

Veteriner Hekimlikte Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı

Use of Platelet-Rich Fibrin in Veterinary Medicine

Merve Karabulut 

Arş. Gör. Dr., Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı, Bingöl,
Türkiye

* Corresponding author: mkarabulut@bingol.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 15.04.2024

Derleme Makalesi/Review Article
DOI: 10.5281/zenodo.12827947

ÖZET

Rejeneratif veteriner tıp, beşerî tıbbı takip ederek sürekli devam eden dönüşüm gösteren popüler bir alan haline gelmiştir. Veteriner hekimlikte evcil hayvanların sosyal yaşamla sürekli artan bütünleşmesi, daha uzun yaşam beklentisi, beşerî tıp ile veteriner tıbbın bu konudaki benzerliği rejeneratif veteriner tıbbın popülerliğini artırmaktadır. Son zamanlarda rejeneratif tıp alanında kullanılan trombositten zengin ürünler (trombositten zengin fibrin [TZF] gibi) veteriner tıp alanında da dikkat çekmektedir. Trombosit türevi bu ürünlerin dikkat çekmesinin nedeni doku iyileşmesi ve yenilenmesini önemli oranda etkileyen sitokinler ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif molekülleri yüksek yoğunlukta içermesidir. Trombositten zengin fibrin, biyokimyasal kan işleme olmadan basitleştirilmiş hazırlamaya yönelik ikinci nesil trombosit konsantrelerine aittir. Veteriner rejeneratif tıp alanında kullanılabilir olan trombositten zengin fibrin'in gerek yumuşak doku yaralanmalarında gerekse sert doku yaralanmalarında rahatlıkla kullanılabilir rejeneratif tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Trombositten zengin fibrin'in kolay ve hızlı hazırlanabilmesi, doku uyumlu oluşu, kontaminasyon riskinin bulunmaması, maliyetinin çok az oluşu, nonenfeksiyöz oluşu, inflamasyonu kontrol etmesi, non-alerjik oluşu, hemostaz etkisi, tekrarlanabilir oluşu, vaskülarizasyonu hızlandırması ve en önemlisi doku iyileşmesini hızlandırmasından ötürü veteriner hekimlikte çok iyi bir tedavi seçeneği olduğu bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Trombositten zengin fibrin, veteriner hekimlik, TZF, rejeneratif veteriner tıp.

ABSTRACT

Regenerative veterinary medicine has become a popular field with a continuous transformation following human medicine. In veterinary medicine, the ever-increasing integration of domestic animals with social life, longer life expectancy, and the similarity between human medicine and veterinary medicine in this regard increase the popularity of regenerative veterinary medicine. Recently, platelet-rich products (such as platelet-rich fibrin [PRF]) used in regenerative medicine have also attracted attention in veterinary medicine. The reason why these platelet-derived products attract attention is that they contain a high concentration of bioactive molecules such as cytokines and growth factors that significantly affect tissue healing and regeneration. Platelet-rich fibrin belongs to the second generation of platelet concentrates intended for simplified preparation without biochemical blood processing. It is seen that platelet-rich fibrin, which can be used in the field of veterinary regenerative medicine, is a regenerative treatment option that can be easily used in both

soft tissue injuries and hard tissue injuries. It should be known that platelet-rich fibrin is a very good treatment option in veterinary medicine due to its easy and fast preparation, tissue compatibility, no contamination risk, low cost, non-infectious, controlling inflammation, non-allergic, haemostasis effect, reproducibility, accelerating vascularisation and most importantly accelerating tissue healing.

Keywords: Platelet-rich fibrin, veterinary medicine, PRF, regenerative veterinary medicine.

GİRİŞ

Rejeneratif veteriner tıp, beşerî tıbbı takip ederek sürekli devam eden dönüşüm gösteren popüler bir alan haline gelmiştir. Veteriner hekimlikte evcil hayvanların sosyal yaşamla sürekli artan bütünleşmesi, daha uzun yaşam beklentisi, beşerî tıp ile veteriner tıbbın bu konudaki benzerliği rejeneratif veteriner tıbbın popülerliğini artırmaktadır. Rejeneratif tıp, hasarlı dokuların iyileşmesine yardımcı olmaktan çok, orijinal veya orijinale yakın durumlarına geri dönmeyi amaçlar ve sıklıkla multimodal yaklaşımlarda tamamlayıcı bir strateji olarak kullanılır. Son zamanlarda rejeneratif tıp alanında kullanılan trombosit zengin ürünler veteriner tıp alanında da dikkat çekmektedir. Trombosit türevi bu ürünlerin dikkat çekmesinin nedeni doku iyileşmesi ve yenilenmesini önemli oranda etkileyen sitokinler ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif molekülleri yüksek yoğunlukta içermesidir (1, 2).

