

Endodontide Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı

Hulde Korucu¹

Zeliha Uğur Aydın²

Özet

Diş hekimliği uygulamalarında rejeneratif tedavi, hastalık veya travma sonucu değişen ağız dokularının düzenlenmesini ve rejenerasyonunu içermektedir. Çeşitli dokulardan köken alan ve sement, dentin, kemik gibi mineralize dokuları içeren kompleks anatomi aynı zamanda çeşitli hücre topluluklarını barındırmaktadır. Geçmişte bu hücre topluluklarının rejenerasyonu için çeşitli biyomateryallerin kullanımı test edilmiştir. Bunlar arasında bariyer membranlar, morfogenetik proteinler ve insan/hayvan/sentetik kaynaklı çeşitli kemik aşılama materyalleri yer almaktadır. Bazı araştırmacılar bu materyallerin kullanımını tamamen bırakarak hastanın kendi periferik kanından elde edilen üç boyutlu yapı iskelelerinin kullanımını önermiştir. Böylelikle önce antikoagülan kullanılan plazmalar ardından ise antikoagülan kullanılmayan fibrinin yapı iskelesi olarak kullanımı ortaya çıkmıştır. Trombositler kanama sırasında koagülasyon sağlamakta ve kan kaybını önlemektedir. Kolay bulunabilirlikleri ve içerdikleri büyüme faktörleri sebebiyle trombositler birçok tıp uygulamasında ve diş hekimliğinde rejeneratif tedavide popülerlik kazanmıştır. Periodontoloji, ağız diş çene hastalıkları ve cerrahisi, endodonti, çocuk diş hekimliği PRF'nin diş hekimliğindeki temel kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Periodontolojideki ana kullanımlarından biri periodontal kemik içi defektlerin rejenerasyonudur. Çekim soketlerine yerleştirilmesi, sinüs ogmentasyonlarında, tümör çıkarılmasını takiben operasyon bölgesinin doldurulması ve osteomyelit enfeksiyonlarında kullanımı cerrahideki ana alanlarındandır. PRF'nin endodontide ana kullanımını rejeneratif prosedürler oluşturmaktadır. Sığır trombini ve ekstrensek antikoagülanlar gibi ek

1 Arş. Gör. Dt., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, korucu.hulde@gmail.com, 0000-0002-7389-9470

2 Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, zlhugur@gmail.com, 0000-0002-1773-9114

faktörlerle aktivasyon gerektirmediğinden PRF'nin hazırlanması oldukça basit olup hazırlama süresi ve hazırlama maliyeti önemli ölçüde düşüktür. Diyabetik, antikoagülan kullanan, malign tümörü olan, bifosfonat kullanan veya sigara içen hastalarda PRF kullanımında kısıtlama bulunmamaktadır. PRF'nin rejenerasyon kapasitesini artırdığı, kemik boyut ve konturlarını düzenleyebildiği ve enfeksiyonu azaltabildiği belirtilmektedir. Kullanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması ve otolog karakteri birleştiğinde; diş hekimliğinde çeşitli prosedürlerde daha fazla araştırılmaya değer ideal bir biyomateryal haline gelmektedir.

1. Giriş

Diş hekimliği uygulamalarında rejeneratif tedavi, hastalık veya travma sonucu değişen ağız dokularının düzenlenmesini ve rejenerasyonunu içermektedir. Ağız dokularının karmaşık doğası rejeneratif uygulamalarını zorlaştırmaktadır [1]. Çeşitli dokulardan köken alan ve sement, dentin, kemik gibi mineralize dokuları içeren kompleks anatomi aynı zamanda çeşitli hücre topluluklarını barındırmaktadır. Bu hücre toplulukları farklı şekillerde organize edilmiş hücre dışı matrikslerde yer almaktadır. Geçmişte bu hücre topluluklarının rejenerasyonu için çeşitli biyomateryallerin kullanımı test edilmiştir. Bunlar arasında bariyer membranlar, morfogenetik proteinler ve insan/hayvan/sentetik kaynaklı çeşitli kemik aşılama materyalleri yer almaktadır [2]. Bazı araştırmacılar bu materyallerin kullanımını tamamen bırakarak hastanın kendi periferik kanından elde edilen üç boyutlu yapı iskelelerinin kullanımını önermiştir. Böylelikle önce antikoagülan kullanılan plazmalar ardından ise antikoagülan kullanılmayan fibrin yapılarının yapı iskelesi olarak kullanımı ortaya çıkmıştır [3].

