

DİŞ HEKİMLİĞİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

PLATELET RICH PLASMA IN DENTISTRY

*Arzu ALKAN**,

Esengül ESEN†

ÖZET

Periodontal rejenerasyon, periodontal hastalık sonucu kaybedilen dokuların eksiksiz olarak fonksiyonel bir birim oluşturacak şekilde hastaya tekrar kazandırılması şeklinde ifade edilmektedir. Bu amaçla günümüze kadar çok çeşitli materyal ve yöntem kullanılmıştır. Bunlardan en sonuncu ve dikkat çekici olanı içinde konsantre şekilde büyüme faktörlerinin bulunduğu trombosit zengin plazma (PRP)'dir. Bu derleme trombosit zengin plazmanın olası etki mekanizmaları, avantajları, hazırlama tekniği ve periodontal ve oral maksillofasial cerrahi uygulamalarını konu almaktadır.

Anahtar Sözcükler: Trombosit zengin plazma (PRP), büyüme faktörleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu.

SUMMARY

Periodontal regeneration is defined as the complete restoration of the periodontal tissues lost due to periodontal disease so as to form a functional unit. To date, so many materials and technologies have been used for this purpose. The latest and currently the most popular one is platelet rich plasma (PRP). This paper reviews potential mechanisms of action of PRP, its advantages, preparation techniques and clinical applications in periodontology and oral and maxillofacial surgery.

Key Words: Platelet rich plasma (PRP), growth factors, guided tissue regeneration, guided bone regeneration.

Makale Gönderiliő Tarihi : 25.10.2004

Yayına Kabul Tarihi: 28.03.2005

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

† Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Dt.

İdeal periodontal tedavi, periodontal hastalık sonucu kaybedilen dokuların (periodontal ligament, sement, alveoler kemik) fonksiyonel bir ünite oluşturmak üzere tekrar hastaya kazandırılması işlemidir⁸. Bu amaçla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği ve tercihen otojen olmak üzere değişik kemik greft materyalleri kullanılmaktadır. Moleküler biyoloji ve doku mühendisliği alanında son yıllarda yapılan çalışmalar büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi dinamiği üzerindeki rollerine daha fazla dikkat çekmiştir. Büyüme faktörleri doğal biyolojik mediatörler olup hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, kemotaksisi ve doku ve organların morfogenezini gibi yara iyileşmesinde yer alan hücresel olayları düzenlerler. Periodontal ve kemik yara iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri trombositlerin alfa granüllerinden salınırlar¹⁶. Seviyeleri kişiden kişiye olduğu gibi yaşa ve kişinin sağlık durumuna göre de değişiklik gösterir ve ELİSA tekniğiyle belirlenir²⁰. Bunlardan bazıları PDGF (*platelet derived growth factor*-trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF- β 1 (*transforming growth factor*-transforme edici büyüme faktörü β 1), TGF- β 2 (*transforming growth factor*-transforme edici büyüme faktörü β 2), IGF (*insulin-like growth factor*-insulin-benzeri büyüme faktörü), EGF (*epidermal growth factor*-epidermal büyüme faktörü) ve ECGF'dir (*endothelial cell growth factor*-endotelial hücre büyüme faktörü).

Her ne kadar, bu büyüme faktörleri yara iyileşmesinde mucizeler yaratıyor gibi görünseler de, güvenilirlikleri ve etkinlikleri henüz tam olarak kanıtlanmış değildir ve özellikle periodontal rejenerasyondaki uygulamaları henüz deneysel düzeydedir. Periodontal rejenerasyon amacıyla büyüme faktörlerinin kullanıldığı ve insanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmaların sayısı oldukça azdır. İlk defa Cho ve arkadaşları⁴ köpeklerde oluşturulan klas III furkasyon defektleri üzerinde periodontal rejenerasyonu stimüle etmek amacıyla kullanılacak en doğru fonksiyonel büyüme faktörünü seçebilmek ve rejeneratif tedavide en aktif olan hücre tipi ve kaynağını tanımlamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Sadece PDGF'nin dişlerin ankiloz riski olmaksızın periodontal ligament fibroblastlarının migrasyon ve proliferasyonunu stimüle ettiğini saptamışlardır. Howell ve ark.¹⁵, insanlarda periodontal kemik defektlerine lokal rhPDGF ve rhIGF-I uygulamasının önemli ölçüde periodontal rejenerasyon sağladığını belirlemişlerdir. Lynch ve ark.²⁵, PDGF-BB ve IGF-I kombinasyonu kullanarak köpeklerde periodontal rejenerasyonu gösteren ilk araştırmacılar. Bunu takiben konu ile ilgili yapılmış insan¹⁵ ve hayvan çalışmaları^{10,11} mevcuttur.