Trombosit türevli ürünler, içerisinde bulunan trombosit varlığı esas alınarak belirlenmekte olup kabaca; trombosit zengin ve fakir hemotürevler olarak ayrılabilir (3). Kandan elde edilen trombosit fakir türevler; trombosit fakir plazma, fibrin yapıştırıcı, fibrin membran ve otolog serum bugün kliniklerde kullanılmaktadır. Trombosit zengin ürünler ise trombosit zengin büyüme faktörü, trombosit zengin plazma (TZP) ve trombosit zengin fibrin (TZF)'dir. Beşerî hekimlikte ilk olarak fibrin yapıştırıcı kullanılırken veteriner hekimlikte ilk olarak trombosit zengin plazma (TZP) kullanılmıştır (4-8). Veteriner tıpta en çok tercih edilen trombosit hemotürevleri trombosit zengin plazma ve trombosit zengin fibrin'dir (1).

Trombosit zengin fibrin (TZF) ilk olarak 2001 yılında insanlarda diş hekimliğinde kemik rejenerasyonunu arttırmak için kullanılmıştır. Trombosit zengin fibrin, biyokimyasal kan işleme olmadan basitleştirilmiş hazırlamaya yönelik ikinci nesil trombosit konsantrelerine aittir. Kandan elde edilen trombosit zengin fibrin, antikoagüle edilmemiş tam kanın tek bir defa santrifüjlenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Burada otolog trombin, fibrinojenin doğrudan fibrine çevrilmesinde rol oynar, böylece trombositler ve beyaz kan hücrelerinden zengin 3 boyutlu esnek bir fibrin ağı oluşur (9-11). Trombosit zengin fibrin 2 haftaya kadar yüksek düzeyde büyüme faktörü ve yapısal proteinler salgılayabildiğinden boşluklarda dolgu maddesi (iskele) görevi göstermektedir (4, 12).

Trombosit zengin fibrin'in (Lökosit trombosit zengin fibrin [L-TZF]) içerisinde çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, lökositler ve yapısal proteinler vardır. Sitokin olarak proinflamatuvar sitokin (tümör nekroz faktörü alfa [TNF- α]) ve antiinflamatuvar sitokinler (interlökin 4 [IL-4] ve IL-1 reseptör antagonisti [IL-1ra]) bulunmaktadır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1) trombosit zengin fibrin'in içerisinde bulunan büyüme faktörleridir (13, 14). Trombosit zengin fibrin'in içerisinde bulunan lökositler, yara

iyileşmesinde matriksin yeniden oluşmasında, antienfeksiyöz aktivitelerde, büyüme faktörlerinin salınımında ve bağışıklığın düzenlenmesinde yüksek düzeyde rol oynar (15).

Trombositten zengin fibrin'in (Lökosit trombositten zengin fibrin [L-TZF] ya da standart trombositten zengin fibrin [S-TZF]) hazırlanma protokolü oldukça basittir. Antikoagüle edilmemiş tam kan 10 ml'lik cam tüplere alınır ve hemen yaklaşık 400 g'de (3000 rpm) 10 dakika boyunca santrifüj edilir (11). Santrifüj sonrası tüpte üç tabaka görülür: en altta kırmızı kan hücrelerinden zengin kısım, ortada yarı saydam trombositten zengin fibrin pıhtısı ve en üstte pıhtılaşmamış kan serumu (16). Oluşan pıhtı jel formdadır.

