve periodontal plastik cerrahinin yanı sıra osseoentegre implantların yerleştirilmesini ve daha birçok prosedürü içerir (Baloch ve ark., 2019).

Aynı zamanda bu tür prosedürlerdeki cerrahi girişimlerde, trombositten zengin içeriklerin adeziv özelliği daha öngörülebilir bir flep adaptasyonu ve hemostasis ile greft materyalinin daha kolay kullanılmasını ve tek başına oluşan bir primer flap kapanmasında daha uyumlu bir kapama sağlanmasını kolaylaştırır (Chicharro-Alcántara ve ark., 2018).

Bununla birlikte günümüzde kullanımı, yara iyileşmesini arttırmak amacıyla diğer faktörlerin (örneğin radyo-osteonekroz) neden olduğu bisfosfonat ile ilişkili osteonekrozun (BRONJ) veya avasküler nekrozun tedavisinde de rol oynamıştır (Chicharro-Alcántara ve ark., 2018).

Geçmişten Günümüze Trombositten Zengin Kan Konsantrasyonları

Plateletten zengin plazma (TZP), plateletten zengin büyüme faktörleri (GF'ler), plateletten zengin fibrin (PRF), TZF ve trombosit konsantresi olarak da bilinir. TZP kavramı ve tanımı, ilk olarak hematoloji alanında

1914'te Dimond ve arkadaşları tarafından intravenöz transfüzyon için hazırlanırken keşfedilmiştir. Yaklaşık 40 yıl önce ise trombositler genellikle hematopoetik sistemle ilişkilendirilmiştir (Elham ve ark. – 2016).

1974'te Ross ve ark., düz kas hücre kültürü üzerinde çalışırken trombositlerden elde edilen ekstrakt ile mitojenik aktivitenin ve hücre proliferasyonunun artışı gözlemlenmiştir. Bu araştırma ile trombositlerin hemostatik rolü dışında da fayda sağlayacağını kanısına varılmıştır ve aynı zamanda gelecek süreçteki araştırmalara yeniliklere ve gelişmelere ışık tutulmuştur. 1978'de Witte ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada PDGF (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü)'nin içeriğinde trombositte bulunan alfa granüllerine rastlanmıştır. Alfa granüllerindeki yoğun protein, büyüme faktörü içeriği sitogeneze ve onarımda büyük rol sahibi olduğu fark edilmiştir. Fibrin potansiyel olarak yapışma ve homeostatik özelliklere sahiptir ve anti-inflamatuar özellikleri ile TZP, hücre çoğalmasını uyarır.

Bununla birlikte spor yaralanmalarında, iskelet-kas problemlerinde de kullanılmıştır. Profesyonel sporcularda bu uygulamanın yapılması medyada geniş ilgi uyandırmış ve bu durum çalışmaların sürecinde faydalı olmuştur (Fernandes ve ark.,2016).

Otolog TZP ilk kez 1987 yılında kalp cerrahisinde Ferrari ve ark. tarafından uygulanmış ve herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Otolog fibrin jeli ise ilk olarak Gible tarafından tanıtılmıştır. Sonraki tanıtımıyla yeni TZP yönteminin Dünya'da daha sık kullanılmaya başlanmış ve özellikle kemik dokularına yönelik girişimsel tedavilerde başarı sağlamıştır. Bu başarı diğer alanlarda araştırmaya gidilmesine öncü olmuştur. Tarihsel olarak TZP ilk kez ağız, diş ve çene cerrahisinde iyileşmeyi hızlandırmak için 1998 yılında kullanılmıştır (Marx ve ark. – 1998).

Günümüzde geniş bir kapsama sahip nöroşirürji gibi mikrocerrahi bir alan dahi çeşitli birçok tıbbi alanda (Oftalmoloji, dermatoloji, K.B.B. ve ortopedik cerrahi) kullanımı genişlemiş, minimal invaziv bir yöntem olarak tercih edilmiştir (Elham ve ark. – 2016).

Trombositten Zengin Konsantrasyonların Elde Edilmesi

TZP, tedavi esnasında hastaların kanından alınan bir örnekle elde edilir. 30 cc venöz kan alınmasıyla bireyin temel platelet sayımına, kullanılan cihaza ve tekniğe bağlı olarak ortalama 3-5 cc TZP konsantresi oluşur. Kan alımı öncesinde platelet agregasyonunu önlemek için sitrat

dekstroz A gibi bir antikoagülan ilave edilmiş tüp hazır halde bulundurulur. Özel bir masaüstü soğuk santrifüj cihazı ile uygulanır (Elham ve ark. – 2016).

TZP, diferansiyel santrifüjleme olarak bilinen bir teknikte hazırlanır. Diferansiyel santrifüjlemedeki hızlanmada farklı özgül ağırlığa bağlı olarak bazı hücresel bileşenler çöktülecek şekilde ayarlanır (Elham ve ark.,2016).