Trombositten zengin plazma (PRP) otojen büyüme faktörlerini elde etmenin yeni bir yoludur. Bilindiği üzere,

trombositler yara iyileşmesi sürecinde önemli rol oynarlar. Çünkü hızla yara bölgesine ulaşırlar, pıhtılaşmayı başlatırlar ve yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini serbestlerler. Özellikle PDGF ve TGF- β 2 trombositlerin alfa granüllerinde oldukça fazla miktarlarda bulunan büyüme faktörleridir. PRP, sitrat-fosfat-dekstroz ile karıştırılarak pıhtılaşması engellenen total kanın santrfüj edilmesi ve hücre ayırma işlemlerine tabi tutulması prensibine dayanır. Yoğunluk derecesine göre total kan 3 temel bileşene ayrılır: kırmızı kan hücreleri (en yoğun), trombositten zengin plazma-PRP (orta yoğun kısım) ve trombositten fakir plazma-PPP (en az yoğun kısım). Sınırlı hacimdeki plazmada bulunan trombositlerin bu şekilde özel olarak ayrıştırılması ve yoğunlaştırılması tabii bu preparasyonun tümör cerrahisi sonrası alt çene rekonstrüksiyonunda uygulanması sonucu trombositlerin, dolayısıyla da PDGF ve TGF- β 'nin konsantrasyonunun %338 oranında arttığı bildirilmiştir²⁸. Trombosit preparasyonundaki büyüme faktörlerinin konsantrasyonu değişiklik gösterebilir. Bu durum mililitre başına düşen trombositlerin sayısı, kullanılan santrfüjün hızı ve uygulanan işlemin tipiyle yakından ilişkilidir³⁶. Landesberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, trombosit konsantrasyonunun 200g (10 dakika) santrfüj devrinde optimal olduğu, 250g üstündeki devirlerde platelet pelleti ile sonuçlandığı belirtilmiştir²¹.

Trombosit jel ise otojen PRP'nin kalsiyum klorid solüsyonunda çözüldürülmüş sıgır trombinini ile karıştırılması sonucu elde edilir. Oldukça osteokondüktif olan yoğun bir fibrin ağı içerir²⁸. Bu fibrin formasyonu fibrin yapıştırıcı gibi etki ederek dağınık kansellöz kemiğin bir araya getirilmesini ve cerrahın grefti şekillendirebilmesini kolaylaştırır. Fibrin ağ, trombositlerdeki büyüme faktörleri osteogenezisi başlatınca greft içinde osteokondüksiyon için bir iskelet işlevi görür. Hemostatik ajanlarda olduğu gibi yüksek konsantrasyonlarda lökosit içerdiğinden dolayı enfeksiyon riskini azaltan otojen bir antibiyotik gibi hareket eder. PRP, büyüme faktörleri dışında hücre adezyon molekülleri olarak bilinen fibrin, fibronektin, ve vitronektin gibi hücre migrasyonunu destekleyen plazma komponentlerine de sahiptir. Anjiogenezisi artırması, kök yüzeyi tarafından biyolojik olarak kabul edilebilir olması, yapışkan karakteri sayesinde pıhtı stabilizasyonuna yardımcı olması ve her şeyin ötesinde otojen olduğu için güvenilir olması diğer özellikleri arasındadır²⁹.