İlk kan alımı sırasında antikoagülan eklenmesini gerektiren trombositten zengin plazmadan (Platelet Rich Plasma (PRP)) farklı olarak trombositten zengin fibrin (Platelet Rich Fibrin (PRF)) antikoagülan eklenmeden elde edilmektedir. Bu sebeple PRF tamamen otolog bir yapı olarak kabul edilmektedir. Bu fibrin matriks, trombosit ve lökositlerin yanı sıra çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri içermektedir [4]. Pıhtılaşma kaskadının son aşamasında oluşan fibrin, trombosit kökenli sitokinler ile birleştiğinde PRF'yi hasarlı bölgelerde yüksek oranda biyouyumlu bir matriks haline getirmektedir [5]. İçerdiği büyüme faktörleri osteoblastların, endotel hücrelerinin, kondrositlerin ve çeşitli fibroblast kaynaklarının proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmektedir [6, 7].

2. Trombositten Zengin Fibrinin Kısa Tarihiçesi

Pıhtılaşma sürecinin ilk matriksi olan fibrin iyileşme için gerekli ana unsuru oluşturmaktadır, bu sebeple fibrin günümüzde hala kullanılan bir adjuvan konumundadır [8]. PRF teknolojisinin tarihi yaklaşık 60 yıl önce geliştirilmiş fibrin yapıştırıcılara dayanmaktadır [9]. Yara iyileşmesini artırmak ve kanama kontrolü sağlamak için duyulan ihtiyaç fibrin yapıştırıcıların geliştirilmesini ve bu fibrin yapıştırıcıların büyüme faktörleriyle birlikte plazma solüsyonlarında toplanmasını teşvik etmektedir [10, 11]. Üretilen birincil trombosit preparatları böylece PRP olarak adlandırılmıştır [12].

PRP'nin sıvı doğası ve diğer biyomateryallerle kombine kullanımının gerekliliği kullanımını zorlaştırmış ve potansiyel uygulama alanlarını azaltmıştır. Bu sınırlamalar % 100 otolog kaynaklardan üretilen ve pıhtılaşma elemanlarıyla birleştirilerek PRF olarak adlandırılan ikinci nesil trombosit konsantrasyonlarının ortaya çıkmasına yol açmıştır [13-15]. PRF hücre adezyonunu, proliferasyonunu, migrasyonunu artırmaktan sorumlu faktörleri ve yara iyileşmesini başlatmak için büyüme faktörlerini salgılayan trombositlerden oluşmaktadır [16-18]. İlk üretilen otolog preparatlar trombosit-fibrinogen-trombin karışımları olarak adlandırılmış olup tıbbın farklı alanlarında kullanılmıştır [19, 20].

3. Trombosit Konsantrasyonları

Trombositler kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler tarafından üretilen, kanda bulunan en küçük hücrelerdir. Büyüklükleri 1-3 mikron arasında değişmekte olup sağlıklı bir erişkinin kanında mm³ te ortalama 150.000 ile 400.000 arasında bulunmaktadır. Yaşam süreleri 7-10 gün arasında değişmektedir [21]. Trombositler kanama sırasında koagülasyon sağlamakta ve kan kaybını önlemektedir; böylece trombosit sayısı düşük bireylerde kanama eğiliminde artış, fazla olan bireylerde ise tromboz görülme ihtimali yükselmektedir. Fonksiyonlarını yapılarında bulunan salgı granülleri ile gerçekleştirmektedir. Bu salgı granülleri içerisinde koagülasyon faktörleri ve çeşitli büyüme faktörleri bulunmaktadır [22]. Kolay bulunabilirlikleri ve içerdikleri büyüme faktörleri sebebiyle trombositler birçok tıp uygulamasında ve diş hekimliğinde rejeneratif tedavide popülerlik kazanmıştır [23].

3.1. Birinci Kuşak Trombosit Konsantrasyonları

3.1.1. Trombositten Zengin Plazma

PRP, kandan elde edilen ve başlangıçtan daha yüksek trombosit konsantrasyonu (%338) içeren otojen plazma olarak tanımlanmaktadır [24].

Yüksek seviyede büyüme faktörü, pıhtılaşma faktörü ve trombosit içeren PRP yara iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. PRP içeriğindeki trombositlerden salınan büyüme faktörleri yerel epitelyal ve mezenkimal hücrelere matris sentezi için sinyal vermektedir. Otolog kandaki büyüme faktörleri ilgili bölgelere iletildikleri için PRP kollajen matris sentezinin yanında kemik birikimi ve rejenerasyonunda da rol almaktadır [25].

