

Konsantre büyüme faktörünün hücre ve dokular üzerindeki etkileri ve rejeneratif tedavide uygulama alanları

Effects of concentrated growth factor on cells and tissues and applications in regenerative therapy

Dr. Öğr. Üyesi Birsen Korkmaz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.,
Zonguldak

Orcid ID: 0000-0001-9125-0598

Dr. Öğr. Üyesi Bertan Kesim

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti A.D., Kayseri

Orcid ID: 0000-0001-9192-5487

Geliş tarihi: 1 Mayıs 2020

Kabul tarihi: 6 Kasım 2021

doi: 10.5505/yeditepe.2022.29981

Yazışma adresi:

Dr. Öğr. Üyesi Birsen Korkmaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.
Esenköy/Zonguldak

Tel: +90507 097 7476

E-posta: birsenkorkmaz91@gmail.com

Vaka raporu özetinin yayınlama yeri: 26. İzmir Diş Hekimleri Odası Uluslararası Kongre ve Sergisi Tarihi: 08/11/2020

ÖZET

Konsantre büyüme faktörü (KBF) karmaşık üç boyutlu fibrin ağ yapısı içerisinde trombositler, lökositler, kök hücreler ve sitokinler içeren otolog bir trombosit konsantresidir. KBF'nin ekstraksiyonu için kullanılan özel santrifüj cihazı, değiştirilmiş hız oranını kullanmaktadır. Üretimleri sırasındaki santrifüj hızlarının farklı olmasının sonucu olarak içeriğindeki fibrin bloklarının daha geniş, daha yoğun ve daha fazla miktarda büyüme faktörü içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca KBF'nin yüksek gerilme dayanıklılığı ve viskozitesi, büyüme faktörlerini proteolizden daha iyi korumakta ve büyüme faktörlerinin salınım süresini uzatmaktadır. Böylece KBF'nin entegre bir büyüme faktörü rezervuarına sahip güçlü bir biyomateryale dönüştüğü ileri sürülmektedir. Tüm bu özellikleriyle KBF'nin rejeneratif potansiyel ve klinik kullanım açısından daha iyi özelliklere sahip olması beklenmektedir. Çoğu çalışmada KBF'nin doğal bir iskelet ve rejeneratif tedavilerde büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak faydalı etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir. Ayrıca KBF'nin belirli konsantrasyonlar altında doza bağlı şekilde olumlu etkileri gösterilmiş ve KBF'yi diğer trombosit konsantreleri ile karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı KBF'nin in vitro ve in vivo biyolojik etkileri ile etkinliğine yönelik yapılan çalışmaları özetlemek ve bu çalışmaların sonuçlarını analiz ederek değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: Konsantre büyüme faktörü, büyüme faktörleri, trombosit konsantresi.

SUMMARY

Concentrated growth factor (CGF) is an autologous platelet concentrate that contains of platelets, leukocytes, stem cells and cytokines with in a complex three - dimensional fibrin network. Special centrifuge used for extraction of CGF, it utilizes altered speed rate. As a result of different centrifuge speeds permit the isolation of much larger, denser and richer growth factors in matrix from CGF. In addition, the high tensile strength and viscosity of CGF protects from proteolysis and prolongs release time of growth factors. Thus, it is suggested that CGF is a strong biomaterial with an integrated growth factor reservoir. With all these features, CGF is expected to have better properties in terms of regenerative potential and clinical use. In addition, the positive effects of CGF were in a dose dependent manner under certain concentrations and different results were reported in studies comparing with other platelet concentrates. The aim of this review is to summarize these studies which in vitro and in vivo biological effects and effectiveness of CGF and to analyze and evaluate the results of these studies.

Key words: Concentrated growth factor, growth factors, platelet concentrate.

GİRİŞ

Hücre ve moleküler biyoteknolojideki güncel gelişmeler neticesinde doku mühendisliği ve rejeneratif tıp gibi tedavi alanlarında ilerleme sağlanmıştır.¹ Kök hücreler, üç boyutlu doku iskeleleri ve büyüme faktörleri doku mühendisliğinin temel

uygulama alanlarıdır. Büyüme faktörlerinin; hücre proliferasyonu, farklılaşma ve doku tamirindeki rolünün daha iyi anlaşılması üzerine büyüme faktörleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.^{2,3} Günümüzde doku rejenerasyonu amacıyla büyüme faktörlerinin kullanımı en dikkat çekici konulardan biridir ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak görülen trombosit konsantreleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.⁴

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici faktör (TGF) alfa ve beta, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) trombositlerde yoğun olarak bulunmaktadır ve bu faktörlerin hücre çoğalmasını, matris remodelasyonunu ve anjiogenezisi stimüle etme potansiyelleri olduğu belirtilmiştir.⁵ Yapılan in vitro çalışmalarda bu büyüme faktörlerinin osteoblast ve sementoblastlarla ilişkili gen ekspresyonunu düzenlemede rol oynadığı, periodontal dokulardaki hücrelerin proliferasyonunda görev aldığı, osteoblast ve periodontal ligament hücrelerinde kollajen sentezini uyardıkları bildirilmiştir.⁶⁻⁸

Trombositlerin içerdikleri sitokinler ve büyüme faktörleri ile yara iyileşmesine önemli katkıda buldukları in vitro ve in vivo çalışmalarla ortaya koyulmuştur.^{9,10} Bu in vitro çalışmalar trombosit salımının osteojenik hücrelerin göçünü ve proliferasyonunu artırdığını göstermiştir.¹¹ Son zamanlarda trombositlerin yara iyileşmesindeki rolünün daha iyi anlaşılması üzerine bu hücrelerin tedavi amacıyla kullanılması önerilmiş ve bu amaçla birtakım trombosit konsantreleri hazırlanmıştır.¹²

Bu ürünlerin ilk jenerasyonu olan trombosit zengin plazma (TZP) ve büyüme faktörlerinden zengin plazma (BFZP) çeşitli klinik alanlarda kullanılmıştır. Hazırlanmaları esnasında fibrin polimerizasyonunun indüklenmesi için trombin veya kalsiyum klorürün eklenmesi, ürünlerin biyogüvenliliği ile ilgili bazı tartışmalara yol açmıştır. Bu kuşku ve endişeyi gidermek için doğal pıhtılaşma süreci ve tek aşamalı santrifüjleme ile elde edilen ikinci nesil trombosit konsantrelerinden olan trombosit zengin fibrin (TZF) geliştirilmiştir. Daha sonra santrifüjleme hızının değiştirilmesi ile TZF'nin bir modifikasyonu olan konsantre büyüme faktörü (KBF) tanıtılmıştır.^{13,14}

Venöz kandaki intrinsek pıhtılaşma reaksiyonu VEGF, TGF- β ve PDGF gibi birçok farklı büyüme faktörü içeren KBF'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Konsantre büyüme faktörü venöz kanın özel bir santrifüj cihazında (Medifuge®, Silfradent srl, İtalya), dönüşümlü ve kontrollü hızlarda 30" hızlanma, 2700 rpm 2 dk, 2400 rpm 4 dk, 2700 rpm 4 dk, 3000 rpm 3 dk, 36" yavaşlama ve durdurma şeklinde bir santrifüj prosedürü ile elde edilmektedir.^{15,16} Santifüj sonrası kan 4 katmana ayrılmaktadır. Sırasıyla en üstte serum tabakası, buffy coat tabakası, konsantre büyüme faktörlerini ve unipotent kök hücreleri içeren fibrin-

den zengin tabaka ve en altta kırmızı kan hücresi tabakası yer almaktadır.¹⁷ Konsantre büyüme faktörünün ekstraksiyonu için kullanılan özel santrifüj cihazında, TZF izolasyonu için kullanılan cihazdaki sabit hızın aksine değiştirilmiş hız oranı kullanılmaktadır. Santrifüj işlemi büyüme faktörlerinin daha fazla ve sürekli salınmasını sağlayacak yoğun matris oluşumu ile sonuçlanmaktadır.¹⁸

