

## TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN VE DENTAL UYGULAMALARDA KULLANIMI

### PLATELET RICH FIBRIN AND ITS USAGE IN DENTAL PRACTIC

Dt. Yasemin SEZGİN \*

Prof. Dr. İ. Levent TANER

**Makale Kodu/Article code:** 768

**Makale Gönderilme tarihi:** 10.01.2012

**Kabul Tarihi:** 16.08.2012

#### ÖZET

Kan kaynaklı ürünlerin yara yüzeylerinin örtülmesi ve iyileşmenin uyarılması amacıyla kullanımı yaklaşık 40 yıl öncesine dayanmaktadır. İkinci jenerasyon trombosit konsantresi olan Trombositten Zengin Fibrin kanın hiçbir biyokimyasal modifikasyona uğramaksızın santrifüj edilmesine dayanan basit bir tekniğe sahiptir. Bu derlemenin amacı Trombositten Zengin Fibrinin hazırlama tekniği, diğer trombosit konsantrelerinden farkları, biyokimyasal özellikleri hakkında bilgi vermek ve trombosit zengin fibrinin diş hekimliğindeki kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmaları gözden geçirmektir.

**Anahtar kelimeler:** trombosit zengin fibrin, büyüme faktörleri, periodontal cerrahi

#### ABSTRACT

Blood-derived products have been used to seal wounds and stimulate healing for over 40 years. Platelet rich fibrin is a second generation platelet concentrate which has a simplified preparation protocol without biochemical blood handling. The aim of this review is to describe the preparation protocol of platelet rich fibrin, the differences from the other platelet concentrates, its biochemical properties and to overlook the studies about the usage of platelet rich fibrin in dentistry

**Keywords:** platelet rich fibrin, growth factors, periodontal surgery

#### Trombositler

Trombositler, kemik iliği içindeki megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından köken alırlar. <sup>1</sup> Trombositler sadece pıhtıyı şekillendirerek lokal kan ve lenf kaybını önlemekle kalmaz; aynı zamanda yara iyileşmesi sırasında degranülasyona uğrayarak hücre çoğalması, matriks remodelasyonu, anjiyogenezin uyarılması kabiliyetine sahip kilit roldeki büyüme faktörleri ve sitokinlerin de esas kaynağını oluştururlar. <sup>1-3</sup>

#### Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri

#### **Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü – TKBF (Platelet Derived Growth Factor-PDGF):**

TKB'ler yara iyileşmesinde kilit rolü olan büyüme faktörleridir. Başlıca fonksiyonları bağ doku ve kemik iyileşme hücrelerinin mitogenezini uyarmaktır. <sup>4,5</sup>

Osteoprogenitor hücrelerin farklılaşmasını ve kemik kollajen sentezini uyarırken osteoklast sayısını arttırarak kemik rezorpsiyonunu uyarırlar ve kemiğin yeniden şekillenmesini hızlandırırlar. <sup>4</sup> Osteoblastların hücre bölünmesini ve kemotaksisini stimüle eder. <sup>6</sup> TKBF' ler ayrıca yeni kapillerlerin gelişmesine sebep olan (angiogenezis) endotelial hücrelerin reaksiyonuna yol açarlar <sup>4</sup>.

#### **Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta - DBF-β (Transforming Growth Factor beta - TGFβ):**

DBF 'nin 5 izorformu bulunsa da β1 ve β2 bu-  
güne kadar üzerinde en çok çalışılmış izoformlarıdır. <sup>7</sup>  
DBF-β1 ve DBF-β2; hücre replikasyonunu ve matriks sentezini uyarırlar. Osteogeneziste osteoblastların çoğalmasını uyararak kemik kolajen üretimini

\* Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı



doğrudan etkilerler. Yara iyileşmesi, immün yanıtın düzenlenmesi, iltihap ve embriyogenezis ile ilgilidirler.<sup>1</sup> DBF-β periodontal ligament fibroblastlarının kemotaksisini ve çoğalmasını uyarır.<sup>6</sup>

#### **Damarsal Endotelial Büyüme Faktörü - DEBF (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF):**

Etkileri endotel hücrelerinin bazal lamina sentezinin uyarılması ve yeni kan damarı yapımını desteklemesi için perisitlerin ortama toplanması ile sınırlıdır.<sup>7,8</sup>

#### **Epidermal Büyüme Faktörü - EBF (Epidermal Growth Factor-EGF):**

Etkileri deri ve müköz membranların bazal hücreleri ile sınırlıdır. Bazal membranın spesifik bileşenlerini oluşturmaları için bu bazal hücrelerinin uyarılmasını, replikasyonunu ve migrasyonunu indükler. Bununla birlikte periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu regüle ettiği de düşünülmektedir<sup>9</sup>.

#### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü İBF (Insulin like Growth Factor – IGF):**

Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki gösterirler. Pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimüle eder.<sup>6,10-12</sup>

#### **Trombosit Konsantrlerinin Gelişimi**

Kan kaynaklı ürünlerin yara yüzeylerinin örtülmesi ve iyileşmenin uyarılması amacıyla kullanımı yaklaşık 40 yıl öncesinde konsantre edilmiş fibrinojenden oluşan fibrin yapıştırıcıların kullanımıyla başlamıştır.<sup>13</sup> Günümüzde ise insan plazmasından elde edilmiş fibrin yapıştırıcılar kullanılmaktadır. Otojen fibrin yapıştırıcıların kullanımı kontaminasyon riskini ortadan kaldırdığı için mantıklı bir yaklaşım olsa da üretim süreçlerinin karışık ve yüksek maliyetli olması kullanımını sınırlı tutmaktadır.<sup>14</sup>

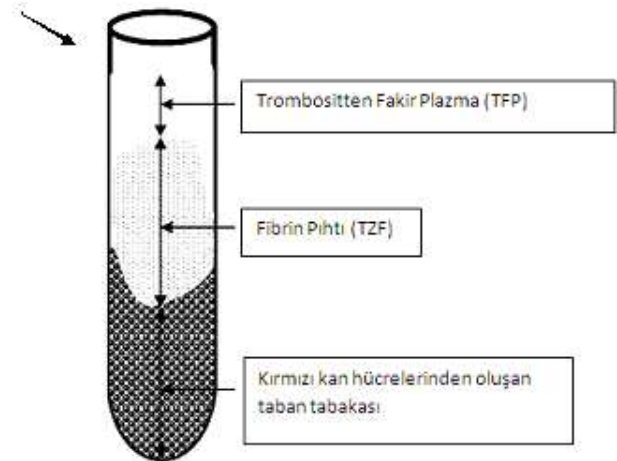
Bu sebeple ilk olarak Whitman ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve iyileştirmeyi arttırmak için kullanılmaya başlanan trombosit konsantrleri fibrin yapıştırıcıların yerini almış ve son 10 yılda oldukça geniş bir şekilde araştırılmıştır.<sup>15</sup>

Mevcut tüm TZF tekniklerinin bazı ortak özellikleri vardır. Hepsinde cerrahiden hemen önce

veya cerrahi sırasında kan antikoagulan ile alınır ve santrifüj edilir. İlk santrifüj işleminde kan en altta kırmızı kan hücreleri (KKH), en üstte trombositten fakir plazma (TFP) ve orta tabakadaki 'buffy coat' olmak üzere üç tabakaya ayrışır. İkinci adımda teknikler arasında farklılıklar olsa da esas amaç KKH ve TFP tabakalarının elimine edilmesiyle sadece buffy coat tabakanın elde edilmesidir. Sonuç olarak elde edilen trombosit konsantrisi içerisindeki trombosit aktivasyonunu tetikleyen trombin ve /veya kalsiyum klorit ile birlikte enjektör yardımıyla operasyon bölgesine uygulanır.<sup>2</sup>

Trombositten Zengin Fibrin (TZF) bu protokollerin en son geliştirilmiş şeklidir. TZF ilk olarak Choukroun ve arkadaşları tarafından Fransa'da oral ve maksillofasiyal cerrahide spesifik olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>16</sup>. TZF' den farklı olarak bu teknik antikoagulan veya sıgır trombin ilavesi (veya diğer jel ajanlar) gerektirmediği için hiçbir biyokimyasal modifikasyon yapılmaksızın kanın santrifüj edilmesi olarak da anlatılabilir. Bu teknik PC-02 santrifüj cihazı (Process, Nice, France) ve bir toplama kiti (Process, Nice, France) gerektirir.

TZF protokolü oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir. Kan örneği antikoagulan olmaksızın 10 mL' lik tüplere alınır ve hemen santrifüj edilir. Santrifüj sonrasında tüpte 3 farklı tabaka gözlenir (Şekil 1)<sup>16</sup>



Şekil 1: Santrifüj sonrası kan tüpünde gözlenen üç tabaka: Kanın toplandıktan hemen sonra santrifüj edilmesiyle tüpün orta tabakasında elde edilen güçlü fibrin tabaka<sup>16</sup>

Bunlar: En üstte: Trombositten Fakir Plazma (Trombositten Fakir Plazma TFP), Orta tabakada: Fibrin Pıhtı (TZF) Alt tabakada: Kırmızı kan hücrelerinden oluşan taban tabakası