PRP antikoagülan (sitrata-fosfat-dekstrozu solüsyonu) içeren steril bir santrifüj tüpüne 450 mL kan alınarak elde edilmektedir. Alınan kan örneği kullanılan cihaza göre değişen belirli bir rpm'de santrifüj edilmektedir. Santrifüj aşamasından sonra iki katmana ayrılmaktadır: ilk katman; trombositten fakir plazma (PPP) ve ikinci katman; kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositleri içeren buffy coat. Buffy coat'u PRP'ye ve artık kırmızı kan hücrelerine ayırmak için ikinci bir santrifüj işlemi uygulanmaktadır. İkinci santrifüj işleminden sonra elde edilen PRP istenen bölgeye enjekte edilebilmektedir [26].

3.1.2. Saf Trombositten Zengin Plazma

Saf trombositten zengin plazma ilk olarak klasik trombosit ünitelerine tamamlayıcı bir uygulama olarak topikal kullanım için geliştirilmiştir. Bu plazma tipinin ilk uygulamaları çene yüz cerrahisinde bildirilmiştir [27]. Kanı trombositler, lökositler ve eritrositler gibi farklı bileşenlere ayıran ve daha sonra kullanılacak ve hastaya yeniden uygulanabilecek hücre ayırıcı gerektiren yöntem plazmaferez adı verilmektedir. Plazmaferez topikal kullanım için trombosit konsantreleri üretebilen bir yöntem olarak tanımlanmaktadır [28].

3.1.3. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma

Bir transfüzyon laboratuvarına gerek kalmadan trombosit konsantrelerinin günlük pratiğe dahil edilmeleri amacıyla alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Başlangıçta toplanan ürün plazmaferez yardımı olmadan ortadan kaldırılması güç olan yüksek miktarda lökositte sahipti; bu sebeple L-PRP olarak adlandırılmıştır. [28].

3.2. İkinci Nesil Trombosit Konsantrasyonları

3.2.1. Trombositten Zengin Fibrin

PRF, PRP'ye yeni bir alternatif olarak 2000 yılında Choukron [29] tarafından tanıtılmıştır. PRF çene-yüz cerrahi prosedürlerinde kullanılmak üzere geliştirilen bir biyomateryal olarak tanımlanmaktadır. PRF uygulaması PRP uygulamasından farklı olarak herhangi bir antikoagülan

kullanımı gerektirmemektedir. Yalnızca santrifüj edilen otolog kandan elde edilmektedir [29].

Fibrin moleküllü pıhtılaşma kaskatında hayati öneme sahip bir molekül olarak bilinmektedir. Bu molekül trombositlerin alfa granüllerinde ve plazmada bulunmaktadır [30]. Pıhtılaşma sürecinde iki trombosit kümesinin stabilizasyonunu sağlayan bir biyolojik yapıştırıcı olarak görev almaktadır. Yaralı dokuya ilk ulaşan fibrin ağıdır. PRF'nin rejenerasyon kapasitesi çeşitli sitokinleri ve büyüme faktörlerini aynı anda taşıyabilen üç boyutlu fibrin matriksinden kaynaklanmaktadır. Bu rejenerasyon kapasitesi sebebiyle PRF'nin kullanımı yaygınlaşmıştır [31].

Chouckroun ve arkadaşlarına göre [32] intravenöz kan antikoagülan ajan ilave edilmeden 10 mL'lik steril tüplere alınarak 3000 rpm'de 10 dk santrifüjlenmektedir. Antikoagülan içermediğinden kan cam tüple temas ettiği anda pıhtılaşma süreci başlamaktadır. Prosedür sonunda üç katman elde edilmektedir: alt katman, kırmızı kan hücreleri katmanı; orta katman, fibrin pıhtı tabakası (PRF) ve üst katman, serum katmanı (PPP). Kullanılan santrifüj tüplerine çeşitli ajanlar ilave edilerek veya formu değiştirilerek PRF çeşitleri elde edilmektedir [29].

3.2.2. Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin

O'Connell [33] cam tüp içerisindeki kanın silika partikülleri ile aktive olup sağlığa zararları bulunabileceğini öne sürmüştür. Bu zararlar silikanın buffy coat, fibrin ve plazmada asılı kalabilme ihtimalinden kaynaklanmaktadır. Silika partiküllerinin bu katmanlar ile hastaya geçmesi söz konusu olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle titanyum tüpler cam tüplerdeki silika partiküllerinin yan etkilerinden sakınmak üzere tercih edilmişlerdir [34].

