



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (PRF) UYGULAMASI İLE
İLERİ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (A-PRF)
UYGULAMASININ POSTOPERATİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

MEHMET GAGARİ CAYMAZ
DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yard. Doç. Dr. LOKMAN ONUR UYANIK

2019-LEFKOŞA



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (PRF) UYGULAMASI İLE
İLERİ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (A-PRF)
UYGULAMASININ POSTOPERATİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

MEHMET GAGARİ CAYMAZ
DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yard. Doç. Dr. LOKMAN ONUR UYANIK

2019-LEFKOŞA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼'ne,

Bu alışma j¼rimiz tarafından Ağız, Diş ve ene Cerrahisi Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

J¼ri Başkanı: Prof. Dr. M. şenol T¼Z¼M

Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fak¼ltesi

Danışman: Yard. Doç. Dr. L.Onur UYANIK

Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fak¼ltesi

¼ye: Prof. Dr. Bahar G¼rsoy

Girne Üniversitesi Diş Hekimliği Fak¼ltesi

¼ye: Doç. Dr. Fatih M. Coşkunes

Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fak¼ltesi

¼ye: Doç. Dr. Ahmet zer şehirli

Yakın Doğu Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisans¼st¼ Eğitim – ğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun gr¼lm¼ř ve Enstit¼ Yönetim kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. K. H¼sn¼ Can BAşER

Sağlık Bilimleri Enstit¼ M¼d¼r¼

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dt. Mehmet Gagari CAYMAZ

TEŞEKKÜR

Her an yanımda olan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, öncelikle ilk öğretmenim canım anneme, tez çalışmam boyunca yanımda olup bana yardımcı ve destek olan nişanlıma, arkadaşım olan sevgili babama, ne zaman başım sıkışsa yanımda olan ağabeyime, ailem oldukları için;

Tüm çalışma süresince her zaman benimle birlikte olan, bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, yoğun geçen çalışma sürecinde heyecanıma ortak olan, bazen bir hoca bazen de bir abi olarak bana desteğini, emeğini hiç esirgemeyen hocam ve tez danışmanım, Sayın Yard. Doç. Dr. Lokman Onur UYANIK’a;

Fakültemizde doktora eğitimime başladığım günden beri yanımda olup engin tecrübeleriyle bana yol gösterip her konuda desteğini ve sevgisini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Şenol Tüzüm’e;

Tüm çalışma sürecinde bana destek olup yardımcı olan hocalarım, Sayın Doç. Dr. Ayalı’ya, Yard. Doç. Dr. Kani Bilginaylar’a, Yard. Doç. Dr. Oğuz Buhara’ya ve Yard. Doç. Dr. Gökçe Savtekin’e;

Bugünlere gelebilmemde emeğini ve ilgisini esirgemeyen Dekanımız Sayın Prof. Dr. M. Mutahhar Ulusoy’a;

Tez çalışmam sırasında verilerin incelenmesi için bana yardımcı olup yol gösteren Sayın Doç. Dr. Ahmet Özer Şehirli’ye;

Tüm çalışma süresince her zaman bana yardımcı olan oda arkadaşlarım, Dt. Abdullah Alalwani, Dt. Mazen Altagar, Dt. Erim Tandoğdu ve Dt. Ceren Dönmezer’e;

Tez çalışmamda gereken herşeyin temini konusunda bana desteğini esirgemeyen, tez çalışmam süresince bana yardımcı olan hemşirelerimiz Ersal Şanlıdağ’a, Gülcan İlşen’e, Damla Tekel’e, sekreterlerimiz Birsal Adalı’ya, Arzu Çetinler’e, Duygu Sekmen’e ve Yakın Doğu Üniversitesi Öğrencilerine;

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Gömülülük Etiyolojisi	6
2.1.1. Filogenetik teori	6
2.1.2. Mendelian teorisi	6
2.1.3. Ortodontik teori	6
2.2. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Gömülülük Sebepleri	7
2.2.1. Sistemik nedenler	7
2.2.1.1. Prenatal faktörler	7
2.2.1.2. Postnatal faktörler	7
2.2.2. Lokal nedenler	7
2.2.3. Ender görülen durumlar	8
2.3. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Sınıflandırılması	8
2.4. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekim Kontrendikasyonları	11
2.5. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekim Endikasyonları	11
2.6. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekimi için Uygulanan Cerrahi Teknikler	12
2.7. Yara İyileşmesi	13
2.7.1. Yara iyileşme tipleri	13
2.7.1.1. Primer yara iyileşmesi	13
2.7.1.2. Sekonder yara iyileşmesi	13
2.7.1.3. Tersiyer yara iyileşmesi	14
2.7.2. Yara iyileşme evreleri	14

2.7.2.1. Hemostatik ve enflamatuvar faz	14
2.7.2.2. Proliferatif faz	15
2.7.2.3. Yeniden Şekillenme Fazı	16
2.7.3. Yaranın iyileşmesinde etkisi olan faktörler	17
2.7.3.1. Sistemik faktörler	17
2.7.3.2. Lokal faktörler	17
2.8. Diş Çekimi Sonrası Yara İyileşmesi	18
2.9. Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisine Bağlı Oluşabilecek Komplikasyonlar	19
2.9.1. Ağrı	19
2.9.2. Trismus	21
2.9.3. Şişlik (ödem)	21
2.10. Trombosit Açısından Zengin Yapıların Tarihi	22
2.11. Trombositler	24
2.12. Trombosit Konsantreleri	25
2.13. Trombositten Zengin (Platelet Rich) Plazma (PRP)	26
2.13.1. PRP'nin içeriği	27
2.13.2. Trombositten zengin plazmanın rejenerasyondaki rolleri	28
2.13.3. Trombositten zengin plazma (PRP) elde etme yöntemleri	28
2.13.4. PRP'nin uygulanmasında dikkat edilmesi gerekenler	31
2.13.5. Trombositten zengin plazmanın kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları	32
2.13.6. Oral ve maksillofasiyal cerrahide trombosit zengin plazma'nın (PRP) kullanım alanları	34
2.14. Büyüme Faktöründen Zengin Plazma (PRGF)	35
2.15. Fibrin	35
2.15.1. Fibrin ve cerrahi üzerindeki katkıları	36
2.15.2. Fibrinin yapıştırıcı sistemleri	37
2.16. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)	37
2.16.1. PRF içeriği	42
2.16.1.1. Trombosit büyüme faktörleri	42
2.16.1.1.1. Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)	42
2.16.1.1.2. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)	43

2.16.1.1.3. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	44
2.16.1.1.4. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)	45
2.16.1.1.5. Epidermal büyüme faktörü (EGF)	45
2.16.1.1.6. Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	45
2.16.1.1.7. Trombosit kaynaklı anjiyogenez faktörü (PDAF)	46
2.16.1.1.8. Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü (PDEGF)	46
2.16.1.1.9. Trombosit Faktör 4 (PF 4)	46
2.16.1.2. Sitokinler ve PRF	46
2.16.1.2.1. İyileşme sitokinleri	46
2.16.1.2.2. Enflamatuvar sitokinler	47
2.16.1.3. PRF ve lökositler	48
2.16.1.4. Dolaşımda bulunan kök hücreler	50
2.16.1.5. Monositler	50
2.16.1.6. T ve B lenfositler	50
2.16.1.7. Nötrofilik Granülositler	50
2.17. Düşük Hız Kavramının Tanıtılması	51
2.18. İleri (Advanced) PRF (A-PRF)	52
2.19. PRF ve A-PRF'nin Avantajları	55
2.20. PRF veya A-PRF'nin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanıldığı Alanlar	55
2.21. Enjekte Edilen (Injectable) PRF (i-PRF)	56
2.21.1. i-PRF ve kemik greftinin karıştırılması	58
2.22. Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)	58
2.23. Otolog Fibrin Yapıştırıcı (AFG)	59
3. GEREÇ ve YÖNTEM	61
3.1. Cerrahi Uygulama ve PRF ve A-PRF Pıhtının Hazırlanması	62
3.2. Toplanan Verilerin Değerlendirilme Yöntemleri	67
3.2.1. Ağrının belirlenmesi	67
3.2.2. Trismusun belirlenmesi	68
3.2.3. Ödemin Belirlenmesi	68
4. BULGULAR	70
4.1. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri	70
4.2. Görsel Ağrı Skalası (VAS) Skorlarına Ait Sonuçlar	70

4.3. Hastaların Aldığı Analjezik Sayılarına Ait Sonuçlar	71
4.4. Ödem Değerlerine Ait Sonuçlar	73
4.5. Trismus Değerlerine Ait Sonuçlar	74
4.6. Operasyon Sürelerine Ait Sonuçlar	75
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ	89
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	122
ARAŞTIRMACIYA AİT YAYINLAR	124
ETİK KURUL RAPORU	125

KISALTMALAR VE SİMGELER

%	Yüzdelik
⁰ C	Santigrat Derece
ACD-A	Sitrat Dekstroz-A
AFG	Otolog Fibrin Yapıştırıcı
α	Alfa
A-PRF	İleri Trombositten Zengin Fibrin
ark.	Arkadaşları
β	Beta
BMP	Kemik Morfogenetik Protein
CaCl ₂	Kalsiyum Klorit
CGF	Konsantre Büyüme Faktörü
cm	Santimetre
cPRP	Trombosit Konsantrasyonu (Hücre İçermeyen Kısım İçinde)
dk.	Dakika
Dr.	Doktor
ECM	Ekstraselüler Matriks
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
g	Gram
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
i-PRF	Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin

kda	Kilodalton
KGF	Keratinosit Büyüme Faktörü
L-PRF	Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin
L-PRP	Lökosit ve Trombosit Açısından Zengin Plazma
Max.	Maksimum
µl	Mikrolitre
Min.	Minimum
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MMP	Matriks Metalloproteinaz
nm	Nanometre
p	Anlamlılık Düzeyi
PCCS	Konsantre Trombosit Toplama Yöntemi
PDAF	Trombosit Kaynaklı Anjiyogenez Faktörü
PDEGF	Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü
PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PF	Trombosit Faktörü
pH	Hidrojenin Gücü
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
PPP	Hücre İçermeyen (Hücreden Fakir) Plazma
P-PRF	Saf Trombositten Zengin Fibrin
P-PRP	Saf Lökositlerden Zengin Plazma
PRF	Trombositten Zengin Fibrin
PRGF	Trombositten Zengin Büyüme Faktörü

PRP	Trombositten Zengin Plazma
rpm	1 Dakika İçerisinde Gerçekleştirilen Dönüş Devir Sayısı
sn.	Saniye
TGF-β1	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta-1
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VAS	Görsel Ağrı Skalası
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	Tirozin Kinaz Reseptörleri
WBC	Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Gömülü alt üçüncü molar dişlerin Archer ve Kruger'e göre sınıflandırılması	9
Şekil 2. Pell-Gregory'nin ramusun anterior sınırıyla gömülü alt üçüncü molar dişlerin ilişkisine göre yaptığı sınıflandırma. 1: Sınıf 1, 2: Sınıf 2, 3: Sınıf 3	10
Şekil 3. Archer'ın alt üçüncü molar dişlerin, ikinci molar dişlerin kole, servikal bölge ve kökü ile ilişkisine göre yaptığı sınıflandırma. 1: Pozisyon A ilişkisi, 2: Pozisyon B ilişkisi, 3: Pozisyon C ilişkisi	10
Şekil 4. Epitel tabakasının tekrardan meydana gelmesi	16
Şekil 5. Görsel Ağrı Skalası (Visual Analog Scale) (VAS)	20
Şekil 6. Trombositlerin şematik çizimi	25
Şekil 7. PRP hazırlama aşamaları	31
Şekil 8. PRF'nin doğal bileşenleri arasında (1) hücre tipleri (trombositler, lökositler ve kırmızı kan hücreleri), (2) otolog fibrinden (fibronektin ve vitronektin dahil) üretilmiş, geçici bir hücre dışı matriks üç boyutlu iskele, (3) en belirgin şekilde PDGF, VEGF, IGF, EGF, TGF-beta ve BMP2 dahil 100'den fazla biyoaktif molekül dizisi	38
Şekil 9. Santrifüj işleminden sonra tüpte meydana gelen fibrin pıhtı	39
Şekil 10. Tüpte oluşan tabakaların şematik görünümü	40
Şekil 11. Protokole göre oluşturulan PRF'de üç kısım meydana gelir. PRF pıhtısının alt kısmında oluşan ve içeriğinde kırmızı kan hücrelerinin olduğu kırmızı pıhtı, esas gövde olan fibrin pıhtı ve trombositlerin fibrin ağı içinde alınması ile oluşan 'Buffy Coat' ağı	41
Şekil 12. İnflamasyon safhalarında lökositlerin yeri	48
Şekil 13. Görsel Ağrı Skalası (GAS) = Visual Analog Scale (VAS)	68

Şekil 14. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait VAS skorları	71
Şekil 15. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait alınan analjezik sayısı	72
Şekil 16. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait ödem değerleri	73
Şekil 17. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait trismus değerleri	74
Şekil 18. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait operasyon süreleri	75

RESİMLER

	Sayfa
Resim 1. 10 ml'lik A-PRF tüpü	54
Resim 2. i-PRF'nin ayrıldığı 2 katmanın görünümü	57
Resim 3. i-PRF'nin elde edilme yöntemi	58
Resim 4. i-PRF ve Kemik Greftinin Karıştırılması	58
Resim 5. Bir hastaya ait panoramik film görüntüsü	61
Resim 6. İşlem sırasında kullanılan fizyodispenser ve rond frez	63
Resim 7. Çıkarılan dişin görüntüsü	64
Resim 8. Kan alınırken kullanılan malzemeler (alkol, Brand Vacutainer adaptor ucu, A-PRF için vakumlu tüp, PRF için vakumlu tüp, pamuk, yara bandı, turnike)	64
Resim 9. Venöz kanın vakumlu tüpe alınması	65
Resim 10. PRF (3000 rpm-10 dk.) ve A-PRF (1500 rpm- 14 dk.) elde etmek için santrifüj cihazında uygulanan protokollerin görüntüsü	65
Resim 11. Meydana gelen PRF ve A-PRF'nin görüntüsü ve tüpten çıkarılmaları	66
Resim 12. Meydana gelen PRF ve A-PRF'nin sokete yerleştirilmeden önceki görünüşü	66
Resim 13. PRF'nin sokete yerleştirilmesi ve yaranın dikilmesi	67
Resim 14. Ağız açıklığının dijital kumpas yardımıyla ölçülmesi	68
Resim 15. Ödem ölçümü: Tragus – çene ucu, tragus – ağız köşesi, göz köşesi – angulus mesafeleri	69
Resim 16. Elastik mezura (tape measure)	69

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait VAS skorları.	70
Tablo 2. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait alınan analjezik sayısı.	72
Tablo 3. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait ödem değerleri.	73
Tablo 4. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait trismus değerleri.	74
Tablo 5. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait operasyon süreleri.	75

Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisinde Trombositten Zengin Fibrin (PRF) Uygulaması İle İleri Trombositten Zengin Fibrin (A-PRF) Uygulamasının Postoperatif Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi.

Öğrencinin Adı: Mehmet Gagari Caymaz

Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Lokman Onur Uyanık

Anabilim Dalı: Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, trombositten zengin fibrin (PRF) ve ileri trombositten zengin fibrin'in (A-PRF) alt üçüncü molar cerrahisinden sonra ağrı, şişlik ve trismus açısından postoperatif etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya çift taraflı benzer pozisyonda gömülü alt üçüncü molar dişi olan 27 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta çekim soketine PRF, ikinci grupta ise A-PRF uygulanmıştır. Operasyonlardan sonra ağrı, şişlik, trismus ve analjezik alma sayısı 1., 2., 3. ve 7. günlerde değerlendirilmiştir. Verilerin analizi Unpaired Mann-Whitney U testi ve Student's t-testi ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma, yaşları 18-26 arasında olan 15 kadın ve 12 erkekten oluşan 27 hasta ile gerçekleştirilmiştir. PRF grubunun ağrı skorları 1., 2., 3. günlerde ve 7 gün sonunda toplam değerlerde A-PRF grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Aynı şekilde PRF grubunda ağrı kesici alma sayıları 2., 3. günlerde ve 7 gün sonunda toplam değerlerde A-PRF grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). A-PRF ve PRF grupları arasında trismus, şişlik ve operasyon süresi açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları, alt üçüncü molar ekstraksiyonu sonrası A-PRF kullanımının postoperatif ağrıyı ve hastaların ağrı kesici alma sayısını PRF grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Trombositten Zengin Fibrin; İleri Trombositten Zengin Fibrin; Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisi; Ağrı; Ağrı Kesici

Comparison of the effect of platelet-rich fibrin and advanced platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar.

Student's Name: Mehmet Gagari Caymaz

Consultant: Yard. Doç. Dr. Lokman Onur Uyanık

Department: Near East University Institute of Health Sciences Department of Oral and Maxillofacial Surgery

SUMMARY

Aim: In this study, it was aimed to investigating and comparing the postoperative effects of platelet-rich fibrin (PRF) and advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) in terms of pain, swelling, and trismus after mandibular third molar surgery.

Materials and Methods: The study included a total of 27 patients with bilateral impacted mandibular third molar which surgically operated at different times. Patients were evaluated in two randomly separated groups. For the first group; PRF and for the second group; A-PRF was applied into the tooth socket. The outcomes variables were; pain, swelling, the number of analgesics taken, and trismus. These variables were also assessed on the basis of; 1st, 2nd, 3rd and 7th days following the operation. The data were collected and analyzed with Mann-Whitney U test and Unpaired Student's t-test.

Results: The visual analog scale (VAS) pain scores of the PRF group 1st, 2nd, 3rd days and total values, the number of analgesics on days 2 and 3 and their total values were significantly higher than the A-PRF group ($p < 0,05$). There was no significant difference between swelling, trismus and the duration of operation ($p > 0,05$).

Conclusion: The results of this study showed that the use of A-PRF after mandibular third molar extraction significantly reduces postoperative pain and the patients need to take analgesics of A-PRF group compared to PRF group.

Key Words: Platelet-rich fibrin; Advanced platelet-rich fibrin; Impacted mandibular third molar surgery; Painkiller; Pain

1. GİRİŞ VE AMAÇ

En çok gömülü kalan dişler üçüncü molar dişlerdir. Alt üçüncü molar dişler gömülü dişler içerisinde gömülü kalma oranı en yüksek olan dişlerdir (Milorio ve ark., 2004; Türker ve Yücetaş, 2004). Tamamen veya kısmen, yumuşak doku veya kemik içerisinde yer alan, sürme zamanı geldiği halde oklüzal düzlemde yer almayan dişler gömülü diş ismiyle adlandırılır (Pedlar ve Frame, 2001; Türker ve Yücetaş, 2004). Oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık yapılan işlem gömülü mandibular üçüncü molar cerrahisidir (Reddy ve Rohit, 2014; Shepherd ve Brickley, 1994).

Hastalar gömülü üçüncü molar diş çekimi ardından, enflamatuvar yanıt ile yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ağrı, trismus ve şişlik gibi durumlardan şikayetçi olmaktadır (Benlidayı ve ark., 2013; Mansuri ve ark., 2014). Bu yakınmaların ve sorunların düzeyi, cerrahi işlem esnasında dokuda meydana gelen travma ve cerrahi işlemin uygulanma süresine ek olarak hastanın vücudunun verdiği kişisel cevapla da ilgilidir (Gülnahar, 2010). Alt üçüncü molar dişlerin çekiminin ardından oluşan lokal komplikasyonlara engel olmak için birçok tedavi yöntemi denenmektedir (Benlidayı ve ark., 2013; Gülnahar, 2010). Bu girişimler içinde trombositten zengin plazma (PRP) uygulaması (Doiphode ve ark., 2016), yüksek veya düşük hızlı döner aletler kullanarak osteotomi (Qian ve ark., 2015), ameliyat öncesi ve sonrası antibiyotikler (Olojede ve ark., 2014), kriyoterapi (Zandi ve ark., 2016), farklı türde flep kullanımı (Koyuncu ve Çetingül, 2013), yara drenajı (Koyuncu ve ark., 2014), analjezikler (Kaplan ve Eroğlu, 2016), postoperatif buz paketleri (Altıparmak ve ark., 2018), lazer (Dawdy ve ark., 2017), kortikosteroidler (Mojsa ve ark., 2017) ve trombositten zengin fibrin (PRF) kullanımı (Bilginaylar ve Uyanık, 2016) gibi uygulamalar sayılabilir.

Otojen trombosit konsantreleri diş hekimliğinde ve çeşitli tıp alanlarında yenilikçi ve umut verici tedavi yaklaşımlarıdır (Anitua ve ark., 2015b; Bettega ve Schir, 2012; Del Corso ve ark., 2012). Hastanın kendi kanından üretilen trombosit bakımından zengin ürünlerin tedavi için kullanılmasının, günümüzde tercih edilen bir yöntem olduğu görülmektedir. Yumuşak ve sert dokudaki iyileşmeleri tetiklemek için uygulanan ve çeşitli proteinler ve büyüme faktörlerinin kontrollü salınımlarının gerçekleştiği bu ürünlerin, içeriğinde doğal yara iyileşmesi için gereken maddeler

bulunmaktadır. Biyokimyasal bir işlem gerektirmeyen ve kolay uygulanabilen bu sistemler, hastadan elde edilen kandan, trombosit ve lökosit zengin otolog bir biyomateryal üretilmesini sağlamaktadır (Koçyiğit ve ark., 2012).

Trombositler sadece hemostasiste kritik rol oynamaz ayrıca yara iyileşmesinde de, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunu destekleyen büyüme faktörleri ve sitokinler açısından rezervuar görevi görürler. Trombositler aktif olduklarında fibrin matriks içerisinde yer alır ve burada büyüme faktörlerini serbest bırakırlar. Bunlar fibrin ile birlikte yapı oluştururlar ve büyüme faktörleri doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu stimule eder. Son 20 yılda trombositlerin yara iyileşmesi üzerindeki fizyolojik etkileri araştırılmış ve özellikle ağız cerrahisinde daha başarılı tedavilerin uygulanabildiği belirtilmiştir (Rodella ve Bonazza, 2015).

Trombositten zengin fibrin (PRF) hastanın kendi kanından bir santrifüj yardımıyla elde edilen, içeriğinde doku rejenerasyonunda anahtar rol oynayan otojen trombositlerin, büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve lökosit hücrelerinin bulunduğu, hücre çoğalması ve farklılaşması, hücre dışı matriks sentezi, kemotaksi ve anjiojenezin gerçekleşmesini sağlayan kan türevleridir (Anitua ve ark., 2004; Prakas ve Thakur, 2011). PRF, bir fibrin ağı içinde yer alan sitokinlerin, glukan zincirlerin, yapısal glikoproteinlerin yakın birleşiminden oluşur ve trombosit konsantrasyonunun ikinci jenerasyonu olarak kabul edilir (Dohan ve ark., 2006a; Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c). Sitokinler, glukan zincirler ve yapısal glikoproteinler doku iyileşmesi sürecinde sinerjik etkilere sahip olabilirler. PRF (Lökosit PRF- L-PRF) kullanımının öncüleri Choukroun ve arkadaşları kabul edilmektedir (Choukroun ve ark., 2006a; Choukroun ve ark., 2006b). Çalışmalarda PRF yapısının en az 7 gün boyunca in vitro olarak birçok büyüme faktörünün (özellikle trombositler tarafından salınan büyüme faktörlerinin) ve ilgili moleküllerin yavaş bir şekilde salınmasını sağladığı gösterilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009b; Dohan Ehrenfest ve ark., 2012a; Zumstein ve ark., 2011).

Bir PRF geliştiricisi olan Choukroun, daha fazla sayıda beyaz kan hücresi (WBC) içeren gelişmiş bir PRF formu üretmiş ve bunu İleri (Advanced) PRF (A-PRF) olarak adlandırmıştır (Choukroun, 2014). Düşük hızlı santrifüjleme nedeniyle bu fibrin pıhtı

PRF'ye göre daha yumuşaktır (Masuki ve ark., 2016). Lökositlerin, yara iyileşme sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirebilen oldukça önemli bağışıklık hücreleri olduğu gösterilmiştir (Bielecki ve ark., 2012; Martin, 1997; Barrick, 1999). Yüksek santrifüj kuvvetlerinin hücre popülasyonlarını toplama tüplerinin dibine kaydıracağı bilindiğinden, yakın zamanda santrifüj G-kuvvetinin azaltılmasıyla PRF matrisi içinde lökosit sayılarında bir artış sağlanabileceği varsayılmıştır (Ghaanati ve ark., 2014). O zamandan beri, santrifüj g-kuvvetinin azaltılarak (şimdi ileri PRF veya A-PRF olarak adlandırılan), PRF matriks yapıları içinde toplam lökosit sayılarında bir artış gözlenmiştir (Ghaanati ve ark., 2014). Ayrıca, bu hipotez ile uyumlu olarak, Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β 1), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün (VEGF), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün (PDGF), yanı sıra Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) dahil olmak üzere birçok büyüme faktörünün salınımının PRF ve PRP ile karşılaştırıldığında A-PRF'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2016).

Daha önce yapılan çalışmalarda cerrahi mandibular üçüncü molar ekstraksiyonlardan sonra PRF uygulamasının post-operatif dönemde ağrıyı ve toplam ağrı kesici alma sayısını azalttığı gösterilmiştir (Al-Hamed ve ark., 2017; Bilginaylar ve Uyanık, 2016; Kumar ve ark., 2015; Ünsal, 2014). Bu sözü edilen çalışmalar ışığında, bu tez çalışmasında A-PRF'nin gömülü mandibular üçüncü molar operasyonlarından sonra ortaya çıkan komplikasyonlar üzerine olan etkileri PRF uygulanması ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gömülülük Etiyolojisi

    nc   molar dişlerin sürmesi, bireylerin ırksal değişiklikleri, dişlerin fonksiyona dahil olması, beslenme şekilleri, genetik özellikleri vb. gibi nedenlerle farklılık gösterse de, genel olarak kadınlarda 21-22, erkeklerde ise 20-23 ya  ları arasında gerçekleşmektedir. Normal sürme dönemi içinde ve bu dönemin ardından bir yıl içinde dişler olmaları gereken normal yerlerinde bulunmuyorsa, bu dişler ‘gömülü dişler’ ismiyle isimlendirilir (G  lnahar, 2010).

Günümüzde gömülü kalma patogenezinde kabul edilen 3 teori bulunmaktadır (G  l   en, 2013; Türker ve Yücetaş, 2004).

2.1.1. Filogenetik teori

Beslenme şeklindeki değişiklikler sonucunda dişlerin erüpsiyonu ve çenelerin gelişiminin değişmesi ile özellikle alveoler kısımlar için gerekli baskı kuvveti meydana gelememektedir. Bundan dolayı üçüncü molar dişler arkta yerlerini alamayarak gömülü kalmaktadırlar. Bu teoriye göre zamanla bu dişler evrimle hiç olu  mamaya ba  layacaktır.

2.1.2. Mendelian teorisi

Mendelian teorisi kalıttan köken alan bir teoridir.   ocuk organlarının bir kısmını babadan, bir kısmını anneden alabilir. Şayet annede küçük çene yapısı veya çene darlığı varsa buna kar  şın babada hacimce büyük dişler varsa; bu durumda   ocuk, babanın di   yapısını annenin çene yapısını alırsa çenede dişler için yeterli yer kalmayarak dişler gömülü kalacaktır. Ayrıca hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ile teori net ve açık olarak desteklenmiştir.

2.1.3. Ortodontik teori

Dişlerin sürmesi ve çenelerin büyüme ve gelişimi   n tarafa doğru gerçekleştiğinden gelişime engel olan herhangi bir etken (erken diş kaybı, ağız solunumu) dişlerin çıkmamasına sebep olmaktadır.

2.2. Alt Gömülü c Molarların Gömülülük Sebepleri

Gömülü alt c molar dişlerin gömülülük sebepleri iki başlık ile belirtilmektedir.

2.2.1. Sistemik nedenler

2.2.1.1. Prenatal faktörler

- Farklı ırktaki insanların çocukları (melezleşme),
- Kalıtım,
- Annenin düzensiz beslenmesi,
- Annenin tüberküloz geçirmesi.

2.2.1.2. Postnatal faktörler

- Ekzantemli hastalıklar,
- Dengesiz beslenme,
- Travma,
- Çene ve evre doku hastalıkları,
- Anemi,
- Raşitizm,
- Tüberküloz,
- Konjenital sifiliz,
- Endokrin bozukluklar.

2.2.2. Lokal nedenler

- Apse veya enfeksiyon nedeniyle meydana gelen nekrozlar,
- Dişlerde diş germinin olması gereken yerde olmaması veya gelişen gelişim anomalileri,
- Çocuklarda ateşli hastalıklar sonucunda kemikte oluşan iltihabi değişiklikler,
- Komşu dişin dizi ve yapı bozukluğu nedeni ile meydana gelen baskı,
- Dişlerin sürme döneminde herhangi bir engelle karşılaşması,
- Çenenin gelişimini tamamlayamaması nedeniyle meydana gelen yer darlığı,
- Kemik dokunun diş etrafında yoğun olması,

- Normalden uzun süre ağızda kalan süt dişlerinin varlığı,
- Erken kaybedilen süt dişleri,
- Muköz membran yoğunluğunun kronik iltihabın uzun sürmesi sonucu artması.

2.2.3. Ender görülen durumlar

- Achondroplasia,
- Progeria,
- Yarık damak,
- Oxycephaly,
- Cleidocranial dysostosis (Balaji, 2007; Türker ve Yücetaş, 2004).

2.3. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Sınıflandırılması

Gömülü alt üçüncü molar diş cerrahisi, sık uygulanan bir cerrahi işlem olmasına karşın bu dişlerin cerrahi operasyonunun zorluk derecesini sistemik hastalıklar, yaş, ağız hijyeni, patolojik durumların varlığı ve cinsiyet artırmaktadır. Gömülü alt üçüncü molar diş cerrahisinin zorluk seviyesinin, komplikasyon oranının azaltılmasında ve cerrahi işlemin başarısında önemli rolü bulunmaktadır. Bundan dolayı, gömülü alt üçüncü molar dişlerin cerrahi çekiminden önce, komplikasyon risklerini azaltacak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve operasyonun zorluk derecesinin belirlenmesi amacıyla, radyolojik ve klinik değerlendirmeler yapılmalıdır (Bui ve ark., 2003).

Postoperatif iyileşme döneminde oklüzal düzlemle molar dişin ilişkisi, yaş, cinsiyet ve bunlara bağlı olarak operasyon zorluğu etkilidir. Farklı sınıflamalar operasyonun zorluk seviyesinin tespit edilmesi için kullanılmaktadır (Diniz-Freitas ve ark., 2007).

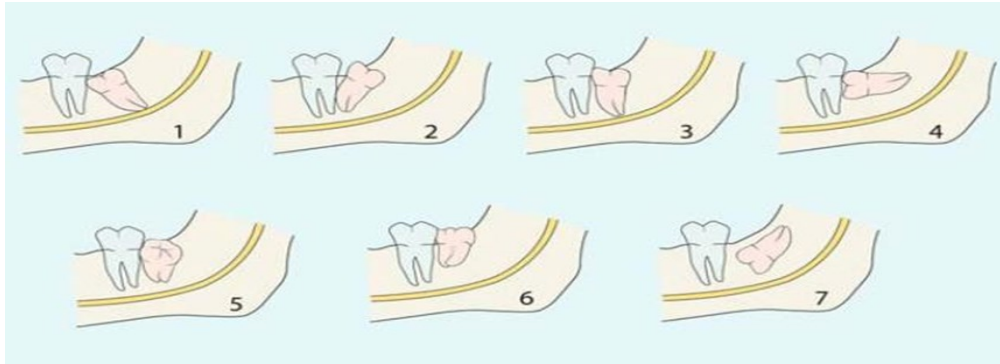
İkinci molar dişin uzun aksının üçüncü molar dişin uzun aksına göre ilişkisi ile yapılan angulasyon sınıflaması, cerrahi planlamanın yapılabilmesi ve cerrahi işlemin zorluk derecesinin belirlenmesi için sık yararlanılan sınıflandırmadır. Çekilecek olan dişin zorluk derecesiyle ilgili ilk fikir bu sınıflama sistemi ile elde edilebilir.

Winter sınıflamasında gömülü üçüncü molar dişler, ikinci molar dişlerin uzun aksına göre;

- 1) Mesioangüler (üçüncü molar diş mesiale eğimli)
- 2) Distoangüler (üçüncü molar diş distale eğimli)
- 3) Vertikal (üçüncü molar diş dik pozisyonda)
- 4) Horizontal (üçüncü molar diş yatay pozisyonda) (Almendros-Marques ve ark., 2008).

Kruger ve Archer'in gerçekleştirdiği sınıflandırmada ise, Winter'in sınıflamasına ek olarak bukkoangüler, linguoangüler ve invert pozisyonlar sınıflamaya eklenmiştir.

- 5) Bukkoangüler (üçüncü molar diş bukkal yönde eğimlidir)
- 6) Linguoangüler (üçüncü molar diş lingual yönde eğimlidir)
- 7) İnverte pozisyon (üçüncü molar diş ters dönmüştür) (Şekil 1) (Fragiskos, 2007).



Şekil 1. Gömülü alt üçüncü molar dişlerin Archer ve Kruger'e göre sınıflandırılması (Fragiskos, 2007).

Pell ve Gregory'nin, alt üçüncü molar dişin mesiodistal boyutu ile ikinci molar diş ve alt çene ramusu arasındaki mesafeye göre yaptıkları sınıflandırma ise şu şekildedir:

Sınıf 1: Alt çene ramusu ve ikinci molar dişin distal kenarı arasında üçüncü molar dişin sürebilmesi için yeterli yer mevcuttur.

Sınıf 2: Alt çene ramusu ile ikinci molar dişin distal kenarı arasındaki mesafe üçüncü molar dişin mesio-distal boyutuna göre küçüktür.

Sınıf 3: Alt çene ramusu ile ikinci molar dişin distal kenarı arasında üçüncü molar dişin sürebilmesi için hiç yer yoktur diş tamamen ramus içerisinde yer alır (Şekil 2) (Pell ve Gregory, 1933).



Şekil 2. Pell-Gregory'nin ramusun anterior sınırıyla gömülü alt üçüncü molar dişlerin ilişkisine göre yaptığı sınıflandırma. 1: Sınıf 1, 2: Sınıf 2, 3: Sınıf 3 (Fragiskos, 2007).

Archer'in üçüncü molar dişlerin, ikinci molar dişlerin kole, servikal bölge ve kökü ile ilişkisine göre yaptığı sınıflandırma ise şu şekildedir:

Pozisyon-A: Üçüncü molar dişin oklüzal seviyesi, ikinci molar dişle aynı seviyede veya daha yukarıdadır.