Konsantre büyüme faktörünün TZP ve TZF ile karşılaştırıldığında üretimleri sırasındaki santrifüj hızlarının farklı olmasının sonucu olarak içeriğindeki fibrin bloklarının daha geniş, daha yoğun ve daha fazla miktarda büyüme faktörü içerdiği bildirilmiştir.¹⁶ Konsantre büyüme faktörünün iç içe geçmiş fibril yapısı sayesinde TZF'den daha sert bir yüzey yapısına sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁹ Bu nedenle KBF'nin rejeneratif potansiyel ve klinik kullanım açısından daha iyi özelliklere sahip olması beklenmektedir.²⁰ Konsantre büyüme faktörünün sahip olduğu yüksek gerilme dayanıklılığı ve viskozite büyüme faktörlerini proteolizisten daha iyi korumakta böylece büyüme faktörlerinin salım süresini uzatmaktadır.²¹ Konsantre büyüme faktörünün hazırlanmasındaki santrifüj işlemi trombositlerde sürekli çarpışma ve kopmaya bağlı büyüme faktörlerinin de salımının arttığı düşünülmektedir. Böylece KBF'nin entegre bir büyüme faktörü rezervuarına sahip güçlü bir biyomateryale dönüştüğü ileri sürülmektedir.²²

Konsantre büyüme faktörünün trombositlerin yanı sıra CD34 (+) kök hücreler içerdiği yüksek rejenerasyon, vaskülarizasyon ve anjiogenezis kapasitesinin esasında CD34 (+) kök hücrelerin varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{15,18,23} Ayrıca KBF'nin çeşitli iskelelerde salım modeli üzerine yapılan bir çalışmada, KBF'den intrafibriller mineralize kollajen üzerinde 28 güne kadar büyüme faktörleri ve sitokinlerin salımının gerçekleştiği gösterilmiştir.²⁴ Konsantre büyüme faktörüne beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP) gibi bazı biyomateryallerin eklenmesinin, kemik rejenerasyonunda önemli bir role sahip olan kemik morfojenetik protein (BMP) 2 ve 7 gibi bazı büyüme faktörlerinin salımını arttırdığı bildirilmiştir.²⁵

Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi veya kemik oluşumu üzerine etkileri tek başına veya diğer biyomateryallerle kombine kullanılarak karşılaştırılmıştır. Literatürde büyüme faktörlerinin klinik olarak kullanıldığı birçok çalışma bildirilmiştir.²⁶⁻²⁸ Çoğu klinik çalışmada KBF'nin kemik rejenerasyonundaki etkilerine odaklanılmıştır.²⁹⁻³² Ancak KBF'nin klinik ve biyoteknolojik uygulamaları ile ilgili çalışmalar giderek çeşitlenmekte ve artmaktadır. Bu derlemenin amacı KBF'nin in vitro ve in vivo biyolojik etkileri ile etkinliğine yönelik yapılan çalışmalarını özetlemek ve bu çalışmaların sonuçlarını analiz ederek değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için literatür derlemesi Pubmed ve Scopus veri tabanları kullanılarak yapıldı. Concentrated growth factor,

stem cell, cell proliferation, cell migration, cell differentiation ve regenerative treatment anahtar kelimeleri tek tek ya da kombine olarak taratıldı. Tarama işlemi matbu ya da elektronik ortamda 2012-2020 yılları arasında yayınlanan İngilizce makaleler ile sınırlandırıldı. Olgu sunumları ve kontrol grubu olmayan araştırmalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterleri karşılayan 49 makale çalışmaya dahil edildi ve ilgili tüm makalelerin tam metinleri değerlendirildi.

Konsantre büyüme faktörü ile yapılan kök hücre çalışmaları

Literatürde kök hücrelerin farklı konsantrasyonlarda KBF ekstratlarına maruz bırakıldıktan sonra çoğalma ve farklılaşmasını değerlendiren çalışmalar mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. KBF'nin kök hücreler üzerine etkisini inceleyen çalışmaların listesi.

Yazar	Hücre tipi	Uygulama	KBF'nin neden olduğu sonuçlar
Honda ve ark. ³⁴ (2013)	İnsan hTERT6/E7 mezenşimal kök hücreleri	%1, 3, 5, 10 ve 20 konsantrasyonda KBF ekstratları	%1 ile 10 konsantrasyon arasında KBF ile hTERT6/E7 mezenşimal kök hücrelerinde daha fazla hücre çoğalması ve farklılaşması tespit edilmiş ancak daha yüksek konsantrasyonlarda inhibe edici etki belirtilmiştir.
Yu ve Wang ³⁵ (2014)	Köpek periodontal ligament kök hücreleri	1 KBF (1 ml tam kan), 3 KBF (3 ml tam kan), osteogenezisi indükleyici sıvı + 1 KBF, osteogenezisi indükleyici sıvı + 3 KBF	KBF'nin doza bağlı olarak daha fazla hücre çoğalması ve farklılaşma göstermiştir.
Qiao ve An ³⁷ (2017)	İnsan periodontal ligament kök hücreleri	1 KBF (1 ml tam kan), 3 KBF (3 ml tam kan), 5 KBF (5 ml tam kan)	Doza bağlı olarak daha fazla proliferasyon, ALP aktivitesi ve Wnt3a mRNA ekspresyonu bildirilmiş, 3 KBF optimal konsantrasyon olarak belirtilmiştir.
Hong ve ark. ³⁶ (2018)	Apikal papilla kök hücreleri	Dondurulmuş kurutulmuş KBF ortamı	TZF ve KBF gruplarında normal ortama göre daha fazla proliferasyon ve hücre göçü, 7. ve 14. günde kontrol grubuna göre her iki grupta da daha fazla mineralizasyon, osteojenik ve odontojenik ilişkili gen ekspresyonları TZF grubunda daha fazla bulunmuştur.
Jin ve ark. ¹⁹ (2018)	Dental pulpa kök hücreleri	Farklı konsantrasyonlarda (%5, 10, 20, 50 ve 80) KBF ekstratları	KBF ile tedavi edilen grupta doza bağlı daha fazla hücre proliferasyonu tespit edilmiştir. Düşük dozlarda (< %50) hücre göçü, ALP aktivitesi ve mineralize doku birikimi artarken yüksek konsantrasyonlarda (%50 ve %80) anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
Chen ve ark. ²⁰ (2018)	Kemik iliği kök hücreleri	KBF %5, 10, 20 ve 40	%10 KBF'de pozitif kontrol grubuna göre daha fazla hücre çoğalması ve farklılaşma olduğu bildirilmiştir.
Hu ve ark. ³⁹ (2018)	Adiposit kaynaklı kök hücreler	1 ml KBF	KBF grubunda diğer gruplara göre daha yüksek hücre proliferasyonu ve daha fazla VEGF ve PECAM ekspresyonu olduğu belirtilmiştir.
Hong ve ark. ³⁶ (2019)	Apikal papilla kök hücreleri	3 farklı konsantrasyonda (1, %, 1/4) KBF ile şartlandırılmış ortam	KBF, doza bağlı olmadan hücrelerin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını uyarır. Araştırmacılar KBF'nin rejeneratif endodontik tedavide uygulanabilecek bir biyomateryal olabileceğini belirtmişlerdir.
Li ve ark. ⁷⁴ (2019)	TNF-α ile stimüle edilmiş insan hTERT6/E7 mezenşimal kök hücreleri	KBF ekstratı (%50) ya da KBF ekstratı+TNF-α	KBF'nin TNF-α tarafından indüklenen inflamasyonu varlığında dahi hücre çoğalmasını, ALP aktivitesini ve mineralizasyonu artırdığı rapor edilmiştir.
Xu ve ark. ⁷⁵ (2019)	Dental pulpa kök hücreleri	Dondurularak kurutulmuş yöntemle ekstrakte edilen şartlandırılmış ortam	KBF LPS'ye maruz kalan hücrelerin daha fazla çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını sağlamıştır.
Chen ve ark. ⁴¹ (2019)	Dişeti kaynaklı mezenşimal kök hücreler	KBF %5, 10, 20 ve 40	KBF ile tedavi edilen hücrelerin proliferasyonu ve osteojenik farklılaşmasının arttığı gösterilmiş, KBF'nin doku mühendisliği ve rejeneratif tedavilerde uygulanabilir bir biyomateryal olduğu bildirilmiştir.