Tüp içerisinde antikoagulanın olmayışı kan tüpü duvarıyla temasa geçen trombositlerin kısa sürede aktive olmasına ve pıhtılaşma kaskadının salımına sebep olur. Fibrinojen dolaşımdaki trombin onu fibrine dönüştürmeden önce tüpün üst kısımlarında yer alır. Santrifüj sonrası oluşan bu fibrin tabakası alt kısımdaki kırmızı kan hücrelerinden oluşan taban tabaka ile üst kısımdaki TFP arasında tüpün orta kısmında yer alır. Trombositlerin teorik olarak bu fibrin ağı içinde hapsoldüğü düşünülmektedir.<sup>16</sup>

Antikoagulan kullanılmadığından kan örnekleri tüpün cam yüzeyiyle temas ettiği anda doğal mekanizmayla pıhtılaşmaya başlar. Bu sebeple bu tekniğin başarısı kanın elde edilmesinin ve elde edilen kanın santrifüj cihazına aktarılmasının hızına bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF pıhtı tabakası ancak toplanan kanın hızlı bir şekilde santrifüj edilmesiyle sağlanır. Eğer kanın alınması ve santrifüj edilmesi arasındaki zaman uzun ise başarısızlık kaçınılmaz olacaktır. Fibrin yaygın bir şekilde tüp içerisinde polimerize olacağından kıvamı olmayan küçük miktarda bir kan tabakası elde edilecektir. Bu TZF protokolü serum ve trombosit içeren bir fibrin tabaka elde edilmesine olanak verir.<sup>16</sup>

Elde edilen bu TZF pıhtı çıplak gözle bakıldığında esas gövdeyi oluşturan sarı fibrin kısım, sarımsı pıhtının altında yer alan kırmızı kısım ve bu iki kısım arasında bulunan 'buffy coat' olarak adlandırılan kısımdan oluşmaktadır.<sup>17</sup> (Şekil 2)



Şekil: 2 Process protokolüne uygun olarak elde edilmiş TZF Üç kısımdan oluşur. Kırmızı kan hücrelerinden oluşan tabanla temasta olan kırmızı pıhtı, fibrin pıhtı tabakası ve trombosit birikimiyle ilişkili buffy sütun ağı.<sup>17</sup>

Fibrin matriste hapsolmuş sıvıların uzaklaştırılmasıyla oldukça dirençli otolog fibrin membranlar elde edilebilir.<sup>16</sup> Membran elde edilmesinde standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla Choukroun tarafından 2007 yılında 'PRF BOX (Process,Nice,France )' adında bir alet üretilmiştir. Bu metal kutu aynı anda 16 adet TZF membranın steril şartlarda elde edilmesine ve kullanım zamanına kadar temiz ve istenen ıslak şekilde saklanabilmesine olanak verir. 'PRF BOX' içinde ayrıca çekim kavitesi ve diğer kavitelerin dolumunda kullanılmak üzere TZF pıhtılarının basınç altında küçük silindir bloklarına dönüşümünü sağlayan çukurcuklar vardır. Aynı zamanda kutunun tabanında ise TZF' nin preslenmesiyle oluşan, greftleme işleminde kullanılacak biyomateryal ile karışıma hazır halde bekleyen TZF eksudası toplanmasına izin verilir.<sup>18</sup>

TZF ile fibrin yapıştırıcılar ve TZP arasındaki en temel fark jelleşme türlerinden kaynaklanır.<sup>16,17,19</sup> Fibrin yapıştırıcılar ve TZP pıhtılaşmanın son basamağını başlatmak ve hızlı fibrin polimerizasyonu sağlamak için sığır trombin ve kalsiyum klorit etkileşimini kullanırlar. Bu şekildeki bir polimerizasyon şekli fibrin matrisinin mekanik ve biyolojik özelliklerini önemli derecede etkiler.<sup>20</sup>

TZF ise santrifüj işlemi sırasında doğal ve yavaş bir polimerizasyon karakterine sahip olur. Ortamda sığır trombin olmadığından fibrinojenle etkileşen trombin konsantrasyonu fizyolojik sınırlardadır. Bu görünüm fibrin ağının üç boyutlu organizasyonunun tespiti açısından oldukça önemlidir. Jelleşme boyunca fibrin lifler iki farklı biyokimyasal yapıda bulunabilir. Bunlar yoğun tetramoleküler veya bilateral bağlantılar ve trimoleküler veya eşkenar bağlantılardır.<sup>20</sup> Bilateral bağlantılar güçlü trombin konsantrasyonlarıyla oluşur ve fibrin polimerlerinin kalınlaşmasına izin vererek rijit bir ağ oluşuma sebep olur. Bu yapı sitokinlerin hapsolmesi ve hücrel migrasyon açısından çok uygun değildir. Bu yüksek dirençteki jel biyolojik dokuları sıkıca örtmek için idealdir.<sup>16</sup>