Trombositten zengin fibrin hazırlama prosedüründe yapılan yeni modifikasyonlar birden fazla trombositten zengin fibrin türünü ortaya çıkarmıştır. Trombositten zengin fibrin ile karşılaştırıldığında daha yüksek büyüme faktörü salınımı elde etmek için daha düşük g kuvvetleri kullanan düşük hızlı santrifüjleme yöntemi gelişmiş trombositten zengin fibrin'i (G-TZF) ortaya çıkartmıştır. Gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF), fibrin pıhtısında yoğunlaşan trombositler, lökositler, dolaşımdaki kök hücreler ve endotel hücreleri ile karakterize edilir. Santrifüj hızının düşürülmesiyle kırmızı kan hücresi fraksiyonuna lökosit infiltrasyonu en aza indirilir. Ayrıca, fibrin pıhtısına bitişik kırmızı kan hücresi fraksiyonu tamamen ortadan kaldırılamaz ve daha erken vaskülarizasyon, daha hızlı yumuşak doku büyümesi, daha fazla sitokin ve kemik morfojenik proteinlerinin salınımı ile sonuçlanır. Böylelikle daha az santrifüj süresi, santrifüj g-kuvvetleriyle hücrelerin aşağı çekilmesini azaltarak trombositten zengin fibrin'in üst katmanında kalan toplam hücre sayısını artırır ve fibrin matriks içinde daha fazla sayıda lökositin "hapsolmasını" sağlar. Trombosit konsantrasyonunun bir başka formu da titanyumun trombositleri aktive etmede standart trombositten zengin fibrin yönteminde cam tüplerle kullanılan silika aktivatörlerden daha etkili olabileceği hipotezine dayanan ve titanyum tüplerde üretilen pıhtının cam tüplere kıyasla klinik olarak aynı olduğu titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin (T-TZF)'dir (12, 17). Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF) adını enjekte edilebilirliğinden almıştır. Trombositten zengin fibrin, fibrin ağı içerisinde toplanmış büyüme faktörünün büyük bir kısmını içerdiğinden jel formda ve sıvı bir protein konsantrasyonundan yoksundur. Bu nedenle üretilmiş enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin sıvı formdadır (18). Saf veya lökositten yoksun trombositten zengin fibrin, lökosit içermez ve yüksek konsantrasyonlu fibrin ağı bulunduran jel formdaki trombositten zengin fibrin çeşididir (19, 20).

Trombositten zengin fibrin veteriner tıpta çeşitli rejeneratif tedavilerde kullanılabilen en çok yönlü ve erişilebilir trombositten zengin üründür. Trombositten zengin fibrin doku iyileşmesini hızlandıran, doğal biyoyumlu, kolayca hazırlanabilen, uygun maliyetli, kontaminasyon riski çok az olan bir biyomateryaldir. Biyolojik greft (kemik grefti, hidroksiapatit, vb.) olarak kullanılabilir. Bazı araştırmacılar bakterisidal etkisinin olduğunu savunmaktadır (9, 21, 22).

Veteriner tıpta trombositten zengin fibrin; yara tedavilerinde, yanık yaralarında, kornea defektlerinde, ortopedi alanında, sinir hasarlarında, ağız, diş ve çene cerrahisinde, cilt yaralarında ve birçok yumuşak-sert doku yaralarının tedavisinde kullanılabilir. (23, 24).

Veteriner tıpta sinir yaralanmalarına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu yaralanmalar çoğunlukla travmatik kaynaklı olmaktadır. Otomobil kazaları, ısırık yaraları, ateşli silah yaralanmaları, operasyon esnasında oluşan iyatrojenik hasar ve laserasyon, kırıklar, çıkıklar, bandaj uygulamaları ve yanlış enjeksiyon uygulamaları gibi durumların sinir hasarına neden olduğu bildirilmiştir (23, 24).

Karabulut (25), sinir hasarının sağaltımında trombositten zengin fibrin kullanımının hasarı iyileştirmeye yönelik etkili olduğunu bildirmiştir.

Yanıklar çoğunlukla sıcak katı cisimler, sıcak sıvılar, ateş gibi termal nedenlere bağlı oluşmakla beraber kimyasal maddeler, yıldırım ve elektrik kaynakları, radyasyon ve inhalasyona maruz kalma sonucu da görülmektedir (26). Sancak (27), yumuşak doku yanıklarında trombositten zengin fibrin kullanarak iyileşmeye olumlu yönde katkısını bildirmiştir.

Hayvanlarda kornea hasarı tırmalama yaraları, ısırık yaraları, yabancı cisim batmaları, kimyasal maddelerle temas ve yatırıma sırasında sürtünmeye bağlı yaralanmalar sonucunda görülmektedir (28, 29). Can (30), yaptığı çalışmada kornea hasarının tedavisinde trombositten zengin fibrinin iyileşmeye katkı sağladığını göstermiştir.