ALP, alkalen fosfat; KBF, konsantre büyüme faktörü; LPS, lipopolisakkarit; PECAM, trombosit endotel adezyon molekülü; TNF-α, tümör nekroz faktör alfa; TZF, trombosit zengin fibrin; TZP, trombosit zengin plazma; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü.

Bu çalışmalarda periodontal ligament, dental pulpa, apikal papilla, kemik iliği, yağ dokusu ve dişeti kaynaklı farklı kök hücre tipleri kullanılmıştır. Konsantre büyüme faktörü bol miktarda TGF-β, IGF, VEGF ve PDGF içermektedir, bunların çoğalma ve farklılaşma üzerinde oldukça önemli etkileri olduğu bilinmektedir.³³ Çalışmaların çoğunda KBF'nin hücrelerin proliferasyonuna doza bağlı olarak önemli ölçüde etki ettiği bildirilmiştir.

Aksine, yüksek dozda KBF'nin olumlu bir etkiye sahip ol-

madığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır.³⁴⁻³⁷ Honda ve ark.³⁴ yaptıkları çalışmada in vivo olarak KBF'nin kemik iliği stromal hücreleri ile kombine edilmesinin kritik boyuttaki sıçan kalvarye defektlerini iyileştirme, in vitro olarak mezenşimal kök hücrelerin proliferasyonunu ve osteojenik farklılaşmasını modüle etme etkisini değerlendirmişlerdir. In vivo çalışmanın sonuçlarında KBF ve kemik iliği stromal hücre kombinasyonunun 12 hafta içinde kritik boyuttaki kemik defektlerini onardığını rapor etmişlerdir. In vitro çalışmanın sonuçlarında ise %1 ile 10 aralığındaki konsantrasyonlarda KBF ekstratının doza bağlı bir şekilde hTERT-E6/E7 insan mezenşimal kök hücrelerinin çoğalmasını, osteojenik olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe edici bir etkinin olduğu gösterilmiştir. Chen ve ark.³⁵ %5, 10, 20 ve 40 KBF'nin etkisini inceleyerek %10 KBF'de daha fazla çoğalma ve farklılaşma göstermişlerdir. Hong ve ark.³⁶ tarafından üç farklı KBF konsantrasyonunun (1, 1/2, 1/4) etkisinin araştırıldığı çalışmada doza bağlı bir etki belirtilmemiştir. Benzer şekilde, Qiao ve An³⁷ KBF'nin insan periodontal ligament kök hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 3 KBF'ye (3 ml tam kan) kıyasla 5 KBF (5 ml tam kan) kullanarak daha düşük hücre proliferasyonu bildirmişlerdir. Araştırmacılar 3 KBF'nin hücre proliferasyonu için optimal konsantrasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu durum, KBF'nin sadece revaskülarizasyonu destekleyen büyüme faktörleri değil, aynı zamanda antianjiyogenik sitokinlerde içerdiği; yüksek konsantrasyonlarda inflamatuvar sitokinlerin inhibe edici etkilerinin baskın rol oynaması ile açıklanmıştır.³⁸ Dental pulpa kök hücrelerini farklı konsantrasyonlarda (%5, 10, 20, 50 veya 80) KBF ekstratlarına maruz bıraktıktan sonra hücre proliferasyonu ve göçünün, odontoblastik ve endotelial hücre farklılaşma potansiyelinin değerlendirildiği bir çalışmada ise KBF'nin doza bağlı bir şekilde hücre proliferasyonunu, göçünü ve dental pulpa kök hücre aracılı dentinogenez ve anjiyogenez sürecini desteklediği, ayrıca dentin-pulpa kompleksinin iyileşmesini kolaylaştırmak için büyüme faktörü yüklü bir iskele görevi görebileceği belirtilmiştir.¹⁹ Konsantre büyüme faktörü ile TZF'yi karşılaştıran çalışmalarda ise kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasında TZF'nin, vasküler farklılaşmasında ise KBF'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{35,39}

Konsantre büyüme faktörünün yetişkin hücreler veya hücre çizgileri üzerindeki etkileriyle ilgili yapılan çalışmalar

Konsantre büyüme faktörünün değerlendirilmesi için kullanılan yetişkin hücreler veya hücre çizgileri; insan deri fibroblast hücreleri, insan umbilikal ven endotel hücreleri, insan osteoblast hücreleri, sıçan kemik iliği hücreleri, Schwann hücreleri, Saos-2, periosteal hücreler ve dental pulpa hücreleridir (Tablo 2).

Tablo 2. KBF'nin yetişkin hücreler veya hücre çizgileri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların listesi.