Ters olarak zayıf trombin konsantrasyonu belirgin oranda eşkenar bağlantı oluşumuna sebep olur. Bu bağlantılar sitokinlerin hapsolmesi ve hücrel migrasyon için uygun özellikte esnek bir fibrin ağ oluşumuna yol açar. Aynı zamanda bu üç boyutlu organizasyon fibrin matrisine yüksek elastikiyet özelliği de sağlar.<sup>16</sup>

TZF yeni nesil bir trombosit konsantrasyonu olmakla beraber fibrin teknolojisinde de ilk sıradadır. Fibrinin biyolojik yapısı TZF' nin sikatriyel kapasitesini

açıklamak için yeterlidir bununla birlikte yavaş polimerizasyon şekli ile de iyileşme sürecini desteklemek için ideal özelliktedir.<sup>16</sup> (P1)

### **TZF' nin Üç Boyutlu Yapısı ve Hücresel Birleşimi:**<sup>21</sup>

Choukroun ve arkadaşlarının protokolüyle yapılan santrifüj işlemi sonrasında tüm kan örneklerinin içerisindeki trombositlerin yaklaşık % 97'si, lökositlerin ise yaklaşık % 50 si TZF membran içerisinde hapsolmaktadır. Bu lökositler TZF hazırlanması sırasındaki işlemlere bağlı olarak hasar görmeden kalabilmektedir.

TZF içerisindeki lökosit içeriğine bakıldığında TZF membran içerisinde daha çok lenfositlerin hapsoldüğü bildirilmiştir. Bu hücrelerin TZF hazırlanışı sırasında zarar görmemesinin kanıtlanması da TZF' nin kan kaynaklı yaşayan bir doku olduğunu göstermiştir. TZF içeriğinde lenfositlerin bulunması enflamatuar reaksiyonların düzenlenmesinde etkilidir.

Yüksek magnifikasyonda incelendiğinde fibrinin normal kan pıhtısından ya da TSP ` dekinden çok daha kalın ve yoğun görünümde paralel şeritler halinde organize olduğu görülmektedir. Bu yapının onun rezorpsiyon süresi ve iyileşme özelliklerine olumlu yönde etkide bulunabileceği düşünülmektedir.<sup>22</sup>

Trombosit ve lökositlerin TZF içerisindeki dağılımları homojen değildir. Trombosit ve lökositler en yüksek konsantrasyonda kırmızı kan hücreleri ve fibrin pıhtı arasında makroskobik olarak bakıldığında 'buffy coat' olarak adlandırılan bölgede bulunmaktadır. Bu sebeple membranlar cerrahi uygulama için elde edildiğinde bir miktar kırmızı tabakanın da membran üzerinde bulunması önemlidir.<sup>21 17</sup>

### **TZF'nin İçeriğindeki Mediyatörler ile İlgili Yapılmış Çalışmalar:**

TZF' nin içeriğindeki mediyatörlerle ilgili yapılan çalışma serilerinde ilk olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinden olan TKBF, DBF- $\beta$  ve İBF nin miktarları incelenmiştir<sup>17</sup>. Bu çalışmanın sonucunda incelenen trombosit sitokinlerinin TZF' nin fibrin ağırları arasında hapsolmuş olduğu sonucuna varılmıştır. TZF' yle ilgili yapılan ilk biyokimyasal analiz sonuçlarına göre bu biyomateryalin sitokin toplulukları, yapısal glikoproteinlerin hapsoldüğü bir fibrin ağı olduğu bu sebeple de TZF nin sadece yeni nesil trombosit jeli değil aynı zamanda kullanılabilir bir iyileşme konsantresi olarak düşünülebileceğini bildirmektedir.<sup>17</sup>

TZF' nin içeriğiyle ilgili ikinci çalışmada lökosit

kaynaklı çeşitli sitokinlerin TZF' deki miktarları araştırılmıştır<sup>19</sup>. Bu amaçla pro-enflamatuar sitokin olan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-a ; anti-enflamatuar sitokin olan IL-4 ve anjiogenezisden sorumlu DEBF ` nin TZF' deki miktarları analiz edilmiştir. Bu çalışma sonucunda incelenen beş sitokin de yüksek oranda sekresyonunun saptandığı ve bunların orjininin sadece lökositler olabileceği bildirilmiştir. Bu lökosit kaynaklı sitokinlerin de trombosit kaynaklı sitokinler gibi fibrin ağı içerisinde hapsoldüğü ve yavaş bir şekilde salındığı bildirilmiştir. Sitokinler doku hemostasisinde önemli role sahip olduklarından TZF' nin sadece trombosit konsantresi değil aynı zamanda defans mekanizmasını stimule eden immun sistemi düzenleyici bir özelliğinin olduğu da anlaşılmıştır. Bu içerik de TZF' nin cerrahi operasyon sonrası kullanıldığında operasyon sonrası oluşan enfeksiyonların azalmasını açıklayabileceği bildirilmiştir.<sup>19</sup>