Veteriner ortopedi alanında kemik hasarının tedavisinde greftler önemli bir yer tutmaktadır. Can (31), yaptığı çalışmada trombositten zengin fibrinin ortopedide kemik grefti olarak iyileşmeye katkısının olumlu yönde olduğunu belirlemiştir.

El-shafey ve ark. (32), köpeklerde yaptıkları tibial kemik defekti tedavisinde G-TZF ve TZP kullanmışlardır. Kullandıkları trombosit türevlerinin kemik defektini onardığını fakat kısa dönemde G-TZF'nin kemik onarımında daha yüksek oranda hızlı rejeneratif etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Ortopedide tedavi edilmeyen eklem kıkırdağı yaralanmaları sonuç olarak osteoartrit ya da dejeneratif eklem hastalığına yol açabilmektedir. Eklem yaralanmalarını tedavi etmek için Kazemi ve ark. (33) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada osteokondral defekt onarımı ve eklem kıkırdağı rejenerasyonu üzerinde kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücreler ile trombositten zengin fibrin'i birleştirmiştir. Sonuç olarak osteokondral defekt onarımı ve eklem kıkırdağı rejenerasyonu için yeni ve umut verici bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır. Yine diz eklem kıkırdağı hasarının tedavisinde Kazemi ve Fakhrou (34), lökosit trombositten zengin plazma ile lökosit trombositten zengin fibrin'i karşılaştırmıştır. Lökosit trombositten zengin fibrin'in akut eklem kıkırdağı onarımında lökosit trombositten zengin plazmaya benzer etki gösterdiğini ve bu defektlerde her iki trombosit konsantrasyonunun kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

Abbas ve ark. (35), kedi simfizis mandibula kırıklarının sağaltımında sodyum hiyalüronat ve trombositten zengin fibrin'in etkisini araştırdılar. Sodyum Hiyalüronat ve trombositten zengin fibrin bileşiminin çene iyileşmesini etkili bir şekilde desteklediğini ve hızlandırdığını öne sürmüşlerdir.

Visser ve ark. (36), köpeklerde patellar tendon hasarının tedavisini hızlandırmak için kullandıkları otolog trombosit zengin fibrin membranının patellar tendon hasarında tendon iyileşmesinin hızını veya kalitesini arttırmadığını bildirmişlerdir.

Veteriner diş hekimliğinde, beagle köpeklerinde yapılan bir çalışmada diş çekimi sonrası trombositten zengin fibrin ile trombositten zengin plazma kullanılmış ve kemik oluşumunu artırdığı belirtilmiştir (3).

To ve ark. (37), köpeklerde premolar diş çekiminden sonra alveolar boşluğa gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF) uyguladılar. Sonuç olarak G-TZF'nin yeni alveolar kemik oluşumunu arttırdığını ve kemik oluşumunu hızlandırdığını belirtmişlerdir.

Kornsuthisopon ve ark. (38), köpeklerde periodontitiste açık flep debridmanından sonra periodontal iyileşmede trombositten zengin fibrin kullanmışlardır. Trombositten zengin fibrin'in açık flep

debridmanı ile uygulanması köpek periodontitisinde iyileşmeyi arttırdığı ve yeni rejeneratif bir materyal olabileceğini vurgulamışlardır.

Tawfik ve ark. (39), mineral trioksit agregatının, trombositten zengin plazmanın veya trombositten zengin fibrin'in kontamine ve kontamine olmayan köpek dişlerinde furkasyon perforasyonlarının iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Kontamine olmayan ve kontamine dişlerde furkasyon perforasyonunun onarımı için kullanılan TZF ve TZP'nin köpeklerde başarılı tedavi seçenekleri olduğu ve kontamine olmayan dişlerde üstün sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Yaşlı bir kedide tekrarlayan ve büyük bir kronik oronazal fistülün cerrahi onarımı için Soares ve ark. (40), trombositten zengin fibrin'den ürettikleri özel üç boyutlu implant kullanmıştır. Sonuç olarak olumlu yönde etkisini tespit etmişlerdir.