Yazar	Hücre	Uygulama	KBF'nin neden olduğu sonuçlar
Borsani ve ark. ³³ (2015)	Umbilikal ven endotel hücreleri, insan osteoblast hücreleri ve dermal fibroblast hücreleri	Bazal ortam + KBF, büyüme ortamı + KBF	Her üç hücre tipi için KBF'nin proliferatif etkisinin belirgin olduğu gösterilmiştir.
Takeda ve ark. ²⁶ (2015)	Siçan kemik iliği hücreleri	Siçan kanından KBF	KBF'nin hücre çoğalması ve osteoblastik farklılaşmayı stimüle ettiği gösterilmiştir.
Masaki ve ark. ³³ (2016)	İnsan alveol kemik kaynaklı periosteal hücreler	KBF ekstratı	Hem KBF hem A-TZF'nin hücre çoğalmasını uyarmaları önemli miktarlarda büyüme faktörü içerdiği açıkça gösterilmiş ve hücre çoğalma sıralaması TZP> KBF > A-TZF > BFZP olarak belirtilmiştir.
Qin ve ark. ³³ (2016)	Schwann hücreleri	Siçan kanından KBF	KBF ile tedavi edilen hücrelerde daha fazla proliferasyon olduğu, nörotrofik faktörlerin sekresyonunda artış sağlandığı ve KBF'nin periferik sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeyi desteklediği rapor edilmiştir.
Qin ve ark. ²² (2016)	Schwann hücreleri	Siçan kanından KBF	KBF'nin bu hücrelerin göçünü desteklediği ve integrin β1'in ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.
Borsani ve ark. ⁷⁷ (2018)	Bifosfanatla tedavi edilen insan osteoblast hücreleri	KBF, KBF+RSV 10, KBF+AL 5, KBF+ZOL 5, KBF+AL 5+RSV 10, KBF+ZOL 5+RSV 10	KBF+resveratrolün osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını önemli ölçüde arttırdığı, büyük diyafiz tedavisi edilen osteoblastlar üzerinde koruyucu bir role sahip olduğu bildirilmiştir.
Yılmaz ve ark. ⁷⁸ (2018)	Titanyum disklerde kültüre edilmiş SaOS-2 osteoblast benzeri hücreler	KBF ekstratları	KBF'nin ek olarak kullanımının hücre çoğalmasını indüklediği, büyük diyafiz kemik defektlerinde vaskülarizasyonu sağladığı ve hücre sayısını arttırdığı belirtilmiştir.
Jun ve ark. ³⁸ (2018)	İnsan dental pulpa ve umbilikal ven endotel hücreleri	KBF ekstratları (%2, 5, 10, 15)	KBF ekstratlarının dental pulpa hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını doza bağlı şekilde arttırdığı gösterilmiştir. KBF'nin bu hücreler üzerinde proanjyogenik etkileri olduğu ve pulpa revaskülarizasyonu için iyi bir uygulama potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.
Zhang ve Ai ⁷⁹ (2019)	Tavşan periost kaynaklı hücreler	KBF membran ya da KBF ile şartlandırılmış ortam	KBF ile tedavi edilen hücrelerde artmış hücre proliferasyonu, artmış ALP aktivitesi, osteojenik farklılaşma ve anjiojenik belirteçlerin artmış ekspresyonu gösterilmiştir.
Tian ve ark. ⁴⁰ (2019)	Dental pulpa hücreleri	KBF membran farklı dozları	KBF uygulaması ile hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını arttırdığı bildirilmiştir.
Borsani ve ark. ⁴⁰ (2020)	İnsan SH-SY5Y nöral hücreleri	KBF ya da KBF+ retinoik asit	KBF varlığında azalmış hücre proliferasyonu ve artmış hücre farklılaşması rapor edilmiştir.

AL, alendronat; ALP, alkalin fosfataz; A-TZF, advanced trombositten zengin fibrin; BFZP, büyüme faktörlerinden zengin plazma; KBF, konsantre büyüme faktörü; TFP, trombositten fakir plazma; TZF, trombositten zengin plazma; RSV, resveratrol; ZOL, zolendronat.

Bu çalışmalarda KBF'nin proliferasyon, göç ve farklılaşma üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir ancak Borsani ve ark.⁴⁰ KBF varlığında hücre proliferasyonunun azaldığını ve hücre farklılaşmasının arttığını rapor etmişlerdir. Bu gruptaki sadece bir çalışma KBF'yi hücre proliferasyonu açısından TZP, BFZP ve Advanced-TZF (A-TZF) gibi diğer trombositten zengin plazma ile tedavi edilen hücrelerde daha fazla proliferasyon olduğu belirtilmiş ve sıralama TZP> KBF> A-TZF> BFZP şeklinde gerçekleşmiştir.¹³ Hücre proliferasyonu üzerine Jun ve ark.⁴¹ %2, 5, 10 ve 15'lik KBF ekstraktlarında doza bağlı bir etki rapor ederken, Chen ve ark.³⁸ %5, 10, 15 ve 20 KBF konsantrasyonlarının etkilerini değerlendirmiş ve diğer konsantrasyonlara kıyasla %5 KBF'nin daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Konsantre büyüme faktörü ile ilgili in vivo çalışmalar

Konsantre büyüme faktörünün klinik etkilerinin ortaya konmasından bu yana osteoindüktif ve rejeneratif özelliklerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Kemik ve diğer dokuların rejenerasyonu üzerine yapılan çalışmalar Tablo 4 ve 5'te listelenmiştir.

Tablo 3. KBF'nin kemik rejenerasyonu üzerine etkisini inceleyen çalışmaların listesi.

Yazar	Çalışma	Uygulama	KBF'nin neden olduğu sonuçlar
Honda ve ark. ³⁴ (2013)	Hayvan çalışması (rattus norvegicus)	KBF, KBF + kemik iliği kök hücreleri	KBF'nin hücrelerin çoğalmasını, osteojenik olgunlaşmasını ve farklılaşmasını stimüle ettiği, kritik boyuttaki defektlerin onarılmasında mükemmel sonuçlar sağladığı belirtilmiştir.
Kim ve ark. ²⁴ (2014)	Hayvan çalışması (tavşan)	KBF	TZF, TZF ve KBF'nin 6. haftada kemik oluşumunu anlamlı olarak arttırdığı ve etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir.
Takeda ve ark. ²⁶ (2015)	Hayvan çalışması (siçan)	KBF	KBF'nin hücrelerin çoğalmasını ve osteoblastik farklılaşmasını arttırdığı ve KBF ile tedavi edilen defektlerde daha fazla kemik oluştuğu bildirilmiştir.
Yang ve ark. ⁴⁶ (2015)	İnsan çalışması	KBF	Sadece KBF kullanımında kemik rejenerasyonunda önemli bir farklık olmadığı rapor edilmiştir.
Durmuslar ve ark. ⁴⁷ (2016)	Hayvan çalışması (tavşan)	KBF, KBF+otojen kemik	En iyi rejenerasyon sonuçlarının KBF+otojen kemik grubunda sağlandığı belirtilmiştir.
Park ve ark. ³¹ (2016)	Hayvan çalışması (köpek)	KBF	Allogreft grubunda daha fazla kemik oluşumu ve KBF ile TZF'den daha iyi sonuçlar
Qiao ve ark. ⁴⁹ (2016)	İnsan çalışması	KBF+ siçir kaynaklı kemik grefti	KBF+ siçir kaynaklı kemik grefti grubunda daha iyi klinik etkinlik
Pirpir ve ark. ²⁷ (2017)	İnsan çalışması	İmplant boğuklarında KBF membran, implant yüzeyinde KBF sıvısı	KBF'nin implant stabilitesi ve osseointegrasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu, 1. ve 4. haftadaki ISQ ölçümlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.
Shetty ve ark. ⁸¹ (2018)	İnsan çalışması	KBF	KBF ile tedavi edilen grupta daha az kemik formasyonu ve daha fazla kemik yoğunluğu gösterilmiştir.
Huang ve ark. ⁸² (2018)	İnsan çalışması	KBF ile kombine alveolar kemik grefti	KBF ile tedavi edilen grupta kemik rezorbsiyon oranında diğer gruplarla farklılık saptanmazken, kemik yoğunluğunun daha iyi olduğu bildirilmiştir.
Chen ve ark. ²⁰ (2018)	Hayvan çalışması (wistar ratları)	KBF, KBF+ kemik iliği kök hücreleri	KBF'nin kemik iliği hücreleri ile birlikte kullanılmasının osteogenezis üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu, ayrıca osseoindüktif özellikleriyle kemik rejenerasyonu için mükemmel bir biyomaterial olduğu belirtilmiştir.
İsler ve ark. ⁴³ (2018)	Randomize kontrollü klinik çalışma	KBF+Bio-Oss	Kollajen membran+Bio-oss ile daha iyi klinik ve radyolojik sonuçlar elde edilmiştir.
Özveri Koyuncu ve ark. ⁷ (2019)	İnsan çalışması	KBF membranı ile kaplı implant soketi	Gruplar arasında implant stabilite değerleri açısından anlamlı farklık olmadığı ve KBF'nin tip 2 kemikte erken iyileşme döneminde implant stabilitesi üzerinde bir etki sağlamadığı bulunmuştur.
Xu ve ark. ³² (2019)	İnsan çalışması	Flep cerrahisi+KBF, flep cerrahisi+KBF+Bio-Oss	KBF'nin kemik iliği defekt derinliğini azaltmada etkin olduğu, KBF+Bio-Oss kombinasyonu ile erken dönemde daha iyi ve stabil sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.
Kızılaslan ve ark. ⁴⁸ (2020)	Hayvan çalışması (diabetik rat)	Boş kemik defekti, ksenogreft, KBF, KBF+ksenogreft	KBF+ksenogreft grubunda yeni kemik oluşumu açısından en iyi sonuçların sağlandığı ve diabetes mellituslu hastalarda KBF'nin kemik iyileşmesi üzerine olumlu katkılar olabileceği belirtilmiştir.