PRP, operasyon maliyetini yükselten bir yöntem olmasına karşın, muayenehane ortamında dahi laboratuvar şartlarına ihtiyaç göstermeksizin uygulanabilir olması ve tanımlanmış olan pek çok avantajı da barındırmasından dolayı araştırmacılar tarafından dikkat çekici bulunmuş-

tur. Şu an için bilinen tek dezavantajı greft içindeki trombositlerin kısa yaşam süresidir. Trombositlerin aktiviteleri dış ortamda daha da azalacağı için, hazırlanan PRP'nin hemen kullanılması gerekmektedir. Trombositler 3-5 günde degranüle olurlar ve başlangıçta salgıladıkları büyüme faktörünün etkisi birkaç gün sonra sona erer³² ve fizyolojik kemik tamir mekanizmaları hızlanmış bir şekilde normal kemik rejenerasyon yolunu izler. Kesin olmamakla birlikte, PRP jel hazırlamakta kullanılan sıgır trombinini, faktör V, XI ve trombine karşı antikor gelişmesi sonucu hayatı tehdit eden pıhtılaşma bozukluğuna sebep olabilir³⁴.

Cerrahi girişimin hemen öncesinde PRP geliştirilmesi için çoğu birbirine benzerlik gösteren çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Diş hekimliğindeki kullanımı için gerekli olan küçük miktarlarda PRP hazırlanması artık dakikalarla sınırlı pratik bir yöntem dönüşmüştür. Whitman ve ark.'nın⁴¹ tarif ettiği genel amaçlı hücre ayırıcıları kullanılarak elde edilen PRP tekniğinde hastadan alınan yaklaşık 450mL total kan, standart işaretlenmiş, sitrat-fosfat-dekstroz antikoagülanı içeren bir tüpe konur. Öncelikle, kan genel amaçlı bir hücre ayırıcısında 5.600 rpm hızda trombositten fakir plazmayı (PPP) kırmızı kan hücrelerinden ayırmak için santrifüj edilir. Takiben, 30 mL kadar PRP'nin kırmızı kan hücrelerinden ayırmasını sağlamak için santrifüj hızı 2.400 rpm'e düşürülür (Şekil 1). PRP'nin bu yöntemle hazırlanışı yaklaşık 30 dakikada tamamlanır ve hastadan alındıktan sonra 6 saat içinde kullanılması tavsiye edilir. Bu plazmaferez tekniği ile elde edilen PRP'deki trombosit sayısı 500.000 ile 1000.000 arasında değişir. Son teknolojik gelişmeler daha az hacimde kan kullanarak PRP elde edilebilmesine izin vermiştir. Çalışmalar, 8-10 mL tam kandan hazırlanan PRP'nin periodontal rejeneratif tedavi için yeterli olduğunu göstermiştir^{3,23,40}.

Günümüzde PRP hazırlanmasında kullanılan 3 sistem mevcuttur: i) Harvest Smart PReP Platelet Consontrate System (Harvest Technologies, Plymouth, MA) ii) 3i Platelet Concentrate Collection System (3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL) iii) Curasan PRP kiti (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany). Özellikle adı geçen son 2 sistem Smart PReP sisteminden uygulamalarının daha kolay ve hazırlama sürelerinin daha kısa olmalarıyla ayrılır. Hazırlanması esnasında değişik protokoller izlense de elde edilen son ürün PRP'nin kullanılabileceği tüm ağız içi cerrahi işlemler için uygundur^{6,12,21,37,39}.

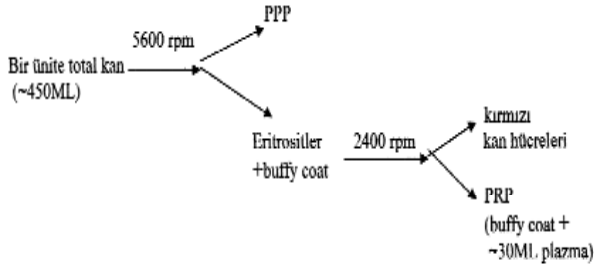
PRP çeşitli cerrahi alanlarda kullanılmaktadır. Ağız ve çene-yüz cerrahisi, baş-boyun cerrahisi, otolarinolojisi, kardiyovasküler cerrahi, oftalmoloji, plastik cerrahi ve ortopedik cerrahi bunlardan bazılarıdır^{26,14}. İlk kez Whitman