Pozisyon-B: Üçüncü molar dişin oklüzal seviyesi, ikinci molar dişin kole seviyesinden yukarıda fakat oklüzal seviyesinden aşağıdadır.

Pozisyon-C: Üçüncü molar dişin oklüzal seviyesi ikinci molar dişin kole seviyesinden aşağıdadır (Şekil 3) (Archer, 1975).



Şekil 3. Archer'in alt üçüncü molar dişlerin, ikinci molar dişlerin kole, servikal bölge ve kökü ile ilişkisine göre yaptığı sınıflandırma. 1: Pozisyon A ilişkisi, 2: Pozisyon B ilişkisi, 3: Pozisyon C ilişkisi (Fragiskos, 2007).

Üçüncü molar dişler arasında gömülü kalma yüzdeleri şu şekildedir: %45

mesioangüler, %40 vertikal, %10 horizontal ve %5 distoangüler. Bu dişlerin içerisinde mesioangüler dişler en kolay, vertikal ve horizontal dişler orta zorlukta ve distoangüler dişler ise en zor dişler olarak kabul edilir (Hupp ve ark., 2008; Miloro ve ark., 2004).

2.4. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekim Kontrendikasyonları

- İyileşmeyi geciktiren ve direnci düşüren şartlar (kontrol altında olmayan diabetes mellitus gibi),
- Alveoler yapıda veya dişe ait anomalilerin olması (marble bone veya paget hastalığında olduğu gibi),
- Lokal kontrendikasyonlar (vital dokulara gereksiz zarar verilmesi, ektopik dişler gibi),
- İlerlemiş hasta yaşı (40 yaş üstü),
- Hastalar ile kooperasyon zorluğu olan durumlar (mental retardasyon gibi),
- Kötü prognoza neden olabilecek durumlar (terminal safhada kardiyak, üremi, kanser gibi şikayetler),
- Anestezi yapmanın güç olduğu koşullar,
- Mevcut hastalığın aşırı kanamaya neden olabileceği durumlar (Christmas hastalığı, purpura, hemofili gibi) (Miloro ve ark., 2004; Türker ve Yücebaş, 2004).

2.5. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekim Endikasyonları

Normal oklüzal seviyeye gelemeyen alt üçüncü molar dişler farklı problemler yaratabilir. Üçüncü molar diş bölgesinde çevresindeki folikül dokusu nedeniyle patolojik problemler görülebilir.

Bu dişlerin çekim endikasyonları genel hatlarıyla aşağıdaki gibi belirtilebilmektedir:

- Protetik nedenler,
- Perikoronit,
- Periodontal problemler,
- Ortodontik nedenler,
- Ağrı (nedeni belli olmayan yüz ağrısı),

- Sosyo-ekonomik faktörler,
- Kist meydana gelmesi,
- Komşu dişte çürük,
- Komşu ikinci molar dişin kökünde rezorbsiyon olması,
- Odontojenik tümör oluşumu,
- Kırık bölgesinde gömülü diş bulunması (Fonseca, 2009; Hupp ve ark., 2008; Miloro ve ark., 2004; Peterson ve ark., 2003; Türker ve Yücebaş, 2004).

2.6. Alt Gömülü Üçüncü Molarların Çekimi için Uygulanan Cerrahi Teknikler

Bukkal yaklaşım ve lingual split teknikleri gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin çekimi için kullanılmakta olan iki temel cerrahi tekniktir. Bukkal yaklaşım tekniği daha sık kullanılan tekniktir ve yumuşak dokunun daha az kaldırılarak kemiğin dişin distal ve bukkalinden frez yardımıyla kaldırılması şeklinde uygulanmaktadır. Lingual split tekniği ise lingual mukoperiosteal flebin daha geniş kaldırılarak dişin distolingualindeki kemiğin ince osteotom yardımıyla kaldırıldığı tekniktir (Abu-El Naaj ve ark., 2009; Mocan ve ark., 1996).

Gömülü mandibular üçüncü molar dişler açığa çıkarıldıktan sonra, iki temel cerrahi teknikle gömülü diş çıkarılabilmektedir. Dişin kesilerek çıkartılması bu tekniklerden bir tanesidir. Serum fizyolojik irrigasyonu yapılarak gömülü diş frezle kesilerek parçalara ayrılır, daha sonra bu parçalar elevasyonla tek tek çıkartılır. Distolingual alveolektomi kullanılan ikinci tekniktir. Bu teknik gömülü dişin distolingual kısmını kaplayan kemiğin uzaklaştırılması ile dişin tek parça halinde folikülü ile birlikte çıkartılmasıdır (Chang ve ark., 2004).

Gömülü mandibular üçüncü molarların çekiminde alternatif bir tekniğimizde submandibular boşluğun kullanılması ile gerçekleştirilen ekstra-oral tekniktir. Fakat bu teknik zor olduğundan dolayı tercih edilmemektedir. Ayrıca ciltte oluşturulan cerrahi yaranın iyileşmesiyle skar oluşumu ve fasiyal sinir hasarı oluşma ihtimali de vardır (Abu-El Naaj ve ark., 2009).

Yapılan araştırmalarda özellikle kemik içerisinde derinde yerleşmiş olan gömülü molar dişlerin çekiminde tavsiye edilen intra-oral sagittal split osteotomisi gömülü

mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahisinde uygulanan dördüncü bir tekniktir (Abu-El Naaj ve ark., 2009; Sencimen ve ark., 2009).

2.7. Yara İyileşmesi

Yara fiziksel veya kimyasal bir etkenin vücut bütünlüğünü bozacak şekilde oluşturduğu her türlü hasar şeklinde belirtilmektedir. Yapısında kan ektravasyonu ve mikrovasküler hasar görülür. Yaralanma çeşitli şekillerde meydana gelebilir. Örneğin bir hekim tarafından cerrahi olarak veya travmatik bir kaza sonucu da meydana gelebilir. Proteinler, büyüme faktörleri ve hücreler biraraya gelerek yara iyileşmesini gerçekleştirirler. Trombositler yara iyileşmesini stimule ederek açığa çıkardığı büyüme faktörleriyle yaranın tamir aşamasının süresini kısaltır. Meydana gelen doku hasarı sonrası, trombositlerin TGF- β , PDGF, EGF, IGF-1 gibi büyüme faktörlerini açığa çıkardığı belirtilmiştir (Öztürk ve Bozkurt, 2005).

2.7.1. Yara iyileşme tipleri

Yara iyileşme tipleri 3 ana başlık altında incelenmektedir.

2.7.1.1. Primer yara iyileşmesi

Primer yara iyileşmesinde flep işleminden önceki anatomik pozisyonuna getirilir ve iyileşme bu şekilde gerçekleşir. Yara kenarlarında doku kaybı olmaz (Peterson ve ark., 2003). Dokular yara meydana geldiğini algılayamadığı için yara onarımında skar dokusu minimal meydana gelir. Bu yöntem, iyileşme sürecindeki yeniden şekillenme miktarını, reepitelizasyon miktarını, büzülmeyi ve kolajen depozisyonunu azaltır. Sekonder yara iyileşmesine göre skar dokusu daha az oluşarak, daha hızlı iyileşme gerçekleşir ve enfeksiyon riski daha azdır (Hupp ve ark., 2008).

2.7.1.2. Sekonder yara iyileşmesi

Sekonder iyileşme, yara kenarlarının kötü pozisyonda olması ve ciddi doku kaybı nedeniyle bağ doku ve granülasyon dokusu meydana gelmesi ile daha uzun zamanda oluşan yara iyileşmesidir (Andersson ve ark., 2010). Yara bölgesi açıktır ve suture atılmaz.

2.7.1.3. Tersiyer yara iyileşmesi

Yüksek oranda kontamine olan dokuların primer olarak kapatılamayıp ancak dört ile beş gün açık bırakılmasının ardından iyi kanlanmaya başlayan dokularda gerçekleşen iyileşme tipidir. Böylece bakteri konsantrasyonu yara bölgesindeki enflamasyon sürecinde, minimuma inmiş olur. Genellikle bu süre sonunda dikiş uygulanarak primer kapama gerçekleştirilir.

2.7.2. Yara iyileşme evreleri

2.7.2.1. Hemostatik ve enflamatuvar faz

Doku hasarında meydana gelen ilk cevap hemostaz ve enflamasyondur. Genel olarak 3-5 gün devam eder. Kanamayı takiben hasarlı bölgede vazokonstriksiyon meydana gelir. Faktör XII (Hageman faktör) dokusal travma ve lokal kanama sonucu aktive olur. İyileşme evresinin elemanları olan plazminojen, kompleman, pıhtılaşma sistemleri ve kinin bu faktör tarafından aktive edilir (Milorio ve ark., 2004).

Trombositler fibrin matriks oluşturmak için yara bölgesinde hızlıca toplanıp ve birbirlerine bağlanarak, trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu şekilde pıhtının meydana gelmesi ile hemostaz olayı gerçekleşir ve böylece tamir dönemi süresince hücrelerin toplanabileceği geçici matriksi meydana getirir. Ayrıca trombositlerin degranülasyonunun ardından meydana gelen büyüme faktörleri ve sitokinler için depo işlevi görür. İyileşme prosesinin sonraki aşamaları PDGF, VEGF, TGF-beta, interlökin gibi büyüme faktörleri tarafından düzenlenmektedir (Singer ve Clark, 1999).

Prostaglandin, histamin, lökotrien ve kininler aracılığıyla oluşan vazodilatasyon evresi hemostazı takiben gerçekleşen reaktif vazokonstriksiyon evresini takip eder. Vasküler permeabilitenin artması sonucu, farklı iyileşme mediatörleri ve plazma damar duvarından diapedez ile ekstravasküler boşluğa geçer. Bunun sonucunda klinik olarak kızarıklık, şişlik, ağrı ve ateş benzeri bulgular meydana gelir (Milorio ve ark., 2004).

Yara bölgesinde sitokinlerin sayısının artması sonucunda yara yerine monosit ve nötrofil göçü meydana gelir. Yaralanmadan sonra birkaç dakika içinde nötrofiller bölgeye gelir ve predominant hücrelere dönüşür. Yaranın bozulmuş matriks

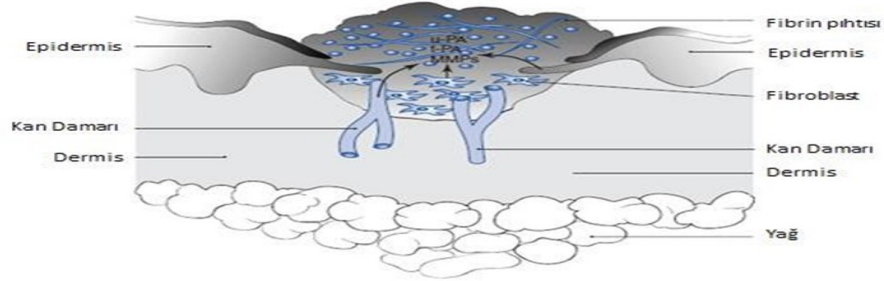
proteinlerinden, devital dokulardan ve bakteri kontaminasyonundan arınmasını gerçekleştirmek amacıyla ömrü kısa olan lökositler tarafından yara yerine sitokin ve proteaz gönderilir. Nötrofillerin aktivitesi, yara bölgesine artmış vasküler yataktan gelen opsonik antikorlar tarafından artırılır. Yaranın bulunduğu bölgede enfeksiyon ilerlemiş bile olsa nötrofil infiltrasyonu birkaç saat içinde sonlanır. Fakat nötrofillerin açığa çıkardığı; interlökinler (Il-1a, Il-1b) ve Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α) isimli proenflamatuar sitokinlerin uyarılması daha uzun dönemler sürdürülür (Werner ve Grose, 2003).

Nötrofillerin azalmaya başlamasıyla birlikte monositlerin yara alanındaki sayıları artmaya başlar. Aktif monositler ‘Makrofaj’ olarak isimlendirilirler ve nötrofillerin başlattığı yara mikrodėbritmanını devam ettirirler. Monositler, hücre ve bakteri debrislerinin fagositozunu ve hasarlı dokuların parçalanmasını sağlamak için elastaz ve kollejenaz salgılar. Bunların dışında makrofajlar, iyileşme mediatörleri için primer kaynak olarak görev yapmaktadırlar. Aktive olarak, yara bölgesine sitokin ve büyüme faktörü salınımı gerçekleştirirler. Makrofajlar, sitokinlerin (IL-1b, trombospondin-1) lokal üretimini ile gerçekleşen fibroplazi ve anjiogenezi yönlendirir ayrıca proteolitik enzimlerin yardımı ile (kollejenaz, matriks metalloproteinaz (MMP)) dokuların lokal olarak tekrardan şekillenmesini düzenleyerek, ekstrasellüler matriks meydana gelmesini gerçekleştirir. Bu şekilde erken yara iyileşmesinin tüm aşamalarında etkisi görülmektedir. Makrofajların sayıları ve aktiviteleri yaralanmanın ardından beşinci günden sonra azalmaya başlar fakat yara tamirindeki fonksiyonunu tamir süreci tümüyle sonlanana kadar devam ettirirler (Milorı ve ark., 2004).

2.7.2.2. Proliferatif faz

Proliferatif faz, enflamatuar fazda açığa çıkan büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılır. Yaralanmanın ardından üçüncü günde başlayan bu faz üç hafta boyunca sürer. Fibroblastların, enflamatuar hücrelerin ve gevşek matrikste bulunan damarların olduğu granülasyon dokusu (pembe granüler doku) meydana gelmesiyle bu evre ayırt edilir. İlk aşamada lokal mikro sirkülasyon oluşturularak rejeneratif dokuların artan metabolik ihtiyacı için gerekli elemanlar elde edilir. TNF-beta, VEGF ve Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2) gibi büyüme faktörleri bozulmuş vasküler sistemden yeni kapiller kan damarı oluşumunu (anjiogenez) gerçekleştirirler (Şekil 4).

Fibroblastların yara bölgesine göçü, enflamatuar hücreler tarafından ortaya çıkarılan büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından yönlendirir. Fibroblastlarca, olgunlaşmamış kollajen (tip 3) ve yeni ekstrasellüler matriks sentezlenir. Yeni oluşan kan damarları kollajen fiberler tarafından desteklenir. Ayrıca değişik tipte büyüme faktörlerinin sentezi uyarılmış fibroblastlar tarafından sağlanır; bu şekilde tamir işlemi desteklenir ve geri bildirim döngüsü oluşturulur. Yaranın gerilme kuvveti kollajen birikimi ile hızla artar (Milorio ve ark., 2004).



Şekil 4. Epitel tabakasının tekrardan meydana gelmesi (Milorio ve ark., 2004).

Epitel meydana gelmesi yaranın yüzeyinde olur. Kökenleri yaranın kenar kısımlarından gelen epidermal hücrelerin proliferasyonu ile yara yüzeyi tekrardan şekillenir. Ağız içerisindeki mukozal dokularda reepitelizasyonun ilerleyişi hızlı olur. Yara kenarlarını yaklaştırmak için tabandaki kontraktıl konnektif dokunun büzülmesi reepitelizasyonu kolaylaştırır. Miyofibroblastlara dönüşen fibroblastlarca burada bahsedilen yara kontraksiyonu gerçekleştirilir. Yara bölgesine ve derinliğine bağlı olarak meydana gelen yara kontraksiyonunun derecesi değişebilmektedir (Milorio ve ark., 2004).

2.7.2.3. Yeniden Şekillenme Fazı

Uzamış progresif yeniden şekillenme evresi proliferatif evreyi takiben başlayarak olgunlaşmamış skar dokusu oluşumuyla devam eder. Bu faz, matriks oluşumu ve bozulması arasında denge kuruluncaya kadar uzun yıllar sürebilir. Zengin kapiller ağ, yara bölgesindeki metabolik ihtiyaçların azalmasıyla geri çekilmeye başlar. Kollajen matriksin devamlı döngüsü, yeniden sentezi, yeniden organizasyonu ve stabilizasyonu

büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından sağlanır.

Daha kuvvetli olan tip 1 kollajen, fibroblastların kaybolmaya başlamasıyla granülasyon fazı sürecinde depolanan tip 3 kollajenin yerini alır. Bu şekilde orjinal dayanıklılığın yüzde seksenine skar dokusundaki gerilim kuvvetinin artması ile ulaşılır. Düzenleyici sitokinlerin kontrol ettiği matriks metalloproteinler ve serin proteazlar, ekstrasellüler matriksin ve kollajenlerin homeostazisini düzenler. Matriks metalloproteinlerine karşı bu proteinlerin doku inhibitörleri, skar içinde proteolitik aktivitenin kontrolünü sağlar ve doğal bir karşıt denge oluşturur. Söz konusu dengede oluşan bir bozukluk, yetersiz ya da aşırı matriks bozunmasına neden olur. Bunun sonucunda yaranın dehisensi ya da fazla skar dokusu oluşumu gerçekleşir (Milorio ve ark., 2004).

2.7.3. Yaranın iyileşmesinde etkisi olan faktörler

Yaranın iyileşmesinde etkisi olan faktörler sistemik ve lokal faktörler olarak iki başlık altında incelenebilir.

2.7.3.1. Sistemik faktörler

- Alkolizm ve sigara,
- Obezite,
- Hastalıklar: Sarılık, fibrosis, keloit, üremi, diabet, kalıtsal iyileşme hastalıkları,
- İlaç tedavileri: Non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar, glukokortikoid steroidler, kemoterapi,
- Beslenme,
- Seks hormonları,
- Yaş ve cinsiyet,
- İskemi,
- Stres.

2.7.3.2. Lokal faktörler

- Enfeksiyon,
- Oksijenizasyon,

- Venöz yetmezlik,
- Yabancı cisim (Guo ve Dipietro, 2010).

2.8. Diş Çekimi Sonrası Yara İyileşmesi

Deri ve mukozadaki yara iyileşmesinde görülen evreler (enflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi ve olgunlaşma) diş çekimi sonrasında da görülmektedir. Fakat çekim bölgesindeki iyileşme sekonder iyileşme şeklinde gerçekleşir, radyografik incelemede çekim soketinin etrafındaki kemik dokuyla yakın görüntünün elde edilmesi, iyışmenin tamamlanması uzun zamanda gerçekleşir (Hupp ve ark., 2008).

Herhangi bir diş çekimi ardından bölgede dişeti, periodontal ligamentler ve meydana gelen çekim boşluğunu çevreleyen kortikal kemik bulunur. Çekimin ardından bölgede kan birikerek pıhtı meydana gelir ve bu şekilde çekim boşluğunun ağız ile olan ilişkisi kesilmiş olur (Hupp ve ark., 2008).

Enflamatuvar evre iyileşme sürecinin ilk haftasında gerçekleşir. Lökositler bölgede birikir ve kemik artıkları, debris veya kontamine olan bakteriler bölgeden uzaklaşmaya başlarlar. İlk haftada fibroplazi ile birlikte kapiller ve fibroblastlar gelişmeye başlar. Epitelyum zıt taraftan büyüyen epitelyum ile karşılaşınca kadar büyümeyi sürdürür. Osteoklastlar çevre kemik yüzeylerinde ilk haftanın sonunda görülmeye başlar (Hupp ve ark., 2008).

İkinci haftada geniş granülasyon dokusunun çekim boşluğunu doldurduğu görülür. Çekim boşluğundaki alveoler kemik bölgesinde osteoid depozisyonu meydana gelir. Epitelin küçük olan çekim boşluklarında çekim boşluğunu tamamen kapladığı görülür (Hupp ve ark., 2008).

Üçüncü ve dördüncü haftalarda, ikinci haftada başlayan işlem sürer. Bu süre içerisinde çekim boşluğu tamamen epitelyum ile dolar. Yeni trabeküler kemik yapımı çekim boşluğunda görülmeye başlar ve bu süreç boyunca kortikal kemik rezorbsiyonu devam etmektedir. Radyografik incelemelerde görülen lamina dura, dört ile altıncı aylar arasında kortikal kemik rezorbsiyonunun sona ermesiyle izlenemez olur. Çekim boşluğunun kemikle dolması ile epitelyum ile çevre epitelyum seviyesi eşitlenir (Hupp

ve ark., 2008).

2.9. Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisine Bağlı Oluşabilecek Komplikasyonlar

Gömülü diş çekimlerinden sonra tüm cerrahi operasyonlarda olduğu gibi yaş faktörlerine, oluşturulan travmaya ve operasyon süresine bağlı olarak geri dönüşü olmayan yada geri dönüşü olan komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar:

- Ödem ve şişlik,
- Ağrı,
- Postoperatif kanama,
- Parestezi (N. Lingualis'in veya N. Alveolaris Inferior'un zedelenmesi),
- Trismus,
- Alveolar osteitis ve enfeksiyon,
- Komşu lojlara gömülü diş kaçması,
- Fraktürler,
- Komşu dişte hasar,
- Temporomandibular eklem disfonksiyonları (Bouloux ve ark., 2007).

Komplikasyon oluşumu anestezik teknik, cerrahi tecrübe, soket içi medikasyon, topikal antiseptik kullanımı, işlem öncesi antibiyotik kullanımı, medikal hikaye, yaş, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, perikoronit varlığı, kötü ağız hijyeni, gömülülük derecesi ve dişin inferior alveolar sinir ile ilişkisi gibi etkenlerden etkilenebilmektedir (Blondeau ve Daniel, 2007; Bouloux ve ark., 2007).

Yaptığımız tez çalışmasında incelemiş olduğumuz parametreler ağrı, trismus ve şişliktir.

2.9.1. Ağrı

Ağrı gömülü mandibular üçüncü molar diş operasyonları ardından hissedilmesi beklenen bir problemdir. Cerrahi işlemin ardından lokal anestezik maddenin etkisinin azalmaya başlamasıyla ağrı hissedilir ve on iki saat içerisinde en yüksek düzeye gelir (Milorio ve ark., 2004).

Cerrahi travmanın ardından enflamasyon oluşur. Bunun ardından prostaglandin, membran fosfolipitleri tarafından oluşturulur ve farklı ağrı mediatörlerinin açığa çıkması sağlanmaktadır. Prostaglandinler ve siklo-oksijenazın cerrahi operasyonun ardından ağrı, trismus ve ödem meydana gelmesinde önemli rolleri vardır. Bu sebeple cerrahi işlem sonrası ağrı, trismus ve ödemin cerrahi sırasında oluşturulan travmanın şiddetine göre değişeceği düşünülmektedir. Operasyonun zorluk düzeyi ile ortaya çıkacak travmanın düzeyi tahmin edilmektedir (Pektas ve ark., 2007).

Hastaların ağrı değerlerini kendilerinin ifade etmesi en fazla kabul gören ağrı değerlendirme tekniğidir (Coulthard ve ark., 2000). Bundan dolayı Görsel Ağrı Skalası=Visual Analog Scale (VAS) ağrı değerlendirilmesi gerçekleştirilir. Bu skala genellikle 0-10 cm uzunluğunda olan, uç bölgesinde hissedilen ağrının dayanılmaz olduğunun ve başlangıç bölgesinde ise ağrının hiç hissedilmediğinin belirtildiği düz bir çizgidir (Şekil 5). Klinik parametrelerin belirlenmesinde bireyin subjektif tecrübesi olan VAS yönteminin etkili olduğu görülmektedir (Pasqualini ve ark., 2005).



Şekil 5. Görsel Ağrı Skalası (Visual Analog Scale) (VAS)

Operasyonun ardından oluşan ağrının azaltılmasında farklı analjezikler kullanılmaktadır. Genellikle tercih edilenler non-steroid antienflamatuarlar, asetaminofenin kodeinle kombinasyonu veya asetil salisilik asittir (Milorio ve ark., 2004). Ayrıca bunlar dışında postoperatif dönemde ağrının azaltılması için kortikosteroidlerden de yararlanılmaktadır (Mojsa ve ark., 2017). Operasyon süresi, operasyon sonrası oluşan ağrıda en önemli etkendir (Milorio ve ark., 2004). Bunun dışında kriyoterapi (Zandi ve ark., 2016), operasyonun ardından buz uygulaması (Altıparmak ve ark., 2018), oral hijyen (Penarrocha ve ark., 2001) farklı flep tipleri (Koyuncu ve Çetingül, 2013) ve cerrahi yara iyileşme tipleri (Pasqualini ve ark., 2005) gibi faktörlerin de postoperatif ağrı üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

2.9.2. Trismus

Gömülü mandibular üçüncü molar diş cerrahisi ardından trismus oluşumu beklenen ve normal komplikasyondur. Trismus ödeme benzer şekilde postoperatif ikinci gün içerisinde en yüksek dereceye gelir ve birinci haftanın sonuna doğru etkisini kaybeder (Milorio ve ark., 2004). Trismus postoperatif dönemde ağız açılmasında meydana gelen kısıtlılık şeklinde tanımlanmakta ve basitçe üst ve alt santral dişlerin insizal yüzleri arasında oluşan toplam mesafenin ölçümüyle değerlendirilir. (Barone ve ark., 2010; Benlidayı ve ark., 2012; Mansuri ve ark., 2014; Sortino ve ark., 2008).

2.9.3. Şişlik (ödem)

Enflamatuvar cevap, doku yaralanmasıyla başlamakta ve ilk olarak vazodilatasyon meydana gelerek, kan akımını yara sahasına doğru artırmaktadır. Proteinden zengin sıvı, vasküler geçirgenliğin artmasıyla dokuların arasına dağılmakta ve bu şekilde ödem oluşmaktadır (Nusair, 2006).

Dişin cerrahi operasyonunun ardından postoperatif dönemde şişlik meydana gelmesi beklenen bir bulgudur (Andersson ve ark., 2010; Miloro ve ark., 2004). 12. ve 24. saatler arasında başlayan postoperatif şişlik 48. ve 72. saatler arasında en üst düzeye ulaşır. Ardından 4. günü takiben azalma görülerek, 1 haftalık süre içerisinde etkisini kaybeder (Andersson ve ark., 2010).

Gömülü mandibular üçüncü molar cerrahisi sonrası oluşan ödemin ölçümü için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde kısa sürede uygulanabilen ve non-invaziv olan yöntem (Gabka ve Matsumura yöntemi), yüz hatlarına uyumlu olan bir şerit yardımıyla yüz üzerinde belirlenen referans noktaları arasındaki mesafenin ölçülerek milimetrik değerlerin elde edilmesidir (Üstün ve ark., 2003).

Gabka ve Matsumura şişliğin değerlendirilmesi için 5 referans nokta kullanarak, üç çizgisel ölçüm (1 vertikal ve 2 horizontal) uygulamışlardır. Ölçümler için kullanılan referans noktaları: tragus, çene ucu (yumuşak doku pogonion), dudak dış köşesi, göz dış köşesi ve angulustur (Üstün ve ark., 2003).

Literatürde, kriyoterapi (Zandi ve ark., 2016), lazer (Dawdy ve ark., 2017),

operasyonun ardından buz uygulaması (Altıparmak ve ark., 2018), farklı tipte ilaç kullanımı (Al-Khateeb ve Nusair, 2007; Filho ve ark., 2008; Kaplan ve Eroğlu, 2016), farklı tipte flepler (Koyuncu ve Çetingöl, 2013) ve yara iyileşme tipleri (Pasqualini ve ark., 2005) gibi faktörlerin gömülü alt üçüncü molar cerrahisinde oluşan ödem üzerine etkileri araştırılmıştır.

2.10. Trombosit Açısından Zengin Yapıların Tarihi

Kingsley, ‘Trombositten zengin plazma’ terimini 1954 yılında ilk kez kullanmıştır. Ayrıca kan pıhtılaşmasında trombosit konsantrelerinin önemini belirtmiştir (Kingsley, 1954).

Otolog bir karışımın olduğu ‘fibrinojen-trombosit-trombin’ karışımı, fibrin yapıştırıcıyla ilişkili ilk yayın yapıldıktan birkaç sene sonra nöroşirurji, genel cerrahi ve oftalmoloji alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (Rosenthal ve ark., 1975; Rosenthal ve ark., 1978; Pearl ve ark., 1977; Silverberg ve ark., 1977).

Başka araştırmacı bu yapı için jelatin trombosit (gelatin platelet, jel foam) ismini kullanmıştır (Fischer, 1979). İlk olarak trombositten zengin olan yapı doku iyileştirici işleviyle düşünülmemiş ve fibrin doku örtücü amacıyla uygulanmıştır. Fibrin bağlarının kuvvetlendirilmesi için trombositler kullanılmış ve etkinin fibrin yapıştırıcı ile kıyaslandığında daha fazla olduğu belirtilmiştir. İçeriğindeki büyüme faktörlerinin olası etkisi dikkate alınmamıştır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2012b; Dohan Ehrenfest ve ark., 2013).

1986 yılında Knighton, trombosit yapılarının yara iyileşmesi üzerinde klinik olarak etkili olduğunu bildirmiştir (Knighton ve ark., 1986). Araştırmacı iyileşmeyen kronik ülseri olan 49 hastaya iki basamaklı santrifüj sistemi ile elde ettiği ‘Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)’ ismini verdiği ürünü uygulamış ve ortaya çıkan sonucun iyi olduğunu bildirmiştir. Whitman ve ark. (1997), ağız, yüz ve çene cerrahisinde, hücre ayrıştırıcı sistemle hematoloji laboratuvarında elde ettikleri trombosit konsantrelerini kullanmışlardır. Trombositlerin toplanmasında meydana gelen madde için ‘Trombositten Zengin Plazma’ adı kullanılmış fakat elde edilen son maddenin fibrin jele benzediği belirtilmiştir. Bu nedenle elde edilen son yapının ismini

‘platelet jel’ şeklinde belirlemişlerdir. Ürünlerin içeriğindeki lökositin bahsedilmemiş sadece trombosit içeriği vurgulanmıştır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2012a; Dohan Ehrenfest ve ark., 2013).

Marx’ın bu konudaki ilk yayını olan ‘maksillofasial kemik grefti rekonstrüksiyonunda trombosit zengin ürünlerin kullanılması’ ile gerçekçi olarak trombosit zengin plazma (PRP) terimi kullanılmaya başlanmıştır (Marx ve ark., 1998). Dikkat çekici klinik sonuçlar elde edilmesiyle bu teknoloji de ilerleme yaşamıştır. Marx bu ürünleri transfüzyonda tercih edilen hücre ayrıştırıcılara benzeyen cihazdan yararlanarak üretmiştir. Bu ürün sığır kökenli trombin ile aktive edilir ve son hali fibrin jel olarakta adlandırılmaktadır. Lökosit içeriğinden Marx tarafından da bahsedilmemiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2012a).

PRP ile birkaç yıllık kullanımın ardından, bazı sınırlamalar gözlemlenmiştir. Teknik ve preparat, pıhtılaşma faktörlerine ek olarak sığır trombin veya $CaCl_2$ ’nin ilave kullanımını gerektirdiğinden, bunların rejeneratif faz sırasında iyileşme sürecini büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, protokolün tamamı, bazen 1 saatten fazla süren ve her gün tıbbi amaçlar için verimsiz olan birkaç ayrıştırma fazı ile teknik olarak kullanılabilir değildi. PRP, doğada sıvı olduğu için, başta kemik greftleme maddeleri olmak üzere çeşitli diğer biyomateryaller ile birleştirilecek bir ajan olarak başlangıçta gerekliydi (Choukroun ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, PRP ile büyüme faktörü salınımının, dağılım aşamasında çok erken ortaya çıktığını gösterirken, hızlı rejimin tersine, tüm rejeneratif faz boyunca, büyüme faktörlerini uzun bir süre boyunca sunmak tercih edilir (Lucarelli ve ark., 2010; Saluja ve ark., 2011; Kobayashi ve ark., 2016).

Tüm bu sınırlamalar, ikinci bir trombosit konsantrasyonunun ortaya çıkmasına yol açmıştır; bu durum, antikoagülanlar olmadan, matriksinde sıkışmış ve zaman içinde yavaşça salınan tüm büyüme faktörleri kümesini içeren bir fibrin matriksinin elde edilebileceği gerçeğinden faydalanmaktadır (Dohan Ehrenfest, 2010). Ayrıca, trombosit zengin fibrin (PRF) (daha sonra lökosit PRF veya L-PRF olarak yeniden adlandırılmıştır), yara iyileşmesine önemli katkıda bulunan beyaz kan hücrelerini içerir (Choukroun ve ark., 2017). Trombosit zengin fibrin 2001 yılında Choukroun

ve arkadaşları tarafından ilk kez kullanılmıştır. Özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmakta ve şu anda yeni nesil trombosit konsantresi olarak düşünülmektedir. Otolog bir fibrin matriksinden oluşur ve PRP'ye kıyasla daha kolay hazırlanması ve elde edilmesi için herhangi bir biyokimyasal maddeye gereksinim duyulmaması avantaj olarak gösterilmekte ve tam bir otolog biyomateryal olduğu kabul edilmektedir (Borie ve ark., 2015). Son yıllarda ileri (advanced) trombosit zengin fibrin (A-PRF) ve enjekte edilebilen (injectable) trombosit zengin fibrin (i-PRF) sistemleri üzerinde durulmakta ve geliştirilmeye çalışılmaktadır.

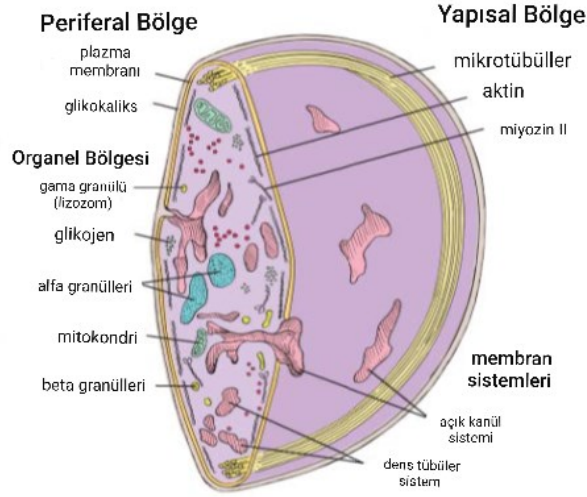
2.11. Trombositler

Trombositler kökenlerini kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından alırlar. 2 nm çapında oval ya da yuvarlak şekillidirler. Kan hücreleri içinde en küçükleridirler. Granüller, mikrotübüller gibi komponentleri ve mitokondrileri vardır fakat çekirdekleri yoktur (Şekil 6). Periferik kanda trombosit sayısı sağlıklı bireylerde 150 000 - 400 000/ μ l ($1,5-4 \times 10^8$ /ml kan) arasında değişmektedir (Martinez-Gonzales ve ark., 2002).