A-TZF, advanced trombositten zengin fibrin; ISO, implant stabilite değeri; KBF, konsantre büyüme faktörü; TFP, trombositten fakir plazma; TZF, trombositten zengin fibrin; TZP, trombositten zengin plazma; YKR yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu.

Tablo 4. KBF'nin diğer dokuların rejenerasyonuna etkisini inceleyen çalışmaların listesi.

Yazar	Çalışma	Çalışılan konu	Tedavi	KBF'nin neden olduğu sonuçlar
Dogan ve ark. ¹³ (2015)	Randomize kontrollü klinik çalışma	Çoklu dişeti çekilmeleri	KBF membran +KKF	KBF kullanımının kök kapama üzerine ek bir yarar sağlamadığı ancak KDG ve DK üzerine olumlu etkileri olduğu ifade edilmiştir.
Qin ve ark. ⁵⁵ (2016)	Hayvan çalışması (rat modeli)	Siyanitik sinir hasarı	KBF membran	KBF'nin hücre proliferasyonunu ve nörotrofik faktörlerin salgılanmasını arttırdığı, in vivo periferik sinir yarılmalarından sonra fonksiyonel iyileşmeyi desteklediği bildirilmiştir.
Topkara ve ark. ⁵³ (2016)	Hayvan çalışması (Yeni Zellanda tavşan modeli)	Doğranmış kırkdak greftleri	KBF ile muamele edilmiş doğranmış kırkdak	KBF'nin doğranmış kırkdak greftlerinin canlılığını arttırdığı belirtilmiştir.
Wang ve ark. ⁵⁴ (2017)	Hayvan çalışması (keçi)	TME-OA	KBF membran	KBF ile tedavi edilmiş grupta doku onarımı ve kemik rejenerasyonu olduğu gözlenmiştir. KBF'nin osteoartrit hastalarında subkondral kemikli koruduğu, hücre çoğalmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir.
Hu ve ark. ⁵⁹ (2018)	Hayvan çalışması (fare)	Yağ grefti	1 ml KBF	KBF grubunda daha az yağ vakuolu ve daha normal adiposit varlığı gösterilmiştir.
Xu ve ark. ⁷⁵ (2019)	Hayvan çalışması (Beagle köpekleri)	İmmatür diş	Kök kanal dolgu maddesi olarak kullanılan KBF	KBF varlığını hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşmasına olumlu yönde etki ettiği ve immatür dişlerde dentin-pulpa kompleksinde rejenerasyon sağladığı bildirilmiştir.
Çankaya ve ark. ⁶⁰ (2020)	Randomize kontrollü klinik çalışma	Papil rejenerasyonu	KBF membran	KBF ile papiller bölgede rejenerasyon sağlandığı ve stabilitenin uzun dönem korunduğu belirtilmiştir.
Akcan ve Ünsal ⁶¹ (2020)	Randomize kontrollü klinik çalışma	Miller sınıf I dişeti çekilmeleri	KBF membran + KKF	DK, KDG ve kök kapama sonuçları üzerine BDF'nin daha üstün sonuçlar sağladığı ancak postoperatif ağrının azaltılmasında KBF'nin daha tercih edilebilir olduğu bildirilmiştir.

BDG, bağ doku grefti; DK, dişeti kalınlığı; KBF, konsantre büyüme faktörü, KDG, keratinize dişeti genişliği; KKF, koronale kaydırılan flep; TME-OA, temporomandibular eklemler osteoartriti; TZF, trombositten zengin fibrin; TZP, trombositten zengin plazma.

Bu çalışmalar periimplantitis, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, dişeti çekilmesi üzerine yapılmış biri kohort tipi, dördü randomize kontrollü klinik çalışmadır.^{17,42-45} Bu çalışmaların çoğunda KBF varlığında doku rejenerasyonu ve iyileşmesinin gerçekleştiği tespit edilmiş, ancak KBF'nin periimplantitis, implant stabilitesi ve immediat implantlar üzerindeki etkisini araştıran üç çalışmada, anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.^{31,43,46}

Konsantre büyüme faktörünün kök hücreler veya greftlerle kombine edilerek kullanıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçların sadece KBF'nin kullanıldığı çalışmalara kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir.^{20,34,47-50} Konsantre büyüme faktörünü tavşan kafatası defektinde diğer trombosit konsantreleriyle karşılaştıran bir çalışmada kemik oluşumuna etkileri açısından KBF, TZP ve TZF arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir.²¹ Başka bir çalışmada da A-TZF ve KBF arasında yönlendirilmiş doku rejenerasyonu açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.⁴² Park ve ark.⁵¹ erişkin köpeklerde femur defektinde KBF'nin TZF'den daha iyi kemik oluşturduğunu belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde KBF'nin in vitro çalışmalarda tek başına, in vivo çalışmalarda kök hücreler veya çeşitli biyomateryaller ile kombine edilerek kullanıldığı görülmektedir.^{13,15,20,37,47,52} Doku mühendisliği kök hücreler, üç boyutlu doku iskeleleri ve büyüme faktörleri-

nin bir bileşimidir. KBF'deki fibrin ağının büyüme faktörlerini koruyarak biyoiskele olarak rol oynayabileceği; ancak başka bir iskele ile birlikte uygulanmasının büyüme faktörü salım dinamiklerini değiştirebileceği belirtilmiştir.⁵³ Farklı biyoiskelelerin yapısal mimari ve bileşenlerinin, büyüme faktörlerinin salımı için daha fazla yüzey alanı sağlayabileceği veya hücre bağlanmasını etkileyebileceği bildirilmiştir.⁵⁴ Bonazza ve ark.²⁵ KBF'nin β -TCP ile karışımının, β -TCP'deki Ca iyonlarının varlığı nedeniyle BMP-2 ve BMP-7 salımını artırdığını göstermiştir.