Başlangıç olarak tam kan antikoagülan içeren tüplerde toplanır. İlk adımda kırmızı kan hücrelerini tam kandan ayırmak için uygulamada sabit hızlanma ile çalışılmalıdır. İlk adımdan sonra, tam kan üç katmana ayrılır. En üst katmanda çoğunlukla trombositler ve beyaz kan hücreleri mevcuttur. Arada olan ince tabaka ise buffy coat olarak bilinen ve akyuvarlardan zengin bir tabakadır. En alt tabaka ise çoğunlukla alyuvarlardan oluşan geniş bir katmandır (Dhurat ve ark.,2014).

Saf TZP'nin elde edilmesi için en üst tabaka ve yüzeysel buffy coat katmanı boş steril bir tüpe aktarılır. Lökosit bakımından zengin TZP(L-TZP)'nin üretimi için buffy coat tabakasının tamamı ve az oranda alyuvar katmanı tüpe aktarılır (Sukesh ve ark.,2016).

Daha sonra ikinci aşama gerçekleştirilir. İkinci aşamada tüpün alt kısmındaki yumuşak peletlerin(eritrosit-platelet) formasyonunda destek olabilmek için "g" (santrifüj esnasındaki kuvvet) yeterli miktarda olmalıdır. Hacmin üst kısmında çoğunlukla TFP (Plateletten Fakir Plazma)'den oluşan bölüm (Şekil 1) ortadan kaldırılır. Topaklanan bölgenin küçük bir oranı (1/3, plazmanın 5 ml'si) TZP (Trombositten Zengin Plazma) oluşturmak için homojen hale getirilir (Dhurat ve ark.,2014).

Trombositten Zengin Plazma Elde Etme Aşamaları

1. Ven yoluyla kan alınarak asit sitrat dekstroz tüplerine tam kan elde edilir.

2. Trombositlerin ayırımından önce herhangi bir zamanda kan soğutulmamalıdır.

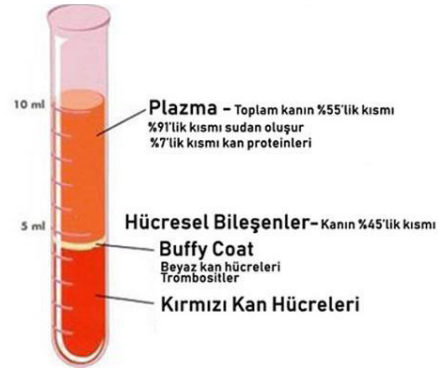
3. "Yumuşak" bir spinkullanılarak kan santrifüjlenmelidir.

4. Antikoagülan olmayacak şekilde yüzeysel platelet içeren plazmayı başka bir steril tüpe aktarılır.

5. Platelet konstantresinin eldesi için tüp daha hızlı bir şekilde santrifüj edilmelidir.

6. Alt 1/3'te TZP, üst 2/3'te trombositten fakir plazma oluşur. Tüpün tabanında ise platelet topakları oluşur.

7. TFP çıkarılır ve minimum içerikteki plazma (2-4 mL) tüp nazikçe sallanarak süspanse halde bekletilir.

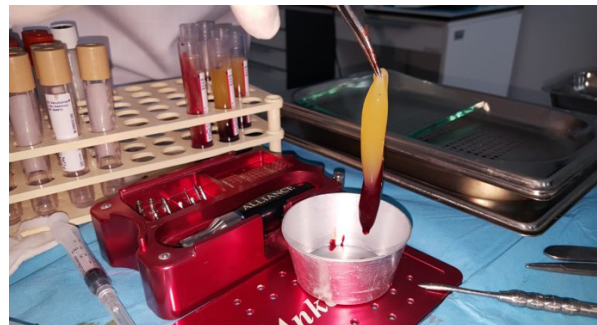


Şekil 1. İlk santrifüj işleminde TZP görünümü

TZF ise hastayla elde edilen venöz kanın 3.000 devir/dakikada, 10 dakika santrifüj edilmesiyle hazırlanır. Oldukça kolay olan bu yöntemin başarısı hastadan kan alındıktan sonra hızlı bir şekilde santrifüj edilmesinden kaynaklıdır. 10 mililitrelik kuru vakumlu tüplere konulan venöz kan alındığı dakikalar içerisinde santrifüj edilmeye başlanmalıdır. Santrifüjün ilk anlarında trombositler tüp duvarlarına çarpar ve yapılarında bulunan içerik serbest kalır. Hazırlanan kana antikoagülan ilave edilmediğinden polimerize olma eğilimindedir (Dohan ve ark., 2006; Strauss ve ark., 2018).

TZF herhangi bir antikoagülan ya da yapay materyal kullanılmadan hazırlanarak TZP'nin aldığı eleştirilerden üstün çıkmıştır (Miron ve ark., 2017).