T-PRF geleneksel PRF prosedürüne benzer şekilde hazırlanmaktadır. Fibrin pıhtı titanyum tüp içerisinde oluşmaktadır. Elde edilen fibrin geleneksel PRF'ye kıyasla daha belirgin, daha sıkı bir ağ yapısına sahip ve daha kalın olup dokuda daha uzun sürede rezorbe olabilmektedir [32, 35].

3.2.3. Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin

Kullanım konsepti PRF'ye benzemekle birlikte I-PRF bir enjeksiyon formudur. I-PRF tek başına veya çeşitli greft materyalleriyle birlikte karıştırılarak kullanılabilir. PRF'de olduğu gibi I-PRF üretmek için de hiçbir katkı maddesi gerekmemektedir [36]. I-PRF, fibrin varlığı nedeniyle küçük bir pıhtı oluşturmaktadır ve bu pıhtılar, dinamik jel içeren hücreler gibi davranarak ek büyüme faktörleri salgılamaktadır. I-PRF'nin kök hücreler ve endotel hücreleri içerdiğine de inanılmaktadır [37].

3.2.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin

Choukroun [29] tarafından Fransa'da geliştirilmiştir. Venöz kan cam tüplere alındıktan sonra düşük hızda santrifüjlenmektedir. Antikoagülanların yokluğu sebebiyle trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu anlık olmaktadır [38]. Üretilen L-PRF oral, çene yüz cerrahisi, KBB ve plastik cerrahide çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmıştır [39, 40]. L-PRF uygulama sonrası kademeli olarak çözünebilmektedir. Üç boyutlu fibrin ağı yavaşça yeniden şekillenme eğilimine sahiptir [41].

3.2.5. Konsantre Büyüme Faktörü

2006 yılında Sacco [42] tarafından en yeni trombosit konsantrasyonu olarak tanıtılmıştır. PRF üretmek için kullanılan tekniğe benzer bir teknikle fakat farklı bir santrifüj hızında üretilmektedir. CGF, PRF ile kıyaslandığında daha yoğun bir büyüme faktörü-fibrin matriksi içermektedir. CGF, büyüme faktörlerinin birbirine yakından bağlı olduğu üç boyutlu bir fibrin ağına sahiptir. Bu da yara iyileşmesine yardımcı olan büyüme faktörlerinin daha da yavaş salınımını sağlamaktadır [43].

4. PRF Etki Mekanizması

Lökositler, sitokinler ve trombospondin gibi glikoproteinlerden oluşmuş fibrin kompleksinden köken alan PRF'nin bağışıklık yanıtı, anjiogenez, sert doku proliferasyonu ve mezenkimal kök hücreler üzerinde düzenleyici etkisi bulunmaktadır [44]. Lökosit ve trombosit sitokinleri PRF'nin yara iyileştirme kapasitesinde önemli bir rol oynamasına karşın terapötik potansiyelden asıl sorumlu yapının bu elemanları destekleyen fibrin matriksi olduğu öne sürülmektedir. Doku rejenerasyonun anahtarı anjiyojenik kapasiteye, bağışıklık sistemi kontrolüne, dolaşımdaki kök hücrelerin migrasyonuna ve epitel dokunun yara iyileştirme potansiyelinde yatmaktadır [45].

PRF bağışıklık yanıtı üzerine etkisini fibrin aracılı göstermektedir. Fibrinojen adezyonuna ve nötrofil göçüne fibrin yardımcı olmaktadır. Fibrin, endotelial hücrelerde CD11c/CD18 reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak etki etmektedir [46]. Makrofajlar tarafından gerçekleştirilen yara kolonizasyonu fibrin ve fibronektin tarafından modüle edilmektedir. Anjiogenez üzerindeki etkisini; fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve anjiopoietininin yavaş salınımı ile göstermektedir [47]. Fibrin, endotel hücrelerinin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını uyarmaktadır [48]. Kemik morfojenik proteini için bir iskele görevi gören fibrin, matriksinden sürekli salınım ile kemik proliferasyonunu indüklemekte

ve sert doku oluşumu üzerine etki etmektedir. Mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkisini ise farklılaşmamış mezenkimal hücreler için bir yapı iskelesi görevi görerek göstermekte ve bu durum doku rejenerasyonu için zorunlu olan farklılaşmayı desteklemektedir [49].