ve arkadaşları⁴¹ ile Marx ve arkadaşları²⁸ PRP'yi ağız cerrahisinde kullanmışlardır. Marx ve arkadaşları²⁸ 5 cm'den büyük mandibular defektlerde platelet jel ve kemik grefti kombinasyonunun tek başına kemik grefti uygulamasına göre daha fazla kemik rejenerasyonu, daha fazla kemik yoğunluğu (%15-%30 artış) ve maturasyonda 1.62-2.16 oranında artış sağladığını bildirmişlerdir. Anitua'nın² çekim sonrası 10 hastada PRP+otojen kemik grefti, 10 kontrol hastasında ise sadece otojen kemik grefti kullandığı çalışmada, PRP'nin kullanıldığı hastalarda daha iyi epitelizasyon ve daha kompakt kemik izlenmiştir. Kassolis ve ark.¹⁸ PRP ve FDBA (*Freeze dried bone allograft-dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti*) kullanarak gerçekleştirdikleri kret ve sinüs ogmentasyonlarında PRP kullanımının implant yerleştirme ve yükleme süresini kısalttığını fakat kontrol grubu olmadığı için sonuçların tartışılmalı olduğunu belirtmişlerdir. Bir yıl sonra Shanaman ve arkadaşları³⁵ 3 hastadan oluşan vaka raporunda PRP'nin değişik greft materyalleri ve bariyer membranla birlikte kullanımının lokalize kret ogmentasyonlarında yeni kemik oluşumunu desteklediğini belirtmişlerdir. Kim ve arkadaşlarının²⁰ yaptıkları bir başka çalışma ise PRP'nin implantlar etrafındaki kemik defektlerinin tedavisinde tedavi başarısını destekleyici yönde rol oynadığını ortaya koymuştur.

Okuda ve arkadaşlarının³⁰ PRP üzerine yaptıkları in vitro çalışmada PDGF-AB ve TGF-β'nin PRP preparasyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve PRP'nin hücre proliferasyonunu düzenlemede TGF-β gibi fonksiyon gördüğü belirtilmiştir. Araştırmacıların daha sonraki bir başka çalışmalarında, PRP içinde bulunan büyüme faktörleriyle beraber kullanılan fibrinojenin periodontal dokulardaki yara iyileşmesini etkili bir şekilde arttırabildiği olasılığına dikkat çekilmiştir¹⁹.

Obarrio ve arkadaşlarının²⁹ periodontal tedavi amaçlı PRP'nin kemik grefti+YDR kombinasyonuna eklenmesinin kemik içi lezyonlarda kemik dolumu ve klinik ataşman kazancını önemli oranda arttırdığını göstermiştir. Lecovic ve ark.'nın 2002 ve 2003 yıllarında konu ile ilgili yaptıkları çalışmalar ise dikkat çekicidir^{3,23,24}. Araştırmacılar, YDR uygulansın veya uygulanmasın PRP/BPBM (*bovine porous bone mineral-sığır pöröz kemik minerali*) kombinasyonunun ileri kronik periodontitisli hastalardaki kemiği defektlerin tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir²³. Aynı araştırmacılar bir başka çalışmada PRP/BPBM kombinasyonunun yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda ilave bir rejeneratif etki sağladığını da saptamışlardır³. Bu grubun yaptığı en son çalışmada ise PRP/BPBM/YDR kombinasyonu, insanlarda ilk kez 2. derece molar furkasyon defektlerinde rejeneratif tedavi olarak kullanılmıştır.

Çalışma sonucunda, PRP/BPBM/YDR uygulanan deney grubunda sadece YDR uygulanan kontrol grubuna göre daha fazla cep derinliğinde azalma, daha fazla klinik ataşman kazancı ve daha fazla vertikal ve horizontal defekt



Şekil 1. Trombositten zengin plazmanın hazırlanması (Şema altıntısı Sanchez ve arkadaşları 2003). PPP (platelet poor plasma): trombositten fakir plazma.

dolumu bulunmuştur²⁴.

Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğu PRP'nin kemik rejenerasyonu üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçlamışlardır. Oysa, PRP'nin yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığına dair veriler de mevcuttur. Bu verilere göre, PRP bu etkisini fleplerin daha hızlı revaskülarizasyon ve re-epitelizasyonunu sağlayarak ve hücre proliferasyonunu artırarak yerine getirir. Bu yüzden PRP'nin flep kenarlarına ve alttaki dokulara uygulanmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir^{34 ve 36}. Garg ve arkadaşları⁷ PRP emdirilmiş rezorbe olabilen membranların kısa süreli olarak etki eden biyolojik bir bariyer işlevi görebileceğini çünkü PRP'nin içindeki tüm trombositlerin 3-5 gün içinde degranüle olacağını ve başlangıç büyüme aktivitelerinin 10 gün içinde sona ereceğini ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde, Petrunaro³¹ mukogingival cerrahide kullanılan bağ dokusu greftlerinin PRP ile muamele edilmesinin de cerrahi işleme olumlu katkılarının olduğunu belirtmiştir.

PRP'nin olası etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir: Yüksek fibrin içeriğinden dolayı yapışkan bir karaktere sahiptir. PRP'nin bu fibrin komponenti greft materyalini ve kan pıhtısını stabilize etmeye yardımcı bir hemostatik ajan gibi görev görür^{33,42} ve aynı zamanda kök yüzeyine de bağlanabilir. Böylece flepten kaynaklanan epitel ve bağ dokusu hücrelerinin apikale göçünü engelleyebilir¹³ ya da PRP'nin etkisi doğrudan PDGF ve TGF β'nin yara iyileşme bölgesi üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Bu polipeptit büyüme faktörleri periodontal ligament ve alveoler kemik hücrelerinin hızla büyüme ve diferansiyasyonu

nunu arttırmada görev görebilirler³⁸.

Çalışmaların büyük kısmı PRP'nin pozitif etkilerine işaret etse de, birkaç çalışmada iyileşme üzerine olumlu etkilerinin olmadığı hatta iyileşmeyi geciktirdiği de öne sürülmüştür^{1,17,5,35}. PDGF konsantrasyonundaki değişikliklerin kemik iyileşmesini etkilediği bilinmektedir²². Gamal ve Mailhot,⁹ periodontal ligament fibroblastlarının periodontitisten etkilenmiş kök yüzeylerine yapışmalarını uyaran optimum PDGF-BB konsantrasyonunun 50ng/ML olduğunu belirtmişlerdir. Rat kalvarial modelinin kullanıldığı bir çalışmada belli konsantrasyonlarda (200 mikrogram) PDGF'nin kemik rejenerasyonunu engellediği rapor edilmiştir²⁷.

Sonuç olarak, yara iyileşmesinde rol oynayan değişik faktörlerin etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. PRP preparasyonunun içindeki büyüme faktörlerinin ideal konsantrasyonlarının hazırlanabilmesi için de halen çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca, yara iyileşmesi esnasında PRP ve konaktaki değişik büyüme faktörleri arasında moleküler seviyede oluşan biyokimyasal etkileşimler de yeterince aydınlatılamamıştır. Bilindiği üzere, PDGF ve TGF-β kemik rejenerasyonunu etkileyen tek büyüme faktörü olmadıkları gibi, PRP içinde mevcut olan tek büyüme faktörleri de değildir. Bütün bu veriler, bazı belirsizliklere rağmen, PRP'nin kemik rejenerasyon miktarı ve hızını arttırdığı, trabeküler kemik yoğunluğunda da artışa sebep olduğunu önermektedir. Ancak uzun dönem sonuçları yansıtan daha fazla kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 1176-1181, 2002.
2. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14(4):529-35, 1999.
3. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res* 37: 300-306, 2002.
4. Cho MI, Lin WL, Genco RJ. Platelet derived growth factor modulated guided tissue regenerative therapy. *J Periodontol* 66: 522-530, 1995.
5. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33:56-59, 2004.
6. Dugrillon A, Elehler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 615-619, 2002.
7. Garg AK, Gagenese D, Peace I. Using platelet-rich plasma to de-