Trombositler pıhtıyı şekillendirerek lenf ve lokal kan kaybını önler, aynı zamanda yara iyileşme döneminde degranülasyona uğrayarak anjiyogenez, matrix remodelasyonu ve hücre çoğalmasının uyarılmasını sağlayan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin esas kaynağını oluştururlar (Marx ve Garg, 2005). Trombositler, hem büyüme faktörlerini salgılayarak yara iyileşmesini başlatması ve desteklemesi gibi özelliğiyle, hem de pıhtı formasyonundaki rolleriyle, yara iyileşmesinde primer rol oynarlar (Ogino ve ark., 2005). Trombosit zengin plazma (PRP) hazırlanmasıyla trombosit oranında %300-700 oranında artışın mümkün olduğu gösterilmiştir (Landesberg ve ark., 2000).

Trombositler santrifüj sonrası sadece trombosit zengin fibrin (PRF) pıhtı bölgesinde bulunurlar, tüpün en alt ve en üst tabakasında bulunmazlar. Çalışmalarda özellikle kırmızı kan hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu kırmızı pıhtı ve PRF pıhtının birleşim yerinde trombositlerin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (Balcı ve Toker, 2012).

PRF elde edilme aşamasında tüp içerisinde herhangi bir antikoagülan maddenin bulunmaması trombosit aktivasyonunun yoğun olarak gerçekleşmesini sağlar. Aktivasyonun ardından büyüme faktörleri ve sitokinler salınır. Açığa çıkan sitokinler oluşan yavaş polimerizasyonun ardından meydana gelen esnek fibrin ağ içerisinde tutulur (Dohan ve ark., 2006b).



Şekil 6. Trombositlerin şematik çizimi (Ross ve Pawlina, 2010)

2.12. Trombosit Konsantreleri

Trombosit konsantreleri hastanın kendi kanından üretilen içeriğinde doku rejenerasyonunda önemli rol oynayan, anjiyogenezin, kemotaksisin, hücre dışı matriks sentezinin ve hücre çoğalması ve farklılaşmasının gerçekleşmesini sağlayan sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve otojen trombositlerin bulunduğu kan türevleridir (Anitua ve ark., 2004; Prakash ve Thakur, 2011). Trombositler görevlerini yerine getirmelerine yarayan salgı granülleri içerirler. 3 tip salgı granülü bulunmaktadır. α -granülleri diğerlerine oranla daha bol bulunur ve yüksek oranda protein içerir. Granüller büyüme faktörleri ve sitokinler bakımından zengindir. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü- β 1 (TGF- β 1), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnsulin Benzeri Büyüme Faktörünün (IGF) yanı sıra daha birçok büyüme faktörü bulunmaktadır. Aktif olan trombositlerde açığa çıkan büyüme faktörleri yumuşak ve sert dokuda iyileşmeyi desteklemektedir. Cerrahide doku rejenerasyonuna rehber olarak kullanılan trombosit

konsantreleri trombositten zengin plazma (PRP) olarak adlandırılrsa bile bunlar hazırlanma şekillerine göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar santrifüj hızına ve süresine, eklenen kimyasal maddelere, oluşan supernatantlara ve çöktellerine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu varyasyonlar fibrin ağı yapılarında ve trombositlerin lökosit ve büyüme faktörleri içeriğinde farklılıklara neden olmaktadır. Bu nedenle oluşan yapılarda yalnızca PRP teriminin kullanımı doğru değildir (Rodella ve Bonazza, 2015).

Trombosit ürünlerinin elde edilmesinde farklı yöntemler mevcuttur. Bu farklı yöntemler, trombosit ürünlerinin içeriğinin de farklılaştırmaktadır. Trombosit ürünleri; fibrin ve lökosit içeriklerine göre 7 sınıfta incelenebilir (Bilginaylar, 2015; Rodella ve Bonazza 2015).

- 1- Saf lökositten zengin plazma (P-PRP)
- 2- Lökosit ve trombosit açısından zengin plazma (L-PRP)
- 3- Saf trombositten zengin fibrin (P-PRF)
- 4- Lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-PRF)
- 5- Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)
- 6- İleri (Advanced) trombositten zengin fibrin (A-PRF)
- 7- Enjekte Edilen (Injectable) trombositten zengin fibrin (i-PRF)

2.13. Trombositten Zengin (Platelet Rich) Plazma (PRP)

Yaklaşık 40 yıldır cerrahi müdahaleler sonrasında oluşan yara iyileşme süresini kısaltmak, yara kenarlarını primer olarak kapatmak, veya kanamayı durdurmak için fibrin ve fibrin türevleri kullanılmaktadır. PRP yöntemi, iyileşme süresini kısaltmak amacıyla ilk kez Whitman tarafından geliştirilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a). Otojen olarak elde edilen PRP ile yara alanındaki büyüme faktörlerinin konsantrasyonu yükseltilir ve trombosit sayısı artırılır (Özdemir ve Ökte, 2007).

PRP, büyüme faktörlerinden ve trombositlerden zengin bir kaynaktır ve düşük hacimdeki plazma içerisinde bulunur. PRP ile ilgili yapılan araştırmalarda sinir dokuda, sert dokuda ve yumuşak dokuda iyileşme süresini kısalttığı, buna ek olarak içeriğindeki interlökinler (IL) ve lökositler yardımıyla immün sisteme destek olarak

antimikrobiale özelliğe de sahip olduğu bildirilmiştir (Plachokova ve ark., 2008).

PRP, defans mekanizmasını makrofaj hücrelerini aktive ederek harekete geçirir, ayrıca içeriğinde bulunan lökositler ve lökositlerin salgıladığı interlökinler ile immün cevabı meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda PRP'nin Cryptococcus Neoformans, Candida Albicans, Staphylococcus Aureus ve Escherichia Coli benzeri mikroorganizmalara antimikrobiale özellik taşıdığı ve bu etkinliğin dokuda devam ettiği gösterilmektedir (Kathleen ve Dardık, 2010).

Normal (doğal) kan pıhtısı içerisinde %5 trombosit, %95 kırmızı kan hücresi, %1 beyaz kan hücresi bulunmaktadır. Hastanın kendi kanından üretilen PRP'de ise %95 trombosit, %4 kırmızı kan hücresi, %1 beyaz kan hücresi bulunur. Üretilen PRP greft materyaline eklenerek veya lezyonun bulunduğu alana enjekte edilerek kullanılabilir. PRP antikoagölan varlığında elde edilir ve uygulanacağı bölgeye uygulanması 8 saati geçmemelidir. PRP'nin saklama ömrü uzundur. Fakat etkinliğini uygulandığı bölgede sadece 7 gün boyunca sürdürmesi ve içeriğindeki büyüme faktörlerinin %95'e yakın kısmını bir saat içinde salgılaması nedeniyle elde edildikten sonra hızlıca kullanılmalıdır (Taşkaldıran ve ark., 2011).

PRP içeriğindeki yüksek fibrin yapısı sayesinde 'yapışkan' bir yapıya sahiptir. Bu yapı yardımıyla kemik greftinin immobilizasyonuna yardım ederek stabilizasyon ajanı veya defekt bölgesinde pıhtı formasyonu sağlayarak hemostatik ajan olarak rol alabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda da biyolojik yapıştırıcı özelliği ile bir membranı taklit eder gibi, epitelin apikale göçüne engel olma potansiyeli olduğu düşünülmektedir (Özdemir ve Ökte, 2007).

2.13.1. PRP'nin içeriği

FGF, TGF- β , IGF, PDGF benzeri büyüme faktörlerini ve vibronektin, fibrin, fibronektin gibi hücre adezyon moleküllerini içermektedir. Bu içeriğinden dolayı PRP yara iyileşmesini hızlandırıcı faktör olarak gösterilmektedir (Lynch ve ark., 2008).

2.13.2. Trombositten zengin plazmanın rejenerasyondaki rolleri

Trombositler yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılamaları ve pıhtı formasyonundaki rolleri ile yara iyileşme döneminde önemli role sahip olan hücre grubudur. Yara alanında trombositlerin sayısında artış olması trombositler tarafından salgılanan TGF- β , PDGF, EGF, IGF, VEGF ve FGF gibi büyüme faktörlerinin yara alanındaki lokal konsantrasyonlarında artış olması demektir. Bu durumun iyileşen bölgede oluşan yeni dokunun kantite ve kalitesini arttırmak için uygun bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Camargo ve ark., 2002). Bu otolog plazma yapısının farklı dokularda onarım ve rejenerasyonu artırdığı ve büyüme faktörlerinden zengin olduğu belirtilmiştir (Gruber ve ark., 2002; Okuda ve ark., 2005). Trombositler yapılarındaki fibrinojen aracılığı ile yaralanan damarlara yapışarak pıhtılaşmayı başlatmak için içeriğinde adenosin, tromboksan ve serotonin bulunan granülleri açığa çıkarmaya başlarlar. Çakır ve Durmuşlar yaptıkları çalışmada (2013), insan trabeküler kemik hücrelerinin mitojenik hareketlerinin trombosit membranları tarafından artırıldığını ve böylece mineralize dokuların rejenerasyonuna yardımcı olduğunu göstermişlerdir. Periodontal rejenerasyonun başarısında defekt bölgesinde oluşan kan pıhtısının sabit kalması iyileşmenin başlangıç dönemlerinde oldukça önemlidir. PRP elde edilmesinden bir süre sonra jel kıvamına gelir böylece defekt bölgesindeki pıhtının ve kemik greftinin stabilizasyonunu sağlayarak hemostatik etki gösterir bu şekilde yara iyileşmesine katkıları artmaktadır. PRP’de kemik rejenerasyonu ve bağ dokusu iyileşmesiyle ilişkili farklılaşma ve büyüme faktörü olan TGF ile anjiogenez, makrofaj aktivasyonu ve mitogenez üzerinde etkili olan PDGF’nin konsantrasyonun yüksek olduğu, bundan dolayı PRP’nin hücresel hareketliliği arttırarak yumuşak ve kemik doku iyileşmesinin süresini kısalttığı belirtilmektedir (El-Sharkawy ve ark., 2007). PRP’nin kemik greft materyalleri ile birlikte uygulanması yumuşak doku iyileşmesi ve erken kemik rejenerasyonuna yardımcı olur ve matür trabeküler kemik yoğunluğunda %15-30 oranında arttırmaktadır. (Arıkan ve ark., 2007).

2.13.3. Trombositten zengin plazma (PRP) elde etme yöntemleri

PRP hazırlamanın standardize edilmiş bir yöntemi yoktur. Farklı tipte FDA onaylı ticari PRP kitleri ile hazırlanabildiği gibi, manuel olarak da hazırlanabilir. FDA onaylı

kitler ile lökosit içerikleri farklı olan, farklı antikoagülan maddeler kullanarak ve farklı konsantrasyonlarda PRP substratları elde edilmektedir (Yılmaz ve ark., 2013).

Operasyon öncesinde hastadan alınacak kan miktarı, uygulamanın yapılacağı bölgenin genişliği ve PRP hazırlama yöntemine göre farklılık göstermektedir. PRP hazırlama süresi de kullanılan yöntemle ilgili olarak değişmekle birlikte ortalama 20 ile 30 dakika sürmektedir. Literatürde tanımlanmış olan başlıca PRP hazırlama yöntemleri: Konsantre Trombosit Toplama Yöntemi (PCCS), Apheresis, Trombositten Zengin Büyüme Faktörleri (PRGF), Harvest SmartPRep, Curasan, Friadent-Schütze olarak sayılabilir (Carranza ve ark., 2002).

Apheresis yöntemi ile hastadan 400-450 ml venöz kan alınarak PRP hazırlanmaktadır. Alınan venöz kan direkt olarak santrifüj sistemine geçmektedir. Bu esnada kan iki aşamalı bir sedimentasyon işlemi ile eritrosit, trombosit ve plazma komponentlerine ayrılmaktadır. Komponent istenen hacme ulaştıkça ayrı bir kısma geçip sistemden ayrılmaktadır. Tüm işlemler istenen hacimde PRP elde edilene kadar tekrarlanmakta ve artan kan komponentleri sistem aracılığı ile hastaya geri döndürülmektedir (Carranza ve ark., 2002).

PCCS metodunda ise hastadan 60 ml kadar venöz kan alınıp 3000 rpm’de 3 dk. 45 sn. santrifüj edilmektedir. Daha sonra trombosit içeren plazma kısmı cihazdaki farklı bir bölmeye aktarılarak 3000 rpm’de 13 dk. süreyle ikinci santrifüj işlemi uygulanmaktadır. İkinci santrifüjü takiben elde edilen komponent (PRP) yaklaşık 10 ml’dir (Carranza ve ark., 2002).

Harvest SmartPRep yönteminde hastadan 50 ml kadar venöz kan alınıp 12 dk. süreyle iki aşamalı bir santrifüj işlemine tabi tutulmaktadır. Bu aşamanın sonunda kan, trombositten fakir plazma (PPP), PRP ve eritrositler olmak üzere üç komponente ayrılmaktadır. Daha sonra PPP kısmı atılıp kalan kısım PRP ve eritrositler tamamen ayrılana kadar santrifüj işlemi yapılmaktadır. İşlem sonucunda 7 ml kadar PRP elde edilmektedir (Carranza ve ark., 2002).

PRGF yönteminde tüp başına 5 ml venöz kan alınıp 1500 rpm’de 6 dk. santrifüj edilmekte ve kan 3 komponente ayrılmaktadır. Bu komponentlerden orta kısımda

trombositlerin yoğun olduğu düşünülerek bu tabaka ve üstteki trombositlerin en fazla %15'ine sahip olduğu düşünülen fakir tabakanın bir kısmı alınarak operasyonda kullanılmaktadır. İşlem sonucunda tüp başına 1,2 ml PRP elde edilmektedir (Dohan ve ark., 2006a).

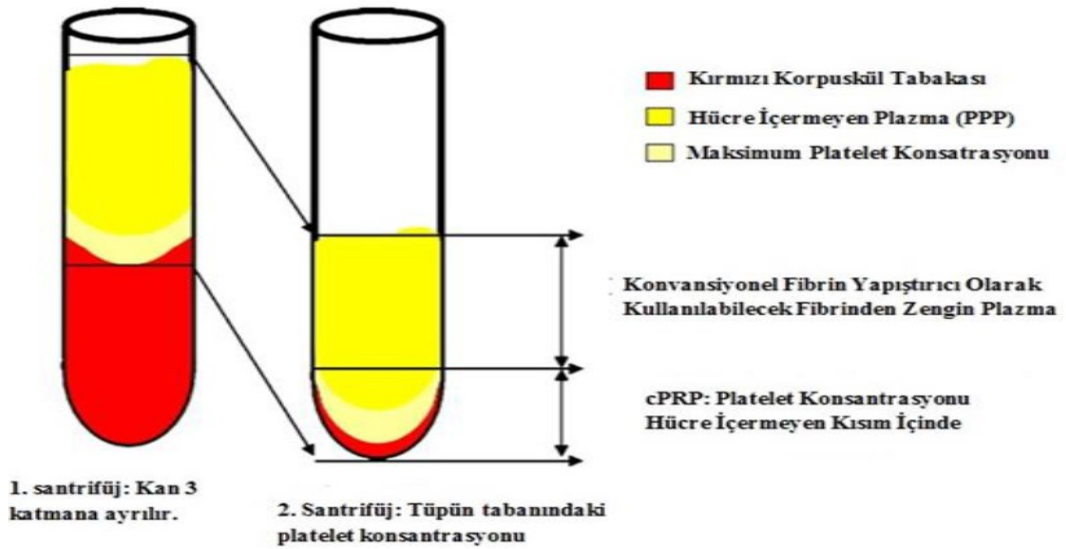
Curasan yönteminde hastadan 8,5 ml venöz kan alınıp ilk olarak 2400 rpm'de 10 dk. boyunca santrifüj işlemi gerçekleştirilir. Bu ilk gerçekleştirilen santrifüj sonunda dipte kalan eritrosit kısmı atılıp kalan kan komponenti içerisinde trombositleri ayırmak için 3600 rpm'de 15 dk. süreyle ikinci bir santrifüj işlemi yapılmaktadır. Bu aşama sonunda yaklaşık 0,8 ml PRP elde edilmektedir (Carranza ve ark., 2002).

Friudent-Schütze metodu ise Curasan metodu ile oldukça benzerdir. Yalnız hazırlık sırasında kullanılan tüpler farklılık göstermektedir. Platelet Concentrate Collection System (PCCS) ve Curasan PRP sistemleri Harvest SmartPREP 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. Diğer sisteme oranla daha az miktarda venöz kan gerektirmesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle Curasan kit diş hekimliğinde daha yaygın kullanılmaktadır (Carranza ve ark., 2002).

Tüm tekniklerin uygulanması için klinikte santrifüj ve vibrasyon cihazı bulunmalıdır (Alkan ve Esen, 2006). PRP elde etmek için birbirinden farklı sistemler uygulanmasına rağmen genel olarak izlenmesi gereken yol benzerdir (Şekil 7). Bunun için ilk olarak 8-10 ml venöz kan alınır. Alınan kanın pıhtılaşmasına engel olmak amacıyla kan bir antikoagülan madde ile karıştırılmalıdır. Böylece PRP elde edilmesi için gereken sürede kanın pıhtılaşması engellenmiş olur. Bu karışım 2400 devir/dk ile 10 dakika santrifüj edilmektedir. Bu santrifüj işleminde amacımız kanın içindeki şekilli elemanların ağırlıklarına göre tüpün tabanına çökmesini sağlayarak asıl istenen kan fraksiyonu olan trombositleri bir bölgede toplamaktır. İlk santrifüj sonunda tüpte bulunan kan iki bölüme ayrılmış olarak görünmektedir. Üst kısımda sarı renkli plazma bulunurken, eritrositlerin ağırlıkları nedeniyle tüpte alt kısımda biriktiği görülür. Trombositler ise plazmanın eritrositlere yakın alt kısmında birikir. Santrifüjden alınan

tüpteki plazmanın tamamı ve eritrositlerin, dolaşıma yeni katılan taze trombositleri içerdiği kabul edilen üstten 1-2 mm'lik kısmı uzun kanül ve hava çıkış kanülü yardımıyla ikinci bir tüpe aktarılmaktadır. Az miktarda eritrosit ile plazmadan oluşturulan karışım dakikada 3600 devirle 15 dakika süreyle ikinci bir santrifüj işlemine tabi tutularak bir kez daha santrifüj edilip trombosit fraksiyonunun tüpün alt kısmında toplanması sağlanır. Sekiz ml'lik kan için elde edilen süpernatant miktarı yaklaşık 0,6-0,7 ml'dir ve cerrahi prosedür için kullanılacak PRP'yi oluşturmaktadır (Keceli ve ark., 2008).

Bu aşamanın ardından artmış trombosit sayısına sahip olan plazma oluşturulmuş olur. Sonrasında PRP, trombositleri aktive edip trombositlerin içeriğindeki granülleri açığa çıkarmak için hastanın kendi kanı ya da trombin, antikoagülan etkiyi sonlandırmak için ise %10'luk CaCl_2 ile eşit hacimde karıştırılır. Sonuçta trombosit sayısının normale göre çok daha yoğun olduğu ve bu trombositlerin aktivasyonu ile büyüme faktörlerinin, trombosit granüllerinden ortama salındığı bir jel elde edilmiş olur (Erdemir ve Özkan, 2014).



Şekil 7. PRP hazırlama aşamaları (Bilginaylar, 2015).

2.13.4. PRP'nin uygulanmasında dikkat edilmesi gerekenler

Santrifüj işleminde göz önüne alınması gereken en önemli noktalardan biri PRP'nin antikoagüle kandan elde edilmesidir. PRP'nin antikoagüle edilmemiş kandan elde edilmesi mümkün değildir (Marx, 2001). Bilindiği gibi trombositlerin doğadaki

en önemli iki rolü hemostaz ve iyileşmenin başlatılmasıdır. Trombositler kan pıhtısını oluşturdıklarından serumda trombosit bulunmaz ve dolayısı ile PRP serumdan elde edilemez ancak antikoagüle kandan elde edilebilir (Marx ve ark., 1998). Klinisyenlerin kullandığı çeşitli antikoagülanlar olmakla birlikte en çok kullanılanlar sitrat dekstroza A (ACD-A) ve sitrat fosfat dekstrozdur. Sitrat kalsiyuma bağlanarak antikoagülasyonu sağlar. Ayrıca bunlar kan bankasında trombosit transfüzyonları için canlı trombosit depolanması amacıyla da kullanılır (Marx, 2001). PRP elde edildikten sonra antikoagüle durumunda 8 saat steril kalabilir. Bu bakımdan uzun cerrahi işlemlerde uygulanması güvenli ve etkilidir. Bununla birlikte PRP ikinci santrifüj işleminden hemen sonra beklenmeden kırmızı kan hücrelerinden ayrılmalıdır (Çakar ve Keskin, 2007). Dikkat edilmesi gereken diğer nokta ise PRP'nin otolog ya da sıgır trombinini ile aktive edilmesi aşamasıdır. Trombin ile aktivasyon; uygulamanın hemen öncesinde yapılmalıdır aksi halde trombin ile karıştırılan PRP de trombositler aktive olarak büyüme faktörlerinin salgılanmasını sağlar (Meyer ve ark., 2004).

Santrifüj teknikleri de elde edilmede önemlidir. Çift santrifüj tekniği zorunludur. Tek santrifüj ile yeterli derecede trombosit elde edilmesi mümkün olmamaktadır (Marx, 2001).

2.13.5. Trombositten zengin plazmanın kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları

Fibrin ve türevlerinin, cerrahi operasyonlar sonucunda oluşan akut lösemi, medullaraplazi ve aşırı kan kaybı gibi durumlarda yarayı primer olarak kapatmak, kanamayı durdurmak veya yara iyileşme süresini kısaltmak için kullanımından yaklaşık 40 yıldır faydalanılmaktadır. Yara iyileşmesi ve rejenerasyonu üzerine büyüme faktörlerinin hızlandırıcı etkilerinden dolayı PRP kardiyovasküler cerrahi, otolaringoloji, baş-boyun cerrahisi, periodontoloji ve ağız,diş ve çene cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Marx ve ark., 1998).

Diş hekimliğinde PRP, osteokondüktif greft materyali olarak sinüs lift uygulamalarında, yumuşak doku fleplerinde, soket koruma tekniklerinde, perfore sinüs membranı kapatılmasında, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu işlemlerinde kemik greftleri ile birleştirilerek veya

yumuşak doku iyileşme süresini kısaltmak için kullanılmaktadır. Ayrıca dental implantın çevre dokularında oluşabilecek sekonder veya primer kemik rezorbsiyonlarında kullanılabileceği gibi oluşturulmuş ya da kazanılmış kemik defektinin onarımında da kullanım alanı vardır (Choukroun ve ark., 2006a).

PRP rejeneratif tedavilerde pek çok avantaj sağlamaktadır:

- Alıcı alanda operasyon sırasında ve sonrasındaki kanamayı azaltmakta, içerdiği büyüme faktörleriyle yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunu hızlandırmaktadır.
- Konulan greft materyalinin alıcı alana yerleştirilmesini kolaylaştırarak stabilizasyonu sağlamaktadır.
- Enfeksiyon bulaşması riskini hastanın kendi kanından elde edildiği için ortadan kaldırmaktadır. Bu, yöntemin en önemli avantajları arasındadır.
- Diğer greft materyallerine göre daha ekonomiktir.
- Kısa sürede hazırlanır.
- PRP ürünleri doğal pıhtıdaki trombosit/eritrosit oranını ters çevirerek büyüme faktörlerinin cerrahi bölgesine konsantre halde uygulanmasını sağlamaktadır (Sezgin ve ark., 2012).
- Çekim soketlerine PRP uygulanması ile çekim soketi epitelizeasyonunun daha iyi olduğu ve içeriğinde daha iyi organize trabeküller olan matür kemik olduğu gözlenmiştir (Anitua, 1999).
- PRP ile birlikte dondurulmuş, kurutulmuş kemik grefti uygulamasının tek başına kemik grefti uygulamasına göre enflamatuar hücre infiltrasyonu olmaksızın kemik oluşumunun daha iyi olduğu bildirilmiştir.
- Lökosit içerdiği ve lökositlerin göçünü yönlendirdiği için enfekte yaralarda kullanılabilir (Swennen ve ark., 2005).
- Ağrı, kuru soket gibi komplikasyonların gelişmesinden korur (Lynch ve ark., 1999).
- PRP uygulamalarının matür trabeküller kemik yoğunluğunu %15-30 oranında artırdığı gözlenmiştir (Arıkan ve ark., 2007).

PRP'nin başlıca dezavantajları ise;

- Uygulama her hastada aynı sonucu vermemektedir. Yara derinliği, başlangıç yara bölgesi, PRP içeriğindeki trombosit sayısı, yara lokalizasyonu, yara süresi, eşlik eden altta yatan hastalıklar, hastanın cinsiyeti, yaşı, deri kalitesi, ırkı gibi durumlar nedeniyle sonuçlar değişebilmektedir.
- Lokal anesteziğin ortamın pH'ında değişiklik yaparak PRP'nin etkinliğini azalttığı belirtilmektedir (Nguyen ve ark., 2011).
- Seri enjeksiyonların etkinliğinin tahmin edilememesi ve ağırlık miktarı dezavantaj olarak kabul edilir (Nguyen ve ark., 2011).
- Enjeksiyonun yapılış şekli nedeniyle çevre dokulara da istem dışı yayılım riski mevcuttur (Toffler ve ark., 2013).
- Kan örneğinin alınması ve materyalin elde edilmesi arasında geçen sürenin uzun olması sonucu pıhtılaşma başlayıp istenilen sonuca ulaşamamaktadır.

2.13.6. Oral ve maksillofasial cerrahide trombosit zengin plazma'nın (PRP) kullanım alanları

- Distraksiyon osteogenezisi esnasında PRP'nin uygulanması (Swennen ve ark., 2005).
- Periferik sinir yaralanmalarının ardından PRP'nin uygulanması (Elgazzar ve ark., 2008).
- Yüz kozmetikğinde PRP'nin uygulanması (Cervelli ve ark., 2009).
- Yanık tedavisinde PRP'nin uygulanması (Pallua ve ark., 2010).
- Diş çekimi ardından PRP'nin uygulanması (Rutkowski ve ark., 2007).
- Gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası PRP'nin soket içerisine uygulanması (Ogundipe ve ark., 2011).
- Kist enükleasyonunun ardından PRP'nin uygulanması (Bielecka ve ark., 2008).
- Yumuşak doku yaralanmalarında PRP'nin uygulanması (Kazakos ve ark., 2009).
- Sert dokunun greftlenmesinde PRP'nin greft materyaliyle karıştırılarak uygulanması (Choi ve ark., 2005).

2.14. Büyüme Faktöründen Zengin Plazma (PRGF)

PRGF hastanın brakial veninden alınan venöz kan ile elde edilir. PRGF'nin elde edilmesinde Anitua'nın bulduğu modifiye PRP protokolü kullanılmaktadır (Anitua ve ark., 2015a; Anitua ve ark., 2011; Anitua, 1999). PRGF ve PRP arasındaki fark PRGF büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınımını sağlamak için optimize edilmiş olmasıdır. PRGF'de de 3 boyutlu fibrin yapı oluşmaktadır. Bu fibrin yapı doku defektine enjekte edilerek rejeneratif alanı korumak ve hücrelerin doku iyileşmesini gerçekleştirebileceği bir yapı oluşturmak amacıyla kullanılabilir. PRGF'nin lökosit içeriği proteazların pro-enflamatuar etkilerini önlemek ve bu hücrelerdeki asit hidrolazı engellemek için elimine edilir. PRGF hastanın düşük hacimli peripherel venöz kanından ve tek aşamada antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak elde edilir. PRGF aktivasyondan sonra yumuşak doku iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu hızlandırmak için sürekli olarak proteinleri ve büyüme faktörlerini salgılamaktadır. Tedavi edici özelliği olan PRGF'nin farklı formülasyonları pıhtılaşma derecesine ve örneklerin aktivitesine bağlı olarak elde edilebilir. PRGF supernatantları geleneksel göz damlası solüsyonlarında ve hücre kültüründe kullanılabilir. Sıvı PRGF osseointegrasyonu desteklemek amacıyla dental implantın çevresini kapatmak amacıyla kullanılabilir. PRGF'deki fibriller ve hücresel yapı ülser tedavisinde doku defektini doldurmak için, diş çekimi sonrası çekim socketini kapatmak amacıyla ve yumuşak doku epitelizeasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılabilir (Rodella ve Bonazza, 2015).

2.15. Fibrin

Plazmanın içeriğinde olan fibrinojenin aktivasyonu ile elde edilir (Mosesson ve ark., 2001). Homeostasis sırasında trombositlerin alfa granüllerinde ve plazmada yer alan fibrin, trombosit agregasyonunu gerçekleştirir. Başlangıçta trombosit kümelenmesini sağlamlaştırabilen ve böylece pıhtılaşma sırasında koruyucu bir duvar oluşturan biyolojik bir yapıştırıcıya benzeyen bir şekle dönüştürülür. Aslında, fibrinojen tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının nihai substratıdır. Çözünür bir protein olan fibrinojen, trombinle çözünmez bir fibrine dönüşürken, polimerize fibrin jeli, yaralanan bölgenin ilk iyileşme matriksini oluşturur (Clark, 2001; Van Hinsbergh ve ark., 2001).

Yara içerisinde yeni kan damarları meydana gelmesi anjiogenez olarak adlandırılır. Anjiogenezin gerçekleşmesinde fibrin doğal rehberdir. Anjiogenezin direk olarak fibrin matriks tarafından yönlendirildiği bildirilmiştir (Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c). Ağda hapis olan sitokinlerin hareketleri ve 3 boyutlu fibrin jel yapısı ile fibrin matriksin anjiogenez özelliği belirtilmektedir (Van Hinsbergh ve ark., 2001). Buna ek olarak anjiogenezin çözünebilen temel faktörleri olan PDGF, anjiopietin, VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü (B-FGF) fibrin jelde bulunur. Bazı çalışmalarda PDGF ve B-FGF'nin fibrine afinitesinin çok yüksek olduğu gösterilmektedir (Feng ve ark., 1999; Sahni ve ark., 1998). Fibrinin anjiogenez üzerine etkisini büyüme faktörlerine bağlanması açıklayabilir. Endotel hücrelerden $\beta 3$ ve α integrin üretimi anjiogenezin bir diğer önemli fazıdır. Bu molekül yardımı ile endotel hücreleri vitronektin, fibronektin ve fibrine bağlanır. Bu molekülün ekspresyonu fibrin ile artar (Feng ve ark., 1999).

Fibroblastlar ve epitelyal hücreler fibrin matriksten etkilenerek yara bölgesinde birikir. Epitel hücreleri yara kenarlarında apikal ve bazal yüklerini kaybederler ve yara bölgesinde apikal ve bazal olarak genişleme göstererek yarayı çevrelerler. Hücrelerin göçü vitronektin, tenascin, fibronektin ve fibrinojen ile düzenlenir. TGF- β , PDGF, fibronektin ve fibrin varlığı fibroblastların sayısının artması ve yara bölgesine göçü ve integrin ekspresyonu için gereklidir (Gray ve ark., 1993).

Trombosit konsantrasyonları için fibrin matriksin içeriği ve yoğunluğu önemli bir değişkendir. Trombosit büyüme faktörlerine yoğunlaşan, trombosit konsantrasyonlarının biyolojik etkisiyle ilgili çoğu çalışma bunların salınımını etkileyen fibrin matriksin veya sitokinin etkisini dikkate almaz.

2.15.1. Fibrin ve cerrahi üzerindeki katkıları

Gelişen teknoloji ile hemostatik tekniklerde gelişmiştir. Fakat hemostatik ajanların istendiği zaman bulunamaması problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Siyanoakrilat, oksidize selüloz ve kollajen sünger gibi çeşitli hemostatik ajanlar vardır. Fibrin adezivlerde bu amaç için kullanılabilirler (Vinazzer, 1985). Fakat fibrin içerikli ürünler kandan elde edildiklerinden tartışma ortaya çıkmaktadır. Bu ürünlerin ABD'de satışına devam edilmesine rağmen kontaminasyon riskleri vardır. Teknoloji

gelişimlerine bağlı olarak cPRP gibi daha basitleştirilmiş adezivleri ve otojen fibrin üretmiştir (Whitman ve ark., 1997).

2.15.2. Fibrinin yapıştırıcı sistemleri

Enzimatik pıhtı aşamalarının son safhasında kalsiyum iyonları, fibronektin, faktör VIII ve trombin varlığında fibrinojenin fibrine dönüşmesi gerçekleşmektedir (Gibble ve ark., 1990).

Baxter Healthcare (Tissel Fibrin Yapıştırıcı) sistemi:

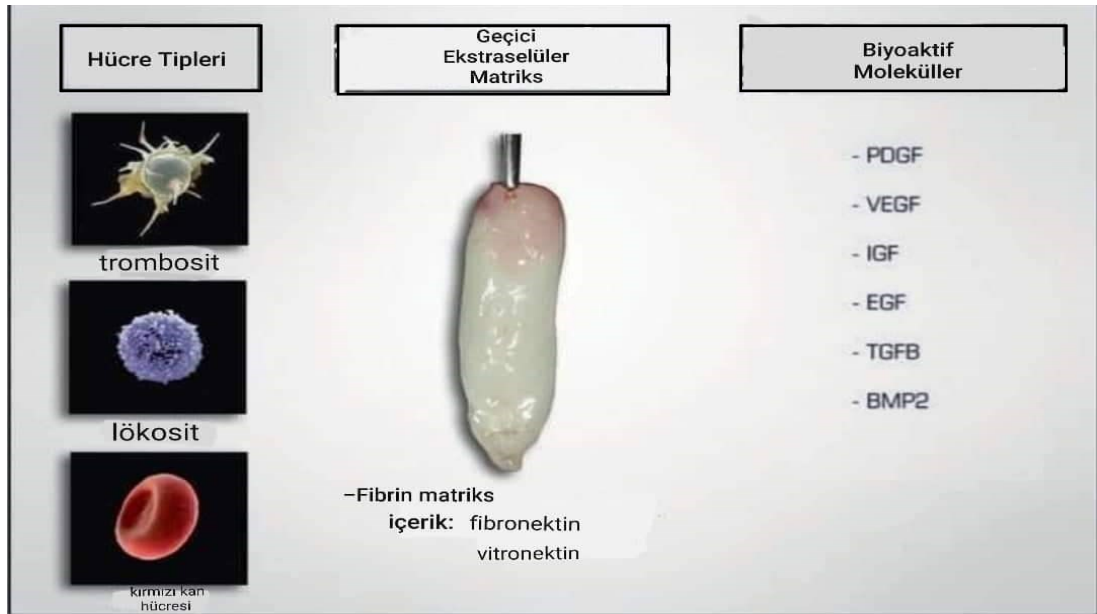
- Kalsiyum klorid solüsyonu
- Sığır trombin konsantresi
- Sığır kaynaklı aprotinin solüsyonu (proteaz inhibisyonu için, bu şekilde fibrin örtücünün ömrü uzar ve antifibrinolitik etkisi artar)
- Liyofilize fibrinojen konsantresi ile birlikte faktör VIII, fibronektin

37 °C’de aprotinin ile fibrinojenin karıştırılmasıyla oluşan maddeye ‘Solüsyon A’ ismi verilir. Kalsiyum kloridin sığır trombinle karıştırılması sonucunda ‘Solüsyon B’ oluşmaktadır. Solüsyon B ve Solüsyon A önce karıştırılıp sonra enjekte edilir. Solüsyon B içinde bulunan trombin miktarı polimerizasyon hızını belirlemektedir.