Satrifüj edilen tüplerden steril presel aracılığıyla alınan (Şekil 2'deki gibi) TZF'nin kırmızı kan hücresine yakın tabakası el aleti yardımıyla ayrılır. Hazırlanan TZF'nin serumu gaz tampona emdirilerek direnci yüksek membran formu elde edilir. Membran, uygulanacak bölgeye uygun şekilde makas ile kesilip istenilen halde şekillendirilebilir. Gerektiği durumlarda, birçok membran üst üste konarak yerleştirilebilir ya da küçükçe parçalara bölünerek greft formunda kullanılır (Choukroun ve ark., 2006; Miron ve ark.,2018).



Şekil 2. Preparatın hazırlanması

Trombositten Zengin Konsantrasyonların İçerikleri

Trombositler

Tüm kan hücreleri, farklı hücelere farklılaşabilen yaygın bir pluripotent kök hücreden türetilir. Bu hücre serilerinin her biri bölünebilen ve olgunlaşabilen öncüler içerir. Trombositler ise küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Aynı zamanda platelet adıyla da anılırlar. Kemik iliğinden köken alırlar. Megakaryositlerden farklılaşarak oluşurlar. Farklı boyutlarda bulunabilirler fakat genellikle yaklaşık 2 µm çapında tüm kan hücrelerinin en düşük yoğunluğuna sahip diskoid hücreleridir. Trombositlerin ömrü 5 ila 9 gün arasındadır. Ömürleri sonunda kupffer hücreleri ve hepatositler tarafından temizlenirler. Trombositler lizozom, mitokondri, ribozom ve en önemlisi granüller içeren düz endoplazmik retikulumun gelişmiş bir versiyonu olarak düşünülebilir. İçlerinde 3 tip granül bulunur; lizozom, yoğun ve alfa granüller. Her trombosit ortalama 50-80 granül içerir. Alfa granülleri 300 çeşit farklı protein içerir. Yoğun granüller ise daha az sayıda bulunurlar ve serotonin, histamin, kalsiyum, pirofosfat ve ADP, ATP, GDP gibi farklı fosfat içerikleri barındırırlar. Lizozomlar pıhtı lizisinde rol oynar.

Çalışmalar, platelet sekresyonundan oluşan farklı proteinlerin kemotaksis, anjiyogenez, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir. Hatta bazı proteinlerin bakterisidal ve fungisidal özellikleri vardır ve bu durum diğer makrofajların birikmesine neden olur. Böylelikle mezenkimal kök hücrelerin ve osteoblastların ölüm dokuları çıkarmasıyla sonuçlanır. Bu durum yara iyileşmesini hızlandırır. Fakat temel olarak trombositler agregasyon işleminden sorumludurlar. Temel fonksiyon 3 basamakla oluşan homeostazisi sağlamaktır; adhezyon, aktivasyon ve agregasyon. Vasküler bir lezyon varlığında, trombositler aktif hale gelir ve granüllerden faktör salınmasıyla koagülasyon gerçekleşmiş olur (Baloch ve ark., 2019).

Büyüme faktörleri

Plateletten zengin konsantrasyonlar doku büyüme faktörlerinden oluşur ve inflamatuvar mediatörler içerir. (IL-1 reseptörü antagonisti, IL-6, TNF, alfa-2-makroglobulin). Bunlar anjiyogenezin artmasını, kondrojenizi, epitel hücresi, osteoblast ve fibroblast proliferasyonunu sağlarlar. Ayrıca kollajen ve hyaluronik asit üretimini uyarırlar (Chicharro-Alcántara ve ark.,2018).

TZF'lerin birçok growth faktörün salgılanmasını sağladığını biliyoruz. Bu faktörleri ve etkilerini aşağıda görüyoruz:

-TBF-β1: Bu molekül önemli bir inflamasyon regülatörüdür. Aynı zamanda çok güçlü bir fibrozis ajanıdır. Önemli görevleri doku tamiri, immün modülasyon ve ekstrasellüler matriks sentezi sağlamaktır. Ayrıca transforme edici büyüme faktörü beta, kollajen üretiminde de önemli rol oynamaktadır. TBF-β1 aynı zamanda epitelizasyonun yeniden sağlanması ve bağ doku iyileşmesinde de rol oynamaktadır. Transforming growth factor beta aynı zamanda kemik formasyonu için kritik bir mediatördür. Osteoblastların kemotaksisini, bölünmelerini ve osteoblast birikimini stimüle etmektedir.

-PKBF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü olarak açılan bu büyüme faktörü, mezenşimal hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve yaşaması için önemlidir. Bu büyüme faktörü ayrıca ekstrasellüler matriks üretiminin doku iyileşmesi sırasında gerçekleşmesini sağlar. Kollajen üretim-yıkım mekanizmalarında da görev almaktadır. PDGF ayrıca osteoblast ve fibroblast hücreleri için mitogen faktördür.

