

Yara Sağaltımında Trombositten Zengin Fibrin'in Önemi

The Importance of Platelet-Rich Fibrin in Wound Treatment

Merve Karabulut 

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

* Corresponding author: mkarabulut@bingol.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 22.03.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 28.04.2024

Derleme Makalesi/Review Article
DOI: 10.5281/zenodo.12829002

ÖZET

Bu makalede; trombositten zengin fibrinin yara sağaltımındaki önemi vurgulanmıştır. Yara iyileşme süreci yara bölgesine salgılanan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Trombositler, yara iyileşmesinde merkezi bir rol oynayan hücrelerdir ve yara iyileşmesinde ana rolü oynayan büyüme faktörü kompleksinin ana kaynağıdır. Yara bölgesine çok hızlı ulaşırlar ve pıhtılaşmayı başlatırlar. Trombositler aktive edildiğinde, büyüme faktörlerini, sitokin ve kemokin salgırlar. Bu faktörlerin etkileşimi anjiyogeneze ve doku rejenerasyonuna yol açar ve yaranın iyileşmesini sağlar. Trombositten zengin fibrinin yara iyileşmesinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte daha iyi sonuçlar almak için süreç içerisinde jel formları (Trombositten zengin fibrin (TZF) veya Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF), Yatay santrifüjleme ile elde edilen trombositten zengin fibrin (Y-TZF) ve Titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin (T-TZF)) ve sıvı formu (Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF)) kullanılmıştır. Uygulanacak bölgenin anatomik durumu bu uygulama formlarının çeşitliliğine neden olmuştur. Bu nedenle trombositten zengin fibrin formlarının hangisinin kullanılacağına yaranın bulunduğu bölge ve yaranın özelliği göz önüne alınarak karar verilmelidir. Elde edilmesi kolay olan trombositten zengin fibrinin yara sağaltımında kullanımının gün geçtikçe yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trombositten zengin fibrin, yara tedavisi, lökosit, TZF.

ABSTRACT

In this article; The importance of platelet-rich fibrin in wound healing has been emphasized. The wound healing process is tightly regulated by various cytokines and growth factors secreted into the wound site. Platelets are cells that play a central role in wound healing and are the main source of the growth factor complex that plays a major role in wound healing. They reach the wound site very quickly and initiate clotting. When platelets are activated, they secrete growth factors, cytokines and chemokines. The interaction of these factors leads to angiogenesis and tissue regeneration and promotes wound healing. As platelet-rich fibrin began to be used in wound healing, gel forms (platelet-rich fibrin (PRF) or leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), platelet-rich fibrin obtained by horizontal centrifugation (H-PRF) and platelet-rich fibrin prepared with titanium T-PRF) and liquid form (Injectable platelet-rich fibrin (I-PRF)) were used in the process to get better results. The anatomical situation of the area to be applied has caused the diversity of these application forms. Therefore, which platelet-rich fibrin forms will be used should be decided by taking into account the area of the wound and the characteristics of the wound. It is

thought that the use of platelet-rich fibrin, which is easy to obtain, in wound healing will become widespread day by day.

Keywords: Platelet-rich fibrin, wound treatment, leukocyte, PRF.

GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hemostatik ve inflamatuvar reaksiyonlar, proliferatif faz ve onu izleyen yeniden şekillendirme ve olgunlaşma fazı olmak üzere birbirini izleyen iç içe geçmiş üç aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir. Bu olaylar, esas olarak sitokinler ve büyüme faktörleri olmak üzere aracılıları içeren moleküler sinyallerin karmaşık bir etkileşimi tarafından düzenlenir. Büyüme faktörleri, iyileşme sürecinde yer alan başlıca hücrel aktiviteyi uyarır ve düzenler. Kronik yaralarda, normal ilerleme bozulur ve yavaşlar, böylece iyileşme zorlukları ortaya çıkar (1, 2).

Yara iyileşme süreci, yara bölgesine salgılanan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Trombositler hemostazın sağlanmasının yanında yara iyileşmesinde de önemli bir role sahiptir (1-3). Trombositler, yara iyileşmesinde merkezi bir rol oynayan hücrelerdir ve doğal yara iyileşmesinde ana rolü oynayan büyüme faktörü kompleksinin ana kaynağıdır. Yara bölgesine çok hızlı ulaşırlar ve pıhtılaşmayı başlatırlar. Trombositler sadece pıhtı oluşumunu kolaylaştırmakla ve lokal lenf ve kan kaybını durdurmakla kalmaz, aynı zamanda trombositler aktive edildiğinde, büyüme faktörlerini, sitokin ve kemokin salgırlar. Bu faktörlerin etkileşimi anjiyogeneze, doku rejenerasyonuna ve yara bakterilerinin öldürülmesine yol açar ve yaranın uzun vadede iyileşmesini sağlar (4, 5).