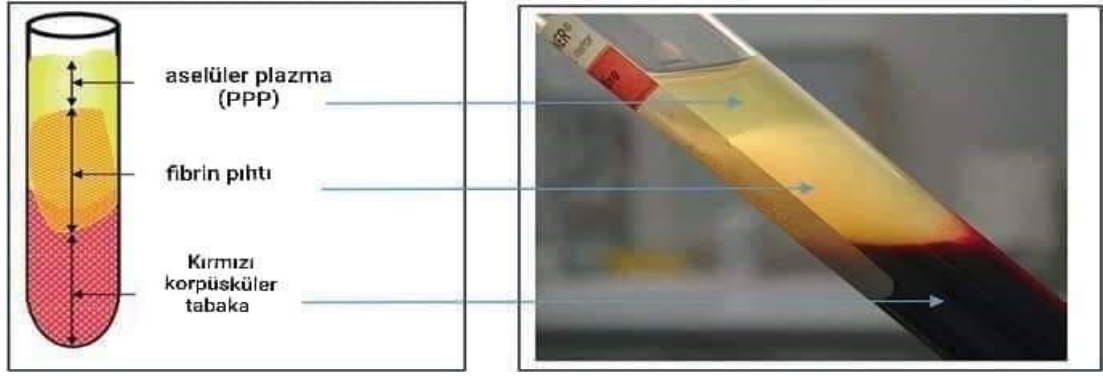
2.16. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

PRP'nin başlıca antikoagülan içeriğinden doğan sınırlılıklarından dolayı, Dr. Joseph Choukroun'un 2000'li yılların başında yaptığı daha ileri araştırmalar, antikoagülan faktörleri kullanmadan ikinci nesil bir trombosit konsantresi geliştirmeye odaklanmıştır (Choukroun ve ark., 2001). Bu şekilde ilk olarak 2700 rpm'de (750 g) 12 dakikalık tekli santrifüj döngüsü ile, santrifüj tüplerinin üst tabakasından pıhtılaşma faktörlerini taşımayan bir trombosit konsantrasyonunun toplandığı görülmüştür. Bu formülasyon trombositten zengin fibrin (PRF) olarak adlandırılmıştır. Dohan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları derleme serisinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Choukroun ve ark., 2001; Choukroun ve ark., 2006a; Choukroun ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006a; Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c). PRF ikinci nesil trombosit ürünüdür ve büyüme faktörleri ve trombositten zengin membran

oluşturulmasını sağlar. PRF (lökosit-PRF veya L-PRF) ek olarak fibrin matriksi içindeki beyaz kan hücrelerini (WBC) içerir; savunma bağışıklığını geliştirerek ve çok miktarda büyüme faktörünü salgılayarak yara iyileşme sürecine dahil olur (Şekil 8) (Adamson, 2009; Davis ve ark., 2014a; Davis ve ark., 2014b; Ghasemzadeh ve Hosseini, 2015). WBC'lerin nötrofil ve makrofajların bir kombinasyonu olması nedeniyle, her zaman yaralı enfeksiyon bölgelerinde bulunan ilk hücre tiplerinin yanı sıra biyomateriyaller ile temasta bulunan ilk hücre tiplerinden biri olduğunu ve bu nedenle fagozite edilen bölgede, mikroplar ve nekrotik dokunun yanı sıra sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınması yoluyla bu dokuların gelecekteki rejenerasyonunu yönlendirmekte önemli bir rol oynar. Şekil 9'da gösterildiği gibi, miyeloid soyundan (WBC'ler) türetilen PRF'de bulunan üç anahtar hücreden biri olan makrofajlar, TGF-beta, PDGF ve VEGF dahil olmak üzere çok çeşitli büyüme faktörleri salgırlar (Şekil 8). Nötrofiller ve trombositler ile kombinasyon halinde olan bu hücreler, dokudaki yara iyileşmesinde ana aktörlerdir ve birlikte (sadece PRP'deki trombositlerin aksine) yeni kan damarı oluşumunu (anjyogenez) daha da artırarak yeni kemik ve doku oluşumuna yol açarlar (Adamson, 2009; Choukroun ve ark., 2001; Dohan ve ark., 2006a; Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c).



Şekil 8. PRF'nin doğal bileşenleri arasında (1) hücre tipleri (trombositler, lökositler ve kırmızı kan hücreleri), (2) otolog fibrinden (fibronektin ve vitronektin dahil) üretilmiş, geçici bir hücre dışı matriks üç boyutlu iskele, (3) en belirgin şekilde PDGF, VEGF, IGF, EGF, TGF-beta ve BMP2 dahil 100'den fazla biyoaktif molekül dizisi (Miron ve Bosshardt, 2016).

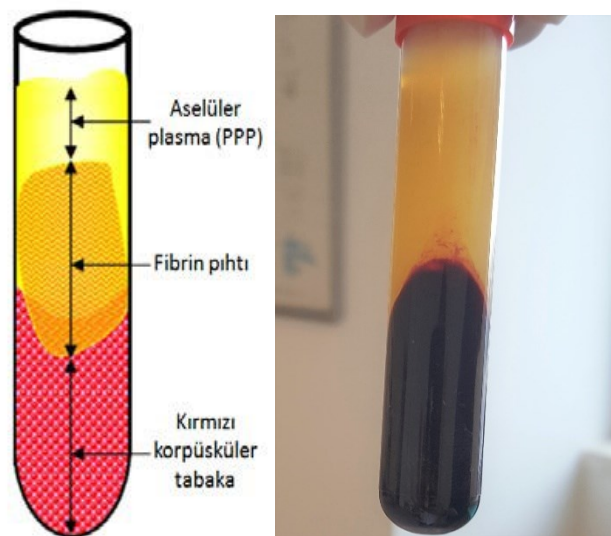


Şekil 9. Santrifüj işleminden sonra tüpte meydana gelen fibrin pıhtı (Choukroun ve ark., 2017).

Doku mühendisliği ile ilgili olarak, çeşitli biyoaktif yapıların rejeneratif potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için üç bileşenin doku onarımını iyileştirmek için gerekli olduğu uzun süredir belirtilmektedir bu 3 bileşen; (1) doku büyümesini destekleyebilen üç boyutlu bir matriks, (2) doku büyümesini etkileyebilen yerel olarak güçlendirilmiş hücreler ve (3) biyomateryal yüzey içinde hücre alımını ve farklılaşmasını arttırabilen biyoaktif büyüme faktörleri. PRF ile ilgili olarak, bu özelliklerin üçü de karşılanmaktadır: (1) fibrin, iskele yüzey malzemesi olarak, (2) lökositler, makrofajlar, nötrofiller ve trombositler de dahil olmak üzere, defekt bölgelerine gelecek rejeneratif hücreleri çeker ve toplar (3) fibrin, 10 ile 14 gün arasında, zaman içinde salınabilen büyüme faktörleri rezervuarı olarak hizmet eder (Choukroun ve ark., 2017).

PRF'nin bilinen tüm klinik uygulamalarında, PRF neovaskülarizasyonu artırmakta ve ağız boşluğundaki infeksiyöz ortama karşı savunma yeteneği sayesinde dokuda skatris oluşumunu hızlandırmaktadır. PRF'nin yumuşak doku yönetiminde 3 önemli unsur vardır. PRF aynı anda anjiogenez, immünite ve dokunun epitelle kaplanmasını destekler. Fibrin doğal bir iskelet görevi görerek yara içinde yeni kan damarı oluşumundan sorumlu anjiogenezi tetikler. Fibrinin, endotel hücrelerinin migrasyon, bölünme ve fenotipik değişimine izin vermesiyle anjiogenez hızı artmaktadır bu şekilde iyileşme hızlanmaktadır. Ayrıca PRF'nin bu anjiyojenik özelliği fibrin matriks içinde bulunan çok sayıda sıkışmış sitokinler ile de açıklanmaktadır. Burada, kollajen, proteoglikanlar, heparin sülfat, kondroitin sülfat, hiyaluronik asit, elastin, fibronektin ve laminin dahil olmak üzere birçok molekülden oluşan rejenerasyon sürecine dahil olan hücreler ve dokular için yapısal ve fonksiyonel destek sağlayan PRF içinde çeşitli

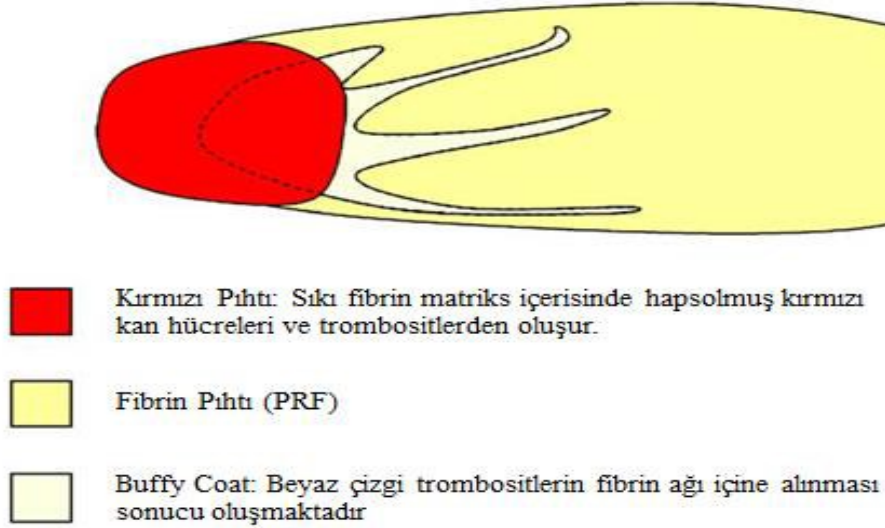
sitokinler ve extracellüler matriks (ECM) proteinleri bulunmuştur. PRF içerisinde hücrelere ve dokulara rejenerasyon prosesinde yapısal ve fonksiyonel destek sağlayan sitokinler ve ECM proteinleri de bulunmaktadır. Fibrin, trombospondin ve fibronektinde plazmada türeyen geçici ECM proteinleri olarak bulunmakta ve bunlarda iyileşmeye katkıda bulunmaktadır. (Choukroun ve ark., 2017). Protokolü tüm klinisyenler rahatlıkla uygulayabilir ve özel bir makineye ve herhangi bir tıbbi alete ihtiyaç yoktur. 10 ml'lik antikoagülan içermeyen cam kaplı plastik tüplere venöz kan toplanıp, santrifüj düşük hızda gerçekleştirilir. PRF; 2700 rpm-12 dk. veya 3000 rpm-10 dk., uygulanan santrifüj işleminin ardından elde edilir (Dohan ve ark., 2006a; Raja ve Naidu, 2008). PRF'de kan toplama tüplerinin içeriğinde antikoagülan bir madde olmadığı için kan tüpe toplanırken pıhtılaşma başlar (Dohan ve ark., 2006a). Antikoagülan madde olmadığından fibrin polimerizasyonu ve trombosit aktivasyonu hemen uyarılır. Fibrinojen dolaşımdaki trombin tarafından fibrine çevrilmeden önce kan toplama tüpünün başlangıç bölgesinde meydana gelir. Sonrasında tüpün ortasında birikir. Fibrin ağ teorik olarak trombositleri hapsetmiştir. Bundan dolayı santrifüj işleminin ardından 3 tabaka meydana gelir (Şekil 10); en üst kısımda hücresiz plazma, taban kısmından kırmızı kan hücreleri ve orta kısımda PRF pıhtı yer alır. PRF pıhtı, trombositlerin ve lökositlerin yoğunlaştığı sağlam bir fibrin matriks ile 3 boyutlu kompleks bir yapı oluşturur (Bilginaylar, 2015; Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c).



Şekil 10. Tüpte oluşan tabakaların şematik görünümü (Bilginaylar, 2015).

Yöntemin başarılı olabilmesi için kanın toplanma hızı ve santrifüje yerleştirilme hızı çok önemlidir. Hızlı davranmak iyi bir PRF meydana getirmenin en önemli aşamasıdır. Yeteri kadar hızlı davranılmaması durumunda, tüp içerisinde fibrin polimerize olarak küçük miktarda kıvamsız bir kan tabakası meydana gelecektir (Dohan ve ark., 2006a). Oluşturulan PRF pıhtıya bakıldığında 3 esas kısım görülmektedir. Bunlar:

- 1- Esas gövde olan sarı fibrin kısım
- 2- Sarımsı pıhtının alt kısmında oluşan kırmızı kısım
- 3- Bu ikisi arasında yer alan ‘Buffy Coat’ ismi verilen kısımdır. (Şekil 11) (Dohan ve ark., 2006b).



Şekil 11. Protokole göre oluşturulan PRF’de üç kısım meydana gelir. PRF pıhtının alt kısmında oluşan ve içeriğinde kırmızı kan hücrelerinin olduğu kırmızı pıhtı, esas gövde olan fibrin pıhtı ve trombositlerin fibrin ağı içinde alınması ile oluşan ‘Buffy Coat’ ağı (Bilginaylar, 2015).

Protokole uygun olarak elde edilen PRF’de fibrin ağ ve serumda hapseden trombositler yer alır. Fibrin pıhtının serumu iki spanç arasında sıkıştırılarak alınırsa ortaya dirençli fibrinden bir membran çıkacaktır (Balcı ve Toker, 2012). Elde edilen biyomateryalin implant cerrahisinde ve plastik ve maksillofasiyal cerrahide kullanıldığı belirtilmiştir (Choukroun ve ark., 2006a; Choukroun ve ark., 2006b; Simonpieri ve ark., 2009a; Simonpieri ve ark., 2009b).

Bu yöntemde fibrin ağın üç boyutlu ve esnek olması toplanan kanın yavaş olarak santrifüj edilmesi ile sağlanır. Oluşan fibrin ağ hücre ve sitokin göçüne izin verir (Choukroun ve ark., 2006a). PRF'nin, PRP'den farkı uygulamadan sonra doğal kan pıhtısı gibi yavaş yavaş şekillenmesi ve hemen çözülmemesidir. Bu yöntemde lökositlerin ve trombositlerin toplanma etkinlikleri yüksektir ve toplanan lökositler korunur. Buna ek olarak bu süreç boyunca trombosit aktivasyonu gerçekleşir ve lökosit ve trombosit büyüme faktörlerinin fibrin matrikse absorbe olması sağlanır (Dohan ve ark., 2006b; Dohan ve ark., 2006c).

2.16.1. PRF içeriği

Standart protokole uygun olarak üretilen PRF'de normal kan içerisinde yer alan tüm bileşenler mevcuttur. Bunlar başlıca;

- Trombositler
- Fibrin
- Trombosit Büyüme Faktörleri
- Sitokinler
- Lökositler
- Dolaşımdaki kök hücreler (Bilginaylar, 2015)
- Monositler
- T ve B lenfositler
- Nötrofilik granülositlerdir (Ghanaati ve ark., 2014)

2.16.1.1. Trombosit büyüme faktörleri

2.16.1.1.1. Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)

TGF- β terimi, Kemik Morfogenetik Proteinlerin (BMP) de üyesi olduğu bir farklılaşma ve büyüme ailesine verilen addır TGF- β 1 ve TGF- β 2, PRF içerisinde var olduğu kanıtlanan TGF- β 'lardır. TGF- β 2 ve TGF- β 1 proteinleri kemik rejenerasyonu ve bağ doku iyileşmesinde büyüme-farklılaşma faktörleri gibi görev yapan ve en fazla görülen TGF- β ailesi üyeleridir. TGF- β 2 ve TGF- β 1 proteinleri moleküler ağırlıkları 25 kda civarında olan proteinlerdir. PDGF'ye benzer olarak bu proteinlerde, trombositlerde sentezlenip taşındığından PRF'de ve PRP'de yer alırlar. Buna ek

olarak, osteoblast, makrofaj ve bazı diğer hücre tiplerinde de sentezlenip taşınırlar (Robey ve Young, 1987).

Makrofajlar tarafından açığa çıkarıldıklarında ya da trombosit degranülasyonu sonucu serbestleştiklerinde preosteoblastların, kemik iliğinde yer alan kök hücreleri ya da fibroblastlar üzerinde parakrin büyüme faktörüne benzer fonksiyonları vardır. Belirlenmiş olan aktiviteyi hızlandırmak ya da yönetmek amacıyla yukarda bahsedilen hedef hücrelerin hepsi, hücre membranları üzerinde otokrin büyüme hormonu, komşu hücrelerde ise parakrin büyüme hormonuna benzer etki gösterirler. Bu sayede TGF- β proteinlerinin sentez ve salınımını gerçekleştirme yetenekleri vardır. Bundan dolayı TGF- β 'lar sadece kemik iyileşmesini başlatmaz, kemiğin tekrardan şekillenmesi ve kemik greftinin olgunlaşmasıyla birlikte uzun süre devam eden kemik iyileşme ve rejenerasyonunu gerçekleştiren büyüme faktörü aktivitesine de sahiptirler (Aghaloo ve Moy 2002; Ogino ve ark., 2006).

TGF- β 1 ve TGF- β 2'lerin fonksiyonlarından en önemlileri; kemik formasyonu ve yara iyileşmesi için kollajen matriks oluşumunu sağlamak ve osteoblast prekürsörlerinin mitogenezisi ve kemotaksisidir. Ayrıca TGF- β kemik formasyonunun fazla olması için kemik rezorbsiyonunu ve osteoklast formasyonunu inhibe etmektir (Marx, 1999).

2.16.1.1.2. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)

PDGF, vasküler endotel, makrofajlar, trombositler ve fibroblastlardan salınmaktadır. PDGF'nin aktif molekül olan biyolojik 3 izoformu bulunur (AA, AB ve BB). PDGF izoformları, değişik ligand özellikleri olan PDGF- α ve PDGF- β adlı yüzey reseptörlerine yapışır (Andrea ve ark., 2008; Niessen ve ark., 2001; Uutela ve ark., 2004). Bunlar farklı 2 tirozin kinaz reseptörüne yapışırlar. Böylece otofosforilizasyon reseptörlerde oluşur (Lederle ve ark., 2006). Sinyal moleküllerinin oluşumu bu birleşim ile gerçekleştirilir. PDGF yara bölgesinde makrofajların, düz kas hücrelerinin, nötrofillerin, fibroblastların proliferasyonunu ve inflamasyonu stimule etmektedir (Heldin ve ark., 1999). Buna ek olarak makrofajlardan TGF- β sentezlenip salgılanmasını stimule eder. PDGF ve TGF- β benzer şekilde granülasyon dokusu oranını ve makrofajlardan köken alan doku artıklarını artırır. Damar matürasyonundan

PDGF'nin büyük önemi vardır ve yapılan araştırmalarda PDGF'nin, damar yapılarında bütünlüğün sağlanmasında ve kapillerin etrafında perisitlerin toplanmasında büyük önemi olduğu belirtilmiştir (Lindahl ve ark., 1999, Sundberg ve ark., 1997). VEGF ve PDGF'nin birlikte uygulandığı araştırmalarda damar yapı bütünlüğünün sağlanmasına perisitlere ek olarak düz kas içerisinde bulunan hücrelerin de katıldığı görülmüştür.

VEGF ve FGF'ye göre PDGF'nin vasküler etkisi daha azdır, bu nedenle kan damarlarının başlangıç oluşumunda esansiyel rolü yoktur (Uutela ve ark., 2004). Trombospondin-1 ve IGF-1 sentezi PDGF tarafından çoğaltılarak reepitelizasyona yardımcı olunmaktadır (Rabhi-Sabile ve ark., 1996). Trombospondin yara iyileşmesi sırasında proliferatif cevabın oluşmasını sağlar ve proteolitik yıkımın başlamasını geciktirir, IGF-1 ise keratinositlerin hareketini artırır (Krishnaswami ve ark., 2002). Buna ek olarak PDGF'nin ekstraselüler matriks meydana getirmesinde, fibroblast proliferasyonunun artırılmasında ve kollajen matriksin kontraksiyon işlevinde rolü vardır (Rhee ve ark., 2006). Eski kollajenin, dokunun remodelasyon süreci boyunca matriks proteinazlarının yardımıyla yıkımın meydana gelmesine yardımcı olur (Jinnin ve ark., 2005).

2.16.1.1.3. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

VEGF ailesinde, içeriğinde homodimerik proteinlerin olduğu farklı faktörler (VEGF-B, VEGF-A, VEGF-C, PlGF (Plasental Büyüme Faktörü), VEGF-D) vardır. VEGF ailesi, vaskülojenezi ve anjiojenezi uyarmaktadır. Tümör oluşumunda, yara iyileşmesinde ve kronik inflamasyonda anjiojenezi uyarmaktadır. Tirozin kinaz reseptörleri (VEGFR), VEGF sinyallerinin iletimini sağlar. Endotelyal ve diğer birçok hücrede bulunan anjiojenik ve vaskülojenik etkisi olan VEGF'nin ana reseptörü VEGFR-2'dir. VEGFR-1'in inflamasyonda ve endotelyal kök hücre hareketini kolaylaştırmakta rolü olduğu belirtilmektedir fakat rolü daha az anlaşılmaktadır. Lenfanjiojenezi VEGFR-3'e bağlanan VEGF-D ve VEGF-C uyarmaktadır. VEGF vasküler geçirgenliğin oranını artırır ve fibroblast, endotelyal ve inflamatuvar hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu stimule eder. VEGF'nin en güçlü uyarıcı yara bölgesinde oluşan hipoksidir. Sonucunda doku perfüzyonu, anjiojenezde artış meydana gelmesi ile tekrardan gerçekleşmiş olur (Ribatti ve ark., 2000).

2.16.1.1.4. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

IGF-I ve IGF-II'nin osteoblast sayısını çoğaltmak ve böylece kemik depozisyonunun süresini kısaltmak için salındığı düşünülmüştür. IGF'ler kemik matriksi içerisinde depolanmışlardır ve kemiğin rezorbe olması sırasında serbestleşerek, rezorbsiyona engel olmak için tekrardan formasyonun başlamasını uyarırlar (Marx ve ark., 1998; Sezgin ve Taner, 2012). Trombositlerde bulunan IGF'nin, endosteal osteoblastlar ve osteoid sentezi gerçekleştiremeyen osteoblast prekürsörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Marx, 1999).

Sonuç olarak, IGF'lerin mevcut osteoblastların kemik meydana getirmesini uyardığı ayrıca osteoblastlarla aynı soydan gelen hücrelere mitojenik etkisinin olduğu söylenebilir. Ancak diferensiyasyondan kemik oluşumuna kadar geçen sürede IGF'lerin herhangi bir rehberlik ettiği düşünülmemektedir. BMP'nin bu fonksiyonu gösterdiği düşünülmektedir. IGF-I ve IGF-II, 7,7 kda ile 7,5 kda.'luk yükleriyle, küçük proteinler sınıfındadır. Her iki proteinde kinaz aktivitesini stimüle eden özel bir IGF reseptörü ile bağlantı kurar. IGF bağlanması ile kemik meydana getiren hücrelerde mitogenezez görülür. (Marx, 1999).

2.16.1.1.5. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Etkileri müköz membranda bulunan bazal hücreler ve deri ile sınırlanmıştır. EGF'nin bazal hücrelerin uyarılması, replikasyonu ve migrasyonu üzerine etkisi vardır bu şekilde bazal membrandaki spesifik bileşenleri oluşturur. Ayrıca periodontal dokuların rejenerasyonu ve tamiri esnasında proliferasyonu düzenlediği de düşünülmektedir (Sezgin ve Taner, 2012).

2.16.1.1.6. Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF, içeriğinde yirmiden fazla büyüme faktörü olan aileden meydana gelmektedir. Tirozin kinaz reseptörleriyle sinyallerini iletirler. FGF-1'in reseptörlere bağlanabilme yeteneği yüksektir. FGF-7 ise keratinosit büyüme faktörü (KGF) ile beraber bağlantı kurar. FGF aktif olmayan büyüme faktörlerinin birikebileceği depo görevi görür. Yara iyileşmesinde de etkisi olduğu bilinmektedir. İçeriğindeki büyüme faktörlerinden KGF (KGF-7) ve FGF-2 ciltte oluşan yaraların epitelizeasyonunda görev

alır. FGF-2 ek olarak anjiogeneze de görevlidir. Kemik iliği stroması meydana getirilmesinde ve kan hücrelerinin farklı görev ve yapılara sahip olmasında görev almaktadır (Ünsal, 2014).

2.16.1.1.7. Trombosit kaynaklı anjiyogeneze faktörü (PDAF)

PDAF, vaskülarizasyonu canlı dokuda arttıran büyüme faktörüdür. İndirekt veya direkt yöntemle endotelial hücreleri stimüle ederek, yeni kan damarlarının devaskülarize dokuları çevrelediği iyileşme sürecinde rol oynar (Sanchez ve ark., 2003). PDAF'nin etkinliği ve fonksiyonu; TGF α ve β , basit Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), IGF-I, PDGF, IL- β ve Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF) gibi büyüme faktörleri yardımıyla düzenlenir. Hipoksi durumunda bu büyüme faktörünün etkilenmesi yüksek derecededir (Sanchez ve ark., 2003).

2.16.1.1.8. Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü (PDEGF)

PDEGF'yi Cohen ve arkadaşları ilk defa 1962 yılında tanımlamıştır ve tespit edilen ilk büyüme faktörüdür (Cohen, 1962; Sanchez ve ark., 2003). Dermal fibroblastların ve keratinosit proliferasyonunu artırıp yara iyileşme süresini kısaltır, diğer büyüme faktörlerinin üretim ve etkilerini artırır ve epidermal rejenerasyonu uyarır (Sanchez ve ark., 2003).

2.16.1.1.9. Trombosit Faktör 4 (PF 4)

Trombosit Faktör 4 yeni oluşan trombositlerin α granüllerinden salınarak, nötrofilleri kendine çeken kimyasal ajan gibi rol oynar. Bu şekilde nötrofillerin erken dönemde yara bölgelerine gitmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak fibroblastları da çekmektedir ve kuvvetli anti-heparin bir maddedir (Sanchez ve ark., 2003).

2.16.1.2. Sitokinler ve PRF

2.16.1.2.1. İyileşme sitokinleri

Bir iyileşmenin değerlendirilmesi iki açıdan yapılabilir:

- Damar yapılarına benzer başlangıç iyileşme sistemlerinin gelişimini artırır ve

düzenler: Bu işlev VEGF'nindir.

- Amplifikasyonlarının nötralizasyonu enflamatuvar sinyal sisteminin engellenmesi ile gerçekleşir: Bu işlev IL-4'ündür.

İyileşmeyi desteklemek IL-4'ün enflamasyonda esas görevidir. IL-1 β tarafından MMP-3 ve MMP-1'in uyarılmasına engel olur ve fibroblastların yapısından kollajen sentez edilmesini arttırır. Enflamatuvar sinyal dağılım yolları IL-1 β tarafından önlenir (Hayashi ve ark., 2000). Bilinen en yaygın ve güçlü vasküler büyüme uyarıcısı VEGF'dir (Zachary, 2003). Endotel hücre işlevlerinde (göç, çoğalma, hücre sağ kalımı ve özelleşme gibi) önemli rolleri vardır (Harry ve Paleolog, 2003; Ruhrberg, 2003). Anjiogenezi başlatmak amacıyla sitokinin bulunması yeterli olur.

Trombositlere benzer şekilde lökositik beş sitokin, polimerizasyon boyunca fibrin ağda hapis olmuştur ve yavaşça ortama salınırlar. PRF'nin bağışıklık sistemini düzenlemesinde PRF'de hapis olan ve yavaşça açığa çıkarılan sitokinlerin kilit bir noktada olabileceği düşünülmektedir. PRF içinde bulunan sitokinlerin miktarlarını kontrol etme yetenekleri de vardır. Gerçekleştirilen bir araştırmada aynı oranda trombositten fakir plazma, PRF ve serumdaki IL-6, VEGF, TNF- α , IL-4 ve IL-1 β miktarları incelenmiştir (Dohan ve ark., 2006c). Çalışma sonunda VEGF dışında incelenen tüm parametrelerin en yüksek oranda PRF'de bulunduğu görülmüştür. PRF'deki kan aktivasyonunun yavaş olmasının lökosit degranülasyonunu gerçekleştirdiği anlaşılmaktadır. İmmün sitokinin oranındaki artış PRF'nin savunma yeteneğini ortaya koymaktadır. Fakat trombosit konsantrasyonlarındaki lökosit ve trombositlerin tek başlarına etkileri şimdilik belirtilmemiştir. Lökositlerin mevcut etkilerin ne kadarını gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a).

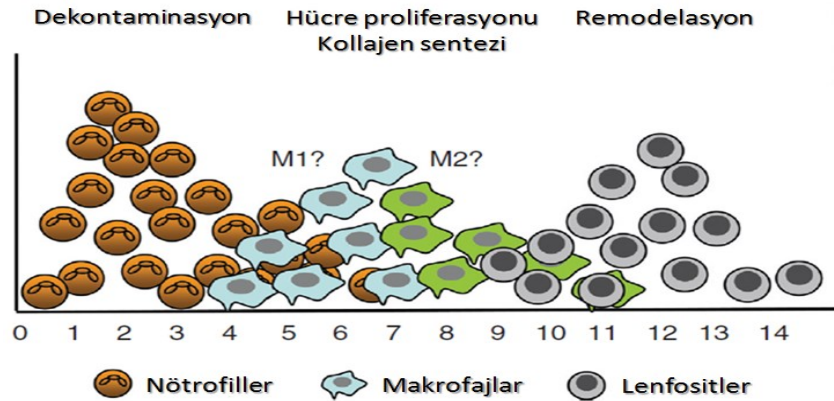
2.16.1.2.2. Enflamatuvar sitokinler

Sitokinlerin enflamasyonda rol alanlarının miktarı oldukça fazladır. Bunlar arasında en önemlileri IL-1 β , TNF- α ve IL-6'dır. Enflamasyon kontrolünde IL-1 β 'nın kilit rolü vardır (Dinarello, 2004). Lenfositlerin uyarılmasını T Helper gerçekleştirir. TNF- α ile beraber kemik oluşumuna engel olup yıkımını çoğaltırlar (Kwan Tat ve ark., 2004). TNF- α , IL-6 ve IL-1 sentez edilmesini ve enflamatuvar hücrelerin sitotoksiste

ve fagositoz kapasitesini artırır (Gaur ve Aggarwal, 2003). T-lenfositler için aktivatör, B-lenfositler için ise farklılaşma faktörü IL-6'dır. Antikor açığa çıkarılmasını stimüle eder (Dohan ve ark., 2006c).

2.16.1.3. PRF ve lökositler

Yara iyileşmesinde lökositlerin kritik rolleri vardır. Bu şekilde PRP içinde lökositlerin bulunması yaranın iyileşmesini arttırmaktadır (Martin ve Leibovich, 2005; Eming ve ark.; 2009). Yara bölgesine ilk olarak beyaz kan hücreleri olan nötrofiller göç eder ve nekrotik dokuları, mikropları, debrisleri fagosit ederek enfeksiyon kontrolü ve yara bölgesinin temizlenmesinde rolleri vardır. Yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar fazın başlangıç aşamalarında nötrofiller görevlerini tamamlayıp sonrasında apoptosis meydana gelerek ölürlür. Monositler yara bölgesinin ve ölü nötrofillerin debridmanını makrofajlara dönüşerek gerçekleştirmektedir. Yara bölgesinin temizlenmesi yaranın normal iyileşmesi için önemli bir unsurdur. Makrofajlar, nötrofiller ve trombositler mikropları öldürerek enfeksiyon oluşumuna engel olurlar. Makrofajlar sitokinleri, PDGF, TGF- α ve TGF- β açığa çıkararak yara iyileşmesi amacıyla gerekli olan diğer hücreleri stimüle eder ve anjiogenez uyarır (şekil 12). İnsan ve yaşlı fare yaraları üzerine aktif makrofajların eklenmesi ile yara iyileşmesinin hızlandığı belirtilmiştir (Adamson ve ark., 2009).



Şekil 12. İnflamasyon safhalarında lökositlerin yeri (Larjava 2012)

Lökosit içermeyen ve lökosit içeren PRP'nin karşılaştırıldığı bir araştırmada lökositlerin varlığında PDGF-BB, PDGF-AA miktarlarının daha çok olduğu görülmüştür (Zimmerman ve ark., 2003). Ek olarak lökositli ürünlerde TGF- β

miktarında daha çok olduğu görülmüştür. PRP'ye lökositlerin katılmasıyla sentezlenen büyüme faktörü oranının arttığı belirtilmiştir. Büyüme faktörleri ile birlikte matriks metalloproteinaz ve serin gibi farklı proteinazları da lökositler açığa çıkarmaktadır. Serin proteinazları sitokinlerin inaktivasyonu ve aktivasyonunu, antimikrobiyal etkiyi, lökosit ve trombosit aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. Proteinazların, provizyonel matriksi ekstrasellüler matrikse dönüştürmek ve matriks yıkımı ve remodelasyonu gibi görevleri vardır. Bilhassa matriks metalloproteinazların, anjiyonez, lökosit migrasyonu, doku remodelasyonu ve reepitelizasyonun olduğu matriks yıkımı ve remodelasyonunda önemli rolleri vardır (Schultz ve Wysocki, 2009). bFGF, PDGF, ve TGF- β 'nın aktivitesinin kontrolünde proteinazların önemli rolleri vardır ve TGF- β proteinazların etkisiyle form değiştirerek latentten aktif forma geçer (Barrick ve ark., 1999). Bu nedenle proteinazların etkisinin trombositten zengin maddelere lökosit dahil edilmesiyle çoğalacağı belirtilmektedir (Davis ve ark., 2014b). Ek olarak megakaryositlerden elde edilen trombositlerin sayısında lökositler çoğaltmaktadır.