5. Diş Hekimliğinde PRF Kullanımı

Periodontoloji, ağız diş çene hastalıkları ve cerrahisi, endodonti, çocuk diş hekimliği PRF'nin diş hekimliğindeki temel kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Periodontolojideki ana kullanımlarından biri periodontal kemik içi defektlerin rejenerasyonudur. 11 randomize klinik çalışma kemik içi defekt onarımı için PRF kullanımı bildirmektedir [50]. Çalışmaların çoğunda PRF kullanımı açık flep debridmanı ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaların sonucu PRF'nin standart tedavilerle kombine kullanımının defektlerin onarımında etkili bulunduğunu göstermektedir. Aynı zamanda PRF furkasyon defektlerinde ve diş eti çekilmelerinde de kullanılmaktadır. Çalışmalar furkasyon defektleri ve diş eti çekilmelerinde PRF kullanımının doku onarım potansiyelini artırdığını göstermektedir [38].

Çekim soketlerine yerleştirilmesi, sinüs augmentasyonlarında, tümör çıkarılmasını takiben operasyon bölgesinin doldurulması ve osteomyelit enfeksiyonlarında kullanımı cerrahideki ana alanlarından biridir. Diş çekimini takiben alveolar kemiğin boyutsal değişimini yönetmek amacıyla PRF kullanımı popülerite kazanmaktadır. Çekim sonrası periodontal bağ dokusunun yokluğuna bağlı olarak kan akımının azalması kemik turnoverında değişikliğe ve boyutsal değişime neden olmaktadır [51]. 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada doğal iyileşme sürecine bırakılan soketler ve PRF doldurulmuş soketler karşılaştırılmış; PRF'nin implant yerleştirme öncesi boyutsal değişiklikleri azalttığı bildirilmiştir [52]. Doğal iyileşmeye kıyasla osteomyelit vakalarında PRF kullanımından sonra enfeksiyon oranları azalmaktadır. Sınırlı çalışmaya rağmen PRF kullanımı kemik yenilenmesinin artırmakta; kemik kalitesi ve yoğunluğunu korumakta ve enfeksiyonu azaltmaktadır. Boşlukları doldurmak ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak için immedat implant yerleştirme prosedürlerinde de kullanılmaktadır. Operasyon süresini ve maliyetini de azalttığı göz önünde bulundurularak PRF çekim sonrası ideal bir malzeme görevi görmektedir [53].

6. Endodontide PRF Kullanımı

PRF'nin endodontide ana kullanımını rejeneratif prosedürler oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun büyük çoğunluğunda diş çürüğü yaygındır ve pulpitler dahil birçok durum endodontik müdahale

gerektirmektedir. Bununla birlikte özellikle çocuk popülasyonunda yaygın olan dental travmalar pulpal doku hasarına neden olmaktadır. Bu tür açık apekse sahip dişler için tedavi seçenekleri sınırlıdır ve dişlerin hayatta kalma sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır [54]. Revaskülarizasyon yönteminin açığa çıkmasıyla dişin ağız içinde kalabilme şansı artmakta ve kökün fizyolojik olarak kapanması mümkün olabilmektedir [24].

Geleneksel olarak revaskülarizasyon kök kanal boşluğuna kan pıhtısının gelmesiyle başlayan bir süreçtir. Kan pıhtısı bölgeye farklılaşmamış hücreleri ve büyüme faktörlerini çekmektedir [55]. Oysa otolog bir yapı iskelesi olan PRF; büyüme faktörleri açısından zengindir, hücresel proliferasyonu ve farklılaşmayı artırmaktadır. Doku büyümesi için bir matriks görevi görmektedir ve bu matriks absorbe edilirken kademeli salınan büyüme faktörleri sebebiyle istikrarlı bir iyileşme görülmektedir. Nekrotik pulpa ve açık apekse sahip bir dişte PRF kullanımını takiben dentin duvarlarında progresif kalınlaşma, kökün uzayıp apikalinin kapanması ve periapikal lezyonda gerileme bildirilmiştir [56].

PRF'nin membran, MTA'nın apikal bariyer olarak kullanıldığı vakalarda apeksifikasyon ve başarılı bir iyileşme bildirilmektedir [57]. Genç daimi dişlerde RPF ile yapılan pulpotomi vakalarında olumlu sonuçlar mevcuttur [58]. PRF zamana bağlı olarak dental pulpa hücrelerinin proliferasyonunu, osteoprotegerin ekspresyonunu artırmakta ve alkalen fosfataz aktivasyonunu upregüle etmektedir [59].