Trombositler, cilt yaralarının iyileşme sürecinde temel bir rol oynar. Trombositten türetilen büyüme faktörleri mezenkimal hücrelerin toplanmasında ve hücre dışı matrisin sentezinde rol aldıkları için özellikle proliferasyon fazı (fibroplazi, reepitelizasyon ve neovaskularizasyon) sırasında önemlidir (1, 2, 6).

Trombosit açısından zengin formlar; Trombositten Zengin Plazma (TZP) ve Trombositten zengin fibrin (TZF) olarak sınıflandırılır (7-9). Trombositten zengin plazma (TZP) öncelikle odontolojide ve daha sonra kulak burun boğaz, ortopedide ve yanıkta doku rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır (10, 11). Birinci nesil trombosit ürünleri olarak tanıtılan trombosit zengin plazma (TZP), hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını, hemotaksiyi ve anjiyogenezi artıran ve yara iyileşmesini destekleyen yüksek düzeyde büyüme faktörleri içerir. TZP nispeten düşük stabiliteye, karmaşık bir hazırlama protokolüne sahiptir ve ayrıca bildirilen klinik sonuçlar araştırma grupları arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. TZP'nin yukarıda belirtilen dezavantajlarının üstesinden gelmek için trombosit zengin fibrin (TZF) antikoagülan kullanılmadan geliştirildi ve ardından ikinci nesil trombosit konsantreleri olarak tanıtıldı. TZF ayrıca büyüme faktörleri içeren trombositler açısından zengindir ve yara rejenerasyonu ve iyileşmesinde etkili olan trombositler ve lökositler içeren güçlü bir doğal fibrin matrisinden oluşmaktadır (12, 13).

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilen trombosit zengin fibrin'in (TZF), çeşitli sağlık alanlarında uygulanabilirliği gözlemlenmiştir (14). Trombositten zengin fibrin (TZF), yara iyileşmesini, kemik rejenerasyonunu, greft stabilizasyonunu ve hemostazı destekleyen bir fibrin matriksidir (15). Yara iyileştirme uygulamalarında TZF kullanmanın en önemli avantajlarından biri, büyüme faktörlerinin salınmasına dayalı diğer yara onarım yöntemlerine kıyasla düşük maliyet ve basit uygulama ile elde edilmesidir. Kanın santrifüjünden elde edilen fibrin pıhtılarının kullanımına dayanan böyle bir tedavi yöntemi tamamen otologdur ve güvenlik riski taşımamaktadır (12, 13).

TZF pıhtısının hazırlanmasından sonraki ilk saat içinde, TZF matriksinde tutulan trombositler ve lökositler tarafından PDGF-BB, VEGF-V, TGF- β 1 ve IL-8 gibi sitokinler ve büyüme faktörleri salınır

(16). Sitokin ve büyüme faktörleri üreten hücreler açısından zengin bölge, lezyonla doğrudan temas halinde veya yaranın daha derin bölgelerine (yaralanmada önemli doku kaybı olduğunda) yerleştirilmelidir. TZF'ler polimerizasyonlarından hemen sonra veya hazırlanmalarından sonraki ilk saatlerde uygulanmalıdır. Böylece büyüme faktörleri ve sitokinler, doğrudan yerinde uygulama ile direkt lezyon bölgesine salınacaktır. TZF, doğrudan hasarlı cilt dokusuna uygulandığında biyoaktif bir pansuman görevi görür ve bu nedenle yırtıklar, ülserler, fistüller, yanıklar ve apseler gibi kronik veya kritik yaralanmaların rejenerasyonunda kullanılabilir (16, 17).

TZF; sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve trombosit hücrelerinin tutulduğu ve sürekli olarak salınabildiği bir matriksten oluşur ve yara iyileşmesi için gerekli elementleri sunar. Büyüme faktörlerinin iletimi, kollajen sentezi ve anjiyogenez için biyolojik olarak parçalanabilir bir iskele görevi görür (12, 18, 19).

Trombositten zengin fibrin (TZF) veya lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)'in hazırlama protokolleri farklılaştırılarak; Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF), gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF), Yatay santrifüjleme ile elde edilen trombositten zengin fibrin (Y-TZF) ve Titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin (T-TZF) hazırlanmış ve bir çok çalışmada uygulama amacına göre avantajları literatür bilgiye kazandırılmıştır (13, 20-24).

Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF);

Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), herhangi bir ek madde olmaksızın 12 dakika boyunca 700'lük göreceli bir santrifüj alanında santrifüjleme yoluyla bireylerin kanından elde edilir (25). L-TZF, lökositler (nötrofiller ve makrofajlar) içerir ve bu lökositlerin yara iyileşmesindeki temel rolü, fagositik parçaların, bakterilerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması ve böylece enfeksiyonun önlenmesidir (13).

Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF);

Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF), Trombositten zengin fibrin pıhtısındaki gibi üç boyutlu fibrin ağına sahip, ikinci nesil, tamamen olog, kandan elde edilen bir biyomalzemedir ve trombositten zengin plazma (TZP) gibi sıvı doğasını korur. Trombositler ve büyüme faktörleriyle birlikte, enjekte edilebilir. TZF'de ağırlıklı olarak kollajen tip-1, lenfositler ve büyüme faktörleri bulunur. Enjekte edilebilir TZF'nin hazırlanması basittir ve minimum enstrümantasyon gerektirir, bu da onu uygun maliyetli bir ürün haline getirir. Bu biyomalzeme androjenetik alopesi, periorbital gençleştirme, geçici dolgu maddesi ve yanık yaralarında epitelizasyonu ve kollejenizasyonu stimüle etmek amacıyla yara iyileşmesini teşvik eden bir ajan olarak kullanılmaktadır (20, 24).

Gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF);

G-TZF, L-TZF'den daha yüksek konsantrasyonda büyüme faktörüne ve daha fazla neoanjiyojenik potansiyele sahiptir (13). G-TZF pıhtıları daha yumuşaktır ve nötrofil makrofajları dahil olmak üzere önemli ölçüde daha yüksek miktarda olog hücre içerir ve yara iyileşmesine ve kemik oluşumuna yardımcı olmak için kullanılır (26).

Yatay santrifüjleme ile elde edilen trombositten zengin fibrin (Y-TZF);

Sabit açılı santrifüjlemeye kıyasla TZF'nin yatay santrifüjlenmesinin hücre tabakası ayrımını iyileştirdiğini ve bağışıklık hücresi sayısında dört kat artışa yol açtığını göstermiştir. Yatay santrifüjleme yoluyla elde edilen TZF'nin antimikrobiyal etkileri, TZF veya L-TZF'ye kıyasla daha belirgin olduğu bildirilmektedir (21, 22).

Titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin (T-TZF);

Klasik L-TZF yönteminde cam tüp yerine titanyum tüp kullanılması ile elde edilmektedir. T-TZF, klasik L-TZF yönteminden elde edilene benzer trombosit ve lökosit açısından zengin bir fibrindir. T-

TZF ve L-TZF yöntemleri oldukça benzer olsa da, titanyum kaynaklı trombosit aktivasyonu T-TZF'ye ayırt edici özellikler sağladığı bildirilmektedir (23).

Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin doğal malzemeler olduğundan biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilirler. Biyouyumlulukları nedeniyle alerjik reaksiyonları tetiklemezler. Bu nedenle trombosit konsantrasyonlarının tıpta birçok potansiyel uygulaması vardır. Yara iyileşmesindeki potansiyel faydaları; özellikle epitel oluşumunu hızlandırma, kan damarı oluşumunu geliştirme, fibroblast hücre göçünü destekleme ve yara kapanmasını hızlandırmadır. Dolayısıyla trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin, yara iyileşmesi başta olmak üzere çok çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabilir evrensel ürünlerdir. Trombositten zengin plazma (TZP) ve trombositten zengin fibrin (TZF) arasında karşılaştırma yapılacak olursa; trombositten zengin fibrin (TZF) epitel oluşumunda üstün sonuçlar göstermektedir. Trombositten zengin fibrin (TZF); basit tekniği, hazırlama sırasında antikoagülan ve aktivatör eksikliği, yavaş polimerizasyon, hücre çoğalması ve göçünün daha yüksek verimliliği, hemostatik etki ve bağışıklık desteği nedeniyle trombositten zengin plazmaya (TZP) göre belirgin avantajlara sahiptir. Fibrin pıhtısı, proteolizi önleyerek büyüme faktörlerini (trombositlerden) ve sitokinleri (lökositlerden) daha uzun süre canlı tutar. En az 7 gün boyunca çeşitli büyüme faktörlerini serbest bırakan trombospodin-1, fibronektin ve vitronektin gibi matriks glikoproteinleri içeren fizyolojik bir biyoiskele görevi görür (12, 27, 28).