PRP yapısına dahil edilen lökositin yaralanan bölgede zararlı etki gösterebileceği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Yaralı alanda nötrofillerden açığa çıkarılan reaktif oksidatif bileşenlerin yara etrafındaki sağlıklı dokuda hasara neden olduğu bildirilmiştir (Anitua ve ark., 2006). Örneğin lökositten fakir PRP kullanımı, kas dokunun hasarlarında nötrofillerin açığa çıkaracağı reaktif oksidatif birleşenlerin doku hasarı oluşturabileceğinden dolayı tavsiye edilmektedir (Harmon, 2009; Lopez-Vidriero ve ark., 2010). Yara bölgesinde ilk görev olan nötrofiller nitrikoksit ve reaktif oksidatif birleşenleri açığa çıkararak yabancı maddelerin ortadan kaldırılmasını ve yara bölgesinin temizlenmesini sağlar (Eming ve ark., 2009). Nötrofillerin yıkıcı etkilerinden dokunun korunması için makrofajlar nötrofil apoptozisini stimüle eder (Adamson ve ark., 2009). PRP'de mevcut monosit miktarının çoğaltılmasıyla birlikte nötrofillerin aktivitelerinin kontrol edilerek sağlıklı dokuda oluşabilecek hasarın azaltılabileceği belirtilmiştir (Davis ve ark. 2014b). Enfeksiyon, lökositten zengin PRP ve PRF preparatları içeriğindeki lökositler ile azaltılabilmektedir.

2.16.1.4. Dolaşımda bulunan kök hücreler

Mezenşimal hücreler kökenlerini kemik iliğinden alırlar ve çoğu dokunun rejenerasyonunda görev alırlar. Bu hücreler başlangıçta farklılaşmamış durumdadır. Daha sonra kan ile yara bölgesinde birikir ve farklılaşmaları ile değişik hücre tipleri görülmeye başlanır (Badiavas ve ark., 2003; Bucala ve ark., 1994). Fibronektin ve fibrinin oluşturduğu geçici matrikste bu dönüşüm gerçekleşir. Bundan dolayı fibrin, hücrelerin transplantasyonunda, destekleyici matriks gibi kullanılır (Bensaid ve ark., 2003a; Bilginaylar, 2015; Boo ve ark., 2002).

2.16.1.5. Monositler

Yara iyileşmesinde gereklidirler. Nötrofil akımından sonra inflamasyonlu bölgeye göç ederler ve makrofaja dönüşürler (Soltan ve ark., 2012). Makrofajlar farklı görünüşlerde çok fonksiyonlu hücrelerdir. Yabancı cisme yanıt olarak osteogenez ve anjiogenez gibi önemli rolleri vardır. VEGF, PDGF, FGF, TGF- α ve β ve diğer aktif biyolojik moleküllerin (örneğin: BMP-2) sentezlenmesiyle makrofajlar destek hücre proliferasyonunda ve hasar takibinde doku yenilenmesinden sorumludur. Bunlar genellikle inflamasyonda doku yenilenmesinin erken döneminde görülür ve doku yenilenmesi ve skar oluşumuna katkıda bulunur (Ekström ve ark., 2013; Pirraco ve ark.; 2013).

2.16.1.6. T ve B lenfositler

Pıhtılaşma faktörünün ilerisinde gözlenen hücreler T ve B lenfositlerdir. Lenfositler doku hasarının sorumlu olduğu özel ve özel olmayan müdahalede doku cevabı olarak açığa çıkar. Buna rağmen doku yenilenmesinde ilk sırada önemli değillerdir. Boyce'un çalışmasında CD8⁺ T lenfositin yara iyileşmesini azalttığı görülmüştür. Bunun yanında B lenfositin iyileşmeyi artırdığını ortaya koymuştur (Boyce ve ark., 2000).

2.16.1.7. Nötrofilik Granülositler

Santrifüj hızının ve süresinin değiştirilmesi ile nötrofilik granülositlerde değişik oranda salınım olduğu görülmüştür. Nötrofilik granülositlerin sahip oldukları fagositik kapasiteleri, degranülasyon yetenekleri ve nötrofilik ekstrasellüler kapan görevi

gördükleri için inflamasyonun erken döneminde önemli oldukları düşünülmektedir (Brinkmann ve ark., 2004; Kolaczowska ve Kubes, 2013). Yapılan bir çalışmada nötrofilik granülositlerin doku rejenerasyonu özelliklerinin iyi olduğu görülmüştür. Nötrofiller inflamatuvar kalıntıları (nekrotik ve apoptotik hücreleri) fagosite etmek için monositlerin doku içindeki hareketini kolaylaştırırlar. (Ley ve ark., 2007; Kolaczowska ve Kubes, 2013). Ayrıca nötrofiller dokudaki ölü dokunun temizlenmesine seçilmiş bazı proteazlar, MMP 9 (matriks metaloproteinaz 9), hücre dışı matriks sindirim enzimleri aracılığıyla katılmaktadır. Nötrofilik granülositler, MMP 9 aracılığıyla revaskülarizasyon süreci ile doku iyileşmesinde rol oynadıkları ifade edilmiştir (Christoffersson ve ark., 2012; Kolaczowska ve Kubes, 2013). Nötrofilik granülositler ve monositler/makrofajlar arasında mutualist ilişki vardır ve bunların etkileşimleri makrofajlardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar safhasında differensiyasyona katkıda bulunur. Buna ek olarak Tan ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir çalışmada inflamatuvar lenfogenezde nötrofillerin, VEGF modülasyonu ve VEGF-D'nin salgılanması ile potansiyel katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Nötrofilik granülositler erken inflamasyon dönemindeki rolleri ve rejenerasyon potansiyellerinden başka pıhtının derinliklerine doğru göç edebilmektedirler. Bunun nedeni çaplarının küçük olmasındandır (Welsch, 2010).

2.17. Düşük Hız Kavramının Tanıtılması

Son dönemlerde stimülasyon için en önemli faktörün, salınan büyüme faktörleri miktarı değil, çevreye düşük ve sabit bir büyüme faktörü dağılımının sürdürülmesi olduğu bilinmektedir. PRF'nin kullanımı rejeneratif tıpta sürekli bir çalışma artışı gördüğü için, PRF matriksini değiştirmek için santrifüjleme protokollerini optimize ederek klinik durumların iyileştirilip iyileştirilemeyeceğinin belirlenmesine büyük ilgi vardı. Bu hipotez, orijinal PRF matriksi içindeki hücrelerin şaşırtıcı bir şekilde PRF matriksinin tabanında toplanmış olmasından kaynaklanmıştır (Ghanaati ve ark., 2014). Bu nedenle santrifüjleme hızlarının hücrelerin aşağı doğru ilerlemesini önlemek için daha yavaş hızlardan (g-force) faydalanabileceği bulunmuştur. Bu hipotez, Ghanaati'nin klasik çalışmalarıyla ve 2700 rpm'den (750 g) 1500 rpm'ye santrifüjleme hızını düşürerek, daha yüksek sayıda hücre içeren PRF'nin daha optimal bir formülasyonunun oluşturulabileceğini, lökositlerin PRF matriksi boyunca daha eşit

olarak dağıldığını gösteren çalışma tarafından doğrulandı (Ghanaati ve ark., 2014). PRF'nin bu yeni formülasyonuna İleri (Advanced) PRF veya A-PRF çalışma adı verildi ve orijinal PRF'den 13 yıldan fazla süren araştırmalardan doğal bir evrim sayıldı. Yakın zamanda, lökositlerin, fibrin pıhtıların dışına (santrifüj tüplerinin dibine) gereksiz yere itildiği fark edilmiştir. Journal of Periodontology'de (2014) yayınlanan yakın tarihli bir çalışmada, hem santrifüjleme hızının, hem de zamanın, A-PRF'de büyüme faktörü salınımını ve hücre performansını daha da arttırmak için, azaltılabildiği gösterilmiştir (Choukroun, 2014).

Büyüme faktörlerinin daha yavaş serbest bırakılması için öne sürülen birincil sebeplerden biri, fibrin matriksinin proteinleri fibrin ağı içinde tutma yeteneğinin olması ve çevredeki mikro ortam içinde büyüme faktörlerini daha fazla serbest bırakabilen hücreler içermesidir. (Lekovic ve ark., 2012; Kumar ve Shubhashini, 2013; Panda ve ark., 2014; Pradeep ve ark., 2012; Sharma ve Pradeep, 2011). Bu nedenle, eğer santrifüjleme protokolleri daha fazla hücre (en başta lökositler) içerecek şekilde optimize edilirse, o zaman 10 günlük bir süre boyunca daha fazla büyüme faktörleri salgılayacak ve aynı zamanda doku rejenerasyonunu geliştirmek için gerekli olan tüm faktörleri salgılayarak doku savunmasına ve biyomateryal entegrasyona katkıda bulunacaktır (Choukroun ve ark., 2017).

2.18. İleri (Advanced) PRF (A-PRF)

15 yıl önce, trombosit zengin fibrin modern tıpta doku rejenerasyonu için bir araç görevi görebilen kan oluşum faktörlerinin otojen kaynağı olarak tanıtıldı. Trombosit zengin plazma (PRP) olarak adlandırılan birinci nesil trombosit konsantrasyonu antikoagülan gerektirmesi gibi olumsuz bir özelliği olmasına rağmen tıpta çeşitli alanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır. PRF ise herhangi bir antikoagülan içermez ve yönlendirilmiş kemik ve doku rejenerasyonuna katkı sağlamak için bariyer veya membran olarak kullanılabilen üç boyutlu bir fibrin matriksi sağlar. PRF 2001 yılında piyasaya sunulduktan sonra ekstraksiyon soketinde, diş eti çekilmesinde, kemik içi defekt rejenerasyonunda ve sinus yükseltme operasyonlarında diş hekimliğinde yoğun şekilde kullanılmıştır. Başlıca avantajları antikoagülan kullanılmaması, maliyetli olmaması ve bağışıklık sistemi ile uyumlu büyüme faktörlerini içermesidir. Erken dönemde PRP'nin PDGF, VEGF ve TGF- β 1 dahil

olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda otolog büyüme faktörünü (normal kan konsantrasyonlarına göre 6-8 kat daha yüksek) serbest bıraktığı, A-PRF'nin ise daha uzun süre büyüme faktörlerini daha fazla serbest bıraktığı gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2016).

Lökositlerin yaranın iyileşme sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirebilecek yetenekte olan oldukça önemli bağışıklık hücreleri olduğu gösterilmiştir. Yüksek santrifuj kuvvetlerinin, hücre popülasyonlarını toplama tüplerinin tabanına (PRF'de üsteki üçte birlik tabakada toplandığı halde) kaydırıldığı bilindiği için, santrifuj G kuvvetini azaltarak PRF matriksi içinde lökosit sayılarının bir artışa ulaşabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Bundan dolayı, santrifuj G-kuvvetini azaltarak elde edilen A-PRF yapısında toplam lökosit sayısında bir artış olabileceği ve açığa çıkacak büyüme faktörlerinin fazla olacağı belirtilmiştir (Ghaanati ve ark., 2014; Kobayashi ve ark., 2016).

A-PRF Choukroun ve arkadaşlarının tarif ettiği yeni bir PRF protokolüdür (Choukroun, 2014). Hazırlanmasında venöz kan jugular venden antikoagulan içermeyen 10 ml'lik steril vakumlu düz cam tüplere çekilir (Resim 1). Daha sonra bu tüpler santrifuj cihazına yerleştirilerek 1500 rpm'de (100g) 14 dakika santrifuj edilerek A-PRF elde edilir (Ghaanati ve ark., 2014). Bu işlemden sonra kan 3 tabakaya ayrılır. Hücreden fakir plazma (PPP) en üstte bulunur ve bir şırınga ile uzaklaştırılır. Geriye kalan fibrin yapı ve kırmızı kan hücreleri tüpten preselle çıkarılır. A-PRF pıhtısı kırmızı kan hücrelerinden ayrılır (Dohan ve ark., 2006a; Dohan Ehrenfest, 2010; Ghaanati ve ark., 2014). Bu yapılar küçük parçalar halinde kesilip greft materyali ile karıştırılabilir veya membran haline getirilebilir (XU ve ark., 2014).

Beyaz kan hücrelerinin vaskülarizasyon ve kemik oluşumu üzerindeki belirgin etkisini gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir (Kawazoe ve Kim, 2012). Dahası, granülositlerin vaskülarizasyon üzerinde ek bir rol oynadığı ve Soltan ve ark.'nın "kemik rejenerasyonu için süper hücreler" olarak tanımladığı monositlerin işlevini geliştirdiği gösterilmiştir (Soltan ve ark., 2012). Her iki hücre A-PRF'de daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. G-kuvvetinin spin döngüsü sırasında beyaz hücrelerin kaybı üzerindeki rolünün anlaşılması, fibrin matriksinde daha fazla miktarda beyaz

hücrenin muhafaza edilmesi için rpm'yi azaltmaya yönelik yeni protokollere rehberlik etmiştir. Dahası, daha hızlı pıhtılaşmayı indükleyen özel bir cam tüpün sokulması, 12 ile 14 dakikadan 8 dakikaya kadar santrifüjleme süresinde belirgin bir düşüşe izin verdi; bu da, yüksek santrifüjleme hızlarından ve zamanlarından kaybolan lökosit sayısını daha da azalttı. Bu yeni fibrin pıhtı beyaz kan hücrelerinden zengindir. Daha az yoğun olan bir fibrin matriksle, gelen hücrelerin invazyon ve penetrasyonunun, matriksde hızlı devam eden süreç içinde yeniden oluşmasına izin verir (Ghanaati ve ark., 2014; Fujioka-Kobayashi ve ark., 2016). PRF'nin daha yeni formülasyonunun (A-PRF) VEGF, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-AA, TGF- β 1, EGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Dahası, A-PRF ile temasta olan gingival fibroblastların daha yüksek kollajen seviyeleri ürettikleri ve PRP veya PRF'ye kıyasla A-PRF'ye doğru belirgin şekilde daha yüksek hücre migrasyonunun gözlemlendiği gösterilmiştir (Ghanaati ve ark., 2014; Kobayashi ve ark., 2016). A-PRF+ adı verilen bir başka protokolde ise kan 1300 rpm'de 8 dk. santrifüj edilmiştir. Bu şekilde santrifüj süresini ve hızını azaltarak büyüme faktörlerinin salınımının artacağı savunulmuştur (Fujioka-Kobayashi ve ark., 2016).



Resim 1. 10 ml'lik A-PRF tüpü

2.19. PRF ve A-PRF'nin Avantajları

- 1- Hastadan elde edilen otojen bir materyal olduklarından allerjik ve immun reaksiyonlara neden olmamaları.
- 2- Toksik madde olmamaları.
- 3- Enfeksiyöz hastalıkların kişiden kişiye geçme riskinin olmaması.
- 4- Dokulara uyumludurlar.
- 5- Operasyondan önce veya operasyon sırasında hazırlanma süreleri kısadır (Operasyon esnasında zaman kaybına sebep olmazlar).
- 6- İyileşmenin yumuşak dokularda hızlandırılmasına yardımcı olmaları.
- 7- Operasyon sırasında veya sonrasında, verici ve alıcı alanda kanamayı azaltmaları.
- 8- Kemik replasman materyalleriyle birlikte kullanılarak rejenerasyonun hızlandırılmasını sağlarlar.
- 9- İyileşme sürecindeki dokuların vaskülarizasyonunun içeriklerindeki büyüme faktörleri tarafından hızlandırılması.
- 10- Adeziv etkileriyle alıcı alandaki greft materyalinin stabilitesini arttırırlar (He ve ark., 2009).

2.20. PRF veya A-PRF'nin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanıldığı Alanlar

- PRF veya A-PRF'nin greft materyali ile birlikte kullanımı (Xu ve ark., 2014).
- PRF veya A-PRF'nin implant cerrahisinde kullanımı (Xu ve ark., 2014).
- PRF veya A-PRF'nin potansiyel olarak malign lezyonların onarımı için kullanımı (Pathak ve ark., 2015).
- PRF veya A-PRF'nin periodontal defektlerin rejenerasyonunda kullanımı (Ajwani ve ark., 2015).
- PRF veya A-PRF'nin tedavi amacıyla dişeti çekilmelerinde kullanımı (Anilkumar ve ark., 2009; Eren ve ark., 2015; Jankovic ve ark., 2012).
- PRF veya A-PRF'nin diş çekiminin ardından uygulanması (Hoaglin ve Lines, 2013; Sammartino ve ark., 2011; Suttapreyasri ve Leepong, 2013; Yelamali ve Saikrishna, 2015).
- PRF veya A-PRF'nin gömülü dişin operasyonunun ardından uygulanması (Gülşen, 2013; Gürbüz ve ark., 2010).
- PRF veya A-PRF'nin periyodik olarak hızlandırılmış osteojenik ortodonti ile

birlikte kullanımı (Munoz ve ark., 2016).

- PRF veya A-PRF'nin hiperplastik gingival dokularda kullanımı (di Lauro ve ark., 2015).
- PRF veya A-PRF'nin palatal yara kapanması için kullanımı (Femminella ve ark., 2016; Jain ve ark., 2012; Kulkarni ve ark., 2014).
- PRF veya A-PRF'nin kistin enükle edilmesinin ardından kullanımı (Choukroun ve ark., 2006a).
- PRF veya A-PRF'nin sinüs lift işlemlerinde uygulanması (Choukroun ve ark., 2006b; Xu ve ark., 2014).
- PRF veya A-PRF'nin membran olarak kullanımı (Koboyashi ve ark., 2012, Xu ve ark., 2014).

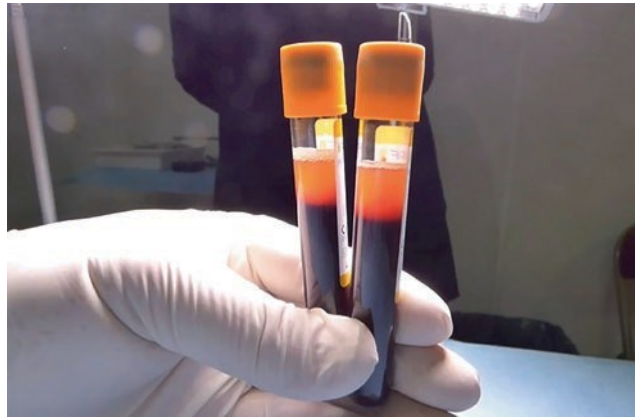
2.21. Enjekte Edilen (Injectable) PRF (i-PRF)

Trombositlerin enjekte formda kullanılması özellikle ortopedik ve plastik cerrahide yaygındır (Kon ve ark., 2011; Sclafani ve Saman, 2012). Bu yöntemle olumlu sonuçlar elde etmek mümkündür fakat bu trombosit konsantrasyonunun elde edilmesi amacıyla venöz kan ile birlikte antikoagülan veya ayrıştırma jeli kullanılmalıdır. Fakat kullanılacak olan tüplerle bu ek maddelere gerek kalmamakta ve işlem daha kolay gerçekleştirilmektedir (Mourão ve ark., 2015).

i-PRF tıp ve diş hekimliğinin değişik alanlarında kullanılabilen trombosit agregasyonu için yeni bir alternatiftir. i-PRF otojen olduğundan trombosit konulan yerlerle çok az çapraz reaksiyon görülmektedir (Alijotas-Reig ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda i-PRF'nin herhangi bir sitotoksik etkisinin olmadığı görülmüştür (O'Connell, 2013). i-PRF'nin PRP'ye karşı kemik rejenerasyonunda iyi bir alternatif olduğu görülmüştür (Chen ve ark., 2014). Kemik greftleri ile iyi bir karışım göstermektedir. Elde edilmesi için antikoagülana veya başka bir ek maddeye ihtiyaç yoktur. Yapılacak olan yeni çalışmalar sonucu i-PRF'nin kullanımının giderek artacağı düşünülmektedir (Mourão ve ark., 2015).

i-PRF, spesifik bir santrifüj tüpüne hızlı bir şekilde kan toplanarak çok düşük bir hızda 700 rpm de daha kısa bir santrifüj süresi ile (3 dk) elde edilen ve sıvı formülasyonda verilebilen bir rejeneratif ajan olarak hareket etme amacına ulaşmak

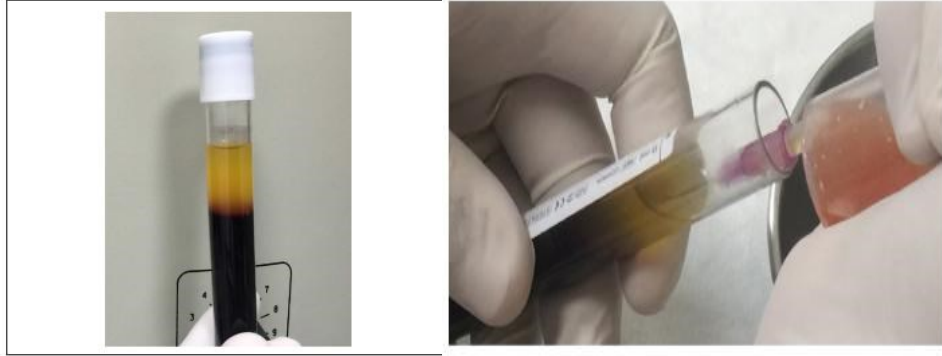
üzere geliştirilmiştir. Burada amaç, antikoagülanlar ve katkı maddeleri olmaksızın santrifüje edilmek ve resim 2'de gösterildiği gibi iki katmanı ayırma yeteneğini muhafaza etmektir. Bu yeni formülasyon, greft stabilitesini geliştiren kısa bir süre sonra (1–2 dakika) daha iyi kullanım için stabil bir fibrin kemik grefti oluşturmak üzere kemik greftleri ile karıştırmak dahil çeşitli prosedürler için kullanılabilir (granüllerin maksiller boşluğa göçünü önleyerek greft stabilitesini geliştirmek için kemik greftleme materyalleri ile sinüs kaldırma prosedürleri sırasında öngörülebilir). Bunu takiben, tek başına i-PRF, osteoartrit, temporo-mandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisi için diz enjeksiyonları ve kollajen sentezini doğal olarak iyileştirmek için yüz estetiğindeki çeşitli prosedürler gibi tek başına çeşitli prosedürler için kullanılabilir. i-PRF prensibi aynı kalır ‘düşük hız konseptine’ bağlı olarak daha büyük oranda lökosit ve kan plazma proteinleri içerir; bilinen vaskülerizasyon indükleyicileri ve böylece yara iyileşmesinin gerçekleşebileceği hızı hızlandırır (Choukroun ve ark., 2017).



Resim 2. i-PRF'nin ayrıldığı 2 katmanın görünümü (Choukroun ve ark., 2017)

Bir başka teknikte i-PRF 9 ml'lik silika kaplı tüpler (sarı kapaklı) kullanılarak herhangi bir ek madde konulmadan venöz kandan elde edilmektedir. Kan tüpe çekildikten sonra dengeyi sağlamak için su dolu tüp ile birlikte tüp 3300 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir bu şekilde i-PRF elde edilir. Sitotoksik etkiyi minimize ederek kısa süreli santrifüjle fibrin pıhtı eldesi sağlanır. Bu işlemin sona ermesi üzerine tüpün içinde turuncu renkli bir alan görmek mümkündür ve alt kısımda geriye kalan kan materyalleri bulunmaktadır. Daha sonra tüp dikkatli bir şekilde açılıp bu materyallerin birbirine karışmamasına dikkat edilmelidir. Bu çekilen kandan 18 G büyüklüğünde

iğnesi olan 20 ml'lik şırınga kullanılarak 5 ml'lik i-PRF elde edilir (Resim 3) (Mourão ve ark., 2015).



Resim 3. i-PRF'nin elde edilme yöntemi (Mourão ve ark., 2015)

2.21.1. i-PRF ve kemik greftinin karıştırılması

Yapılan bir araştırmada i-PRF'nin karışımını ve polimerizasyon süresini ölçmek için hidroksiapatit parçacıklı kemik grefti kullanılmıştır. Karışım metal kap içinde yapılmıştır. i-PRF koyduktan 5 dakika sonra kemik grefti eklendi ve 15 dakika içinde polimerizasyonun başladığı görülmüştür. 20 dakika sonunda materyal kullanıma hazır hale gelmektedir (Resim 4) (Mourão ve ark., 2015).



Resim 4. i-PRF ve kemik greftinin karıştırılması (Mourão ve ark., 2015)

2.22. Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

CGF ilk olarak Sacco tarafından 2006 yılında kullanılan lökositlerden ve trombositlerden zengin fibrin yapısıdır (Honda ve ark., 2013; Rodella ve ark. 2011). CGF trombositlerden türetilmiş otolog osteoindüktif büyüme faktörlerini ve osteoindüktif fibrin matriksi içermektedir. PRF'de olduğu gibi CGF'de tek aşamalı santrifüj yöntemi ile elde edilir fakat CGF'de özel programlanmış santrifüj işlemi gerekmektedir. Bu amaçla kırmızı kapaklı silica partikülleri ile kaplanmış

antikoagulan içermeyen plastik tüpler gerekmektedir ve bu işlemde eksojen maddelerin eklenmesinde gerek yoktur. Tüplerdeki kan, 2400-2700 rpm'de 12 dakika düşük ve kontrollü hızda santrifüj edilir. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı 3 tabakaya ayrılır. En üst tabaka plateletten zayıf plazma, orta tabaka fibrin ve konsantre büyüme faktörünü içeren yoğun polimerize fibrin blok ve en alt tabakada kırmızı kan hücreleri bulunur. Bunların iki tabakası atılır ve CGF buffy coat tabakasında toplanmıştır. Bu tabaka büyüme faktörleri yönünden zengin olan yoğun bir fibrin matrikstir. PRF yada CGF, konsantre otolog büyüme faktörleri içerir. Jel formu elde etmek için herhangi bir sentetik yada biyomateryal içermez böylece çapraz kontaminasyon minimaldir. Ancak ilk jenerasyonlardan farklı olarak kemik ogmentasyonunda kullanımı sınırlıdır. Çünkü kemik partiküllerini stabilize edemezler, Otolog fibrin yapıştırıcılar ile birlikte sticky bone eldesiyle bu sınırlamanın önüne geçilmek amaçlanmıştır (Rodella ve Bonazza, 2015).

2.23. Otolog Fibrin Yapıştırıcı (AFG)

Fibrin yapıştırıcılar, son yüzyılın başlarında ilk olarak hemoztaaz yönünden tanıtılmıştır. 1940 yılında, Young ve Medavar, plazma fibrinojeni sığır kemiğiyle karıştırmış ve oluşan biyolojik adeziv materyali kullanarak hayvan modellerinde peripheral sinirlerin saturasyonunu gerçekleştirmiştir (Young ve Medavar, 1940). 1944 yılında, Tidrick ve Warner, biyolojik adezivleri insan deri greftlerinde uygulamıştır (Tidrick ve Warner, 1944). AFG eldesi için venöz kan kaplanmamış sarı tüplere toplanır. AFG'nin konfigürasyon süresi 2-12 dk. arasında değişiklik gösterir. Yüksek oranda büyüme faktörü elde etmek için santrifüj 2 dk. uygulanır. Kaplanmamış tüpte 2 farklı tabaka görünür. Üst tabakada otojen fibrin yapıştırıcı ve alt tabakada kırmızı kan hücrelerinin toplandığı görülür. AFG şırınga ile alınır ve partiküler kemikle karıştırılabilir böylece polimerizasyonu 5-10 dakikada sağlanan sarı renkli sticky bone elde edilir. Histolojik örneklerde 14. günde iltihabi hücre infiltrasyonu başladığı, 2. ayda enflamatuar hücrelerin yanı sıra osteoblast ve fibroblast aktivitesi gözlenmiştir. Ancak fibrin ve faktör VIII her ne kadar doku tamiri ve yara iyileşmesini uyarsada fibrin yapıştırıcının mekanizması net olarak anlaşılmamıştır (Kim ve ark., 2015). AFG sinus membran perforasyonu sonucu tamir amacıyla kullanılabilir. Yapılan histolojik değerlendirmede otolog fibrin

yapıştırıcı bölgesinde perforasyon bölgesine uzanan devamlı epitel doku gözlenmektedir. Epitel tabakanın altında, seröz bezlerde azalma görülmüştür. Kolajen membran uygulanan yerde ise yoğun fibroz doku ve epitelyal yüzeyde kayıp gözlenmektedir. Lenfosit kaynaklı enflamatuvar infiltrasyonda mevcuttur (Byung-Ho ve ark., 2006). Otolog fibrin yapıştırıcı tekniği her ne kadar etkili olsada izolasyon yöntemi yüksek trombosit konsantrasyonunu vermemektedir ve zor bir yöntemdir. Bu nedenle 2010 yılında geliştirilen yöntemle ‘sticky bone’ elde etmek için CGF membran ve otolog fibrin yapıştırıcı (AFG) aynı zamanda prepare edilmesi düşünülmüştür. Bundan yola çıkarak 2015 yılında Jin Kim ve arkadaşları 3 vaka üzerinde sticky bone ile ogmentasyon uygulamışlar ve başarılı olmuşlardır (Kim ve ark., 2015).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında fakülte hastanesine başvuran, panoramik radyograflarının incelenmesinin ardından alt çenesinde vertikal pozisyonda konumlanan (Pell-Gregory'nin sınıflaması içerisinde sınıf 1, pozisyon C) (Pell ve Gregory, 1933), kemik retansiyonlu ve klinik açıdan çekim için endikasyon konan çift taraflı, simetrik gömülü mandibular üçüncü molar dişleri olan 18-26 yaşları arasında toplam 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Resim 5). Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i kadın, 12'si erkektir. Bu hastaların hepsine ayrı randevularda çift taraflı gömülü mandibular üçüncü molar operasyonları gerçekleştirilmiş olup toplamda 54 vaka bu çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir hastaya uygulanan, birinci operasyondan sonra ikinci operasyonu yapmadan önce incelenecek olan parametrelerin preoperatif dönemde geri dönüşü için en az 21 gün beklenmiştir. Tarafsızlığın sağlanması için taraf seçimi ve hangi materyalin kullanılacağı yazı tura yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 54 vaka iki grupta incelenmiştir. Bu vakalardan 27 vaka kemik, geleneksel cerrahiyle uzaklaştırılarak soket boşluğuna PRF uygulaması yapılarak (1. grup), kalan 27 vaka ise kemik, geleneksel cerrahiyle uzaklaştırılarak soket boşluğuna A-PRF uygulaması yapılarak (2. grup) tedavi edilmiştir. Bu şekilde çift taraflı, simetrik gömülü mandibular üçüncü molar dişi olan hastalarda postoperatif dönemde PRF ve A-PRF'nin ağrı, ödem ve trismus üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.



Resim 5. Bir hastaya ait panoramik film görüntüsü

Operasyon öncesinde çalışmaya dahil edilen hastaların radyolojik olarak

ortopantomografileri çekilmiştir ve klinik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya; (a) 18 yaşından büyük olan; (b) profilaktik nedenlerle ekstraksiyon gerektiren bilateral, simetrik, vertikal gömülü mandibular üçüncü moları olan; (c) sistemik hastalığı olmayan; (d) kronik opioid kullanmayan; (e) hamile olmayan; (f) penisiline ve tedavi sonrasında verilen ilaçlara karşı alerjisi olmayan; (g) alkol veya sigara kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. Mevcut bir enfeksiyon için antibiyotik kullanan ya da operasyon döneminde akut perikoronit ya da ciddi periodontal hastalığa sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca gömülü dişin cerrahi sırasında, parçalarına ayrılarak çıkartılması gereken durumlarda bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yukarıda belirtilen kriterlere göre, yalnızca çift taraflı, simetrik (iki tarafta aynı pozisyonda), vertikal tam gömülü alt üçüncü molar dişleri olan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca, Pell-Gregory sınıflaması içerisinde çene kemiğine göre dişin konumu, gömülülük derinliği, ramus ve inferior alveolar sinir ile ilişkisi açısından benzer cerrahi durumlar olan olgular seçilmiştir (Pell ve Gregory, 1933).

Tüm hastalar cerrahi prosedür, postoperatif süre ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Protokol tasarımı Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulu tarafından onaylandı (proje numarası, NEU / 2017 / 51-462).

3.1. Cerrahi Uygulama ve PRF ve A-PRF Pıhtının Hazırlanması

Hastalara asepti-antisepti kurallarına uygun şekilde operasyonlar gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara panoramik radyografi de dahil olmak üzere radyolojik inceleme yapıldı ve tüm operasyonlar standardizasyon sağlamak için aynı cerrah ve yardımcı tarafından yapılmıştır. Her iki grupta da flep insizyonu, kas tutulumunu engelleyen üçgen şekilde gerçekleştirilmiştir (Archer flep). Cerrahi, lokal anestezi altında, inferior alveolar, lingual (bölgesel anestezi) ve bukkal sinirleri (infiltrasyon anestezi), 0,012 mg / mL epinefrin HCl ve 40 mg / mL artikain HCl (2 mL Ultracaine DS Forte Ampul; Sanofi Aventis) içeren sinir blokaj ajanları kullanılarak yapılmıştır. Üçüncü molar ekstraksiyonların tümü, tam kalınlıkta bir mukoperiosteal flep kaldırılarak gerçekleştirilmiştir. Cerrah, her iki ameliyat sırasında da sadece kullanılan enstrümanı değiştirerek aynı yaklaşımı uygulamıştır. Mukoperiosteal flebin kaldırılmasından sonra her iki grupta (PRF ve A-PRF)

osteotomi aynı şekilde, W&H yüksek hızlı cerrahi el aleti implantmed (W&H Dentalwerk Bürmoos GmbH, Bürmoos, Austria) ve 1,6 mm'lik yuvarlak bir rond frez kullanılarak soğutulmuş serum fizyolojik irrigasyonu altında 40000 devir/dk da gerçekleştirilmiştir (Resim 6). Uygulama kuralları içerisinde bukkal ve oklüzal bölgedeki kemik uzaklaştırıldıktan sonra bukkal bölgede kortikal kemik ile diş arasındaki kansellöz kemik kaldırılarak elevatorün girişi için yol oluşturulmuştur ve kök elevatorü ile diş alveol içerisinden çıkarılmıştır (Resim 7). Dişin epitel dokusu, çekim sürecinde oluşan debris ve kemik partikülleri kürete edilmiştir. Daha sonra kavite antibakteriyel madde içermeyen steril serum fizyolojik ile irrigate edilip kanama kontrolü yapılmıştır. Daha sonra sokete PRF veya A-PRF yerleştirilip yara 3-0 ipek suture (4 dikiş) kullanılarak kapatılmıştır. Dikişler 7 gün sonra çıkarılmıştır. Hastanın 30 dakika boyunca ısırması için cerrahi alana gazlı bez tampon yerleştirilmiştir. Ameliyattan hemen sonra bir buz torbası ameliyat sonrası 10 dakika tutacak 10 dakika tutmayacak şekilde 6 saat boyunca uygulaması için hastalara verilmiştir. Ameliyattan önce hastalara hiçbir farmakolojik tedavi veya antibiyotik uygulanmamıştır. Ameliyat sonrası tüm hastalara aynı postoperatif talimatlar verilmiştir: 24 saat boyunca yumuşak, soğuk diyet ve 5 gün boyunca oral yoldan günde iki kez amoksisilin+klavulanik asit (Augmentin-1000 mg) almaları ve antiseptik (Povidon-iyot %7.5) içerikli ağız gargarasını 7 gün boyunca günde üç kez kullanmaları hastalara söylenmiştir. Postoperatif olarak asetaminofen (500 mg), hastaların ağrıları olduğu zaman kullanmaları (4-6 saatte bir 500 mg) koşulu ile hastalara yazılmıştır.