Konsantre büyüme faktörünün içeriğindeki büyüme faktörlerinin ve 3D fibrin ağ yapısının hücre göçü ve hücre proliferasyonu ile hücrenin farklılaşması ve anjiyogenezisi gibi rejenerasyon basamaklarını uyarabildiği belirtilmiştir.¹⁵ Tablo 1 ve 2'de listelenen çalışmaların çoğunda KBF'nin proliferasyon ve osteojenik farklılaşma etkileri üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, KBF'nin hücre göçü ve endotelial farklılaşma veya anjiyogenezis üzerindeki etkileri de incelenmiştir.^{19,36,38,55} Konsantre büyüme faktörünün hücre göçünün iyileştirilmesi üzerindeki etkisinin PDGF-BB ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi yüksek kemotaktik faktörlerin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir. PDGF-BB ve bFGF'nin hücrelerin yön bulma üzerine etkileri daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^{56,57} Ayrıca KBF'nin anjiyogenezis özelliği CD34 (+) kök hücrelerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir.^{15,23}

Literatürde TZP ve TZF'nin mekanik özellikleri ve klinik uygulama alanlarının KBF'ye göre daha iyi tanımlandığı görülmektedir.^{33,53} Yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde, fibrin pıhtının proteaz içermeyen koşullarda 1 haftadan daha uzun süre rezorbe olmadan kalabileceği belirtilmiştir.^{58,59} Konsantre büyüme faktörü, fibrin pıhtı ile karşılaştırıldığında çok daha yoğun ve sağlam bir fibrin ağ yapısına sahip olduğundan rezorbsiyon süresinin fibrin pıhtıdan daha uzun olabileceği rapor edilmiştir.⁵⁴ Konsantre büyüme faktörünün dokuda ne kadar sürede rezorbe olduğuna dair yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır. Tavşanlar üzerinde yapılan bu çalışmada KBF deri altına yerleştirilmiş ve 1., 2., 3. ve 4. haftada bölgeden alınan doku örnekleri incelenmiştir. Konsantre büyüme faktörünün 14-21 günden önce rezorbe olmaya başladığı, 4. haftada ise tamamen rezorbe olduğu belirtilmiştir.⁶⁰ Fibrin rezorbsiyon hızının fibrin ağ yapısı, yoğunluğu, pörözitesi ve dokuyu çevreleyen kan damarı miktarından etkilendiği rapor edilmiştir.^{61,62} Bu görüşten yola çıkarak yoğun bir fibrin ağ yapısına sahip olan KBF'nin dokuda geç rezorbe olabileceği hipotezi kurulabilir. Konsantre büyüme faktörünün doku içerisine yerleştirildikten sonraki süreciyle ilgili çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde KBF'nin optimum konsantrasyonu ile ilgili araştırmacılar arasında henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda KBF'nin hücre proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde arttırdığı, bazılarında

ise yüksek konsantrasyonlarda inhibe edici etki görüldüğü belirtilmiştir.^{16,19,34-37} Konsantre büyüme faktörünün yalnızca büyüme faktörü içermediği aynı zamanda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflammatuar sitokinler içerdiği bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda inflammatuar sitokinlerin inhibe edici etkilerinin, büyüme faktörlerinin teşvik edici etkilerini baskılayarak istenmeyen etkilere neden olabileceği belirtilmiştir.³⁴ Farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni olarak ortamın pH değerini etkileyebilen KBF'deki trombosit sayısının standartlaştırılmaması ileri sürülmüştür.⁶³ Trombositin pH değerindeki değişimin hücre proliferasyonunu bozduğu bilinmektedir.⁶⁴ Bununla birlikte bağışçılar arasında farklı KBF konsantrasyonları, KBF'nin hazırlanması için kullanılan farklı kan hacimleri, kan toplamak için kullanılan test tüplerinin standart olmaması KBF'nin özelliklerini etkileyebilmektedir.^{65,66}

Konsantre büyüme faktörünün içeriğindeki büyüme faktörlerinin salım süreleri konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Borsani ve ark.³³ tarafından KBF'den büyüme faktörlerinin salımının neredeyse 8 gün boyunca devam ettiği belirtilmiş olsa da, bazı çalışmalarda büyüme faktörlerinin 8 saat boyunca, bazılarında ise 13 gün boyunca devam ettiği gösterilmiştir.^{34,67,68} Literatürde salım kinetiklerindeki bu tutarsız sonuçların kan hacmi ve gözlem zamanındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Trombosit konsantreleri, kan kaynaklı ürünler olduğu için bireysel farklılıklar nedeniyle her zaman optimum fibrin ağının elde edilemeyeceği belirtilmiştir. Uzun dönem sigara kullanımının trombositlerin yapı ve fonksiyonlarını etkilediği, fibrin ağ yapısını değiştirdiği rapor edilmiştir.⁶⁹ Literatürde KBF'nin bireysel farklılıklar açısından değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak cinsiyet, yaş ve kan alımı ile santrifüj işlemi arasında geçen sürenin TZF membran boyutlarına olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kadınlarda erkeklere göre daha büyük boyutlarda membran elde edildiği, yaşla birlikte membran boyutlarının arttığı ve kan alımı ile santrifüj işlemi arasında geçen süre arttıkça membran boyutlarında önemli ölçüde azalmalar meydana geldiği bildirilmiştir.⁷⁰ Fakat bu çalışmada sadece TZF'nin makroskobik morfolojisindeki değişiklikler incelenmiş, membran boyutlarının büyüme faktörü ve hücre içeriğini nasıl etkilediği araştırılmamıştır. Bu tür önemli farklılıkların etkisinin araştırıldığı iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Trombosit konsantreleri ile ilgili bir diğer önemli konu ise kullanılan santrifüj protokolü ile ilgilidir. Trombosit konsantrelerinin fibrin içeriğinin, hücre sayısının ve antimikrobiyal etkisinin santrifüj hızı ve süresinden etkilendiği bildirilmiştir. Santrifüj protokolünden kaynaklanan değişikliklerin klinik sonuçlar arasında farklılık doğurabileceği gösterilmiştir.⁷¹ Konsantre büyüme faktörü elde edilirken kullanılan santrifüj protokolünün daha spesifik olması ne-

deniyle bileşenlerinin daha stabil olduğu belirtilmiştir.³⁵ Çoğu çalışma KBF'nin osteojenik farklılaşma etkisine odaklanmıştır. Literatüre bakıldığında KBF'nin odontoplastik ve nöropatik farklılaşmasını değerlendiren çalışmalar da yapılmıştır.^{19,36,55,72} Farklılaşmanın KBF'nin içeriğindeki sinerjistik veya antagonistik etkileri olabilen büyüme faktörleri ve inflammatuar sitokinlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁷³

Günümüzde hayvan ve insan çalışmalarının çoğundaki sonuçlar KBF'nin kemik rejenerasyonunda etkin olduğunu göstermektedir. Tablo 3'te KBF'nin çekim soketleri, sinüs lifting işlemleri, alveolar kret ogmentasyonu, dişeti çekilmesi, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda otojen kemik veya çeşitli biyomateryaller ile karışım halinde uygulanması, membran ya da likit olarak implantlarda uygulanması dahil olmak üzere çok çeşitli uygulama alanlarında kullanıldığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Konsantre büyüme faktörü ile yapılan çalışmaların özellikle kemik dokusu oluşumu üzerine yoğunlaşması oldukça dikkat çekicidir. Yapılan çoğu çalışmada KBF'nin kemik rejenerasyonunda etkili olduğu ve sadece KBF'ye kıyasla KBF'nin kök hücrelerle kombinasyonlarında daha başarılı rejeneratif sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Ancak iyi bir kemik iyileşmesi için daha yoğun ve sıkı fibrin ağ yapısının mı yoksa kontrollü büyüme faktörü salımının mı gerekli olduğu halen bilinmemektedir.