Literatürdeki bir olgu sunumuna göre periapikal apsesi bulunan avülse bir diş kanalına şekillendirmenin ardından takip seansına dek üçlü antibiyotik patı yerleştirilmiştir. Ardından antibiyotikli pat kök kanallarından uzaklaştırılıp kök kanalı irrije edildikten sonra revaskülarizasyon uygulanmış ve PRF hazırlanarak kanala yerleştirilmiştir. Yerleştirilen PRF'nin üzeri kalsiyum silikat esaslı siman ve cam iyonomer siman ile kapatılmıştır. 6 aylık takip sonucunda PRF'nin apeksin kapanmasına ve radiküler dentinin onarılıp kalınlaşmasına yardımcı olduğu bildirilmektedir [60].

Travma geçmişine sahip nekrotik pulpalı gelişimini tamamlamamış dişlerin kalsifik bir bariyer oluşturan kalsiyum hidroksit ile tedavi edildiği vakalarda kök kırığı riskini önlemek amaçlı PRF kullanımı önerilmiştir [61].

7. PRF'nin Avantajları

Sıgır trombini ve ekstrensek antikoagülanlar gibi ek faktörlerle aktivasyon gerektirmediğinden PRF'nin hazırlanması oldukça basit olup hazırlama süresi ve hazırlama maliyeti önemli ölçüde düşüktür. Diyabetik, antikoagülan

kullanan, malign tümörü olan, bifosfonat kullanan veya sigara içen hastalarda PRF kullanımında kısıtlama bulunmamaktadır [38].

PRF, PRP'den daha yavaş çözüldüğü için doğal kan pıhtısına benzer katı bir fibrin matrisi oluşturmaktadır. PRP'nin büyüme faktörlerinin çoğunu ilk gün içerisinde saldığı bilinmektedir. PRF lifli yapısı sebebiyle üç boyutlu fibrin yapı iskelesinde hücre migrasyonu için gerekli olan sitokin ve büyüme faktörlerini tutabilmektedir. Yapıda tutulan sitokinler, büyüme faktörleri ve trombositler PRP'nin aksine PRF'de 10 günlük bir süre boyunca yavaşça salınmaktadır. Bu sebeple PRF iskelesine göç eden hücreler büyüme periyodları boyunca fibrin ve büyüme faktörlerinin devamlı salındığı bir ortamda bulunmaktadır [62].

8. PRF Uygulama Önerileri

Özet rejeneratif prosedürü aşağıda belirtilmiştir [63].

İlk Seans:

- Vazokonstrüktörlü anestezi yapılır, rubber dam izolasyonu sağlanır.
- Çalışma boyu belirlenir (radyografik apekten 1 mm kısa).
- Mekanik preparasyon yapılmaz.
- % 1,5 NaOCl; 20 mL/kanal/5 dk ardından salin 20 mL/kanal/5 dk ardından %17 EDTA 20 mL/kanal/5 dk irrigasyon yapılır.
- Kanal paper point ile kurulanır.
- Pulpa odasına renklenmeyi önlemek amacıyla dentin bonding ajan uygulanır.
- Üçlü antibiyotik patı veya kalsiyum hidroksit yerleştirilir (3-4 hafta).
- Geçici dolgu ile kapatılır.

İkinci Seans:

- Semptomlar geçmediyse ilk seans uygulamaları tekrarlanır.
- Vazokonstrüktörsüz anestezi yapılır (% 3 mepivakain).
- Rubber dam izolasyonu sağlanır.
- Üçlü antibiyotik patı/kalsiyum hidroksit uzaklaştırılır (%17 EDTA 30 mL/kanal/5 dk, salin 5 mL/kanal/1 dk).
- Kanal paper point ile kurutulur.
- PRF iki steril spanç arasına sıkıştırılır ve rulo haline getirilerek kanala yerleştirilir.

- PRF üzerine rezorbe olabilen bariyer uygulanır.
- Koronale 3 mm kalınlıkta kalsiyum silikat esaslı siman uygulanır.
- Cam iyonomer veya kompozit ile kalıcı restorasyon yapılır.