Resim 6. İşlem sırasında kullanılan fizyodispenser ve rond frez



Resim 7. Çıkarılan dişin görüntüsü

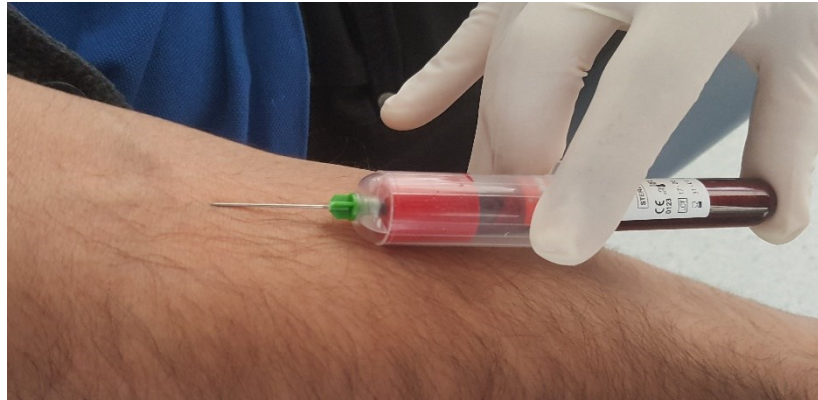
Vakalarda PRF ve A-PRF uygulaması amacıyla operasyondan önce: Venöz kanın koldan vakumlu tüpe alınma protokolü, PRF veya A-PRF protokolünün uygulanması işlemleri yapılmıştır (Resim 8).



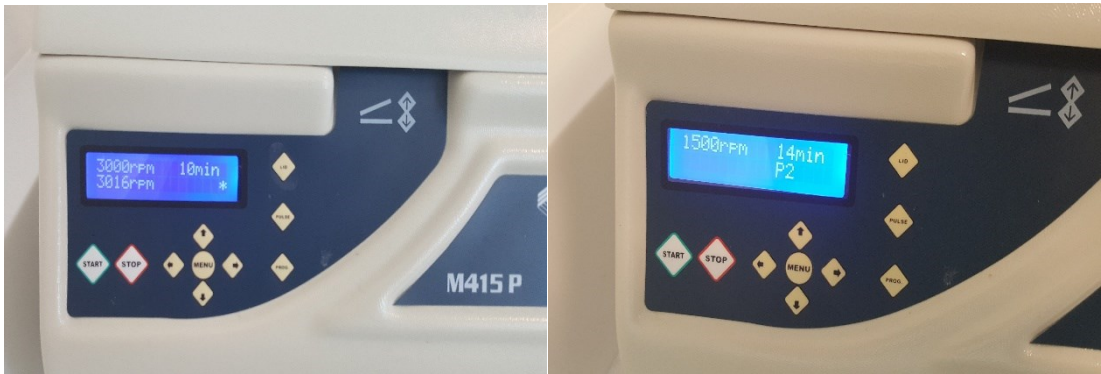
Resim 8. Kan alınırken kullanılan malzemeler (alkol, Brand Vacutainer adaptor ucu, A-PRF için vakumlu tüp, PRF için vakumlu tüp, pamuk, yara bandı, turnike)

PRF Choukroun ve arkadaşlarının (Dohan ve ark., 2006a), A-PRF ise Ghanaati ve arkadaşlarının (Ghanaati ve ark., 2014), tarif ettiği tekniğe göre hazırlanmıştır. Ameliyattan yaklaşık 15 dakika önce, PRF elde etmek için 10 ml'lik antikoagülan içermeyen cam kaplı plastik tüplere (BD Vacutainer Pıhtı Aktivatör Tüpü, BD, Belliver Industrial Estate, Plymouth, İngiltere) toplanan kan örneği 3000 rpm'de (yaklaşık 400 g) 10 dakika boyunca, A-PRF elde etmek için ise 10 ml'lik antikoagülan içermeyen vakumlu düz cam tüplere (plain glass tubes) (Choukroun'dan A-PRF +: Jiangsu Kangjian Tıbbi Cihazlar Co, Ltd, Jiangyan Şehri, Jiangsu, Çin) toplanan kan örneği 1500 rpm'de 14 dakika boyunca santrifüj (Elektro-mag M415P, İstanbul, Türkiye) edilmiştir (Resim 9 ve 10). Her iki işlemde de antikoagülan yokluğunda fibrin polimerizasyonu ve trombosit aktivasyonu erken tetikleneceğinden kan tüpe

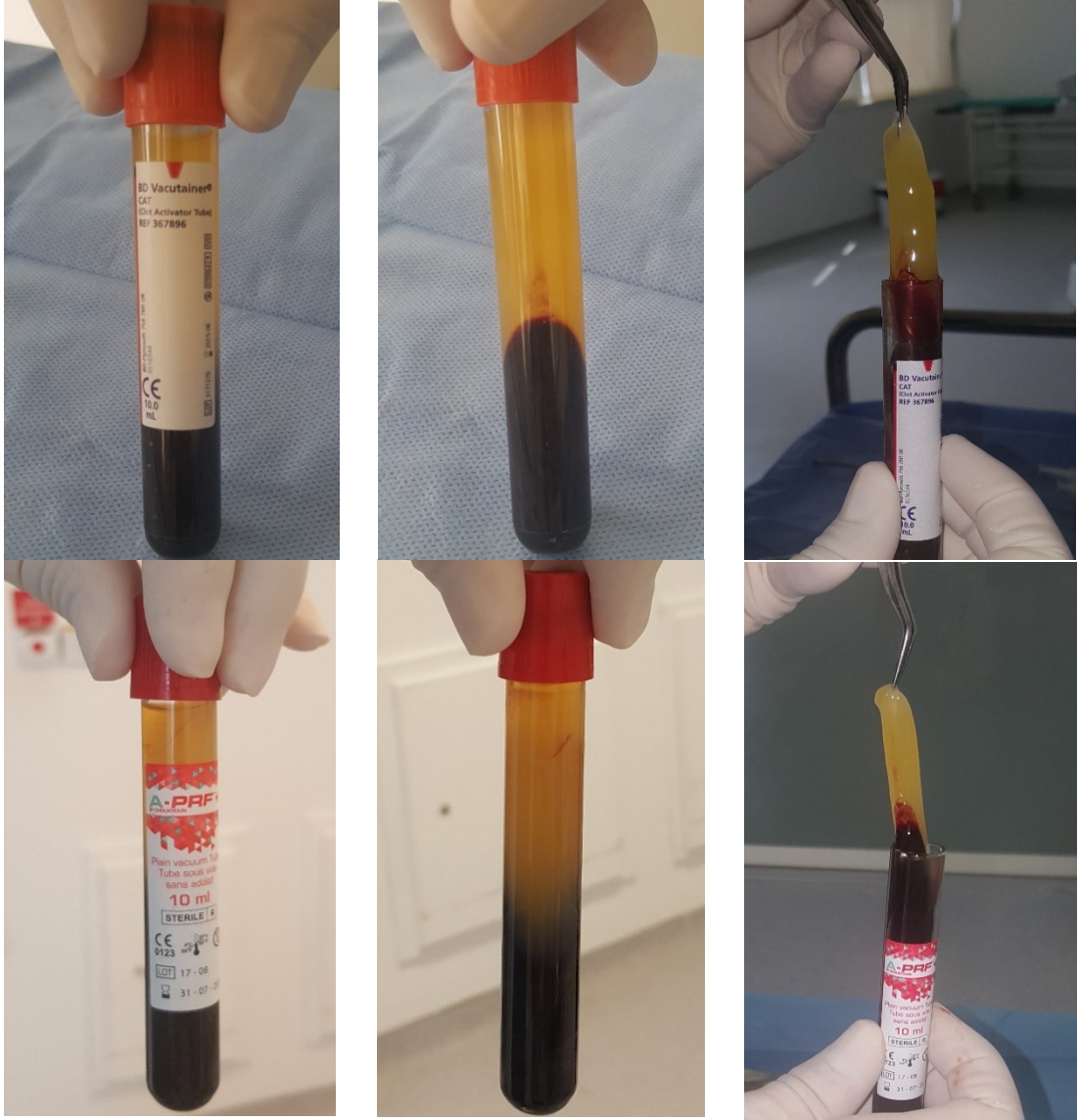
toplandıktan sonra hızlı davranılması gerekmektedir. Her hasta için 10 ml'lik tüpten bir çekim soketini doldurmaya yetecek kadar PRF veya A-PRF pıhtı üretilmiştir. Santrifüj işleminin ardından kan alma tüpünün en üst bölümünde trombosit açısından fakir asellüler plazma, kan alma tüpünün alt bölümünde kırmızı kan hücreleri katmanı oluşur, kan alma tüpünün orta bölümünde ise trombosit açısından zengin fibrin (PRF) veya A-PRF pıhtısı oluşur. Tüp içerisinde meydana gelen pıhtı preselle nazıkçe tüpten çıkarılarak kullanılır. Çalışmamızda PRF veya A-PRF'nin tüpten çıkarılmasının ardından pıhtı ve kırmızı kan hücreleri arasındaki kavşağın altında lokalize olabilecek tüm trombositleri kapsayacak şekilde, altta yer alan kırmızı kan hücreleri ile olan temas noktasının yaklaşık 2 mm altından bisturi yardımıyla diseke edilip kırmızı kan hücreleri uzaklaştırıldıktan sonra PRF veya A-PRF sokete yerleştirilmiştir. Daha sonra flep operasyondan önceki konumuna getirilerek yara 3-0 ipek suture ile (½ yuvarlak iğneli, 18 mm) primer şekilde dikilmiştir (Resim 11,12,13).



Resim 9. Venöz kanın vakumlu tüpe alınması



Resim 10. PRF (3000 rpm-10 dk.) ve A-PRF (1500 rpm-14 dk.) elde etmek için santrifüj cihazında uygulanan protokollerin görüntüsü



Resim 11. Meydana gelen PRF ve A-PRF'nin görüntüsü ve tüpten çıkarılmaları



Resim 12. Meydana gelen PRF ve A-PRF'nin sokete yerleştirilmeden önceki görünüşü



Resim 13. PRF'nin sokete yerleştirilmesi ve yaranın dikilmesi

3.2. Toplanan Verilerin Değerlendirilme Yöntemleri

3.2.1. Ağrının belirlenmesi

Postoperatif ağrı, Görsel Ağrı Skalası (VAS = Visual Analog Scale) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastalardan hissettikleri ağrıyı operasyonun ardından 1., 2., 3. ve 7. günlerde skala üzerinde (10 cm uzunluğunda olan çizgi üzerinde) işaretlemeleri istenmiştir (Şekil 13). Çizginin sonu dayanılmaz ağrı varlığını, başı ise hiç ağrı

olmamasını belirtmektedir. Ayrıca günlük olarak kullanılan analjezik sayısı da kayıt edilmiştir.



Şekil 13. Görsel Ağrı Skalası (GAS) = Visual Analog Scale (VAS)

3.2.2. Trismusun belirlenmesi

Postoperatif trismus değerlendirilmek için hastaların ağız açıklığı mesafeleri referans olarak alt ve üst çene santral dişlerin mezial köşeleri alınarak ve 0,05 mm duyarlılığa sahip ‘Rohs Compliant dijital hassas kumpas’ ile belirlenmiştir (Resim 14). Ölçümler cerrahi operasyona başlanmadan önce ve operasyonun ardından 1., 2., 3., ve 7. günlerde gerçekleştirilmiştir. Bir ölçüm değerini belirleyebilmek için üç kez ölçüm tekrarlanıp kayıt edilen değerlerin ortalaması alınmıştır.

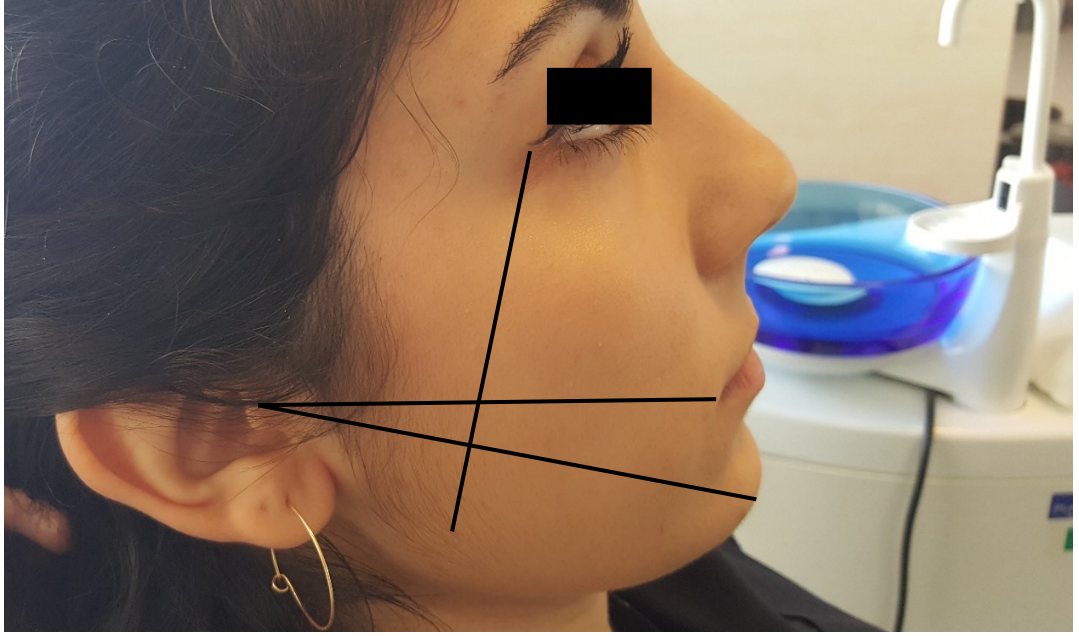


Resim 14. Ağız açıklığının dijital kumpas yardımıyla ölçülmesi

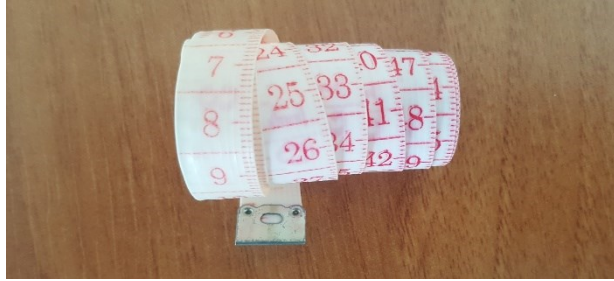
3.2.3. Ödemin Belirlenmesi

Gabka ve Matsumura'nın belirttiği ölçüm metodunun modifikasyonu cerrahi operasyonun ardından ödem miktarını ölçmek için kullanılmıştır (Üstün ve ark., 2003). Hastadan karşıya doğru bakması ve dik pozisyonda oturması istenmiştir. Ölçüm için yüzde tragus, çene ucu, dudak köşesi, göz köşesi ve angulus olmak üzere beş anatomik referans noktası belirlenmiştir (Resim 15). Bu noktalar kullanılarak preoperatif, postoperatif 1., 2., 3. ve 7. günlerde noktalar arasındaki mesafeler resim 15'te

gösterildiği gibi mezura (tape measure) (Resim 16) ile ölçülerek kayıt edilmiştir (Üstün ve ark., 2003).



Resim 15. Ödem ölçümü: Tragus – çene ucu, tragus – ağız köşesi, göz köşesi – angulus mesafeleri



Resim 16. Elastik mezura (tape measure)

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmada toplanan veriler GraphPad Prism software package (ver. 8) programı ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ alınmıştır. Bu değerlerin altında olan ‘p’ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken, bu değerlerin üstünde olan ‘p’ değerleri istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Çalışmamızda görsel ağrı skalası skorları, trismus ve ödem değerlerinin gruplararası karşılaştırılması ‘Unpaired Student’s t-testi’ ile, alınan analjezik sayısının gruplararası karşılaştırılması da ‘Mann-Whitney U testi’ ile yapılmıştır.

4.2. Görsel Ağrı Skalası (VAS) Skorlarına Ait Sonuçlar

Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait VAS skorları değerlendirildiğinde 1., 2., 3. günlerde ve 7 günün sonundaki toplam VAS değerlerinde PRF uygulanan grupta VAS düzeyleri A-PRF grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 7. günde ise A-PRF ve PRF grupları arasında VAS skorları açısından anlamlı olarak fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 1, Şekil 14).

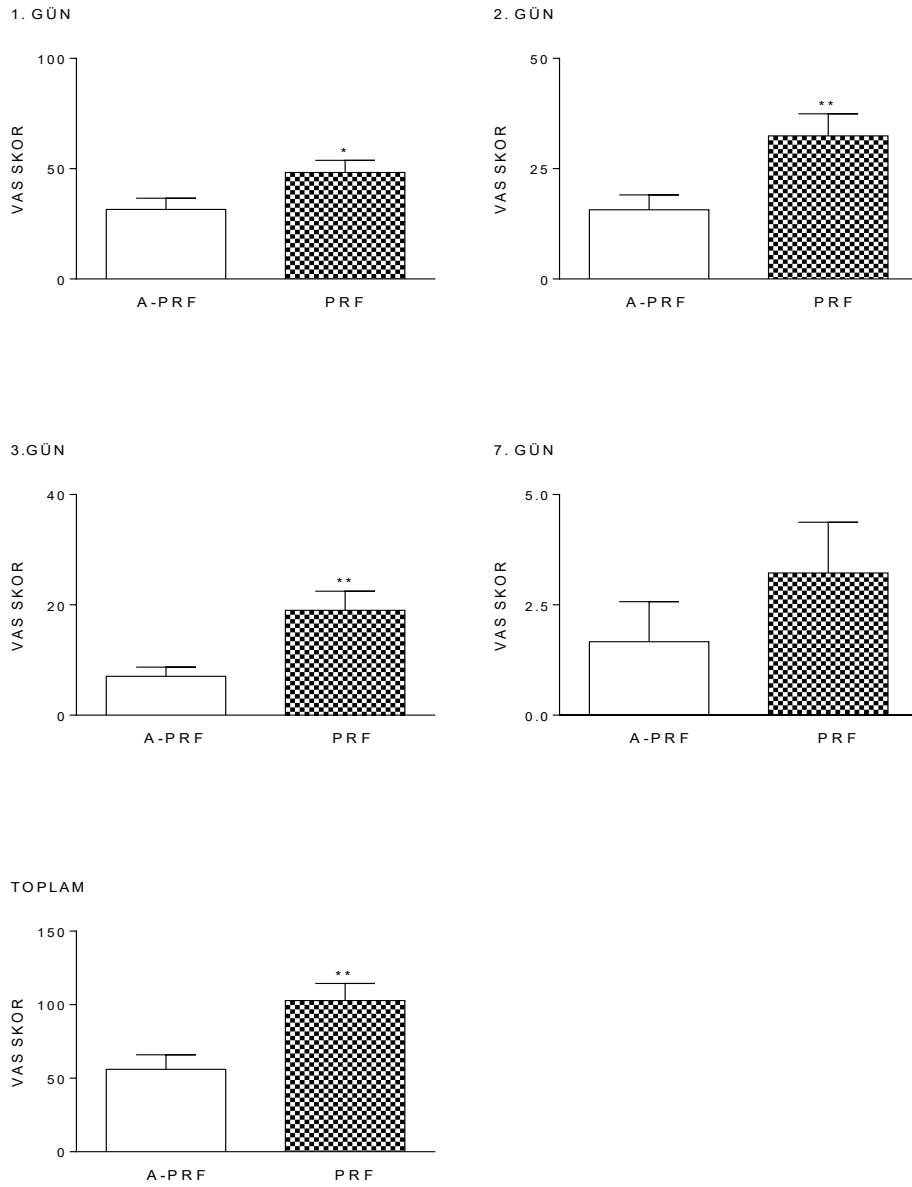
Tablo 1. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait VAS skorları.

	A-PRF	PRF
VAS skoru 1. gün (mm)	31,56 ± 5,04	48,30 ± 5,48 *
VAS skoru 2. gün (mm)	15,67 ± 3,42	32,44 ± 4,98 **
VAS skoru 3. gün (mm)	7,03 ± 1,68	19,01 ± 3,48 **
VAS skoru 7. gün (mm)	1,67 ± 0,90	3,22 ± 1,15
Toplam VAS skoru (mm)	56,07 ± 9,80	102,8 ± 11,6 **

Not: Veriler ‘mm’ olarak ortalama değer ± standart sapma (medyan) olarak sunulmuştur.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ A-PRF grubuna göre karşılaştırmalar.

VAS: Görsel ağrı skalası (visual analog scale), A-PRF: İleri trombosit zengin fibrin, PRF: Trombosit zengin fibrin.



* $p<0,05$; ** $p<0,01$ A-PRF grubuna göre karşılaştırmalar

Şekil 14. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait VAS skorları

4.3. Hastaların Aldığı Analjezik Sayılarına Ait Sonuçlar

Alınan analjezik sayısı 2., 3. günlerde ve 7 günün sonundaki toplam değerlerde PRF grubunda A-PRF grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 1. ve 7. günlerde ise alınan analjezik sayısı bakımından A-PRF ve PRF grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 15).

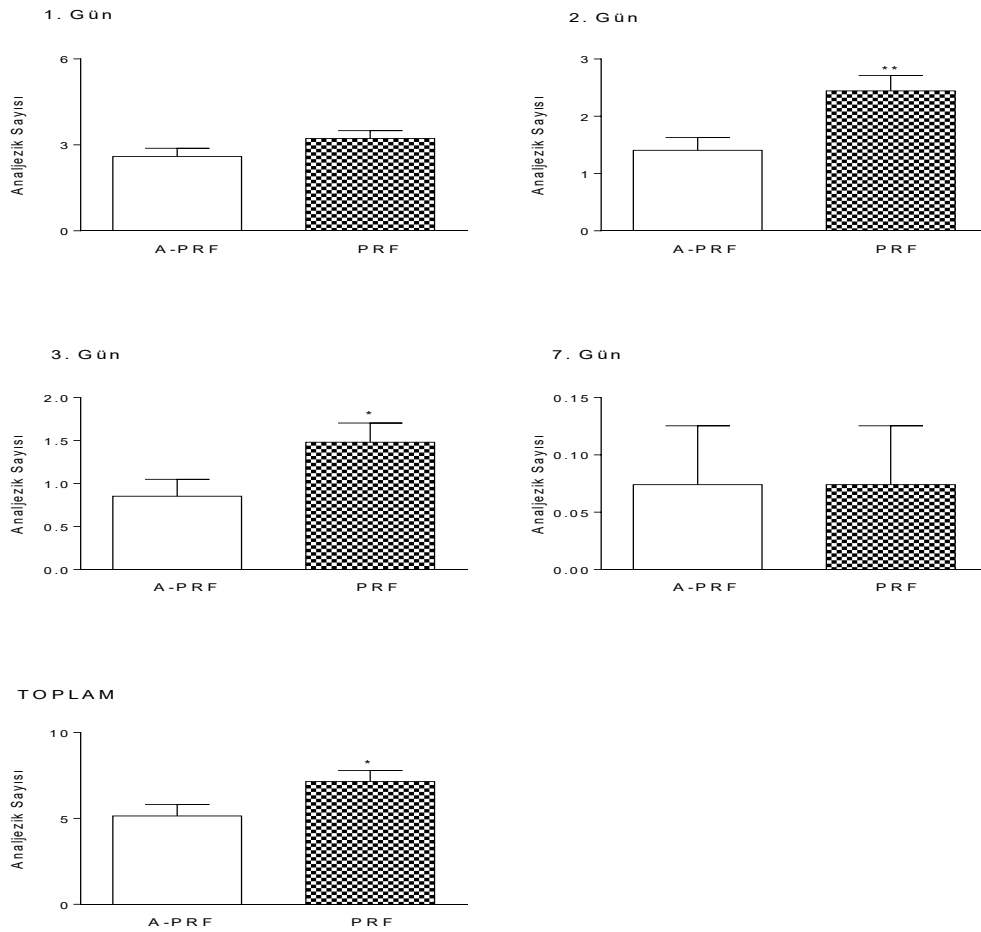
Tablo 2. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait alınan analjezik sayısı.

	A-PRF	PRF
Analjezik sayısı 1. gün	2,59 ± 0,28	3,22 ± 0,27
Analjezik sayısı 2. gün	1,41 ± 0,22	2,44 ± 0,27 **
Analjezik sayısı 3. gün	0,85 ± 0,20	1,48 ± 0,22 *
Analjezik sayısı 7. gün	0,07 ± 0,05	0,07 ± 0,05
Toplam analjezik sayısı	5,14 ± 0,66	7,15 ± 0,64 *

Not: Veriler ortalama değer ± standart sapma (medyan) olarak sunulmuştur.

* p<0,05; **p<0,01 A-PRF grubuna göre karşılaştırmalar.

A-PRF: İleri trombositten zengin fibrin, PRF: Trombositten zengin fibrin.



* p<0,05; **p<0,01 A-PRF grubuna göre karşılaştırmalar.

Şekil 15. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait alınan analjezik sayısı

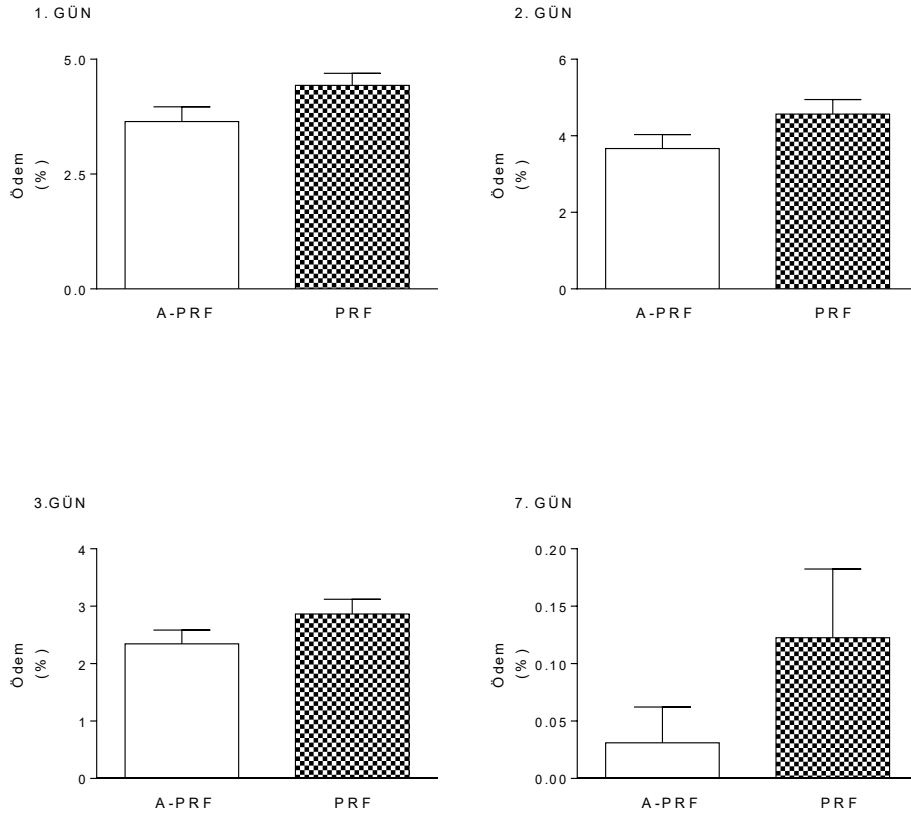
4.4. Ödem Değerlerine Ait Sonuçlar

Ödem değerleri incelendiğinde 1., 2., 3. ve 7. günlerde A-PRF ve PRF grupları arasında anlamlı olarak fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 3, Şekil 16).

Tablo 3. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait ödem değerleri.

	A-PRF	PRF
Ödem (%) 1. gün	$3,64 \pm 0,32$	$4,43 \pm 0,26$
Ödem (%) 2. gün	$3,66 \pm 0,36$	$4,57 \pm 0,38$
Ödem (%) 3. gün	$2,35 \pm 0,23$	$2,87 \pm 0,25$
Ödem (%) 7. gün	$0,03 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,06$

Not: Veriler ‘%’ olarak ortalama değer $\pm$ standart sapma (medyan) olarak sunulmuştur.
A-PRF: İleri trombositten zengin fibrin, PRF: Trombositten zengin fibrin.



Şekil 16. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait ödem değerleri

4.5. Trismus Değerlerine Ait Sonuçlar

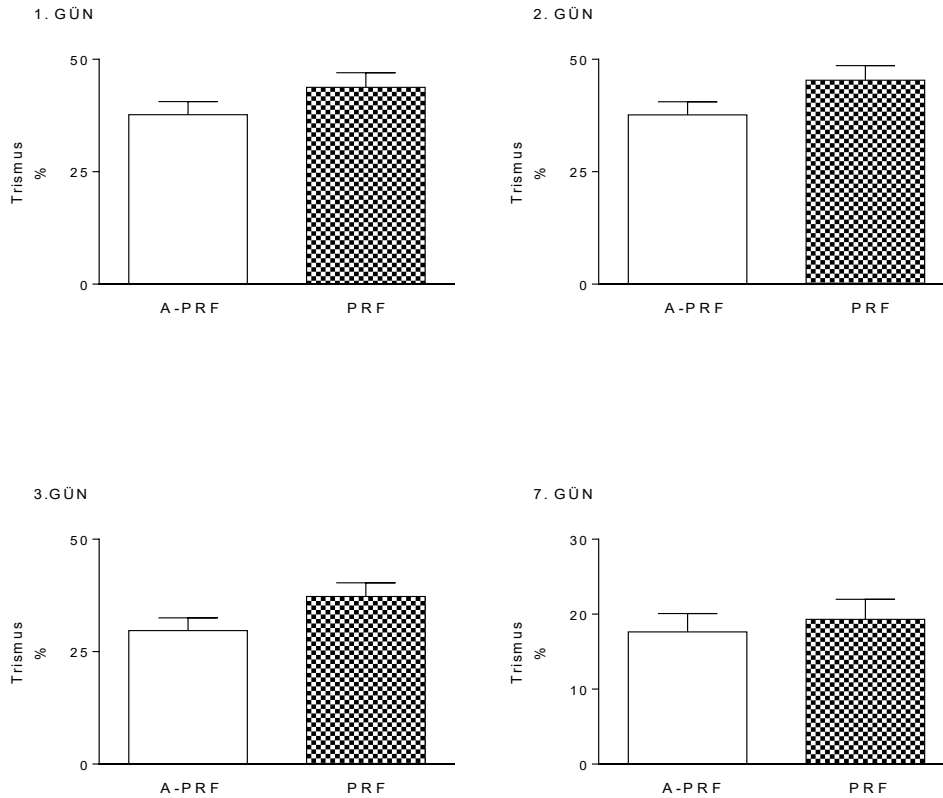
Trismus değerleri incelendiğinde 1., 2., 3. ve 7. günlerde A-PRF ve PRF grupları arasında anlamlı olarak fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4, Şekil 17).

Tablo 4. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait trismus değerleri.

	A-PRF	PRF
Trismus (%) 1. gün	37,69 ± 2,89	43,77 ± 3,25
Trismus (%) 2. gün	37,64 ± 2,93	45,35 ± 3,26
Trismus (%) 3. gün	29,68 ± 2,86	37,27 ± 3,03
Trismus (%) 7. gün	17,64 ± 2,45	19,32 ± 2,67

Not: Veriler ‘%’ ortalama değer ± standart sapma (medyan) olarak sunulmuştur.

A-PRF: İleri trombositten zengin fibrin, PRF: Trombositten zengin fibrin.



Şekil 17. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait trismus değerleri

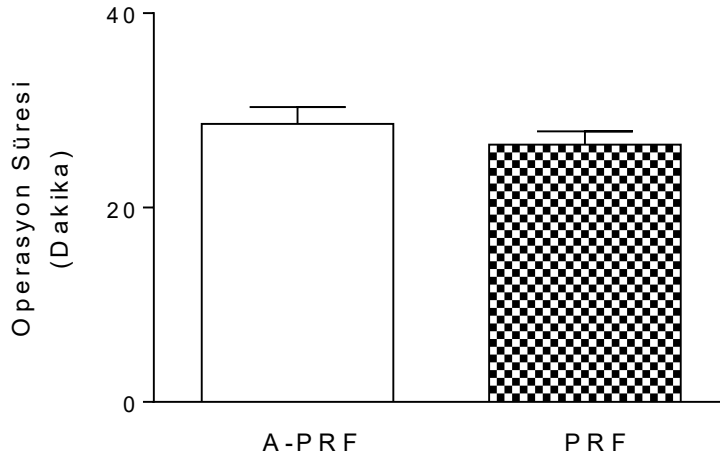
4.6. Operasyon Sürelerine Ait Sonuçlar

Operasyon süreleri değerlendirildiğinde A-PRF ve PRF grupları arasında anlamlı olarak fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5, Şekil 18).

Tablo 5. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait operasyon süreleri.

	A-PRF	PRF
Operasyon Süresi (Dakika)	$28,60 \pm 1,74$	$26,50 \pm 1,35$

Not: Veriler 'dk' olarak ortalama değer $\pm$ standart sapma (medyan) olarak sunulmuştur.
A-PRF: İleri trombosit zengin fibrin, PRF: Trombosit zengin fibrin.



Şekil 18. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi yapılan hastaların A-PRF ile PRF uygulamalarına ait operasyon süreleri

5. TARTIŞMA

İnsanoğlunun eski çağlardan günümüze kadar geçirdiği evrim sonucunda, çeneler ve vücut kemikleriyle birlikte, diş şekilleri, sayıları, sürme zamanları ve yapıları da farklılıklar göstermiştir. Zamanla beslenme şeklinin değişmesi ve beslenmede yumuşak besinlerin kullanılması, dental ark uzunluklarında ve çiğneme fonksiyonlarında azalmaya sebep olarak üçüncü molar dişlerinin gömülülük insidansını artırmıştır. Tüm dişler içinde, gömülü kalma oranı en yüksek olan dişler alt üçüncü molar dişlerdir (Aksoy, 2008). Kadınlarda daha fazla görülen gömülü alt üçüncü molar dişler %20-30 oranları arasında gömülü kalmaktadır (Andreasen, 1997). Gömülü kalan dişler komşu dişlerde çürük ve kökte rezorbsiyon meydana getirme, periodontal hasar, sebepsiz ağrı, çene fraktürü, odontojenik tümör ve kist oluşumlarına neden olabilmektedirler bu nedenle çekimleri gerekebilmektedir.