Ek olarak, KBF'nin sinir hasarı, kırık, TME ve yağ grefti gibi diğer dokuların tedavisinde faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır (Tablo 4). Konsantre büyüme faktörünün birçok farklı hücre ve doku üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Klinik olarak KBF'nin potansiyel uygulama alanlarının ve uygulanabilir optimum konsantrasyonunun belirleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Konsantre büyüme faktörü ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmesi birçok yeni bilinmeyen de oluşmasına neden olmuştur. Var olan in vitro ve in vivo çalışmaların sonuçlarına dayanarak KBF'nin doğal bir iskelet ve büyüme faktörü rezervuarı kapasitesiyle umut vaat eden bir biyomateryal olabileceği söylenebilir. Ancak kanıta dayalı diş hekimliği için KBF'nin standartlaştırılmış bir protokolünün olması gerekmektedir. Bireysel ve hazırlama yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanan çeşitliliğin fibrin ağ yapısı, hücre içeriği ve büyüme faktörü konsantrasyonunu etkileyerek farklı sonuçlar oluşturabileceği bilinmektedir. Gelecekte bireye özel santrifüj protokolleri uygulanarak elde edilen trombosit konsantrelerini daha da optimize etmek mümkün olabilir. Konsantre büyüme faktörü kullanımı ile ilgili mevcut bilimsel kanıtlar yetersizdir. Bu konunun yeni çalışmalara oldukça açık olduğu görülmektedir. Konsantre büyüme faktörünün özelliklerini, hücreler üzerindeki etkilerini ve klinik uygulama alanlarını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç

duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. *Sci* 1993;260:920-926.
- 2.Mitchell AC, Briquez PS, Hubbell JA, Cochran J. Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomater* 2016;30:1-12.
- 3.Nyberg E, Holmes C, Witham T, Grayson W. Growth factor-eluting technologies for bone tissue engineering. *Drug Deliv Transl Res* 2016;6:184-194.
- 4.Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH. et al. Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A* 2011;17:349-359.
- 5.Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol* 2009;80:244-252.
- 6.Strayhorn CL, Garrett JS, Dunn RL, Benedict JJ, Somerman M. Growth factors regulate expression of osteoblast-associated genes. *J Periodontol* 1999;70:1345-1354.
- 7.Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Sagito Y. et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003;74:849-857.
- 8.Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schgmmele S, Strauss J. et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-646.
- 9.Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden A. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
- 10.Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008;13:3532-3548.
- 11.Kark LR, Karp JM, Davies J. Platelet releasate increases the proliferation and migration of bone marrow-derived cells cultured under osteogenic conditions. *Clin Oral Implant Res* 2006;17:321-327.
- 12.Küçükodacı Z. Makroskobik ve Mikroskobik Olarak Fibrinin Bize Kazandırdıkları. *Türkiye Klin J Periodontal-Special Top* 2017;3:113-121.
- 13.Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K. et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* 2016;2:19.
- 14.Qiao J, Na A, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets* 2017;28:774-778.
- 15.Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M. et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Micros Res Tech* 2011;74:772-777.
- 16.Yu B, Wang Z. Effect of concentrated growth factors on beagle periodontal ligament stem cells in vitro. *Mol Med Rep* 2014;9:235-242.
- 17.Doğan ŞB, Dede FÖ, Ballı U, Atalay EN, Durmuşlar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015;42:868-875.
- 18.Sohn DS, Heo JU, Kwak DH, Kim DE, Kim JM. et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent* 2011;20:389-395.
- 19.Jin R, Guangtai S, Chai J, Gou X, Yuan G. et al. Effects of concentrated growth factor on proliferation, migration, and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *J Tissue Eng* 2018;9:2041731418817505.
- 20.Chen X, Wang J, Yu L, Zhou J, Zheng D. et al. Effect of Concentrated Growth Factor (CGF) on the Promotion of Osteogenesis in Bone Marrow Stromal Cells (BMSC) in vivo. *Sci Rep* 2018;8:5876.
- 21.Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim Y. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol* 2014;59:550-558.
- 22.Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ. Platelet-rich Fibrin (PRF): A Second Generation Platelet Concentrate. Part II: Platelet Related Biologic Features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:45-50.
- 23.Sohn DS, Moon JW, Moon YS, Park JS, Jung H. The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implant Sci* 2009; 38: 25-38.
- 24.Yu M, Wang X, Liu Y, Qiao J. Cytokine release kinetics of concentrated growth factors in different scaffolds. *Clin Oral Investig* 2019;23:1663-1671.
- 25.Bonazza V, Hajistilly C, Patel D, Patel J, Woo R. et al. Growth factors release from concentrated growth factors: Effect of beta-Tricalcium phosphate addition. *J Craniofac Surg* 2018;29:2291-2295.
- 26.Mirkovic S, Djurdjevic-Mirkovic T, Pugkar T. Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts—The two cases report. *Vojnosanit Pregl* 2015;72:368-371.
- 27.Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, Balaban E. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *Int J Implant Dent* 2017;3:7.
- 28.Shyu SS, Fu E, Shen E. Clinical and microcomputed topography evaluation of the concentrated growth factors as a sole material in a cystic bony defect in alveolar bone followed by dental implantation: A case report. *Imp-*

lant Dent 2016;25:707-714.

29.Brignardello-Petersen R. Concentrated growth factor seems to have benefits in outcomes after extraction of partially impacted third molars. *J Am Dent Assoc* 2020;1939.

30.Doan N, Reher P, Duong QT, Wang G, Truong L. Application of blood stem cells (CD34+ and CD45)/concentrated growth factors (CGF) in guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) in conjunction with MLS laser and piezoelectric surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:62.

31.Özveri Koyuncu B, Işık G, Özden Yüce M, Günbay S, Günbay T. Effect of concentrated growth factor (CGF) on short-term clinical outcomes after partially impacted mandibular third molar surgery: A split-mouth randomized clinical study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2019.

32.Xu Y, Qiu J, Sun Q, Yan S, Wang W. et al. One year results evaluating the effects of concentrated growth factors on the healing of intrabony defects treated with or without bone substitute in chronic periodontitis. *Med Sci Monit* 2019;25:4384-4389.

33.Borsani E, Bonazza V, Buffoli B. Biological Characterization and In Vitro Effects of Human Concentrated Growth Factor Preparation: An Innovative Approach to Tissue Regeneration *Biol Med* 2015;7:5.

34.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.

35.Hong S, Chen W, Jiang B. A Comparative Evaluation of Concentrated Growth Factor and Platelet-rich Fibrin on the Proliferation, Migration, and Differentiation of Human Stem Cells of the Apical Papilla. *J Endod* 2018;44:977-983.

36.Hong S, Li L, Cai W, Jiang B. The potential application of concentrated growth factor in regenerative endodontics. *Int Endod J* 2019;52:646-655.

37.Qiao J, An N. Effect of concentrated growth factors on function and Wnt3a expression of human periodontal ligament cells in vitro. *Platelets* 2017;28:281-286.

38.Jun H, Lei D, Qifang Y, Yuan X, Degin Y. Effects of concentrated growth factors on the angiogenic properties of dental pulp cells and endothelial cells: an in vitro study. *Braz Oral Res* 2018;11:32-48.

39.Hu Y, Jiang T, Wang M, Tian W, Wang H. Concentrated growth factor enhanced fat graft survival: A comparative study. *Dermatologic Surg* 2018;44:976-984.

40.Borsani E, Buffoli B, Bonazza V, Brunelli G, Monini L. et al. In vitro effects of concentrated growth factors (CGF) on human SH-SY5Y neuronal cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:304-314.

41.Chen J, Jiao D, Zhang M, Zhong S, Zhang T. et al. Concentrated growth factors can inhibit photoaging dama-

ge induced by ultraviolet A (UVA) on the human dermal fibroblasts in vitro. *Med Sci Monit* 2019;25:3739-3749.

42.Lei L, Yu Y, Han J, Shi D, Sun W. et al. Quantification of growth factors in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factors and their clinical efficiency as adjunctive to the GTR procedure in periodontal intrabony defects. *J Periodontol* 2020;91:462-472.

43.Isler SC, Soysal F, Ceyhanlı T, Bakırarar B, Unsal B. Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018;20:703-712.