-EBF: Açılımı epidermal büyüme faktörüdür. Bu faktörün reseptörleri yara iyileşmesi aşamalarında önemli olan hücrelerde dahil olmak üzere insan hücrelerinin çoğunluğunda eksprese edilir. EGF, mezenşimal kök hücrelerin bölünmelerini uyarır. Ayrıca endotelial hücrelerinde kemotaksisini sağlar.

-VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü kaynak olarak en fazla trombosit ve makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. Bu büyüme faktörü vasküler yenilenme için en aktif görev yapan büyüme faktörüdür. Anjiyogenez ve yeni kan damarlarının oluşmasını sağlar. Böylece yaralanan dokularda kan akışı ve dolayısıyla beslenme artar.

-IBBF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, plateletler aktive olduklarında salınırlar. Mezenkimal kök hücrelerin farklılaşmasını ve bölünmesini indükler. IBBF aynı zamanda programlanmış hücre ölümü prosesinin de düzenlenmesinde rol oynayan mediatörlerden bir tanesidir. Bunların yanında IBBF vücudun birçok hücresinde proliferasyonu uyarır. IBBF aynı zamanda kemik matriks formasyonunda ve osteoblastların replikasyonunda görev alır.

Trombositten Zengin Konsantrasyonların Sınıflandırılması

Klinik çalışmaların yorumlanmasını daha da kolaylaştırmak amacıyla; TZP'yi standardize etmek için çeşitli sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Ehrenfest ve arkadaşları (2013) çeşitli trombosit konsantrasyonlarını iki

anahtar parametre kullanarak 4 ana çeşit oluşturulabileceğini; hücresel içerikleriyle (öncelikle lökositler) ve fibrin yapısıyla:(1) S-TZP (Saf Trombositten Zengin Plazma), (2) L-TZP (Lökosit ve trombositten zengin plazma), (3) Saf Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF) ve (4) lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-TZF) kavramlarıyla açıkladılar. Bu sınıflandırma açıkça belirtmektedir ki; lökosit ve fibrin pıhtısı içeriğine dayalı preparatların mali verimliliği ve etkisi fibrin pıhtısı ve lökosit içeriğine dayanır. 2012 yılında DeLong ve arkadaşları TZP'yi üç temelde raporlamayı öneren "PAW" sınıflandırma sistemini yayınladı. Bu üç temel; trombositlerin mutlak sayısı (P), trombosit aktivasyon şekli (A) ve lökositlerin varlığı veya yokluğu olarak belirlendi(W). Trombositler kategorizasyonu P1'den (\leq referans değeri [tam kandaki konsantrasyon]) P4'e kadar ($> 1.2 \times 10^6$ platelet/mL) değerlerdedir.

Genel olarak, sınıflandırma sistemleri klinisyenlerin tedavi yaklaşımlarını yönlendirmeye yönelik yardımcı olabilecek önemli derecede kullanışlı yöntemlerdir. Bu nedenle, klinik çalışmalar arasındaki sonuçların karşılaştırılması açısından ve yanlış sonuçlara varmamak amacıyla bu sınıflandırmalar dikkatle göz önünde bulundurulup değerlendirilmelidir (Xu ve ark.,2020).

Trombositten Zengin Plazma ve Fibrin Arasındaki Farklar

Trombosit konsantrasyonlarının yapıları ve hazırlanışlarına göre TZP ve TZF şeklinde iki ayrı sınıfta incelenir. Kandan hazırlanan ilk madde olan TZP, yüksek yoğunluklarda trombositler ve büyüme faktörleri içeren otojen kan pıhtısıdır. Trombin ve $CaCl_2$ (Kalsiyum Klorür) ilave edildiğinde jel formunda kullanılabilir. Tıpta, diş hekimliğinde ve veterinerlikte geniş uygulama sahaları mevcuttur. Del Fabbro ve ark., 2011 senesinde yayınladığı sistematik derleme ve meta analizi çalışmalarında, TZP'nin periodontal kemik içi defektlerin, furkasyon defektlerinin ve dişeti çekilmelerinin tedavisinde oluşabilecek etkiyi incelemişlerdir (Del Fabbro ve ark., 2011).

Trombosit konsantrasyonlarının ikinci jenerasyonu olan TZF, trombositlerin ve sitokinlerin fibrin ağı içinde yoğun hale getirilmesiyle hazırlanır. TZF'nin, TZP'den farklı olarak, herhangi bir antikoagülan ya da yapay içerik ilave edilmeden hazırlanışı, hazırlanma zamanının kısa, maliyetinin azlığıyla daha çok yönelinen tercihler arasına girme nedeni olmuştur (Miron ve ark., 2017).

TZF'nin iyileşmeyi arttıran mevcut içeriği, otojen ve rahat elde edilmesi, az maliyetli ve güvenilirliği tercih sebebidir. Rejeneratif tedavilerde görülen sonuçlar yapılması planlanan daha kapsamlı araştırmalarla desteklendiği halde uygulama sahaları daha da artış gösterecektir (Dohan ve ark., 2006; Durmuş ve Can, 2016).