Profilaktik nedenle gömülü üçüncü molar dişlerin çekimiyle ilgili tartışmalar mevcuttur. Ortada olan genel düşünce, yaştan ilerlemesi ile ilerde çekim sonrası oluşabilecek problemleri ve oluşabilecek hastalıkları minimuma indirmek amacıyla dişlerin çekilmesidir (Chuang, 2007; Hill, 2006; Liedholm ve ark., 1999; Susarla ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin % 9.7'sinin profilaktik nedenle çekildiği bildirilmiştir (Liedholm ve ark., 1999). Yine gömülü dişler üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada 1995 yılında gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin %19'unun, 2002 yılında ise %5'inin profilaktik nedenle çekildiği bildirilmiştir (Dunne ve ark., 2006). Çekimler, yaptığımız çalışmada da profilaktik sebeplerle gerçekleştirilmiştir.

Gömülü alt üçüncü molar dişlerin çıkarılması için uygulanan cerrahi işlem, yumuşak dokularda ve kemikte travma meydana getirerek enflamatuvar cevaba sebep olur. Bunun sonucunda da ağrı, trismus (kas spazmı nedeniyle ağız açıklığının azalması) ve ödem gibi postoperatif komplikasyonlar görülür (Baqain ve ark., 2008; Grossi ve ark., 2007). Operasyon sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, estetik, fizyolojik ve fiziksel nedenler sebebiyle hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olabilir (Slade ve ark., 2004). Hastanın cinsiyeti, yaşı, sigara kullanımı, medikal hikayesi, ağız hijyeninin kötü olması, oral kontraseptif kullanması, perikronit

olması, dişin gömülülük derecesi, alveoler kanalla dişin yakınlığı, cerrahın deneyimi, operasyonun süresi, cerrahi teknik, preoperatif antibiyotik kullanması, soket içi medikaman ve topikal antiseptik uygulanması gibi çeşitli faktörler gelişen postoperatif komplikasyonları etkileyebilmektedir (Bouloux ve ark., 2007).

Komplikasyonları azaltmak ve ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar; biyolojik materyallerin (PRP, PRF vb.) çekim soketine yerleştirilmesi (Bilginaylar ve Uyanık, 2016; Doiphode ve ark., 2016), farmakolojik maddelerin (nonsteroid antiinflamatuvarlar, kortikosteroidler, lokal anestezikler) sistemik veya lokal olarak uygulanması (Mojsa ve ark., 2017), düşük doz lazer terapisi (Dawdy ve ark., 2017) ve değişik cerrahi tekniklerin uygulanması gibi işlemleri içermektedir (Koyuncu ve Çetingül, 2013; Qian ve ark., 2015).

Mandibular üçüncü molar diş cerrahisi sonucunda ağrı, trismus ve ödem gibi inflamatuvar sorunların görülme sıklığı fazla olması nedeniyle farklı ilaçların ve operatif tekniklerin etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla gömülü mandibular üçüncü molar cerrahisi sıklıkla tercih edilen işlemdir (Bachalli ve ark., 2009; Esen ve ark., 1999). Çalışmamızda da mandibular gömülü üçüncü molar diş operasyonu tercih edilerek, mandibular gömülü üçüncü molar cerrahisinde PRF ve A-PRF uygulamasının postoperatif ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla simetrik pozisyonda mandibular gömülü üçüncü molar dişleri, aynı hekim ve yardımcısı tarafından aynı teknikle opere edilmiştir.

Literatür incelenmesi detaylı olarak yapıldığında çoğu araştırmada ağrı üzerinde PRF'nin olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalarda: PRF uygulaması ile ağrı hissinin anlamlı olarak azaldığı, hatta ağrının hiç meydana gelmediği belirtilmiştir (Chignon-Sicard ve ark., 2012; Choukroun ve ark., 2006a; Kulkarni ve ark., 2014 ; Rosamma Joseph ve ark., 2012; Ruga ve ark., 2011; Simonpieri ve ark., 2009a; Singh ve ark., 2012). Fakat trombosit zengin ürünlerin ağrı hissini nasıl bir mekanizma ile azalttığı hakkında kesin bir veri bildirilmemiştir ve daha detaylı araştırmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Lökositlerin, yara iyileşme sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirebilen oldukça önemli bağışıklık hücreleri olduğu gösterilmiştir (Bielecki ve ark., 2012; Hideo ve ark., 2016; Martin, 1997). Yüksek santrifüj kuvvetlerinin hücre popülasyonlarını toplama tüplerinin dibine kaydırıldığı bilindiğinden, yakın zamanda santrifüj G-kuvvetinin azaltılmasıyla PRF matriksi içinde lökosit sayılarında bir artış sağlanabileceği varsayılmıştır (Ghaanati ve ark., 2014). O zamandan beri, santrifüj g-kuvvetinin azaltılarak (şimdi gelişmiş PRF veya A-PRF olarak adlandırılan), PRF matriks yapıları içinde toplam lökosit sayılarında bir artış gözlenmiştir (Ghaanati ve ark., 2014). Ayrıca, bu hipotez ile uyumlu olarak, PDGF, TGF- β 1, VEGF, yanı sıra EGF ve IGF dahil olmak üzere birçok büyüme faktörünün salınımının PRF ve PRP ile karşılaştırıldığında A-PRF'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2016).

Oluşabilecek komplikasyonu, dişin pozisyonu da etkileyebilmektedir. Bu amaçla hasta seçiminde bilateral olarak aynı şekilde gömülü dişleri olan hastalar seçilmiştir. Hastalara operasyonlar 2 seansta en az 21 gün arayla yapılmıştır. Tarafsızlığın sağlanması için taraf seçimi ve hangi materyalin kullanılacağı yazı tura yöntemi ile belirlenmiştir.

Sadece anatomik faktörler değil, kemik kesimi, flep tasarımı, döner alet kullanımı, cerrahi işlem için geçen süre ve operatörle ilişkili faktörler de komplikasyon insidansından sorumludur (Koyuncu ve Çetingül, 2013, Qian ve ark., 2015). Bu çalışmada, tüm ekstraksiyonlarda flep tasarımı üçgen şeklinde olup, ameliyat süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark görülmemiştir ($p>0,05$), gruplar arasındaki homojenliği sağlamak için tüm tetkikler ve ekstraksiyonlar aynı cerrah tarafından optimize edilmiştir. Ayrıca ameliyat grupları arasında operasyon tarafı ve yaş dağılımları homojendi.

Pell-Gregory sınıflaması gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin pozisyonlarını belirtmek için en çok kullanılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma gömülü dişin kronunun ikinci molar dişin kronu, kolesi ve kökü ile ilişkisinin değerlendirilmesi, alt çene ramusunun ön kenarıyla mandibular ikinci moların distal yüzü arasındaki mesafe ile gömülü üçüncü moların mesio-distal uzunluğunun karşılaştırılması ve mandibular

ikinci molar dişe göre gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin açılanması şeklindedir (Archer, 1975; Garcia ve ark., 2000; Pell ve Gregory, 1933; Winter, 1926). Araştırmamızda, bu sınıflandırmaya göre Sınıf 1, Pozisyon C ve vertikal pozisyonunda olan gömülü mandibular üçüncü molar dişler üzerinde çalışılmıştır.

Benzer cerrahi işlemlere karşı bireyler arasında farklı cevaplar görülebilmektedir. Kişisel cevap nedeniyle oluşan farklılıkları yok etmek için en uygun metod crossover (karşılıklı) çalışma gerçekleştirmektir (Nordström, 1987). Ameliyattan sonra meydana gelen ağrı, trismus ve ödem gibi komplikasyonlar hastanın sağlık durumuna ve yaşına bağlı olarakta değişmektedir (Seymour ve ark., 1983). Bu nedenle yapmış olduğumuz çalışmada hastalar yetişkin, genç ve sağlıklı kişilerden oluşturulup, gruplar bireysel cevaptan kaynaklanan farklılıkların oluşmaması için aynı hastada oluşturulmuştur.

Gerçekleştirilen bu araştırmada simetrik konumda bilateral gömülü mandibular üçüncü molar diş cerrahisi tasarlanarak her hastanın hem PRF hem de A-PRF grubunda olması sağlanmıştır. Bu nedenle panoramik radyografiler incelenerek simetrik gömülü mandibular üçüncü molar dişi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Postoperatif komplikasyonların şiddeti ve görülme sıklığı üzerinde cerrahi deneyiminde etkisi vardır (Jerjes ve ark., 2006; Sisk ve ark., 1986). Bundan dolayı araştırmamızda kullanılan yöntem ve malzeme standardize edilerek tüm operasyonlar aynı hekim ve yardımcı tarafından yapılmıştır.

Detaylı olarak literatür incelendiğinde PRF'nin gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası görülen ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmaların az olduğu görülmüştür. Ayrıca gömülü yirmi yaş cerrahisinden sonra A-PRF'nin postoperatif etkilerinin tek olarak değerlendirildiği veya PRF ve A-PRF'nin postoperatif etkilerinin birlikte değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı bir çalışma görülmemiştir.

Ağrı, potansiyel veya gerçek bir doku hasarının kaynak gösterildiği veya böyle tanımlandığı, hoş olmayan duygusal bir deneyim ve duyudur. Mandibular üçüncü molar diş çekiminin ardından meydana gelen ağrı hastalara büyük rahatsızlık vermekte

ve ağrı oluşumuna engel olmak için çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmektedir (Küçükyavuz ve ark., 2004). Gömülü diş operasyonlarının ardından meydana gelen ağrının derecesinde; mukoza veya kemik retansiyonlu oluşuna, gömülü dişin çene içerisindeki pozisyonuna, irrigasyona, gömülü dişin çekim tekniğine, şişliğe, trismus, kişisel cevaba ve açığa çıkan ağrı mediatörlerine, operasyon süresine, operasyon alanının sekonder veya primer olarak kapatılmasına ve hekimin yeteneğine bağlı olarak farklılık görülebilir (Fonseca ve ark., 2001; Peterson ve ark., 2002; Seymour ve ark., 1984; Shapiro ve ark., 1992). Günümüzde gömülü mandibular üçüncü molar dişlerinin çekiminin ardından postoperatif olarak meydana gelen ağrı ve ödem kontrol edilmesi için yaygın olarak non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar tercih edilmektedir (Or, 1987; Seymour ve ark., 1984; Shapiro ve ark., 1992). Bu çalışmada, hafif ve orta şiddetteki ağrılarda etkili olan parasetamol, nötrofillerin etkilerini, koagülasyon zamanını, trombosit agregasyonunu engellememesi, güvenli bir ilaç olması trismus ve ödemi etkileyebilecek antienflamatuar etkisinin olmamasından dolayı uygun analjezik olarak kullanılmıştır (Akbulut, 2011; Gülşen, 2013). Hastalara sadece ağrıları olduğu zaman ağrı kesici kullanmaları söylenmiştir.

Gömülü mandibular üçüncü molar diş cerrahisinin ardından meydana gelen ağrının değerlendirilmesi için değişik subjektif metodlar tercih edilmektedir (Bartuli ve ark., 2013). Bu amaçla dört noktalı ağrı skalası, görsel ağrı skalası (VAS) ve operasyondan sonra alınan ağrı kesici miktarının karşılaştırılması sık kullanılan yöntemlerdendir (Pedersen, 1985a; Pedersen, 1985b). VAS, subjektif postoperatif komplikasyon olan ağrının değerlendirilmesi için başarılı bir yöntemdir. VAS, birçok araştırmacı tarafından uygulanan, gömülü üçüncü molar cerrahisinin ardından subjektif komplikasyon olan ağrının objektif şekilde değerlendirilmesi ve kayıt edilmesinde güvenilir bir yöntemdir (Barone ve ark., 2010; Mozzati ve ark., 2014; Rullo ve ark., 2013). Bu çalışmada da postoperatif dönemde alımına ihtiyaç duyulan ağrı kesici miktarının karşılaştırılması ve görsel ağrı skalası (VAS) yöntemleri postoperatif ağrının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Huskisson (1974), VAS'ın başka metodlara göre daha hassas, fakat anlaşılması zor bir method olduğunu, bundan dolayı kooperasyonun iyi sağlanamadığı hastalarda doğru ve yeterli verilerin toplanamayacağını belirtmiştir. Bu çalışmada hastaların

eğitim seviyelerinin ve yaşlarının birbirlerine yakın olmalarına çalışılmış ve bu sorun engellenmiştir.

Postoperatif dönemde meydana gelen ödem değerlendirme için optik tarayıcılar (üç boyutlu), termografi yöntemi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, yüz arki, fotogrametrik metodlar, vizüel analog skala, belirli topografik noktaların ölçümü şeklinde çeşitli yöntemler tercih edilmektedir (Gülşen, 2013). Bu çalışmada ödemin belirlenmesi için, Gabka ve Matsumura'nın belirttiği metodun farklı bir versiyonunda, Üstün ve arkadaşlarının belirlediği topografik noktaların aralarındaki ölçümler kullanılmıştır (Üstün ve ark., 2003). Teknik, yumuşak dokudaki değişiklikleri manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi gibi belirlemese de pratik, kolay, zararsız ve sayısal bilgiler sağlayan bir yöntemdir. Göz köşesi - angulus mandibula, Tragus - çene ucu, Tragus - ağız köşesi arasındaki uzunluklar operasyon yapılmadan önce, operasyonun ardından 1., 2., 3. ve 7. günlerde ölçümler gerçekleştirilerek ödem oranı tespit edilmiştir. Standardizasyonu gerçekleştirmek amacıyla bütün ölçümlerde hastanın kafası benzer pozisyonda konumlanmış ve her seferinde aynı hekim ölçümleri gerçekleştirmiştir.

Cerrahi alana yakın konumlanan masseter kasının etrafında hematomun lokalize olması ile postoperatif dönemde trismus meydana gelmekte ve bu durum ağzın açıklık derecesine etki etmektedir. Trismus cerrahi işlemin ardından 7-9 gün boyunca devam edebilir, ağız açıldığında ağrı oluşacağı korkusu ile hasta tarafından farkında olmadan da meydana getirilebilir. Norholt tarafından hastaların ağrı oluşabileceği korkusuyla ağızlarını açmaktan çekinmelerinden dolayı psikolojik faktörlerin bulunduğu belirtilse de, farklı çalışmalarda belirtildiği gibi antienflamatuarların etkisinin trismus derecesini azaltması ile fizyolojik etkenlerin önemi görülmektedir (Gülnahar, 2010). Ödem ve ağrıya kıyasla trismus objektif şekilde kolaylıkla ölçümü gerçekleştirilebilen bir komplikasyondur. İnterinsizal mesafede meydana gelen azalma ile trismusun ölçümü yapılabilir. Bu çalışmada, dijital kumpas ile interinsizal mesafenin ölçümü aynı hekim tarafından ve üç kere ölçüm elde edilip bunların ortalamalarının alınması ile yapılmıştır.

Literatüre bakıldığında şişlik, ağrı ve enflamasyonu kontrol altında tutmak, sertliğin azalmasına ve dağılmasına yardımcı olmak için bölgesel soğuk uygulanması yaygın bir yöntemdir (Campbell ve ark., 1997; Vanlersberghe ve ark., 1996). Bu çalışmada her iki tarafta da bulunan dişlerin farklı seanstaki çekimlerinin ardından ilk 6 saat boyunca buz uygulanması hastalara önerilmiştir. İlk 6 saat boyunca buz uygulanmasının enflamasyona etkisi olduğunun düşünülmesine rağmen yapılan bir çalışmada buz uygulanmayan ve uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ağrı, trismus ve ödem üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Westhuijzen ve ark., 2005).

Ogundipe ve arkadaşları (2011), yapmış oldukları çalışmalarında PRP'nin postoperatif kemik rejenerasyonu, doku iyileşmesi, ağrı, trismus ve ödem üzerine olan etkilerini değerlendirmişlerdir. Tek taraflı mandibular gömülü üçüncü molar dişi bulunan altmış hastayı çalışmaya eklemiştir. Otuz hastaya diş çekiminin ardından PRP uygulaması yapılırken (test grup), diğer otuz hastaya ise yalnızca diş çekimi gerçekleştirilmiştir (kontrol grup). Diş çekiminin ardından on cm'lik VAS yardımıyla ağrı değerlendirilmiştir. PRP uygulaması yapılan tarafta işlem sonrası ağrı değerleri daha az çıkmış ve elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. PRP uygulaması yapılan grupta trismus değerlerinin yüksek olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir. Ödem üzerine PRP uygulamasının etkileri incelendiğinde gruplar arasındaki oranların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. PRP birinci nesil trombosit konsantresi olmasına karşın ağrı üzerinde etkili olduğu görülmüştür buna karşılık büyüme faktörlerinden daha zengin olan A-PRF'nin ağrıyı daha fazla azaltacağı düşünülmektedir.

Esen ve arkadaşları (2017), yaptıkları çalışmaya tam gömülü, mesioangüler mandibular üçüncü molar dişi olan 40 hastayı dahil etmişlerdir. Bu hastaların 20 tanesinde diş çekimi yapıp soket boşluğuna PRF yerleştirilmiştir kalan 20 hastada ise soket boşluğuna herhangi bir şey yerleştirilmemiştir. Hastaların postoperatif dönemdeki ağrı, şişlik ve trismus değerlerini incelemişlerdir. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerini de değerlendirmişlerdir. Yapılan incelemeler sonucunda postoperatif ağrı, şişlik, trismus ve yaşam kalitesiyle ilgili gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir.

Kim ve arkadaşları (2011), aynı seansta otuz üç hastaya çift taraflı alt gömülü üçüncü molar diş cerrayisi uygulamışlardır. Hastalara diş çekiminin ardından bir tarafa PRF uygulaması yapılırken (test grubu) diğer taraf diş çekiminin ardından primer şekilde birşey uygulanmadan kapatılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmada PRF'nin mandibular gömülü üçüncü molar diş cerrahisi ardından şişlik ve ağrı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Ağrı (VAS skor) ve şişlik verilerine bakılarak uygulanan iki işlemde istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Singh ve arkadaşları (2012), yirmi hastadan aynı seansta çift taraflı mandibular üçüncü molar diş çekimi yapmışlar ve bir tarafa çekimin ardından sokete PRF uygulanmış diğer tarafa ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Hastalar yumuşak doku iyileşmesi, kemik oluşumu ve ağrı açısından incelenip karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinin ardından birinci, üçüncü ve yedinci günlerde ağrı (VAS) bakımından istatistiksel fark elde edilmediği belirtilmiştir. Ancak PRF grubunun birinci, üçüncü ve yedinci günlerdeki incelemelerinde bütün hastalarda doku iyileşmesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olarak iyileşme dönemi meydana geldiği görülmüştür. Hastalar 4. ve 8. haftalarda trabeküler kemik formasyonunun karşılaştırılması için radyolojik olarak incelenmiştir. PRF yerleştirilen grupta elde edilen sonuçlar daha iyi olmasına karşın istatistiksel açıdan fark görülmediği belirtilmiştir. Ayrıca gruplar on ikinci haftada kemik yoğunluğu bakımından karşılaştırıldığında kontrol grubuna (123.0) göre PRF grubunda (146.9) daha iyi sonuçlar görüldüğünü belirtmişlerdir.

Gülşen (2013), yapmış olduğu tez çalışmasında, Pell ve Gregory'nin sınıflaması içerisinde vertikal pozisyonda, sınıf I ve pozisyon A olan, klinik açıdan çekim için endikasyon konan, iki taraflı simetrik gömülü üçüncü molar dişi olan otuz hastayı kullanmıştır. Hastaların iki taraflı gömülü dişlerinin çekimi aynı seansta gerçekleştirilmiş ve çekim bölgelerinde bir taraf boş bırakılıp diğer çekim soketine PRF uygulaması yapılmıştır. Hastalar ödem ve ağrı (VAS) bakımından incelenmiştir. Ödem ve ağrı bakımından iki işlem arasında istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir.

Özgül ve arkadaşları (2015), yaptıkları randomize çok merkezli çift taraflı klinik çalışmaya 23 erkek, 33 kadın olmak üzere bilateral simetrik gömülü üçüncü molar dişi

olan toplam 56 hastayı dahil etmişlerdir. Hastalardaki iki taraflı gömülü dişlerinin çekimi aynı seansta gerçekleştirilmiştir. Hastaların bir tarafına PRF yerleştirilip diğer taraf boş bırakılmıştır. PRF'nin etkinliğini üçüncü molar cerrahisinden sonra ağrı ve şişlikteki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Birinci ve üçüncü günlerde PRF uygulanmayan tarafta şişliğin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ağrı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Özgül ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, şişlikte PRF uygulanan grupta anlamlı fark bulunduğu halde bizim çalışmamızın amacı olan A-PRF ile PRF karşılaştırılması sonucunda A-PRF'nin şişlik üzerine ekstra bir etkisi saptanmamıştır.

Kim ve arkadaşlarının, Singh ve arkadaşlarının ve Özgül ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ve Gülşen'in tez çalışmasında PRF uygulanan taraf ile uygulanmayan taraf arasında ağrı bakımından fark olmamasının nedeninin; bir tarafa PRF uygulanması ile diğer tarafın diş çekimi ardından primer şekilde birşey uygulanmadan kapatılmasının aynı randevuda gerçekleştirilmiş olması sonucunda, işlemler arasındaki ağrı farklılıklarını hastaların sağlıklı şekilde belirtemeyebileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kumar ve arkadaşları (2015), yaptıkları çalışmada, horizontal veya mesioangüler tek taraflı gömülü üçüncü moları olan 31 hasta kullanmışlardır. Diş çekiminin ardından on beş hastada işlem sonunda herhangi bir uygulama yapılmayıp doku primer şekilde kapatılmıştır (kontrol grubu), on altı hastada ise diş çekiminin ardından sokete PRF uygulaması yapılmıştır (çalışma grubu). Operasyonun ardından hastaların birinci gün, birinci ay ve üçüncü ayda ağrı, trismus, şişlik seviyelerini karşılaştırıp incelemişlerdir. İnterinsizal mesafe ölçümü ile trismus ve VAS ağrı skalası yardımı ile birinci gün şişlik ve ağrı değerlerinin kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Al-Hamed ve arkadaşları (2017), yaptıkları çalışmada 47 hastadan toplamda 50 gömülü üçüncü molar diş çekimi yapmışlardır. Bu hastalardan oluşan bir grupta soket içerisine PRF yerleştirmişler (test grubu), diğer grupta ise soketi boş bırakmışlardır (kontrol grubu). Hastalarda postoperatif ağrı, ağrı kesici kullanma sayıları, yumuşak doku iyileşmesi ve soket komplikasyonları operasyondan sonra 1 hafta boyunca

incelemişlerdir. Yapılan kayıtlar sonucu ağrı postoperatif 5., 6., ve 7. günlerde ve ağrı kesici kullanma sayısı postoperatif 2., 3., 6. ve 7. günlerde test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca PRF'nin alveolar osteitis insidansını önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. PRF ve kontrol grupları arasında yumuşak doku iyileşmesi açısından anlamlı fark tespit edilmediğini belirtmişlerdir.

Ünsal (2014), tez çalışmasına, çift taraflı simetrik yarı gömülü üçüncü molar dişi olan elli hastayı dahil etmiştir. Diş çekimlerini bir hafta arayla gerçekleştirip, çekim yapılan yerlerin bir tarafı boş bırakılmış, diğer tarafa ise PRF yerleştirilmiştir. Ağrı değerlerine (VAS) göre diş çekiminin ardından altıncı, on ikinci, kırk sekizinci ve yetmiş ikinci saatlerde uygulanan ölçümlerde PRF uygulanmayan grupta ağrının daha yüksek tespit edildiği fakat yirmi dördüncü saatte ve yedinci günde ölçüm değerlerinin PRF uygulanmayan grupta, uygulanan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bilginaylar ve Uyanık (2016), yaptıkları çalışmada, yaşları 19 ve 31 arasında olan 59 hastadan toplamda 80 tane mandibular gömülü üçüncü molar diş çekmişlerdir. 21 hastadan çift taraflı, 38 hastada ise tek taraflı çekim yapılmıştır. 80 çekim 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 20 çekim geleneksel şekilde yapılmıştır. İkinci grupta geleneksel çekim ve soket boşluğuna PRF uygulaması yapılmış, üçüncü grupta piezo cerrahisi uygulanmış, dördüncü grupta ise piezo cerrahisi ve soket boşluğuna PRF uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada çekim sonrası postoperatif 1., 2., 3. ve 7. günlerde ağrı, trismus, şişlik ve hastaların ağrı kesici kullanma sayıları incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre toplam ağrı bakımından kontrol grubu ile geleneksel+PRF grubu ve piezo+PRF grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar olduğu sadece piezo cerrahisinin uygulandığı grupla ise bir fark olmadığı görülmüştür. Yine aynı şekilde toplam ağrı kesici alma oranında benzer olmuştur. Trismus ve şişlik açısından ise diğer gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir.

Canellas ve arkadaşları (2017), gerçekleştirdikleri sistematik gözden geçirme ve meta-analiz ile mandibular üçüncü molar cerrahisinde yerleştirilen PRF sonucu

postoperatif komplikasyonların (ağrı, alveolar osteitis oluşma insidansı, fasiyal şişlik, kemik iyileşmesi) değerlendirmeleri incelemişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda mandibular üçüncü molar cerrahisinde PRF kullanımının postoperatif ağrı ve şişliği azaltmak için alternatif bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir.

PRF'nin ağrı üzerine olumlu sonuç verdiği belirtilen bu çalışmalar ışığında bizde yapmış olduğumuz çalışmamızda mandibular üçüncü molar cerrahisi sonrası postoperatif ağrı, ağrı kesici alma sayısı, trismus ve ödem üzerinde yeni nesil bir trombositten zengin ürün olan A-PRF'nin PRF'ye göre etkisini karşılaştırdık. Bu çalışmaya göre A-PRF grubunda, PRF grubuna göre 1., 2., 3. günlerde ve 7 günün sonunda toplam VAS ağrı skorlarının anlamlı olarak az olduğu görülmüştür ($p<0,05$). 2., 3. günlerde ve 7 günün sonunda toplam ağrı kesici alma sayısı PRF grubu ile karşılaştırıldığından A-PRF grubunda daha az olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Trismus ve şişlik açısından ise iki grup arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

2014 yılında Ghanaati ve arkadaşları standart PRF ile A-PRF'de hücrelerin dağılım oranını değerlendirmişlerdir. Bu araştırmaya göre standart PRF'de minimal inter-fibröz aralık görülmüştür. A-PRF santrifüj protokolü (1500 rpm, 14 dk) sonucunda fibrinden zengin yapı içinde daha geniş inter-fibröz alana sahip daha gevşek bir yapı varlığı ve daha fazla sayıda hücre tespit edilmiştir. Ayrıca bu hücreler bu yapı boyunca daha eşit olarak dağılmışlardır. A-PRF'de buffy coat standart PRF'ye göre daha geniş olduğundan bu hücrelerin sayısında daha çok görülmüştür. Nötrofilik granülositlerin standart PRF'de geniş alana dağılmadığı A-PRF'de ise oluşan yapının distaline doğru daha geniş dağılım gösterdikleri görülmüştür. Bu iki farklı PRF protokolünde dağılım açısından dikkate değer fark nötrofilik granülositlerde görülmüştür. Bu iki grup arasında hücrelerin dağılım derinliği açısından da fark olduğu görülmüştür (Ghanaati ve ark., 2014). Bu çalışmaların doğrultusunda bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada 1., 2., 3. günlerde ve 7 gün sonunda toplam değerlerde PRF uygulanan grupta VAS değerleri A-PRF grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). A-PRF uygulaması ile daha az ağrı meydana gelmesinin bu hücrelerin dağılımına ve oranına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kobayashi ve arkadaşları (2016) yaptıkları araştırmada PRP, PRF ve A-PRF'de açığa çıkan büyüme faktörlerini karşılaştırmışlardır. Bu araştırma sonuçlarına göre A-PRF'de açığa çıkan toplam protein miktarı PRF ve PRP'ye göre daha çok bulunmuştur. Bu açığa çıkan proteinler arasında (TGF-beta1, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, VEGF, EGF, IGF) PDGF-AA'nın daha çok açığa çıktığı görülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışmada A-PRF uygulaması ile daha az ağrı meydana gelmesinin bu proteinlerin A-PRF'de daha uzun süre ve daha fazla açığa çıkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2018 yılı içerisinde A-PRF için yapılmış olan ilk hayvan deneyi sonucu PRF'nin hücrel penetrasyona daha dirençli olan yoğun ve stabil bir fibrin yapısı gösterdiği, A-PRF'nin ise daha gözenekli yapıya sahip olduğu bu şekilde hücrel penetrasyonu kolaylaştırdığı, endotelial hücrelerin yapının içine kolayca göç etmesine ve angiogenезin daha hızlı teşvik edilmesine izin vermiş olur (Kubesh ve ark., 2018). Ayrıca bu araştırmada (Kubesh ve ark., 2018) bu iki protokolün önceki in vitro araştırmasında (El Baghdadi ve ark., 2017), VEGF salınımında anlamlı bir farklılık göstermemesinin angiogenезde rol oynayan diğer faktörlerin A-PRF'de in vivo olarak anlamlı derecede yüksek vaskülarizasyona katkıda bulunmuş olabileceği gösterilmektedir (Kubesh ve ark., 2018). Bu çalışmaların doğrultusunda bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada üçüncü molar cerrahisi sonrası PRF ve A-PRF'nin postoperatif komplikasyonlar (ağrı, ödem trismus) üzerine etkisi karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda 1., 2., 3. günlerde ve 7 gün sonunda toplam değerlerde PRF uygulanan grupta VAS değerleri A-PRF grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). 7. günde ise A-PRF ve PRF grupları arasında VAS skorları açısından anlamlı olarak fark yoktur ($p>0,05$). Analjezik sayısı 2., 3. günlerde ve 7 gün sonundaki toplam değerlerde A-PRF grubuna göre PRF grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). 1. ve 7. günlerde ise analjezik sayısı bakımından A-PRF ve PRF grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ödem ve trismus değerleri incelendiğinde 1., 2., 3. ve 7. günlerde A-PRF ve PRF grupları arasında anlamlı olarak farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Bu sonuçların angiogenезin A-PRF'de daha hızlı meydana gelmesinden olabileceği düşünülmektedir.

Dohan Ehrenfest ve arkadaşlarının (2010), yaptığı çalışmada, PRF pıhtılarının üretiminin cam tüpler veya cam kaplı plastik tüplerin kullanımıyla etkilenmediği gösterilmiştir. Bu nedenle, A-PRF ve PRF arasındaki tüplerin farklılıkları gözlenen farklılıkları açıklamayabilir. Bununla birlikte, çok sayıda cam tüp ve cam kaplı plastik tüpler olduğu için bu, gelecekteki araştırmalarda onaylanacaktır. Sonuç olarak, orijinal PRF ve A-PRF arasındaki pıhtıların ve membranların boyut, görünüm ve biyolojik imzasındaki bu farklılıklar muhtemelen santrifüj kuvvetlerindeki değişim ile ilişkili olabilir.

Dohan Ehrenfest ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada A-PRF santrifüj cihazının titreşimlerinin çok daha küçük bir pıhtı ve zar oluşumuna yol açtığı kanıtlanmış ve farklı tipte santrifüj cihazlarında meydana gelen titreşimler ile farklı içerikli pıhtılar elde edilebileceği belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada, aynı santrifüj cihazı (Elektro-mag M415P) santrifüj titreşimleri değişkenini nötralize etmek için hem PRF hem de A-PRF pıhtıları üretmek için kullanılmıştır; pıhtıların büyüklüğü ve membranların biyolojik imzasının farklılıklarını açıklayabilen ana fark, çoğunlukla santrifüjleme kuvvetleri olmak üzere protokolün değişmesi, aynı zamanda tescilli tipte tüpler ve santrifüjleme süresi olabilir.

6. SONUÇ

Çift taraflı gömülü mandibular üçüncü molar cerrahisinde PRF uygulaması ile A-PRF uygulamasının postoperatif etkilerinin araştırılıp karşılaştırıldığı bu çalışmada:

1-Gömülü üçüncü molar cerrahisinde PRF uygulaması ile A-PRF uygulamasını postoperatif birinci, ikinci, üçüncü günlerde ve yedi günün toplam VAS ağrı skorları değerlendirilip karşılaştırıldığında A-PRF grubunda PRF grubuna göre ağrı anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$).

2-A-PRF uygulaması ikinci, üçüncü günlerde ve yedi günün toplamında kullanılan ağrı kesici miktarını PRF grubuna göre istatistiksel olarak azaltmıştır ($p<0,05$).

3-Trismus ve şişliğin sayısal verileri A-PRF grubunda PRF grubuyla karşılaştırıldığında daha az olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

4-Operasyon süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak A-PRF uygulamasının PRF uygulaması ile karşılaştırıldığında, alınan ağrı kesici miktarını ve ağrıyı azalttığı yaptığımız çalışmanın asıl sonucunu oluşturmaktadır. Ayrıca A-PRF uygulamasının hastanın kanından üretilen otojen bir biyomateryal olması (yan etkisinin olmaması), maliyet gerektirmemesi, uygulama kolaylığı ve güvenilirliği açısından üçüncü molar cerrahisinde kullanılabilir bir materyal olduğu görülmektedir. Bu özelliklerine karşın A-PRF ile ilgili henüz yeterli çalışma bulunmamakta, ağrıyı hangi mekanizma ile azalttığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılacak olan yeni araştırmalar ile bu ürünlerin kullanım alanı genişleyebilir, etki mekanizmaları ve içerikleri daha iyi ve ayrıntılı öğrenilebilir.

KAYNAKLAR

Abu-El Naaj I, Braun R, Leiser Y, Peled M. Surgical approach to impacted mandibular third molars – operative classification. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;63(3):628-633.

Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Wound Care*. 2009;18:349-351.

Aghaloo TL, Moy P. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit caranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60:1176-1181.

Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, Pradeep AR. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health*. 2015;7(4):32-37.

Akbulut N. Alt Gömülü Yirmi Ya  Dişi Cerrahisinde, Naproksen Sodyum, Etodolak ve Diklofenak Potasyum'un Postoperatif Ağrı, ödem ve Trismus  zerindeki Etkilerinin Kıyaslanması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011, Ankara (Danışman: Prof. Dr. G   lok).