Soares ve ark. (41), yaptıkları çalışmada köpeklerde yaralar üzerinde otolog (lökosit) trombositten zengin fibrin'i yama (greft) olarak kullanmışlardır. Çalışma sonucunda otolog trombositten zengin fibrin'in etkili bir rejeneratif yara tedavisi olduğunu belirlemişlerdir.

Sokak kedileri çoğunlukla enfekte ve büyük yaralarla savaşırlar. Sokaktaki bu hayvanların enfektif yara kaynağı köpek ısırıkları, kedi kavgaları, kesik yaraları, çevresel faktörler vb. birçok nedene bağlı oluşabilmektedir. Changrani-Rastogi ve ark. (42), sokak kedilerinin büyük ve enfektif yaralarında yaptıkları çalışmada otolog trombositten zengin fibrin'in yaraların iyileşmesi süresini önemli derecede kısalttığını bildirmişlerdir.

Soares ve ark. (43), donör köpeklerin kanından elde edilen trombositten zengin fibrin'leri alıcı kedilerde kritik yaraların tedavisinde kullanmışlardır. Trombositten zengin fibrin'in kedilerin yaralarında rejeneratif biyomalzeme olarak kullanılabilirdiğini belirtmişlerdir.

Raffea ve Allavi (44), köpeklerde gastrointestinal sistemde bağırsak anastomozunun iyileşmesinde trombositten zengin fibrin içeren periton greftinin etkisini incelemişlerdir. Trombositten zengin fibrin içeren periton greftinin iyileşmeyi hızlandırdığını ve otogreft materyali olarak kabul edilebilir olduğunu vurgulamışlardır.

Alishahi ve ark. (45), trombositten zengin fibrin'in köpeklerde kutanöz insizyon yaralarında etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak trombositten zengin fibrin'in kutanöz kesi yarasını iyileştirdiği ve iyileşmeyi hızlandırdığını tespit etmişlerdir.

Waris ve ark. (46), köpeklerden elde ettikleri liyofilize gelişmiş trombositten zengin fibrin'in yara iyileşmesindeki etkisini ve büyüme faktörü salınımını in vitro değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak liyofilize gelişmiş trombositten zengin fibrin'in büyüme faktörü salınımını ve yara iyileşmesini teşvik eden bir biyomateryal olduğunu vurgulamışlardır.

McLellan ve Plevin (47), atlar üzerinde yaptıkları çalışmada trombositten zengin fibrin'in hazırlanmasını ve büyüme faktörü salınımını ölçmüşlerdir. Trombositten zengin fibrin'in insan protokolündeki gibi olduğunu, büyüme faktörünün zaman içinde trombositten zengin fibrin'den istikrarlı bir şekilde salınacağını ve böylelikle zamanla sürekli ve artan salınımın yara iyileşmesinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.