Trombositten Zengin Fibrinin İyileşme Mekanizmasına Etkisi

TZF doğal fibrin kökenli bir biomateriyaldir. Uygulandığı sahada mikrovaskülarizasyon sağlar. Bununla birlikte açık yaralarda rejenerasyonu hızlı hale getirir. TZF, tetra moleküler yapısı ile endotelial hücreler ve fibroblastlar için matriks oluşturur. Anjiogenezisin çabuk olmasını ve fibrinin kolay remodelasyonunu sağlar. TZF sadece basit bir fibrin yapı değil aynı zamanda rejenerasyonu sağlayan tüm molekülleri ve hücresel elemanları yapısında ihtiva eden bir matrikstir (Nauta ve ark., 2011; Preeja ve Arun, 2014).

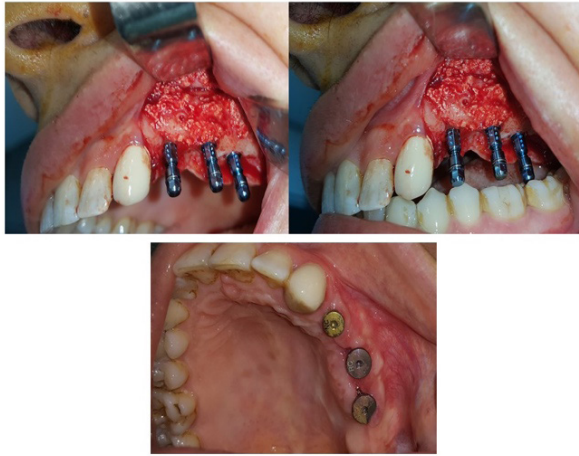
Diş hekimliği alanında TZF'nin potansiyel kullanım alanları yumuşak doku rejenerasyonunun güçlü hale getirilmesi, kemik greftleri ile birlikte YDR ve YKR (yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları) tedavileri, maksiller sinüs membranındaki perforasyonların kapatılması veya tek başına sinus lifting tedavilerinde osteokondüktif greft materyali niteliğinde uygulanması sayılabilir. TZF, ayrıca kazanılmış ya da oluşturulmuş kemik defektlerinin onarımında uygulanabileceği gibi dental implantların çevresinde açığa çıkabilecek primer veya sekonder kemik kaybında da kullanım alanı bulmuştur (Nauta ve ark., 2011; Jain ve ark., 2012).

Oral ve Maksillofasiyel Cerrahide Kan Konsantrasyonlarının Kullanımı

- Maksiller Sinüs Lifting ve TZF

TZF maddesinin kemik iyileşmesini artırma etkisini histolojik olarak değerlendirmek için gerçekleştirilmiş bir araştırmada, (Strauss ve ark., 2018) TZF sinüs tabanı yükseltilmesinde dondurulup kurutulmuş kemik allogreftiyle (DKKA) uygulanmıştır. TZF ve DKKA 'nın birleştirilerek uygulandığı test grubunda implantlar sinüs tabanı yükseltilmesinden 4 ay sonra, tek başına DKKA uygulanmış kontrol grubunda ise 8 ay sonra yerleştirilmiştir (Bajaj ve ark., 2017). İmplantların yerleştirildiği seansta ogmente edilen bölgeden alınan kemiklerin histomorfometrik incelenmesi

yapılmıştır. Yapılan histomorfometrik analizlerde grupların rejenerasyon periyodları farklı olmasına rağmen test grubu (TZF+DKKA) ve kontrol grubu (DKKA)'dan alınan kemik yapılarının benzerlik gösterdiği gözlemlenmiştir. TZF ve DKKA kombinasyonu ile ortaya çıkan yeni kemik kalitesinin gözlemlendiği bu ilk çalışmanın sonuçlarına bakıldığında TZF'nin sinüs tabanı yükseltilmesinde DKKA ile uygulandığında kemik iyileşmesini hızlandırdığı ve bu işlem sonrasında implant yerleştirilebilmesi için ihtiyaç olan bekleme zamanının kısalabileceği bildirilmiştir (Bajaj ve ark., 2017; Strauss ve ark., 2018) Şekil 3'te de maksiller sinüs liftingle eşzamanlı olarak implant yerleştirmesinde TZF kullanımı görülmektedir.