10. Sonuç

Literatür taraması sonucu elde edilen bilgiler PRF'nin diş hekimliğinde ve endodontide çeşitli klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Rejeneratif prosedürler halen birçok klinisyen için yabancı olsa da kullanımını destekleyen çalışmalar yıllar içerisinde artış göstermektedir. PRF'nin rejenerasyon kapasitesini artırdığı, kemik boyut ve konturlarını düzenleyebildiği ve enfeksiyonu azaltabildiği belirtilmektedir. Kullanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması ve otolog karakteri birleştiğinde; diş hekimliğinde çeşitli prosedürlerde daha fazla araştırılmaya değer ideal bir biyomateryal haline gelmektedir.

Kaynakça

1. Kim, S.G., et al., *Regenerative endodontics: a comprehensive review*. Int Endod J, 2018. 51(12): p. 1367-1388.
2. Siddiqui, Z., et al., *Cells and material-based strategies for regenerative endodontics*. Bioact Mater, 2022. 14: p. 234-249.
3. Delaini, F, A. Poggi, and M.B. Donati, *Enhanced affinity for arachidonic acid in platelet-rich plasma from rats with Adriamycin-induced nephrotic syndrome*. Thromb Haemost, 1982. 48(3): p. 260-2.
4. Ulusoy, A.T., et al., *Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial*. J Endod, 2019. 45(5): p. 560-566.
5. Cai, Y.Z., C. Zhang, and X.J. Lin, *Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis*. J Shoulder Elbow Surg, 2015. 24(12): p. 1852-9.
6. Meheux, C.J., et al., *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review*. Arthroscopy, 2016. 32(3): p. 495-505.
7. Singh, B. and L.J. Goldberg, *Autologous Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Pattern Hair Loss*. Am J Clin Dermatol, 2016. 17(4): p. 359-67.
8. Gible, J.W. and P.M. Ness, *Fibrin glue: the perfect operative sealant?* Transfusion, 1990. 30(8): p. 741-7.
9. Matras, H., *[Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]*. Osterr Z Stomatol, 1970. 67(9): p. 338-59.
10. Anfossi, G., et al., *Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1989. 36(1): p. 1-7.
11. Fijnheer, R., et al., *Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods*. Transfusion, 1990. 30(7): p. 634-8.
12. Kingsley, C.S., *Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma*. Nature, 1954. 173(4407): p. 723-4.
13. Dohan Ehrenfest, D.M., et al., *Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane*. J Periodontol, 2010. 81(4): p. 546-55.
14. Anitua, E., *Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1999. 14(4): p. 529-35.

15. Anitua, E., et al., *Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration*. Platelets, 2016. 27(5): p. 459-66.
16. Whitman, D.H., R.L. Berry, and D.M. Green, *Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery*. J Oral Maxillofac Surg, 1997. 55(11): p. 1294-9.
17. Marx, R.E., *Platelet-rich plasma: evidence to support its use*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(4): p. 489-96.
18. Marx, R.E., et al., *Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. 85(6): p. 638-46.
19. Rosenthal, A.R., et al., *Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds*. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 1978. 207(2): p. 111-5.
20. Rosenthal, A.R., et al., *Use of a platelet-fibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit*. Invest Ophthalmol, 1975. 14(11): p. 872-5.
21. Smyth, S.S., et al., *Platelet functions beyond hemostasis*. J Thromb Haemost, 2009. 7(11): p. 1759-66.
22. Wachowicz, B., et al., *The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis*. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2016. 76(4): p. 269-281.
23. Feigin, K. and B. Shope, *Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature*. J Vet Dent, 2019. 36(2): p. 109-123.
24. Pietruszka, P., et al., *PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry*. J Pers Med, 2021. 11(10).
25. Eren, G., et al., *Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions*. J Periodontal Res, 2016. 51(4): p. 481-8.
26. Everts, P., et al., *Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020*. Int J Mol Sci, 2020. 21(20).
27. Collins, T., D. Alexander, and B. Barkatali, *Platelet-rich plasma: a narrative review*. EFORT Open Rev, 2021. 6(4): p. 225-235.
28. Dohan Ehrenfest, D.M., L. Rasmusson, and T. Albrektsson, *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)*. Trends Biotechnol, 2009. 27(3): p. 158-67.