Visser ve ark. (48), köpek tendon sağaltımında yaptıkları in vitro çalışmada trombositten zengin fibrin yapıları kan pıhtılarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyonlarda dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 salınımı ve zamanla tendon hücre proliferasyonunu artırdığını belirlemişlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak veteriner rejeneratif tıp alanında kullanılabilir olan trombositten zengin fibrin'in gerek yumuşak doku yaralanmalarında gerekse sert doku yaralanmalarında rahatlıkla kullanılabilir rejeneratif tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Trombositten zengin fibrin'in kolay ve hızlı hazırlanabilmesi, doku uyumlu oluşu, kontaminasyon riskinin bulunmaması, maliyetinin çok az oluşu, nonenfeksiyöz oluşu, inflamasyonu kontrol etmesi, non-alerjik oluşu, hemostaz etkisi, tekrarlanabilir oluşu, vaskülarizasyonu hızlandırması ve en önemlisi doku iyileşmesini hızlandırmasından ötürü veteriner hekimlikte çok iyi bir tedavi seçeneği olduğu bilinmelidir. Bugün beşeri tıbbın birçok alanında kullanılan trombositten zengin fibrin'in veteriner tıpta yeterince popüler olmadığı görülmektedir. Beşeri tıpta yapılan çalışmalar baz alınarak trombositten zengin fibrin'in veteriner tıbbın birçok alanında kullanılması için araştırmacıların bu konuya yoğunluk vermesi ve literatürdeki eksikliğin (örneğin; beşerî alanda yapılan çalışmalardan esinlenilerek veteriner dış alanında da trombositten zengin fibrin'in implant çevresi defektlerin, dişeti çekilmeleri ve furkasyon lezyonlarının sağaltımında kullanılması) giderilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Soares CS, Babo PS, Reis RL, Carvalho PP, Gomes ME. Platelet-derived products in veterinary medicine: a new trend or an effective therapy? *Trends in Biotechnology*. 2021; 39(3): 225-243.
2. Carr BJ and Canapp SO. Regenerative medicine for soft tissue injury & osteoarthritis. *Today's Veterinary Practice*. 2016 July/August; 53-60.
3. Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Engineering Part A*. 2014; 20(3-4): 874-82.
4. Masoudi EA, Ribas J, Kaushik G, Leijten J, Khademhosseini A. Platelet-rich blood derivatives for stem cell-based tissue engineering and regeneration. *Current stem cell reports*. 2016; 2: 33-42.
5. Martínez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Frontiers in physiology*. 2015; 6: 290.
6. Silva RF, Carmona JU, Rezende CM. Ultrastructural characteristics of fibrin clots from canine and feline platelet concentrates activated with calcium gluconate or calcium gluconate plus batroxobin. *BMC Veterinary Research*. 2013; 9: 1-6.
7. Carr BJ, Canapp Jr SO, Mason DR, Cox C, Hess T. Canine platelet-rich plasma systems: a prospective analysis. *Frontiers in veterinary science*. 2016; 2: 73.
8. Chung T-h, Baek D-s, Kim N, Park J-h, Park C. Topical allogeneic platelet-rich plasma treatment for a massive cutaneous lesion induced by disseminated intravascular coagulation in a toy breed dog. *Irish veterinary journal*. 2015; 68: 1-4.
9. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. 2013; 16(4): 284-293.
10. Isobe K, Watanebe T, Kawabata H, Kitamura Y, Okudera T, Okudera H, et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF). *International journal of implant dentistry*. 2017; 3: 1-6.

11. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006; 101(3): e37-e44.
12. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*. 2014 Dec; 40(6): 679-689.
13. Jiménez-Aristizabal RF, López C, Álvarez ME, Giraldo C, Prades M, Carmona JU. Long-term cytokine and growth factor release from equine platelet-rich fibrin clots obtained with two different centrifugation protocols. *Cytokine*. 2017; 97: 149-155.
14. Soares CS, Babo PS, Faria S, Pires MA, Carvalho PP. Standardized Platelet-Rich Fibrin (PRF) from canine and feline origin: An analysis on its secretome pattern and architectural structure. *Cytokine*. 2021; 148: 155695.
15. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2014; 5(2): 117-122.
16. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang B-S, et al. 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.
17. Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*. 2014; 2014(1): 209548.
18. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2020 Jan; 47(1): 72-80.
19. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar; 27(3): 158-167.
20. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 May 8; 4(1): 3-9.
21. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mangle NM. 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. *Clinical Oral Investigations*. 2020; 24: 1663-1675.
22. Gupta V, Bains VK, Singh G, Mathur A, Bains R. Regenerative potential of platelet rich fibrin in dentistry: Literature review. *Asian J Oral Health Allied Sci*. 2011; 1(1): 23-31.
23. Knecht C, St Clair L. The radial-brachial paralysis syndrome in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1969; 154(6): 653-656.
24. Anatolitou A, Kazakos G, Prassinos N. Peripheral nerve damage in companion animals. *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*. 2012; 1(2): 2-19.