Şekil 3. Sinüs liftingle birlikte yapılan implantlarda TZF kullanımı

- Alveolar Kretin Korunması

TZF ile ilgili yapılan çalışmalar, TZF kullanımının epitelyasyon ve vaskülarizasyonu hızlandırarak yara iyileşmesinin etkin ve hızlı gerçekleşmesini sağladığını düşündürmektedir. Ancak diş çekimi, kist enükleasyonu gibi operasyonlar iyileşme sürecinden sonra kemik defektlerine yol açmaktadır. Bu defekt alanları hastalarda estetik ve fonksiyonel yetersizlik sorunları açığa çıkartabilir. TZF'lerin iyileşme süreçlerinde kullanılmasıyla alveolar bölgedeki kemik içi defektlerin iyileşmesinin hızlandırılabilirliği ve kemik defekti oluşumunun azaltılabileceği düşünülmüştür (Gönül ve ark., 2020).

- Alveolar Kret Augmentasyonlarında(YKR) TZF

TZF kullanımı birçok alanda augmentasyon işlemlerinde dikkat çekmektedir. TZF'ler yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda (YDR) birden fazla amaç için kullanılır. Membran olarak veya yara iyileşme sürecini hızlandırma

amaçlı tercih edilebilir. Çalışmalar, TZF membranlarının kemik defektlerini kapatmada başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak TZF'lerin tek başına YDR tedavisi sürecinde bariyer membran olarak kullanılması bir soru işareti oluşturmaktadır. Buna rağmen bölgeye sıvı halde TZF enjekte edilmesi veya kullanılan kollajen membranların etrafına TZF membran yerleştirilmesi bölgedeki yumuşak doku iyileşmesini uyarabilir ve hızlandırabilir. Bununla birlikte kemik dokusu iyileşmesini de teşvik edebilir. TZF kullanımı, YDR yapılan alanlarda kemik vaskülarizasyonunu artırma potansiyeline sahiptir. Ayrıca TZF'lerin greftlerle karıştırılması, augmentasyonlarda greftlerin stabilitesini ve manipülasyon potansiyelini artırır (Toeroek ve ark., 2013).

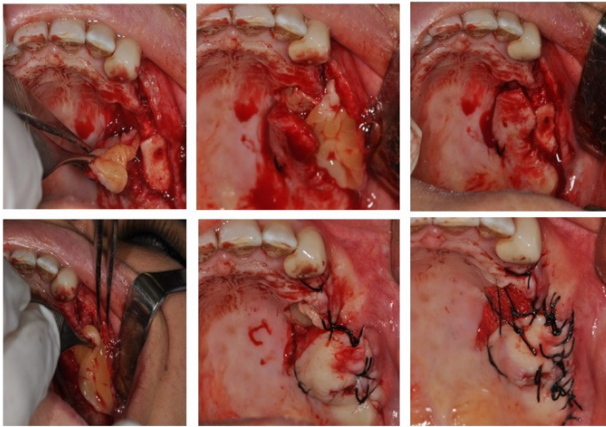
- İmplantlar ve TZF

İmplantasyonu takiben marjinal kemik kaybı meydana gelebilir. Bu kemik kayıplarını onarmak veya durdurmak için yıllar içinde birçok çalışma yapılmış ve farklı yöntem denenmiştir. İmplant çevresindeki marjinal kemik kaybının tamamen yumuşak dokular kalitesi ve sağlığından kaynaklandığını düşünen klinisyenler; yumuşak doku augmentasyonu kullanıldığında çok başarılı bir materyal olarak kabul edilen TZF'lerin marjinal kemik kaybını tamamen durduracağını öne sürmüşlerdir. İmplant çevresindeki defektlerde TZF kullanımının, flep operasyonlarında ve greftleme işlemlerinde TZF kullanımının standart protokollere göre daha iyi sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ancak literatürde TZF kullanımının sert doku augmentasyonu üzerindeki etkisi ile ilgili kesin sonuçlar bulunmamakta ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Hehn ve ark., 2016). Dental implantlarla ilgili olarak TZF'lerin kullanıldığı bir diğer alan, implant stabilitesi üzerindeki etkileridir. Bu konuda yapılan çalışmalarda erken rezonans frekans analizleri yapılarak implantların stabilitesi ölçülmüştür. Yapılan çalışmalarda genel olarak TZF kullanımının erken iyileşme döneminde implantların ISQ değerlerini arttırdığı düşünülmektedir. İçerdiği sitokinler sayesinde soketlerde olduğu kadar implant çevresindeki enflamatuvar durumlarda enflamasyonu kontrol etmek amaçlı kullanılabilir. Ayrıca, TZF'ler dişeti kalitesinin artırılmasında ve peri-implant periodontal doku rejenerasyon süreçlerinde faydalı olabilir (Boora ve ark., 2015). TZF'ler, implantasyonun ekstraksiyondan hemen sonra gerçekleştirileceği immediat implantasyon durumlarında faydalı olabilir. Bunun en önemli nedeni büyüme faktörleri ve sitokinlerdir. Bu maddeler sayesinde yüksek bir iyileşme potansiyeli oluşturacaktır. Ayrıca implant ve kemik duvarı arasındaki boşluklar immediat implantasyonlarda TZF kullanılarak doldurulabilir. Bu ancak

TZF kullanılarak veya TZF ile kemik grefti materyallerinin karıştırılmasıyla yapılabilir. Ancak kollajen membranların kullanıldığı durumlarda TZF kullanılarak yumuşak doku iyileşme potansiyeli artırılabilir (Rao ve ark., 2013).