44.Akcan SK, Ünsal B. Gingival recession treatment with concentrated growth factor membrane: a comparative clinical trial. *J Appl Oral Sci* 2020.

45.Çankaya ZT, Ünsal B, Gürbüz S, Bakırarar B, Tamam E. Efficiency of Concentrated Growth Factor in the Surgical Treatment of the multiple adjacent papillary losses: A randomized, controlled, examiner-blinded, clinical trial using CAD/CAM. *Int J Periodontics Restor Dent* 2020;40:73-83.

46.Yang LM, Liu ZZ, Chen SP, Xie C, Wu B. The study of the effect of concentrated growth factors (CGF) on the new bone regeneration of immediate implant. *Adv Mater Res* 2015;1088:500-502.

47.Durmuslar MC, Ballı U, Dede FO, Misir AF, Baris E. Histological evaluation of the effect of concentrated growth factor on bone healing. *J Craniofac Surg* 2016;27:1494-1497.

48.Kizilaslan S, Karabuda ZC, Olgac V. The effect of concentrated growth factor on calvarial bone in diabetic healing. *J Craniofac Surg* 2020;31:158-161.

49.Qiao J, Duan J, Zhang Y, Chu Y, Sun C. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. *Futur Sci OA* 2016;2:136.

50.Wang F, Sun Y, He D, Wang L. Effect of Concentrated Growth Factors on the Repair of the Goat Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:498-507.

51.Park HC, Kim SG, Oh JS, You JS, Kim JS. et al. Early bone formation at a femur defect using CGF and PRF grafts in adult dogs: A comparative study. *Implant Dent* 2016;25:387-393.

52.Kaur G, Dufour J. Cell lines: Valuable tools or useless artifacts. *Spermatogenesis* 2012;2:1-5.

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

54.Yu M, Wang X, Liu Y, Qiao J. Cytokine release kinetics of concentrated growth factors in different scaffolds. *Clin Oral Investig* 2019;23:1663-1671.

55.Qin J, Wang L, Sun Y, Sun X, Wen C. et al. Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functi-

onal nerve recovery in vivo. *Int J Mol Med* 2016;37:493-500.

56.Takeuchi N, Hayashi Y, Murakami M, Alvarez FJ, Horibe H. Similar in vitro effects and pulp regeneration in ectopic tooth transplantation by basic fibroblast growth factor and granulocyte-colony stimulating factor. *Oral Dis* 2015;21:113-122.

57.Zhang M, Jiang F, Zhang X, Wang S, Jin Y. et al. The effects of platelet-derived growth factor-BB on human dental pulp stem cells mediated dentin-pulp complex regeneration. *Stem Cells Transl* 2017;6:2126-2134.

58.Lopez M, Ojeda A, Arocha-Pinango, CL. In vitro clot lysis: a comparative study of two methods. *Thromb Res* 2000;97:85-87.

59.Sabovic M, Blinc A. Biochemical and biophysical conditions for blood clot lysis. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2000;440:134-136.

60.Tone T, Shimizu Y, Saito H, Sato T, Ito H. et al. In vivo behavior of untreated and compressed concentrated growth factors as biomaterials in rabbits. *Dent Mater J* 2020.

61.Isobe K, Watanebe T, Kawabata H, Kitamura Y, Okudera T. et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (APRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF). *Int J Implant Dent* 2017;3:17.

62.Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the mechanical properties of early leukocyte and platelet-rich fibrin versus PRGF/Endoret membranes. *Int J Dent* 2016;2016:1849207.

63.Tabatabaei F, Aghamohammadi Z, Tayebi L. In vitro and in vivo effects of concentrated growth factor on cells and tissues. *J Biomed Mater Res A* 2020;108:1338-1350.

64.Liu Y, Kalen A, Risto O, Wahlstrom O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen* 2002;10:336-340.

65.Bonazza V, Borsani E, Buffoli B, Castrezzati S, Rezvani R, Rodella L. How the different material and shape of the blood collection tube influences the Concentrated Growth Factors production. *Microsc Res Tech* 2016;79:1173-1178.

66.Tsujino T, Masuki H, Nakamura M, Isobe K, Kawabata H. Striking differences in platelet distribution between advanced-platelet-rich fibrin and concentrated growth factors: Effects of silica-containing plastic tubes. *J Funct Biomater* 2019;10:43.

67.Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27:63-69.

68.Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW. et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for

long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: Review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1196-1206.

69.Srirangarajan S, Sindhu V, Rao R, Prabhu S, Rudresh V. Effect of Cigarette Smoking on Morphologic Characteristics of Two Different Platelet-Rich Fibrin Membranes: A Scanning Electron Microscopic Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2020;35:275-280.

70.Miron RJ, Dham A, Dham U, Zhang Y, Pikos MA, Sculean A. The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig* 2018;23:2179-2185.

71.Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mangle N. Impact of different platelet-rich fibrin (PRF) procurement methods on the platelet count, antimicrobial efficacy, and fibrin network pattern in different age groups: an in vitro study. *Clin Oral Investig* 2020;24:1663-1675.

72.Qin J, Wang L, Zheng L, Zhou X, Zhang Y. et al. Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration on partly through the integrin beta1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *Int J Mol Med* 2016;37:1363-1370.

73.Liu C, Xiong H, Chen K, Huang Y, Huang Y, Yin X. Long-term exposure to pro-inflammatory cytokines inhibits the osteogenic/dentinogenic differentiation of stem cells from the apical papilla. *Int Endod J* 2016;49:950-959.

74.Li X, Yang H, Zhang Z, Yan Z, Lv H. et al. Concentrated growth factor exudate enhances the proliferation of human periodontal ligament cells in the presence of TNF- α . *Mol Med Rep* 2019;19:943-950.

75.Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S. et al. The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: An in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:134.

76.Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, Inoue T. The effect of concentrated growth factor on rat bone marrow cells in vitro and on calvarial bone healing in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implant* 2015;30:1187-1196.

77.Borsani E, Bonazza V, Buffoli B, Nocini PF, Albanese M. Beneficial effects of concentrated growth factors and resveratrol on human osteoblasts in vitro treated with bisphosphonates. *BioMed Res Int* 2018;4597321.

78.Yilmaz O, Ozmeric A, Alemdaroglu KB, Celepli P, Hucumenoglu S, Sahin O. Effects of concentrated growth factors (CGF) on the quality of the induced membrane in Masquelet's technique —An experimental study in rabbits. *Injury* 2018;49:1497-1503.

79.Zhang L, Ai H. Concentrated growth factor promotes proliferation, osteogenic differentiation, and angiogenic potential of rabbit periosteum-derived cells in vitro. *J Orthop Surg Res* 2019;14:146.

80.Tian S, Wang J, Dong, F, Du N, Li W. et al. Concentra-

ted growth factor promotes dental pulp cells proliferation and mineralization and facilitates recovery of dental pulp tissue. *Med Sci Monit* 2019;25:10016-10028.

81. Shetty M, Kalra R, Hegde C. Maxillary sinus augmentation with concentrated growth factors: Radiographic evaluation. *J Osseointegration* 2018;10:109-114.

82. Huang L, Zou R, He J, Ouyang K, Piao Z. Comparing osteogenic effects between concentrated growth factors and the acellular dermal matrix. *Braz Oral Res* 2018;32:29.

83. Topkara A, Ozkan A, Ozcan RH, Oksuz M, Akbulut M. Effect of concentrated growth factor on survival of diced cartilage graft. *Aesthetic Surg* 2016;36:1176-1187.

84. Wang F, Sun Y, He D, Wang L. Effect of Concentrated Growth Factors on the Repair of the Goat Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:498-507.