Aksoy M . G m k Alt Yirmi Ya  Dişi  ekimlerinden Sonra Postoperatif Komplikasyonların  nlenmesinde Ya lı Kalsiyum Hidroksitin Etkilerinin Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 2008, Isparta (Danışman: Prof. Dr. M  T z m).

Al-Hamed FS, Tawfik MA, Abdelfadil E. Clinical effects of platelet-rich fibrin (PRF) following surgical extraction of lower third molar. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2017;8:19-25.

Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):241-258.

Alkan A, Esen E. Diş hekimliğinde trombosit zengin plazma. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2006;23(2):137-142.

Al-Khateeb TH, Nusair Y. Effect on the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;37(3):264- 268.

Almendros-Marques N, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Evaluation of intraexaminer and interexaminer agreement on classifying lower third molars according to the systems of Pell and Gregory and of Winter. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;66:893-899.

Altıparmak N, Bayram B, Diker N, Araz K. Efficacy of ice pack therapy after impacted third molar surgery: A randomized controlled clinical trial. J Dental Sci. 2018;24(1):19-25.

Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Oral and Maxillofacial Surgery. Singapore: Blackwell Publishing Ltd. 2010.

Andrea J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev. 2008;22(10):1276-1312.

Andreasen JO, Petersen JK, Laskin DM. Textbook and Color Atlas of Tooth Impactions—Diagnosis, Treatment and Prevention. St Louis, Mosby Year Book. 1997.

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(1):50-54.

Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost. 2004;91:4-15.

Anitua E, Pelacho B, Prado R, Aguirre JJ, Sánchez M, Padilla S, Aranguren XL, Abizanda G, Collantes M, Hernandez M, Perez-Ruiz A, Peñuelas I, Orive G, Prosper F. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and

improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release*. 2015b;202:31-39.

Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006;24:227-234.

Anitua E, Sánchez M, Orive G. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:e23-e4.

Anitua E, Zalduendo MM, Prado R, Alkhraisat MH, Orive G. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *J Biomed Mater Res A*. 2015a;103:1011-1020.

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;14:529-535.

Archer WH. Oral and Maxillofacial surgery. W.B. Saunders Company, 5. Ed. Philadelphia, London, Toronto, 1975.

Arıkan F, Özçaka Ö, Bıçakçı N. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2007;28:151-161.

Bachalli PS, Nandakumar H, Srinath N. Comparative study of diclofenac transdermal patch against oral diclofenac for pain control following removal of mandibular impacted third molars. *J. Maxillofac. Oral Surg*. 2009;8(2):167-172.

Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *Journal of Cellular Physiology*. 2003;196:245-250.

Balaji JM. Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery. New Delhi: Ajanda offset. 2007.

Balcı H, Toker H. Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2012;29(3):183-192.

Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, Khaisat A, Duaibis R, Rajab AD. Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: A prospective cohort study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;66:2276-2283.

Barone A, Marconcini S, Giacomelli L, Rispoli L, Calvo JL, Covani U. A randomized clinical evaluation of ultrasound bone surgery versus traditional rotary instruments in lower third molar extraction. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2010;68:330-336.

Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. Wound Repair and Regeneration. 1999;7:410-422.

Bartuli FN, Luciani F, Caddeo F, De Chiara L, Di Dio M, Piva P, Ottria L, Arcuri C. Piezosurgery vs high speed rotary handpiece: A comparison between the two techniques in the impacted third molar surgery. Oral and Implantology. 2013;6(1):5-10.

Benlidayı ME, Tatlı U, Salimov F. Gömülü üçüncü molar diş operasyonunda piezoelektrik kemik cerrahisi ve geleneksel döner enstrümanların karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi. 2013;21(1):50-56.

Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. Biomaterials. 2003a;24:2497-2502.

Bettega G, Schir E. Contribution of platelet concentrates to oral and maxillo-facial surgery. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2012;113:205-211.

Bielecka AC, Bielecki T, Gazdzik TS, Cieslik T, Szczepanski T. Improved treatment of mandibular odontogenic cysts with platelet-rich gel. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2008;105:423-429.

Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L- PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13:1153-1162.

Bilginaylar K, Uyanik LO. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of impacted mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;54:629-633.

Bilginaylar K. Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisinde Piezocerrahinin ve Geleneksel Yöntemin Trombositten Zengin Fibrin Uygulaması ile Desteklenerek Postoperatif Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi, 2015, Lefkoşa (Danışman: Yrd. Doç. Dr. LO Uyanık).

Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: Postoperative complications and their risk factors. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2007;73(4):325a-325e.

Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata KI, Yoshikawa T, Sugiura Y, Ueda M. Tissue - engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2002;13(2):231-239.

Borie E, Olivi DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltran V, Fuentes, R. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7922-7929.

Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2007;19:117-128.

Boyce DE, Jones WD, Ruge F, Harding KG, Moore K. The role of lymphocytes in human dermal wound healing. *Br. J. Dermatol*. 2000;143(1):59-65.

Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-1535.

Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Molecular Medicine*. 1994;1(1):71-81.

Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(12):1379-1389.

Byung-Ho C, Shi-Jiang Z, Jae-Hyung J, Seoung-Ho L, Jin-Young H. The use of autologous fibrin glue for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(2):150-154.

Çakarar S, Keskin C. Trombositten zengin plazmanın oral ve maxillofasiyal cerrahide kullanımı. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2007;41(1-2):17-24.

Çakır M, Durmuşlar C. Plateletten zengin plazma ve büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2014;24(2):336-342.

Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenny EB. Platelet-rich plasma and bovine bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of periodontal research*. 2002;3:300-306.

Campbell WI, Kendrick RW. Preemptive analgesia using local anesthesia: A study in bilaterally symmetrical oral surgery. *Br J Anaesth*. 1997;79:657-659.

Canellas JVDS, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2017;46:1138-1146.

Carranza FA, McLain PK, Schallhorn RG. Regenerative osseous surgery. *Clinical periodontology*. 2002;63:804-824.

Cervelli V, Palla L, Pascali M, Angelis BD, Curcio BC, Gentile P. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33:716-721.

Chang HH, Lee JJ, Kok SH, Yang PJ. Periodontal healing after mandibular third molar surgery - a comparison of distolingual alveolectomy and tooth division techniques. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;33(1):32-37.

Chen TL, Lu HJ, Liu GQ, Tang DH, Zhang XH, Pan ZL, Wang SF, Zhang QF. Effect of autologous platelet-rich plasma in combination with bovine porous bone mineral and bio-guide membrane on bone regeneration in mandible bicortical bony defects. *J Craniofac Surg*. 2014;25(1):215-223.

Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, David S, Dumas P, Ihrai T, Lebreton E. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: A randomized controlled clinical trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;130(6):819e- 829e.

Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: An in-vitro study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;34:420-424.

Choukroun J, Aalam AA, Miron RJ. Platelet rich fibrin “PRF” and regenerative medicine: ‘The low-speed concept’. *MSCs and Innovative Biomaterials in Dentistry, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2017;21-42

Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une op- portunité en paro- implantologie: Le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.

Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2006a;101:56-60.

Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2006b;101:299-303.

Choukroun J. Advanced PRF&i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates?. *J Periodont Med Clin Practice*. 2014;1:3.

Christoffersson G, Vågesjö E, Vandooren J, Lidén M, Massena S, Reinert RB, Brissova M, Powers AC, Opdenakker G, Phillipson M. VEGF-A recruits a proangiogenic MMP-9-delivering neutrophil subset that induces angiogenesis in transplanted hypoxic tissue. *Blood*. 2012;120(23):4653-4662.

Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB. Age as a risk factor for overall complications following third molar removal. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2007;65(9):1685-1692.

Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N. Y. Acad Sci*. 2001;936:355-6.

Cohen S. Isolation of submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem*. 1962;237:217-219.

Coulthard P, Pleuvry BJ, Dobson M, Price M. Behavioural measurement of postoperative pain after oral surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;38(2):127-131.

Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, Rutkowski JL. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *J Oral Implantol*. 2014a;40(4):500-510.

Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, Rutkowski JL. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol*. 2014b;40(4):511-521.

Dawdy J, Halladay J, Carrasco-Labra A, Araya I, Yanine N, Brignardello-Petersen R. Efficacy of adjuvant laser therapy in reducing postsurgical complications after the removal of impacted mandibular third molars: A systematic review update and meta-analysis. *j.adaj*. 2017;148(12),887-902.e4.

Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1207-1230.

di Lauro AE, Abbate D, Dell'Angelo B, Iannaccone GA, Scotto F, Sammartino G. Soft tissue regeneration using leukocyte-platelet rich fibrin after exeresis of hyperplastic gingival lesions: two case reports. *J Med Case Reports*. 2015;9:252.

Dinareello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*. 2004;4:378-385.

Diniz-Freitas M, Lago-Mendez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gandara-Rey JM, Garcia-Garcia A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;45(1):23-26.

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan S L, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2006a;101:37-44.

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2006b;101:45-50.

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte

Activation: A New Feature For Platelet Concentrates?. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2006c;101:51-55.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012a;13:1145-1152.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, Everts PA. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: Platelet-rich plasma (PRP), Platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012b;12:1131-1137.

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*. 2009b;27:63-69.

Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, Nally M, Lanata N, Wang HL, Quirynen M. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 2018;29(2):171-184.

Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*. 2009a;27(3):158-167.

Dohan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (platelet-rich plasma - PRP, or platelet-rich fibrin - PRF): The international classification of the

POSEIDO. Periodontology, Oral Surgery, Esthetic & Implant Dentistry Open Journal. 2013;1(1):17-27.

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. 2010;81(4):546-555.

Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, Santhosh Kumar SM, Tenglikar PD, Tripathi V. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. J Int Soc Prevent Communit Dent. 2016;6:47-52.

Dunne CM, Goodall CA, Leithch JA, Russell DI. Removal of third molar in Scottish oral and maxillofacial units: a review of practice in 1995 and 2002. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006;44:313-316.

Ekström K, Omar O, Granéli C, Wang X, Vazirisani F, Thomsen P. Monocyte exosomes stimulate the osteogenic gene expression of mesenchymal stem cells. PLoS ONE. 2013;8(9):e75227.

El Baghdadi K, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orłowska A, Dias A, Booms P, Dohle E, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: A proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;doi:10.1007/s00068-017-0785-7.

Elgazzar RF, Mutabagani MA, Abdelaal SE, Sadakah AA. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: A controlled blind study on rats. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;37:748-755.

El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and antiinflammatory properties. J Periodontol. 2007;78:661-669.

Eming SA, Hammerschmid TM, Krieg T, Roers A. Inter relation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20:517-527.

Erdemir H, Özkan S. Trombositten zengin materyaller ve periodontolojideki kullanımı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2014;16(1):18-22.

Eren G, Tervahartiala T, Sorsa T, Atila G. Cytokine (interleukin-1 β) 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.* 2015;51(4):481-488.

Esen A, Menziletoğlu D, Işık BK. Effect of platelet-rich fibrin in reducing postoperative complications after impacted third molar surgery: a prospective, randomized controlled clinical study. *Acta Odontol Turc.* 2017;34(2):46-49.

Esen E, Taşar F, Akban O. Determination of the anti-inflammatory effects of metilprednisolone on the sequel of the third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999;57:1201-1206

Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M. Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(2):103-113.

Feng X, Clark RAF, Galanakis D, Toneresen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: Stabilization of $\alpha v/\beta 3$ mRNA by fibrin. *The Journal of Investigative Dermatology.* 1999;113:913-919.

Filho JRL, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2008;13(2):E129-E132.

Fischer H. A method of suture-free anastomosis of nerve transplantation is being reported, using facial nerve as the example. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 1979;58(2):154-156.

Fonseca RJ, Frost DE, Hersh EV, Levin LM. *Oral and maxillofacial surgery: Anaesthesia/dentoalveolar surgery/office management* Philadelphia: Saunders, 1st ed. 2001.

Fonseca RJ. *Oral and Maxillofacial Surgery*. United States: Saunders Elsevier. 2009.

Fragiskos FD. *Oral Surgery*. Almany: Springer. 2007.

Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet rich fibrin with the low speed concept: Growth factor release, biocompatibility and cellular response. *Journal of Periodontology*. 2016;88(1):112-121

Garcia GA, Sampedro FG, Rey JG. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extraction impacted lower third molar. *Br.J.Oral Maxillofac. Surg.* 2000;38:585-587.

Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochemical Pharmacology*. 2003;66:1403-1408.

Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal Oral Implantol.* 2014;40:679-689.

Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1224-1235.

Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant?. *Transfusion*. 1990;30:741-7.

Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. α and β chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *Journal of Cell Science*. 1993;104:409-413.

Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Creminelli L, Santoro F. Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: A prospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007b;65:901-917.

Gruber R, Varga F. Platelets stimulate proliferation of bone cells: Involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clin Oral Impl Res*. 2002;13:529-35.

Gölnahar Y. Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Çıkarılmasında Piezocerrahi Kullanılmasının HSP 70 Proteinine Etkisinin Normal Cerrahi ile Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2010, Sivas (Danışman: Yrd. Doç. Dr. HH Köşger).

Gülşen U. Alt Gömülü 3. Molar Operasyonlarında, Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının İşlem Sonrası Ağrı ve Ödem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2013, Ankara (Danışman: Prof. Dr. NB Sayan).

Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*. 2010;89(3):219-229.

Gürbüz B, Pıkdöken L, Tunalı M, Urban M, Küçükodacı Z, Ercan F. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68:980-989.

Harmon KG. Muscle injuries and PRP: what does the science say?. *BJSM*. 2010;44:616-617.

Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today*. 2003;69:363-374.

Hayashi Y, Koboyashi M, Kuwata H, Atsumi GI, Deguchi K, Wei XF, Kudo I, Hasegawa K. Interferon- γ and interleukin 4 inhibit interleukin 1 β -induced delayed prostoglandin E2 generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts. *Cytokine*. 2000;12(6):603-612.

He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2009;108(5):707-713.

Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*. 1999;79:1283-1316.

Hill M. Removal of asymptotic third molars: an opposing view. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2006;64:1816-1202.

Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International Journal of Dentistry*. 2013; 875380:1-4.

Honda H, Tamai N, Naka N, Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J Artif Organs*. 2013;16:305-315.

Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. China: Mosby. 2008.

Huskisson EC. Measurement pain. *Lancet*. 1974;9:1127-1131.

Jain V, Triveni MG, Kumar AB, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(Suppl 2):240-243.

Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, Camargo P. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(2):e41-50.

Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, Hopper C. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head Face Med.* 2006;25:2-14.

Jiang Q, Qiu Y, Yang C, Yang J, Chen M, Zhang Z. Piezoelectric versus conventional rotary techniques for impacted third molar extraction a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2015;94(41):1685.

Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Regulation of fibrogenic/fibrolytic genes by platelet-derived growth factor C, a novel growth factor, in human dermal fibroblasts. *J. Cell Physiol.* 2005;202:510-517.

Kaplan V, Eroğlu CN. Comparison of the effects of daily single dose use of flurbiprofen, diclofenac sodium and tenoxicam on postoperative pain, swelling and trismus: A randomized double-blind study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2016;74(10),1946.e1-1946.e6.

Kathleen ML, Dardik A. Platelet rich plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J. Of Biology and Medicine.* 2010;83:1-9.

Kawazoe T, Kim HH. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell Transplant.* 2012;21(2–3):601-607.

Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds injury. *International Journal of the Care of Injured.* 2009;40:801-805.

Keceli HG, Sengun D, Berberoğlu A, Karabulut E. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2008;35:255-262.

Kim J, Dong-Seok S, Bingzhen HW, Eric WP, Charles CP. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry.* 2015;7(10):11-29.

Kim JH, Lee DW, Ryu DM. Effect of platelet-rich fibrin on pain and swelling after surgical extraction of third molars. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2011;8(2):80-86.

Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*. 1954;173(4407):723-724.

Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin, LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann. Surg.* 1986;204(3):322-330.

Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF and advanced-PRF. *Clin Oral Invest.* 2016;20(9):2353-2360.

Koboyashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. 2012;40:323-329.

Koçyiğit İD, Tunalı M, Özdemir H, Kartal Y, Süer BT. İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2012;15(3): 279-287.

Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(3);159-175.

Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):516-527.

Koyuncu BÖ, Çetingül E. Short-term clinical outcomes of two different flap techniques in impacted mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:e179-e184.

Koyuncu BÖ, Zeytinoğlu M, Tetik A, Gomel MM. Effect of tube drainage compared with conventional suturing on postoperative discomfort after extraction of impacted Mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;53:63-67.

Krishnaswami S, Ly QP, Rothman VL, Tuszynski GP. Thrombospondin-1 promotes proliferative healing through stabilization of PDGF. *J. Surg Res*. 2002;107:124-130.

Kubesch A, Barbeck M, Al-Maawi S, Orlowska A, Booms PF, Sader RA, Miron RJ, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Ghanaati S. A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: An experimental study in vivo. *Platelets*. 2018;6:1-12.

Küçükyavuz Z, Duran S, Tüzüner AM. Gömülü üçüncü büyük azı diş cerrahisinde lokal uygulanan morfinin postoperatif ağrı üzerine etkisinin araştırılması: pilot çalışma. *Türk Oral Maksillo Cerrahi Dergisi*. 2004;8:14-17.

Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: a case series. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):399-402.

Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, Ranganath K, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet rich fibrin: A randomized controlled clinical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(6):1042-1049.

Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank*. 2013;14(3):453-463.

Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heyman D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & Growth Factors Reviews*. 2004;15:49-60.

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.* 2000;58(3):297-300.

Larjava H. *Oral Wound Healing Cell Biology and Clinical Management* John Wiley & Sons, Inc. 2012.

Lederle W, Stark HJ, Skobe M, Fusenig NE, Mueller MM. Platelet derived growth factor-BB controls epithelial tumor phenotype by differential growth factor regulation in stromal cells. *Am J Pathol.* 2006;169:1767-1783.

Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, Camargo PM. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontal Res.* 2012;47(4):409-417.

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7(9):678-689.

Liedholm R, Knutson K, Rohlin M. Mandibular third molars: oral surgeons' assessment of the indications for removal. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999;37:440-443.

Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997;277:242–245.

Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010;26:269-278.

Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O'Connell SM, Ricci F, Pierini M, Squarzone S, Pagliaro PP, Oprita EI, Donati D. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cell Mater.* 2010;20:13-23.

Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA. Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. 2nd ed. Quintessence Publishing Co. Inc. 2008;47(5):426-427

Mansuri S, Mujeeb A, Hussain SA, Hussain MAZ. Mandibular third molar impactions in male adults: Relationship of operative time and types of impaction on inflammatory complications. Journal of International Oral Health. 2014;6(2):9-15.

Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends Cell Biol. 2005;15:599-607.

Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997;276:75-81.

Martinez-Gonzales JM, Sanchez JC, La Fuente JCG, Trapero JC, Gomez GCE, Leston JMS. Do ambulatory-use platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? Medicina Oral. 2002;7:375-390.

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. Endo. 1998;85(6):638-646.

Marx RE, Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Publishing. 2005;3-30.

Marx RE. Platelet rich plasma:What is PRP and What is not PRP?. Implant Dent. 2001;10:225-228.

Marx RE. Platelet-rich plasma: A source of multiple autologous growth factors for bone grafts. Tissue Engineering. 1999;4:71-82.

Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, Nakata K, Uematsu K, Su CY, Kawase T. 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). *International Journal of Implant Dentistry*. 2016;2:19.

Meyer U, Joos U, Wiesmann HP. Biological and biophysical principles in extracorporal bone tissue engineering, part 1. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004;33:325-332.

Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P. *Peterson's Principals of Oral and Maxillofacial Surgery*. Canada: BC Decker Inc. 2004;69(1):89.

Miron RJ, Bosshardt DD. OsteoMacs: key players around bone biomaterials. *Biomaterials*. 2016;82:1-19.

Mocan A, Kişnişci R, Üçok C. Stereophotogrammetric and clinical evaluation of morbidity after removal of lower third molars by two different surgical techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1996;54(2):171-175.

Mojsa IM, Pokrowiecki R, Lipczynski K, Czerwonka D, Szczeklik K, Zaleska M. Effect of submucosal dexamethasone injection on postoperative pain, oedema, and trismus following mandibular third molar surgery: A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017;46:524-530.

Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:11-30.

Mourão CFAB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MDC. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: Technical note. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2015;42(6):421-423.

Mozzati M, Gallesio G, Russo A, Staiti G, Mortellaro C. Third- molar extraction with ultrasound bone surgery: A case- control study. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25:856-859.

Munoz F, Jiménez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2):e119–124.

Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *Pmr Journal*. 2011;3(3):226-250.

Niessen FB, Andriessen MP, Schalkwijk J, Visser L, Timens W. Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J. Pathol*. 2001;194:207-216.

Nordström REA. The effect of corticosteroids in postoperative edema. *Plast Reconstr Surg*. 1987;1(80):85-87.

Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;45:48-50.

O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(5):587-593.

Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:724-729.

Ogino Y, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Koyano K. The effect of platelet-rich plasma on the cellular response of rat bone marrow cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:302-307.

Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69:2305-2310.

Okuda K, Tai H, Tanabe K. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. J Periodontol. 2005;76:890.

Olojede OA, Gbotolorun OM, Ibikunle AA, Emeka CI, Arotiba GT, Akinwande JA. A comparative clinical evaluation of the effect of preoperative and postoperative antimicrobial therapy on postoperative sequelae after impacted mandibular third molar extraction. J Oral Maxillofac Res. 2014;5(2):2.

Or S, Bulat F. Naproksenin postoperatif dentoalveoler ağrıya olan analjezik etkisinin klinik olarak araştırılması. A.Ü. Diş Hek Fak Dergisi. 1987;14(2):179-186.

Özdemir B, Ökte E. Trombositten Zengin Plazma ve Diş hekimliğindeki Yeri. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD. 2007;2(3):169-177.

Özgül O, Şenses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, Koçyigit ID, Atıl F. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. Head Face Med. 2015;11:37.

Öztürk MK, Bozkurt FY. Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2005;8:119-127.

Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. Burns. 2010;36:4-8.

Panda S, Jayakumar ND, Sankari M, Varghese SS, Kumar DS. Platelet rich fibrin and xenograft in treatment of intrabony defect. Contemp Clin Dent. 2014;5(4):550-554.

Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: A comparative study. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2005;34(1):52-57.

Pathak H, Mohanty S, Urs AB, Dabas J. Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: a review of 26 sites. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(9):1865-1874.

Pearl RM, Wustrack KO, Harbury C, Rubenstein E, Kaplan EN. Microvascular anastomosis using a blood product sealant adhesive. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977;144(2):227-231.

Pedersen A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1985b;14(3):235-240.

Pedersen A. Interrelation of complaints after removal of impacted third molar. *Int J Oral Surg.* 1985a;14:241.

Pedlar J, Frame JW. *Oral and Maxillofacial Surgery.* Spain: Churchill Livingstone. 2001.

Pektas ZO, Sener M, Bayram T, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: A prospective, randomized, single-blind, crossover study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2006;36:123-127.

Pell GJ, Gregory GT. Impacted third molars: classification and modified technique for removal. *The Dental Digest.* 1933;39:330-337.

Penarrocha M, Sanchis JM, Saez U, Gay C, Began JV. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics.* 2001;92(3):260-264.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* St Louis: Mosby. 2003.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Principles of Management Impacted Teeth, Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* 4th edition. 2002.

Pirracco RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *J Tissue Eng Regen Med*. 2013;7(5):392-400.

Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systemic review. *Clin Oral Impl. Res*. 2008;19:539-545.

Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(12):1499-1507.

Prakash S, Thakur A. Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10:45-49.

Qian J, Yating Q, Chi Y, Jingyun Y, Minjie C, Zhiyuan Z. Piezoelectric versus conventional rotary techniques for impacted third molar extraction a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2015;94(41):e1685.

Rabhi-Sabile S, Pidard D, Lawler J, Renesto P, Chignard M, Legrand C. Proteolysis of thrombospondin during cathepsin-G-induced platelet aggregation: functional role of the 165-kDa carboxy-terminal fragment. *FEBS Lett*. 1996;386:82-86.

Raja VS, Naudi EM. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second- generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research*. 2008;19(1):42-46.

Reddy P, Rohit S. Efficacy of postoperative prophylactic antibiotic therapy in third molar surgery. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(5):14-16.

Rhee S, Grinnell F. P21-activated kinase 1: convergence point in PDGF- and LPAstimulated collagen matrix contraction by human fibroblasts. *J. Cell Biol*. 2006;172:423-432.

Ribatti D, Vacca A, Presta M. The discovery of angiogenic factors: A historical review. *Gen Pharmacol*. 2000;35:227-231.

Robey PG, Young MF. Osteoblast synthesize and respond to transforming growth factor-type B (TGF-B) in vitro. *Journal Of Cell Biology*, 1987;105:457-463.

Rodella FL, Bonazza V. Platelet preparations in dentistry: How? Why? Where? When?. *World J Stomatol*. 2015;4(2):39-55.

Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T, Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*. 2011;74:772-777.

Rosamma Joseph V, Raghunanth A, Sharma N. Clinical effectiveness of autologous platelet rich fibrin in the management of infrabony periodontal defects. *Singapore Dental Journal*. 2012;33:5-12.

Rosenthal AR, Egbert PR, Harbury C, Hopkins JL, Rubenstein E. Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol*. 1978;207(2):111-115.

Rosenthal AR, Harbury C, Egbert PR, Rubenstein E. Use of a platelet fibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest. Ophthalmol*. 1975;14(11):872-875.

Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text and Atlas* 6th edition Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: A safe technique for prevention of periodontal complications in third molar surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2011;22(5):1951-1955.

Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: Multiple roles for VEGF. *BioEssays*. 2003;25:1052-1060.

Rullo R, Addabbo F, Papaccio G, D'Aquino R, Festa VM. Piezoelectric device vs. conventional rotative instruments in impacted third molar surgery: Relationships

between surgical difficulty and postoperative pain with histological evaluations. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2013;41:e33-e38.

Rutkowski JL, Fennell JW, Kern JC, Madison DE, Johnson DA. Inhibition of alveolar osteitis in mandibular tooth extraction sites using platelet-rich plasma. *Journal of Oral Implantology*. 2007;33(3):116-121.

Sahni A, Odrlijn T, Francis W. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(13):7554-7559.

Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-rich fibrin: a second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg*. 2011;1(1):53-57.

Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol*. 2011;37(6):681–690.

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.

Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2009;17:153-162.

Sclafani AP, Saman M. Platelet-rich fibrin matrix for facial plastic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(2):177-186.

Sencimen M, Varol A, Gülses A, Altuğ AH. Extraction of a deeply impacted lower third molar by sagittal split osteotomy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2009;108(5):36-38.

Seymour RA, Charlton JE, Phillips ME. Evaluation of dental pain using visual analogue scale and the Mc Gill pain questionnaire. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41:643-648.

Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1984;13:457-485.

Sezgin Y, Taner İL. Trombositten zengin fibrin ve dental uygulamalarda kullanımı. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2012;22(3):325-333.

Shapiro RD, Cohen BH. Perioperative pain control. *Oral Maxillofac Clin North Am.* 1992;4:663-74.

Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82(12):1705-1712.

Shepherd JP, Brickley M. Surgical removal of third molars. *British Medical Journal.* 1994;309:620-621.

Silverberg GD, Harbury CB, Rubenstein E. A physiological sealant for cerebrospinal fluid leaks. *J. Neurosurg.* 1977;46(2):215-219.

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 Dentistry.* 2009a;18:102-111.

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 Dentistry.* 2009b;18:220-229.

Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine.* 1999;341(10):738-746.

Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet rich fibrin: A novel approach for osseous regeneration. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2012;11(4):430-434.

Sisk, AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy EDJR. Complications following removal of impacted third molar: The role of the experience of the surgeon. J Oral Maxillofac Surg. 1986;44:855-859.

Slade GD, Foy SP, Shugars DA, Philips C, White RP. The impact of third molar symptoms, pain, and swelling on oral health-related quality of life. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2004;62:1118-1124.

Soltan M, Rohrer MD, Prasad HS. Monocytes: super cells for bone regeneration. Implant Dent. 2012;21(1):13-20.

Sortino F, Pedulla E, Masoli V. The piezoelectric and rotatory osteotomy technique in impacted third molar surgery: Comparison of postoperative recovery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;66:2444-2448.

Sundberg C, Branting M, Gerdin B, Rubin K. Tumor cell and connective tissue cell interactions in human colorectal adenocarcinoma. Transfer of platelet-derived growth factor- AB/BB to stromal cells. Am. J. Pathol. 1997;151:479-492.

Susarla M, Dodson T. Risk factors for third molar extraction difficulty. J. Oral Maxillofac. Surg. 2004;62:1363-1371.

Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. J Craniofac Surg. 2013;24(4):1088-1094.

Swennen GRJ, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer C, Schliephake H. Effect of platelet-rich plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: Preliminary clinical and radiographic results. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2005;34:294-304.

Tan KW, Chong SZ, Wong FHS, Evrard M, Tan SM, Keeble J, Kemeny DM, Ng LG, Abastado JP, Angeli V. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D. Blood. 2013;122(22):3666-3677.

Taşkaldıran A, Koçyiğit İD, Tüz H, Tekin U, Atıl F. Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrinin ağız, çene ve yüz cerrahisinde kullanım alanı. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2011;5(3):947-957.

Tidrick RT, Warner ED. Fibrin fixation of skin transplants. Surgery Journal. 1944;15:90-95.

Toffler M, Toscana N, Holtz Daw D. Rejenerative surgery with implant. Implant Dent. 2013;19:447-456.

Türker M, Yüçetaş Ş. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Özyurt Matbaacılık İnş Taah San ve Ltd Şti. 2. Baskı. Ankara: 2004.

Ünsal H. Alt Yarı Sürmüş 3. Molar Diş Çekimi Sonrası Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Alveolit İnsidansı ve Cep Derinliği Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014, Ankara (Danışman: Prof. Dr. NB Sayan).

Üstün Y, Erdoğan Ö, Esen E, Karsli ED. Comparision of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics. 2003;96:535-539.

Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, Eriksson U, Alitalo K. PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. Blood. 2004;104:3198-3204.

Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2001;936:426-437.

Vanlersberghe C, Lauwers MH, Camu F. Preoperative ketorolac administration has preemptive analgesic effect for minor orthopaedic surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:948-952.

Vinazzer H. Fibrin sealing: physiologic and biochemical background. *Facial Plast Surg.* 1985;2:291-295.

Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. 3rd ed. München: Elsevier, Urban & Fischer. 2010.

Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *The American Physiological Society.* 2003;83(3):835-870.

Westhuijzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(3):281-286.

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(11):1294-1299.

Winter GB. *Principles of exodontia as applied to the impacted third molar*. St. Louis : American Medical Books. 1926.

Xu L, Ding Y, Lei C, Jiang W. The use of advance platelet-rich fibrin during immediate implantation for the esthetic replacement of maxillary anterior segment with chronic apical lesion. *International Journal of Science and Research (IJSR).* 2014;3(9):1368-1372.

Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(2):410-416.

Yılmaz B, Kesikburun S. Plateletten zengin plazma uygulamaları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2013;59:338-344.

Young JZ, Medawar PB. Fibrin suture of peripheral nerves measurement of the rate of regeneration. *The Lancet.* 1940;236:126-128.

Zachary I. Integration of mitogenic and migratory signals from g-protein-coupled receptors and tyrosine kinases. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31:1171-1177.

Zandi M, Amini P, Keshavarz A. Effectiveness of cold therapy in reducing pain, trismus, and oedema after impacted mandibular third molar surgery: a randomized, self-controlled, observer-blind, split-mouth clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;45:118-123.

Zimmermann R, Arnold D, Strasser E, Ringwald J, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein, R. Sample preparation technique and white cell content influence the detectable levels of growth factors in platelet concentrates. *Vox Sang.* 2003;85:283-289.

Zumstein MA, Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. The future of platelet concentrates in sports medicine: Platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and the impact of scaffolds and cells on the long-term delivery of growth factors. *Oper Techn Sports Med.* 2011;19:190-197.

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Mehmet Gagari	Soyadı	Caymaz
Doğum Yeri	Yukarı Girne- Girne	Doğum Tarihi	22.01.1992
Uyruğu	KKTC	Tel	05338756235
E-mail	mehmet_g.c@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	YDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	-	-
Lisans	YDÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lise	19 Mayıs Türk Maarif Koleji	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015- Halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	-	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	-	-	-
(Diğer) Puanı	-	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word, Powerpoint, Excel	İyi

*Çok iyi, İyi, Orta, Zayıf olarak değerlendiriniz.

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

ARAŞTIRMACIYA AİT YAYINLAR

1. Uluslararası Hakemli Dergilerdeki (SCI, SCI-Expanded) Yayınlar

Caymaz MG, Uyanık LO. Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomised split-mouth study. Niger J Clin Pract. 2018 (Accepted).

2. Uluslararası Konferanslarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Yayımlanan Bildiriler

a. Poster Sunumları

Bilginaylar K, Caymaz MG, Uyanık LO, Ayalı A. Mandibular İnsiziv Kanalın Periapikal Lezyon İle İlişkisi: Vaka Raporu (Poster). TDB 22. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, İzmir. 2016.

Ayalı A, Uyanık LO, Bilginaylar K, Savtekin G, Alalwani A, Caymaz MG, Altagar M. Süt ve Daimi Kanin Arasında Kompound Odontoma: Vaka Raporu (Poster). TDB 22. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, İzmir. 2016.

Caymaz MG, Uyanık LO. İmplant Cerrahisi Sonrası Gerçekleşen Kemik Resorbsiyonuna Yaklaşım: Olgu Sunumu (Poster). TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, Ankara. 2018.

ETİK KURUL RAPORU



EK: 562-2017

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 26.10.2017
Toplantı No : 2017/51
Proje No : 462

Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Lokman Onur Uyanık'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, YDU/2017/51-462 proje numaralı ve "Gömülü Alt Üçüncü Molar Cerrahisinde Trombositten Zengin Fibrin (Prf) Uygulaması İle İleri Trombositten Zengin Fibrin (A-Prf) Uygulamasının Postoperatif Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi" başlıklı proje önerisi kurulumuzca değerlendirilmiş olup, etik olarak uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Rüştü Onur
2. Prof. Dr. Nerin Bahçeciler Önder
3. Prof. Dr. Tamer Yılmaz
4. Prof. Dr. Şahan Saygı
5. Prof. Dr. Şanda Çalı
6. Prof. Dr. Nedim Çakır
7. Prof. Dr. Kaan Erler
8. Dç. Dr. Ümran Dal Yılmaz
9. Dç. Dr. Eyüp Yayı
10. Dç. Dr. Nilüfer Galip Çelik
11. Yrd. Doç. Dr. Emil Mammadov

(BAŞKAN)

(ÜYE) KATILMAZI

(ÜYE)

(ÜYE)

(ÜYE)

(ÜYE)

(ÜYE) KATILMAZI

(ÜYE)

(ÜYE)

(ÜYE)

(ÜYE)