- TZF Kullanılabilen Diğer Durumlar

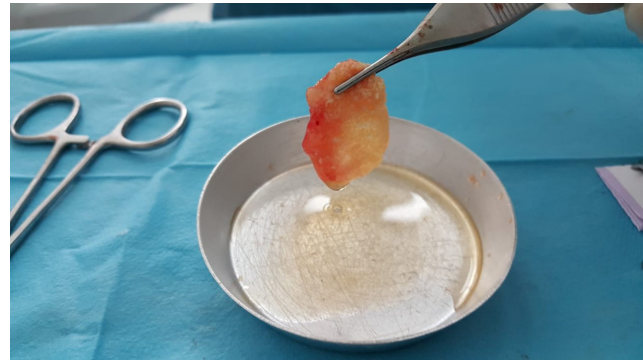
Oral cerrahi pratiğinde bölgenin morfolojisine bağlı olarak veya posterior maksillaya yapılan girişimlerde iatrojenik nedenlerle oroantral fistüller oluşabilir. Oroantral fistül sıklıkla bölgeden diş çekimine bağlı olarak, kist eksizyonu sonrasında veya implant cerrahisine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu fistüllerin kapatılması sürecinde genellikle kaydırılmış flep teknikleri kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bu kusurları kapatmak için TZF kullanılmaya başlanmıştır. (Şekil 4'teki gibi) Diğer tekniklerde olduğu gibi bölge enfekte dokulardan arındırıldıktan sonra bölgeye ince zarlar halinde TZF uygulanır. Bu şekilde, dış kaynaklı materyale veya ciddi donör saha morbiditesi yaratan tekniklere gerek kalmaz (Gül ve ark., 2015). Bifosfonat grubu ilaçlar başta olmak üzere çeşitli tıbbi durumlara bağlı olarak ağız içi osteonekroz durumları ortaya çıkmaktadır. Genellikle son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda küretaj, hiperbarik oksijen tedavisi, lazer stimülasyon gibi çeşitli yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan osteonekroz vakalarında TZF kullanımı önerilmiştir. TZF'nin bir bariyer membran gibi davranabileceği ve nekrotik alanların çevresinde yumuşak doku iyileşmesini hızlandırabileceği bildirilmiştir (Del Fabbro ve ark., 2015). TZF'ler bahsedilen birçok alan dışında alveolar yarıkların cerrahisinde de kullanılabilir. Ayrıca tıbbi sorunlar nedeniyle iyileşme sorunu yaşayan veya sistemik hastalıklara bağlı iyileşme olasılığı olan hastalarda iyileşmeyi teşvik etmek için kullanılabilir (Shawky ve ark., 2016).



Şekil 4. Sert doku augmentasyonu sonrası primer kapama sağlamak için PRF yardımıyla palatinal flap transpozisyonu

- Sticky Bone ve I-TZF (Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin)

Ciddi şekilde rezorbe olan dişsiz kretler, kemik augmentasyonu ve sinüs lifting gibi karmaşık tekniklerle implant yerleştirmeyi gerektirir. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YDR) ve otolog kemik grefti alveolar kemik augmentasyonu için en yaygın tekniklerdir. İyi bir implantasyon uyumu ve uygun protetik restorasyon için implant çevresinde minimum 2 mm kemik olmalıdır. Atrofik kretlerde, implantları yerleştirmek için geniş bir kemik hacmi gereklidir. Trombositten zengin fibrin (TZF), enflamasyon olmaksızın sert ve yumuşak doku rejenerasyonu potansiyeline sahip rejeneratif bir biyomateryaldir.



Şekil 5. Membran ve greft olarak kullanılmak üzere hazırlanmış TZF yapısı

Tek başına veya kemik grefti ile birlikte kullanılabilir. Sıkıştırılmış PRF membranı bir bariyer membranı görevi görür. Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (I-TZF) ile kemik grefti granüllerinin karıştırılması, yapışkan ve bütün halde bir kemik grefti görünümüyle sonuçlanır. (Şekil 5) Bu oluşan yapıya sticky bone denir. Bu yapışkan yapı olan sticky bone yerleştirildikten sonra, greftlenen kemiği desteklemek için bir bariyer membran kullanılır. Kret split tekniği de ayrıca kemik augmentasyonuna da yardımcı olur.