TZF membrandan bazı önemli büyüme faktörlerinin çeşitli zaman periyodlarında in vitro olarak salım miktarı ve salım profillerini direkt olarak tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada DBF $\beta$ -1, TKBF-AB, DEBF ve Trombosponin 1 (TSP-1) düzeyleri araştırılmıştır<sup>23</sup>. Bu çalışma sonuçlarına göre TZF içerisinde incelenen büyüme faktörlerinin en az 7 gün boyunca yavaş ve belirgin bir salım profiline sahip oldukları bildirilmiştir. DBF $\beta$ -1 ve DEGF' nin deney sonunda salınan miktarının başlangıçta salınan miktarına göre daha yüksek olması fibrin matriks içerisindeki lökositlerin bu büyüme faktörlerini yüksek miktarda üretmeye devam etmelerine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada incelenen TSP-1 koagülasyonda anahtar role sahip bir moleküldür. Bu molekülün TZF içerisinde yoğun miktarda salınıyor olması TZF' nin sadece iyileşmeyi artıran bir materyal olarak değil aynı zamanda cerrahi bölgelerde kanama durdurucu ajan olarak da kullanılabilmesi sonucunu vermiştir.<sup>23</sup>

Yapılan bir diğer çalışmada ise<sup>24</sup> 1, 7, 14, 21 ve 28. Günlerde TSP ve TZF' deki DBF - $\beta$ 1 ve TKBF-AB seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre TZF `deki DBF- $\beta$ 1 seviyesi 14. Günde; TKBF-AB seviyesi ise 7. Günde pik noktaya ulaşmıştır. TSP `de ölçülen büyüme faktörleri ise 1. Günde maksimum seviyeye sahiptir. Bu sonuçlar doğrultusunda da TZF' nin TSP'ye göre daha kontrollü ve uzun süreli bir salım profiline sahip olduğu kanıtlanmıştır.

### **TZF'nin Farklı Hücreler Üzerindeki Etkisi ile İlgili Yapılmış in Vitro Çalışmalar:**

TZF' nin insan gingival fibroblastları, dermal prekeratinositleri, preadipositleri, maksillofasial osteoblastları, kemik mezenşimal kök hücrelerinin üzerindeki in vitro etkisinin araştırıldığı çalışmalarda TZF' nin tüm bu hücre tiplerinin çoğalmasını belirgin ve devamlı bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Çoğalma üzerindeki bu etkinin osteoblastlar ve kemik mezenşimal kök hücreleri için doza bağımlı olduğu bildirilmiştir.<sup>25, 26</sup>

TZF' nin osteoblastların proliferatif, osteojenik, osteolitik belirleyiciler üzerine etkisi Chang ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada TZF'nin osteoblastların çoğalmasını zamana bağımlı olarak arttırdığı, OPG salınımının TZF tarafından uyarıldığı ve bunun da osteoklastogenezi baskıladığı bildirilmiştir.<sup>27</sup>

TZF' nin dental pulpa hücrelerinin (DPH) çoğalma ve farklılaşması üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada TZF 'nin DPH 'lerin çoğalmasını stimule ettiği aynı zamanda osteoklast inhibitörü olan OPG salınımını ve osteojenik çoğalma belirleyicisi olan alkalin fosfataz (ALP) aktivitesini de arttırdığı bildirilmiştir.<sup>28</sup>

### **TZF ile İlgili Yapılan Hayvan Çalışmaları**

TZF ve ipek fibroin (silk fibroin) kombinasyonu ile daha hızlı bir kemik iyileşmesinin bildirildiği bir çalışma sonrasında<sup>29</sup> yapılan diğer bir çalışmada implant çevresi defektlerin restorasyonunda ipek fibroin ve TZF kombinasyonunun biyomateryal şablonu olarak görev yapabilme kabiliyeti araştırılmıştır. Bu amaçla tavşanların tibiasında implant çevresinde deneysel olarak oluşturulmuş defektler kontrol grubunda boş olarak bırakılırken test grubunda ipek fibroin ve TZF kombinasyonu ile doldurulmuştur. Tork testi (removal torque test) ve histomorfometrik analizler ışığında implant çevresindeki defektlerin ipek fibroin ve TZF kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>30</sup>