29. Choukroun, J., 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(3): p. e56-60.
30. Farmani, A.R., et al., *Application of Platelet Rich Fibrin in Tissue Engineering: Focus on Bone Regeneration*. Platelets, 2021. 32(2): p. 183-188.
31. Kobayashi, E., et al., *Comparative release of growth factors from PRP, PRF and advanced-PRF*. Clin Oral Investig, 2016. 20(9): p. 2353-2360.
32. Dohan, D.M., 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(3): p. e51-5.
33. O'Connell, S.M., *Safety issues associated with platelet-rich fibrin method*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. 103(5): p. 587; author reply 587-93.
34. Dohan, D.M., 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(3): p. e37-44.
35. Dohan, D.M., 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(3): p. e45-50.
36. Shashank, B. and M. Bhushan, *Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series*. J Cosmet Dermatol, 2021. 20(5): p. 1421-1426.
37. Farshidfar, N., et al., *The feasibility of injectable PRF (I-PRF) for bone tissue engineering and its application in oral and maxillofacial reconstruction: From bench to chairside*. Biomater Adv, 2022. 134: p. 112557.
38. Miron, R.J., et al., *Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review*. Clin Oral Investig, 2017. 21(6): p. 1913-1927.
39. Tiple, C., et al., *Plasma-Rich Fibrin-Regenerative Material in Tympanic Membrane Surgery*. Medicina (Kaunas), 2023. 59(7).
40. Cieslik-Bielecka, A., et al., *L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. 13(7): p. 1266-77.
41. Pitzurra, L., et al., *Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments*. J Periodontal Res, 2020. 55(2): p. 287-295.
42. Rodella, L.F., et al., *Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction*. Microsc Res Tech, 2011. 74(8): p. 772-7.

43. Li, Z., et al., *The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin-pulp complex regeneration*. Stem Cell Res Ther, 2021. 12(1): p. 357.
44. Mandel, J., et al., *Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation*. Int J Mol Sci, 2022. 23(7).
45. Karakasli, K. and E.A. Erdur, *The effect of platelet-rich fibrin (PRF) on maxillary incisor retraction rate*. Angle Orthod, 2021. 91(2): p. 213-219.
46. Loike, J.D., et al., *CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(3): p. 1044-8.
47. Dvorak, H.F., et al., *Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing*. Lab Invest, 1987. 57(6): p. 673-86.
48. Feng, X., et al., *Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alphav/beta3 mRNA by fibrin I*. J Invest Dermatol, 1999. 113(6): p. 913-9.
49. Al-Maawi, S., et al., *Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review*. Int J Implant Dent, 2021. 7(1): p. 117.
50. Miron, R.J., et al., *Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review*. Tissue Eng Part B Rev, 2017. 23(1): p. 83-99.
51. Arshad, S., et al., *Platelet-Rich Fibrin Used in Regenerative Endodontics and Dentistry: Current Uses, Limitations, and Future Recommendations for Application*. Int J Dent, 2021. 2021: p. 4514598.
52. Hauser, F., et al., *Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study*. Implant Dent, 2013. 22(3): p. 295-303.
53. Fan, Y., K. Perez, and H. Dym, *Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery*. Dent Clin North Am, 2020. 64(2): p. 291-303.
54. Bassetti, R., J. Kuttnerberger, and M. Bassetti, *[Regenerative endodontics after front tooth trauma. A case report]*. Swiss Dent J, 2018. 128(5): p. 393-399.
55. Feigin, K. and B. Shope, *Regenerative Endodontics*. J Vet Dent, 2017. 34(3): p. 161-178.
56. Shivashankar, V.Y., et al., *Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial*. J Clin Diagn Res, 2017. 11(6): p. Zc34-zc39.

57. Van Pham, K. and T.A. Tran, *Effectiveness of MTA apical plug in dens evaginatus with open apices*. BMC Oral Health, 2021. 21(1): p. 566.
58. Eid, A., et al., *Effectiveness of Three Agents in Pulpotomy Treatment of Permanent Molars with Incomplete Root Development: A Randomized Controlled Trial*. Healthcare (Basel), 2022. 10(3).
59. Al-Maawi, S., et al., *Biologization of Pcl-Mesh Using Platelet Rich Fibrin (Prf) Enhances Its Regenerative Potential In Vitro*. Int J Mol Sci, 2021. 22(4).
60. Murray, P.E., *Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy*. Front Bioeng Biotechnol, 2018. 6: p. 139.
61. Hshad, M.E., et al., *Influence of Different Restoration Techniques on Fracture Resistance of Root-filled Teeth: In Vitro Investigation*. Oper Dent, 2018. 43(2): p. 162-169.
62. Masuki, H., et al., *Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF)*. Int J Implant Dent, 2016. 2(1): p. 19.
63. Berman, L.H. and K.M. Hargreaves, *Cohen's Pathways of the Pulp: Cohen's Pathways of the Pulp-E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.