25. Karabulut M. "Tavşanlarda Deneysel Sinir Hasarının İyileşmesi Üzerinde Trombositten Zengin Fibrin'in Etkisi". Doktora Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı; 2023.
26. Karabulut M, Durmuş AS. Termal Deri Yanıkları ve Tedavileri. Editör: Keçeci H, Öztürk M. Sağlık Alanında Akademik Araştırma ve Değerlendirmeler. Ankara: İksad Yayınevi. 2022; 1: 211-236.
27. Sancak T. "İkinci Derece Yanık Yaralarının Sağaltımında Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Termografik ve Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tavşan Modeli". Doktora Tezi. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Veterinerlik) Ana Bilim Dalı; 2018.
28. Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing: Major regulators and therapeutic targets. *The ocular surface*. 2021; 19: 290-306.
29. Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (6th ed). Canada: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 215-33.
30. Can ÜK. "Tavşanlarda Deneysel Kornea Defektlerinin Sağaltımı Üzerine Konsantre Büyüme Faktörü ve Trombositten Zengin Fibrinin Etkinliğinin Karşılaştırılması". Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı; 2023.
31. Can HN. "Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerinde Değişik Greft Materyalleri ve Trombositten Zengin Fibrin'in Etkilerinin İncelenmesi". Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı; 2013.
32. El-shafey SA, El-Mezyen AE-mF, Behery AS, Abd El Raouf M. Comparing efficacy of the platelet rich plasma and advanced platelet rich fibrin on tibial bone defect regeneration in dogs. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2022; 36(4): 973-980.
33. Kazemi D, Asenjan KS, Dehdilani N, Parsa H. Canine articular cartilage regeneration using mesenchymal stem cells seeded on platelet rich fibrin: Macroscopic and histological assessments. *Bone & Joint Research*. 2017; 6(2): 98-107.
34. Kazemi D, Fakhrijou A. Leukocyte and platelet rich plasma (L-PRP) versus leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) for articular cartilage repair of the knee: a comparative evaluation in an animal model. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015; 17(10).
35. Abbas IA, Naeem LA, Al-Tameemi HM. Study the Effect of Sodium Hyaluronate and Autologous Platelet Rich Fibrin on Symphysis Fracture Healing in Cat. *Basrah Journal of Veterinary Research*. 2023; 22(4): 37-46.
36. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Gardner KL. Evaluation of the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane to enhance tendon healing in dogs. *American journal of veterinary research*. 2011; 72(5): 699-705.
37. To M, Su C-y, Hidaka K, Okudera T, Matsuo M. Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: a histological and immunofluorescence evaluation. *Anatomical Science International*. 2019; 94: 238-244.
38. Kornsuthisophon C, Pirarat N, Osathanon T, Kalpravidh C. Autologous platelet-rich fibrin stimulates canine periodontal regeneration. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 1850.

39. Tawfik HE, Abu-Seida AM, Hashem AA, El-Khawlani MM. Treatment of experimental furcation perforations with mineral trioxide aggregate, platelet rich plasma or platelet rich fibrin in dogs' teeth. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2016; 68(6): 321-327.
40. Soares CS, Barros LC, Saraiva V, Gomez-Florit M, Babo PS, Dias IR, et al. Bioengineered surgical repair of a chronic oronasal fistula in a cat using autologous platelet-rich fibrin and bone marrow with a tailored 3D printed implant. *Journal of feline medicine and surgery*. 2018; 20(9): 835-843.
41. Soares CS, Dias IR, Pires MA, Carvalho PP. Effects of autologous platelet-rich fibrin (PRF) therapy on wound healing in dogs. 2022 March. DOI:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1409109/v1>
42. Changrani-Rastogi A, Swadi K, Barve M, Bajekal N. Autologous platelet-rich fibrin promotes wound healing in cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023; 10: 1180447.
43. Soares CS, Dias IR, Pires MA, Carvalho PP. Canine-origin platelet-rich fibrin as an effective biomaterial for wound healing in domestic cats: A preliminary study. *Veterinary Sciences*. 2021; 8(10): 213.
44. Raffea NM, Allawi AH. Effect of autologous peritoneum and platelet-rich fibrin graft on healing of intestinal anastomosis in dogs. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2022; 36(2): 459-470.
45. Khanzadeh Alishahi M, Kazemi D, Mohajeri D, Mofidpoor H, Afkhami Goli A, Khanzadeh Alishahi MA. Histopathological evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on canine cutaneous incisional wound healing. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 2013; 5(2): 19-32.
46. Warin R, Vongchan P, Suriyasathaporn W, Boripun R, Suriyasathaporn W. In vitro assessment of lyophilized advanced platelet-rich fibrin from dogs in promotion of growth factor release and wound healing. *Veterinary Sciences*. 2022; 9(10): 566.
47. McLellan J, Plevin S. Temporal Release of Growth Factors from Platelet-rich Fibrin (PRF) and Platelet-rich Plasma (PRP) in the Horse: A Comparative in vitro Analysis. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2014; 12(1).
48. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Egerbacher M. Platelet-rich fibrin constructs elute higher concentrations of transforming growth factor- β 1 and increase tendon cell proliferation over time when compared to blood clots: a comparative in vitro analysis. *Veterinary Surgery*. 2010; 39(7): 811-817.