Sinüs yükseltmelerinde TZF ile karıştırılmış trikalsiyum fosfatın (TKF) kemik rejenerasyonu sağlama potansiyelinin değerlendirildiği bir çalışmada; tavşanların maksiler sinüsünün anterior duvarında sinüs membranına zarar vermeyecek şekilde kemik defektleri oluşturulmuştur. Bu defektler sırasıyla sadece TKF, rekombinant insan kemik morfogenetik proteini-2 ile kaplanmış TKF veya TZF ile karıştırılmış TKF ile doldurulmuştur. Örnekler histolojik ve

histomorfometrik olarak incelenmiştir. Histolojik incelemelerde TZF ile karıştırılmış TKF grubunda diğer iki gruba göre daha hızlı kemik iyileşmesi olduğu bildirilmiştir. Histomorfometrik incelemelerde ise TZF ile karıştırılmış TKF grubunda diğer gruplara göre daha geniş kemik yapım alanı gözlenmiştir.<sup>31</sup>

### **TZF ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar Sinüs Duvarının Yükseltilmesinde TZF Uygulamaları:**

#### **TZF 'nin Greft Materyali ile Birlikte Kullanılması:**

TZF' nin kemik rejenerasyonunu artırma potansiyelini histolojik olarak değerlendirmek amacıyla yapılmış bir çalışmada, TZF sinüs duvarı yükseltilmesinde dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA) ile birlikte kullanılmıştır. TZF ve DKKA 'nın kombine edilerek kullanıldığı test grubunda implantlar sinüs duvarı yükseltmesinden 4 ay sonra, sadece DKKA kullanılmış kontrol grubunda ise 8 ay sonra yerleştirilmiştir. İmplantların yerleştirildiği seansta ogmente edilen bölgeden alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histomorfometrik analiz sonuçlarında grupların iyileşme periyodları aynı olmamasına rağmen test grubu (TZF+DKKA) ve kontrol grubu (DKKA)' ndan alınan kemik yapıların benzer olduğu gözlenmiştir. TZF ve DKKA kombinasyonu sonucu oluşan yeni kemik kalitesinin incelendiği bu ilk çalışmanın sonuçlara bakıldığında TZF' nin sinüs duvarı yükseltilmesinde DKKA ile birlikte kullanıldığında kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı ve bu işlem sonrasında implant yapılabilmesi için gereken bekleme süresinin kısaltabileceği bildirilmiştir.<sup>32</sup>

TZF' nin maksiler sinüs ogmentasyonlarında sığır kaynaklı ksenogreft (SKK) ile kombine kullanımının kemik rejenerasyonu üzerine olan etkisinin değerlendirildiği çalışmada radyolojik ve histolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışmada reziduel kret yüksekliğinin  $\leq 5\text{mm}$  olduğu vakalarda sinüs ogmentasyonu lateral duvar protokolüyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda sinüs membranının dikkatli bir şekilde kaldırılması sonrasında kavite sadece SKK ile, test grubunda ise TZF ile karıştırılmış SKK ile doldurulmuştur. 6 ay sonra implantlar yerleştirilirken alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenmiştir. 6. ayın sonunda test grubunda yeni oluşan kemik oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışma

sonucunda SKK ile kombine olarak kullanılan TZF' nin ek bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>33</sup>

#### **TZF'nin Tek Başına Kullanıldığı Çalışmalar:**

Yapılan bir çalışmada sinus duvarının kemik eklenerek yükseltilmesi tekniğinde<sup>34</sup> TZF tek başına greft materyali olarak kullanılmıştır. İmplantların apikal bölgelerindeki doku remodelasyonunu radyografik olarak belgelemek amacıyla yapılan bu çalışmada implant başına en az 3 adet TZF membranı kullanılmıştır. İmplant yerleştirilmesinden 6 - 12 hafta sonra dayanaklar (abutments) yerleştirilerek protez aşamasına geçilmiştir. Radyografik analiz amacıyla cerrahi öncesi, implant yerleştirilmesinden hemen sonra ve operasyon sonrası 12. ayda periapikal radyografiler alınmıştır. Bu çalışmada TZF' nin bu teknikte birlikte greft materyali olarak kullanılmasıyla sinüs duvarının altında kemik oluşumuna izin veren boşluğun sağlanabildiği ve ortalama 3,2 mm kemik kazancı olduğu bildirilmiştir. 1. yılın sonunda alınan radyografilerde ayırt edilebilir yeni kemik yapısı oluşumu gözlenmiştir.<sup>35</sup>