SONUÇ

Birçok çalışmada TZF'lerde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. TZF'lerin başarısının en önemli nedeninin kendi yapısındaki büyüme faktörleri olduğu söylenebilir. TZF yara iyileşmesini hızlandırıcı ve güçlendirici etkisiyle öne çıkmıştır. Ayrıca TZF'lerin rejenerasyon ve augmentasyon işlemlerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. TZF'lerin belirli alanlarda kullanımı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, oldukça sık kullanılmaktadır. Gelecekte özellikle ağız,

diş ve çene cerrahisi başta olmak üzere diş hekimliğinin tüm alanlarında kullanımlarının artacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alexandra Stähli Franz Josef Strauss Reinhard Gruber. The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Impl Res.* 2018;29(Suppl. 18):20–36.
- Bajaj P, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Pradeep AR, Kalra N, Priyanka N, Kumari M. Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of 3-Wall Intra-bony Defects in Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017;88(11): 1186-1191.
- Baloch N, Hasan O, Baig Z, Abdullah UE, Atif M, Ohuchi H. Use of intraarticular injections of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A review article. *Orthop Rev (Pavia).* 2019 Sep 30;11(3):7747.
- Bianchi, Serena & Torge, Diana & Rinaldi, Fabiola & Piattelli, Maurizio & Bernardi, Sara & Varvara, Giuseppe. (2022). Platelets' Role in Dentistry: From Oral Pathology to Regenerative Potential. *Biomedicines.* 10. 218. 10.3390/biomedicines10020218.
- Boora P, Rathee M, Bhorla M. Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9(4):ZC18-21.
- Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, et al. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J Funct Biomater.* 2018;9(1):10. Published 2018 Jan 18.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, 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.
- Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer.* 2015;51(1):62-74.
- Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189-197. doi:10.4103/0974-2077.150734.
- 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): e37-44.
- Dong C, Sun Y, Qi Y, Zhu Y, Wei H, Wu D, Li C. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on Mild or Moderate Carpal Tunnel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2020 Nov.
- Durmuş AS, Can HN. Platelet-Rich Fibrin and Its Usage in Orthopaedic Surgery: Review. *Tur Klin J of Veterinary Sciences.* 2016;7(1): 24-29.
- Elham A, Masoudi, João Ribas, Gaurav Kaushik, Jeroen Leijten, Ali Khademhosseini. Platelet-Rich Blood Derivatives for Stem Cell-Based Tissue Engineering and Regeneration. *Stem cells and nanotechnologies (T Kyriakides, Section Editor, Springer International Publishing 2016).*
- Fernandes G, Yang S. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Bone Res.* 2016; 4: 16036.
- Gönül O, Çiçek AU, Afat M, Atali O, Uğurlu F. Contemporary Overview of Blood Concentrates in Oral and Maxillofacial Surgery. In: Sridharan, G. editor. *Oral and Maxillofacial Surgery London: IntechOpen; 2020.*
- Gülşen U, Şentürk MF, Mehdiyev İ. Flap-free treatment of an oroantral communication with platelet rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jul;54(6):702-3.
- Hehn J, Schwenk T, Striegel M, et al. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: Results of a randomized, controlled clinical trial. *International Journal of Implant Dentistry.* 2016;2(1):13.
- Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., et al. (1998) Platelet-Rich Plasma: Growth Factor Enhancement for Bone Grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 85, 638-646.
- Miron RJ, Dham A, Dham U, Zhang Y, Pikos MA, Sculean A. The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig.* 2018.
- Nauta A, Gurtner G, Longaker MT. Wound healing and regenerative strategies. *Oral Dis.* 2011;17(6): 541-549.
- Nikil Kumar Jain, M.D.S., Minkle Gulati, M.D.S. Platelet-rich plasma: a healing virtuoso. *Blood Res* 2016; 51:3-5.
- Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi J for Dental Research.* 2014;5(2): 117-122.
- Rao SG, Bhat P, Nagesh KS, Rao GHR, Mirle B, Kharbhari L, Gangaprasad B. Bone Regeneration in Extraction Sockets with Autologous Platelet Rich Fibrin Gel. *J. Maxillofac. Oral Surg* 2013, 12(1): 11-16.
- Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Apr;71(4):1207-10.
- Shawky H, Seifeldin SA. Does platelet-rich fibrin enhance bone quality and quantity of alveolar cleft reconstruction? *Cleft Palate Craniofac J* 2016;53(5):597-606.
- Soni R, Priya A, Yadav H, Mishra N, Kumar L. Bone augmentation with sticky bone and platelet-rich fibrin by ridge-split technique and nasal floor engagement for immediate loading of dental implant after extracting impacted canine. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019 Jan-Jun;10(1):98-101.

27. Toeroek R, Dohan Ehrenfest DM The concept of Screw-Guided Bone Regeneration (S-GBR). Part 3: Fast ScrewGuided Bone Regeneration (FS-GBR) in the severely resorbed preimplant posterior mandible using allograft and Leukocyte – and Platelet – Rich Fibrin (L PRF): a 4-year follow-up. POSEIDO. 2013; 1(2): 93-100.
28. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. Aust Dent J. 2020;65(2):131-142.