- velop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update* 11: 1-4, 2000.
8. Garret S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996;1: 621-666 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schmmile SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 638-646, 1998.
 9. Gamal AY, Mailhot JM. The effect of local delivery of PDGF-BB on attachment of human periodontal ligament fibroblasts to periodontitis-affected root surfaces-in vitro. *J Clin Periodontol* 27(5):347-53, 2000.
 10. Giannobile WV, Finkelman RD, Lynch SE. Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-1. *J Periodontol* 65(12):1158-68, 1994.
 11. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'Andrea M, and other. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontol Res* 31(5):301-12, 1996.
 12. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: Background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22: 547-557, 2002.
 13. Gottlow J, Nyman S. Barrier membranes in the treatment of periodontal defects. *Curr Opin Periodontol* 3:140-8, 1996.
 14. Hiramatsu T, Okamura T, Imai Y, Kurosawa H, Aoki M, Shinoka T and other. Effects of autologous platelet concentrate reinfusion after open heart surgery in patients with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 73: 1282-1285, 2002.
 15. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile W, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 68: 1186-1193, 1997.
 16. Hudson-Goodman P, Girard N, Jones MB. Wound repair and the potential use of growth factors. *Heart Lung* 19: 379-384, 1990.
 17. Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, Haas R, Perle C. Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Impl Res* 14: 578-583, 2003.
 18. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J Periodontol* 71:1654-1661, 2000.
 19. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol*. Jun; 74(6):858-64, 2003..
 20. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17(1):86-94, 2002.
 21. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 297-300, 2000.
 22. Lee MB. Bone morphogenetic proteins: Background and implications for oral reconstruction. A review. *J Clin Periodontol* 24: 355-365, 1997.
 23. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 73: 198-205, 2002.
 24. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Aleksic Z, Kenney EB. Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J Clin Periodontol* 30: 746-751, 2003.
 25. Lynch, SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniadis HN. A combination of platelet derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 16: 545-548, 1989.
 26. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 107: 229-237, 2001.
 27. Marden L, Fan R, Pierce G, Reddi A, Hollinger J. Platelet-derived growth factor inhibits bone regeneration induced by osteogenin, a bone morphogenetic protein, in rat craniotomy defects. *J Clin Invest* 92:2897-2905, 1993.
 28. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schmmile SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 638-646, 1998.
 29. Obarrio JJ, Aruz-Dutari JJ, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: Platelet gel biotechnology-Case reports *Int J Periodontics Restorative Dent* 20:487-497, 2000.
 30. Okuda T, Kawase M, 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- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 74:849-857, 2003.
 31. Petrungraro PS. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 22: 729-745, 2001.
 32. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF. Platelet derived growth factor and transforming growth factor- β enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *The Journal Cell Biology* 109:429-440, 1989.
 33. Polson AM, Proye MP. Fibrin linkage: a precursor for new attachment. *J Periodontol* 54: 141-147, 1983.
 34. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18: 93-103, 2003.
 35. Shanaman R, Filstein MR, Danesh-Meyer MJ. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma : Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 21: 345-355, 2001.
 36. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med*

- Oral Pathol Oral Radiol Endod 95:521-528, 2003.
37. Sonneleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet- rich plasma and platelet concentrate for intra-oral bone grafting techniques:A technical note. Int J Oral Maxillofac Implants 15: 879-882, 2000.
 38. Strayhorn, C. L., Garett, J. S., Dunn, R. L., Benedict, J. J. & Somerman, M. J. Growth factors regulate expression of osteoblast-associated genes. Journal of Periodontology 70: 1345-1354, 1999.
 39. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma:A promising innovation in dentistry. J Can Dent Assoc 69: 664, 2003.
 40. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex and platelet count of the donor. Int J Oral Maxillofac Implants 16: 693-699, 2001.
 41. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel:An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg 55: 1294-1299, 1997.
 42. Wikesjö,UME, Nilveus RE, Selvig KE. Significance of early healing events on periodontal repair. A review. J Periodontol 63: 158-165, 1992.

Yazışma adresi

Arzu Alkan
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
55139, Kurupelit, Samsun.
E-posta: arzualk@omu.edu.tr