Sinüs duvarı yükseltmelerinde TZF' nin greft materyali olarak kullanıldığı bir diğer çalışmada 20 hastada 25 adet sinüs yükseltme operasyonu yapılmıştır. Tüm hastalarda 6. ayın sonunda panoramik radyografiler ve üç boyutlu volumetrik bilgisayarlı radyografi ile sinüs altındaki rezidüel kemik yüksekliği ölçülmüştür. 9 hastada ise alınan kemik biyopsisiyle histolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda TZF' nin sinüs duvarı yükseltilmesinde tek başına kullanımının sinüs altındaki kavitede yüksek hacimde doğal kemik oluşumunu desteklediği bildirilmiştir. Histolojik değerlendirmelerde ise alınan kemik örneğinin tam olarak rejenere olarak sinüs kavitesini doldurduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre TZF'nin implant çevresindeki doğal kemik rejenerasyonunu arttıran güvenli bir teknik olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>36</sup> Toffler ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada da TZF' nin ostetom ile yapılan sinus duvarı yükseltmelerinde tek başına başarılı bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Osteotom tekniği ile yapılan sinüs duvarı yükseltilmesinde TZF' nin tek başına kullanımı ile sinüs membranının korunduğunu, sinüs membranında meydana gelen herhangi bir perforasyonda da bu fibrin matriksin yara kapanmasına yardım edeceği sonucuna varılmıştır.<sup>37</sup>

Lateral yolla ulaşım sağlanarak sinüs yükseltmesi ve implant uygulamasının eş zamanlı yapıldığı vakalarda TZF' nin tek başına dolgu materyali olarak kullanımının incelendiği bir çalışmada klinik ve radyografik takipler yapılmıştır. Bu çalışmada TZF' nin eş zamanlı sinüs yükseltme ve implantasyon işlemi sırasında tek başına dolgu materyali olarak kullanımının doğal rejenerasyonu teşvik eden güvenilir bir seçenek olabileceği bildirilmiştir.<sup>38</sup>

#### **Furkasyon Problemlerinin Tedavisinde TZF' nin Kullanımı:**

Sınıf 2 furkasyon problemlerinin tedavisinde TZF' nin sert ve yumuşak dokunun iyileşme potansiyelleri üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş ve bu etkinin araştırılması amaçlanarak bir çalışma dizayn edilmiştir.<sup>39</sup> Bu amaçla sınıf 2 furkasyon problemine sahip hastalarda kontrol grubunda sadece açık flep operasyonu, test grubunda ise açık flep operasyonu ile birlikte TZF uygulaması yapılmıştır. 9 aylık klinik ve radyografik ölçümlerde başlangıca göre test grubunda tüm klinik ve radyografik parametrelerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı kazanç kaydedilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak TZF' nin furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varılmıştır.

#### **Alveoler Kretin Rehabilitasyonu Amacıyla TZF' nin Kullanıldığı Çalışmalar**

İmplant uygulamaları öncesinde rezorbe olmuş maksillanın rehabilitasyonunun gerektiği vakalarda TZF' nin dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftiyle kombinasyonu uygulanmış, greft materyalinin üzerine de TZF membran yara yüzeyinin korunması amacıyla yerleştirilmiştir ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarına bakıldığında 10 hafta sonra greft kombinasyonu ve çevresindeki kemiğin homojenitesinin aynı olduğu bildirilmiştir.<sup>40-42</sup> TZF membranının greft kombinasyonunun üzerine yerleştirilmesiyle de daha hızlı bir yumuşak doku iyileşmesi ve implant çevresindeki yumuşak dokular için final estetik sonuçların daha iyi olması sağlanmıştır.<sup>43</sup> 3. ayın sonunda implant yerleştirilmesi için bölgeye ikinci bir cerrahi uygulama yapıldığında greft materyalinin oldukça sert ve homojen olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Diş çekimini takiben alveoler kretin anatomisinin korunması ve bunun sonucunda doku ogmentasyonu işlemine olan ihtiyacın azalması amacıyla 'çekim soketinin korunması' ya da 'alveoler kretin korunması' olarak adlandırılabilen işlemler uygulanmaktadır.<sup>45</sup> Bu



amaçla çekim sonrası socketin TZF ile doldurulduğu bir vakada 6 hafta sonunda implant uygulamasının yapılması amacıyla bölge cerrahi olarak açılmıştır ve kretin morfolojisini koruduğu ve rezorpsiyonun görülmediği bildirilmiştir.<sup>46</sup>

#### **Dişeti Çekilmelerinin Tedavisi**

Çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde koronale pozisyonlandırılmış flep (KPF) ile kombine kullanılan TZF membranın etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 6. ayın sonunda KPF ile TZF membranın kombine kullanımının dişeti kalınlığının artmasına sebep olsa da kök yüzeyi kapatılmasına ek bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>47</sup>

Dişeti çekilmelerinin tedavisi amacıyla TZF membranın laterale pozisyonlandırılmış flep (LPF) ile kombine kullanımının değerlendirildiği bir vaka raporunda 6 ayın sonunda mükemmel doku konturuyla birlikte tam kök yüzeyi kapanmasının sağlandığı bildirilmiştir.<sup>48</sup>

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde koronale pozisyonlandırılmış flebin (KPF) TZF veya mine matris ürünü (enamel matrix derivative) ile kombinasyonunun klinik etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada 12 aylık takip sonucunda dişeti çekilmelerinin tedavisinde TZF membranın KPF ile kombine kullanımının KPF ile mine matris ürününün kombinasyonunun kullanımına göre kök yüzeyi kapatılması yönünden herhangi bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>49</sup>

#### **SONUÇ**

Yapılan literatür araştırmalarının ışığında yeni nesil trombosit konsantresi olan TZF diş hekimliğinde periodontal mukogingival cerrahide<sup>47,49</sup>, furkasyon problemlerinin tedavisinde<sup>39</sup>, sinüs duvarı yükseltmelerinde<sup>35-37</sup>, maksillanın rehabilitasyonunda<sup>43,44</sup>, implant çevresindeki kemik defektlerinin tedavisinde<sup>29,30</sup> kullanılabilecek umut verici bir materyaldir. Bu materyalin başarısı kanın santrifüj cihazına aktarım hızına ve belirtilen hazırlama protokolüne tam olarak uyulmasına bağlıdır<sup>50</sup>. TZF' nin fibril yapısı TZP' den farklı olarak doğal elastik yapıda olduğundan içerisinde hapsolmuş sitokinler daha uzun süreli salıma sahiptir<sup>17,21,23</sup>. Otojen bir materyal olması da immünolojik reaksiyon gelişmesi ve hastalık bulaşma riskini ortadan kaldırmıştır.<sup>16</sup>

#### **KAYNAKLAR**

1. Marx RE, Garg, A.K. . Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Publishing 2005:3-30.
2. 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;27:158-167.
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;85:638-646.
4. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18:93-103.
5. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:1119-1121.
6. Lütfüoğlu M. Periodontal Rejenerasyon ve Büyüme Faktörleri. Atatürk Üniv. Di Hek. Fak. Derg. 2007;17:35-43
7. Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gomez G, Seoane J. Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks? Med Oral 2002;7:375-390.
8. Aukhil I. Biology of wound healing. Periodontol 2000 2000;22:44-50.
9. Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. Cell Biol Int 2004;28:281-286.
10. Canalis E, Pash J, Gabbitas B, Rydziel S, Varghese S. Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. Endocrinology 1993;133:33-38.
11. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. J Bone Miner Res 1993;8 Suppl 2:S565-572.
12. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. Growth Factors 2006;24:260-267.
13. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. Osterr Z Stomatol 1970;67:338-359.
14. Gible JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect



- operative sealant? *Transfusion* 1990;30:741-747.
15. 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* 1997;55:1294-1299.
  16. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e37-44.
  17. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e45-50.
  18. Dohan Ehrenfest DM. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;110:275-278; author reply 278-280.
  19. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e51-55.
  20. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:11-30.
  21. Dohan Ehrenfest 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*;81:546-555.
  22. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A et al. 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:e56-60.
  23. Dohan Ehrenfest 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;27:63-69.
  24. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:707-713.
  25. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:341-352.
  26. 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-dependent way. *Arch Oral Biol*;55:185-194.
  27. 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*;95:327-332.
  28. Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod*;36:1628-1632.
  29. Lee EH, Kim JY, Kweon H Yet al. A combination graft of low-molecular-weight silk fibroin with Choukroun platelet-rich fibrin for rabbit calvarial defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;109:e33-38.
  30. Jang ES, Park JW, Kweon H et al. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;109:831-836.
  31. Kim BJ, Kwon TK, Baek H Set al. 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 Endod*.
  32. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:299-303.
  33. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary





- sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg.*
34. Summers RB. The osteotome technique: Part 3--Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium* 1994;15:698, 700, 702-694 passim; quiz 710.
35. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:572-579.
36. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, 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;80:2056-2064.
37. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dent*;19:447-456.
38. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*;20:2-12.
39. Sharma A, Pradeep AR. Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*;82:1396-1403.
40. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:328-343.
41. Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B, Vissink A. Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12-124 months. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:279-286.
42. Geurs NC, Wang IC, Shulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:517-523.
43. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dent* 2009;18:102-111.
44. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent* 2009;18:220-229.
45. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24 Suppl:260-271.
46. M. T. Peck JM, L. Stephen. Alveolar Ridge Preservation Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Report of a Case 2011.
47. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol* 2009;80:244-252.
48. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol* 2009;13:50-54.
49. 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*;5:260-273.
50. Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Re: "Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study". *J Periodontol* 2009;80:1694-1697; author reply 1697-1699.

**Yazışma Adresi:**

Yasemin SEZGİN  
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji A.D  
8. cadde, 84. sok No: 4 Emek  
06510 Ankara  
yasemin\_tocak@hotmail.com  
Tel: +90-312-2034245