TZF, tek bir fibrin membran üzerinde toplanan bir bağışıklık ve trombosit konsantrasyonudur (29). Trombosit ve lökosit sitokinleri bu biyomalzemenin biyolojisinde önemli olsa da bunları destekleyen fibrin matriksi trombositten zengin fibrinin gerçek terapötik potansiyelinden sorumlu belirleyici unsurudur. TZF membranları aynı anda iyileşmenin ve yumuşak doku olgunlaşmasının üç anahtarı olan anjiyogenez, bağışıklık ve epitel örtüsünün gelişimini destekler. Bu membran açık yaraları korur ve iyileşmeyi hızlandırır, mikrovaskülarizasyonun gelişimini destekler ve ayrıca epitel hücre göçünü yönlendirir. Dahası bu matriks lökositleri içerir ve göçlerini destekler. Yara sağaltımında hedeflenen sonuç sadece yara iyileşmesi değil aynı zamanda yara izi olmadan iyileşmenin sağlanmasıdır. Trombositten zengin fibrinin (TZF) yara izi bırakmadan yara iyileşmesinde olumlu etkisi vardır (30). TZF, mekanik yapıştırıcı özellikleri ve biyolojik işlevleri nedeniyle bir fibrin yapıştırıcısı görevi görür (31, 32). Sıkıştırılmış TZF, bir defekte yerleştirilebilir veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu membranı gibi bir defekti örtmek için kullanılabilir, vaskülarizasyonun gelişimini kolaylaştırır ve epitel hücrelerinin göçünü yönlendirir (9, 31, 33).

SONUÇ

Trombositten zengin fibrinin yara iyileşmesinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte daha iyi sonuçlar almak için süreç içerisinde jel formları (Trombositten zengin fibrin (TZF) veya Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF), Yatay santrifüjleme ile elde edilen trombositten zengin fibrin (Y-TZF) ve Titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin (T-TZF)) ve sıvı formu (Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF)) kullanılmıştır. Uygulanacak bölgenin anatomik durumu bu uygulama formlarının çeşitliliğine neden olmuştur. Bu nedenle trombositten zengin fibrin formlarının hangisinin kullanılacağına yaranın bulunduğu bölge ve yaranın oluşmasına neden olan etken göz önüne alınarak karar verilmelidir. Elde edilmesi kolay olan trombositten zengin fibrinin yara sağaltımında kullanımının gün geçtikçe yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rožman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2007; 16(4): 156-165.
2. Tambella AM, Attili AR, Dupré G, Cantalamessa A, Martin S, Cuteri V, Marcazzan S, Del Fabbro M. Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 11; 13(1): e0191093.
3. Gaßling VL, Açıllı Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2009; 108(1): 48-55.
4. Bilgen F, Ural A, Bekerecioglu M. Platelet-rich fibrin: An effective chronic wound healing accelerator. *J Tissue Viability.* 2021 Nov; 30(4): 616-620.
5. Schulz A, Schiefer JL, Fuchs PC, Kanho CH, Nourah N, Heitzmann W. Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Healing Of Burn Wounds? Our First Experiences And Main Pitfalls. *Ann Burns Fire Disasters.* 2021; 34(1): 42-52.
6. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci.* 2004; 30: 145-151.
7. Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019 Oct-Dec; 9(4): 299-305.
8. Mariani E, Filardo G, Canella V, Berlingeri A, Bielli A, Cattini L, Landini MP, Kon E, Marcacci M, Facchini A. Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro. *Cytotherapy.* 2014 Sep; 16(9): 1294-1304.
9. Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, Paradowska-Stolarz A. PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry. *J Pers Med.* 2021: Sep 23; 11(10): 944.
10. Imam MS, Alotaibi AAS, Alotaibi NOM, Alosaimi NS, Alotaibi SGM, Abdelrahim MEA. Efficiency of platelet-rich plasma in the management of burn wounds: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2023 Sep 30; 21(2): e14419.
11. de Carvalho CKL, Fernandes BL, de Souza MA. Autologous Matrix of Platelet-Rich Fibrin in Wound Care Settings: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Funct Biomater.* 2020 May 14; 11(2): 31.
12. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *J Conserv Dent* 2013; 16: 284-293.
13. Mirhaj M, Salehi S, Tavakoli M, Varshosaz J, Labbaf S, Abadi SAM, Haghghi V. Comparison of physical, mechanical and biological effects of leucocyte-PRF and advanced-PRF on polyacrylamide nanofiber wound dressings: In vitro and in vivo evaluations. *Biomaterials Advances.* 2022; Volume 141: 213082.
14. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in perio-implantology: The PRF. *Implantodontie.* 2001; 42: 55-62.
15. Khurana R, Kudva PB, Husain SY. Comparative evaluation of the isolation and quantification of stem cells derived from dental pulp and periodontal ligament of a permanent tooth and to assess their viability and proliferation on a platelet-rich fibrin scaffold. *J Indian Soc Periodontol.* 2017; 21: 16-20.

16. 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.
17. 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.
18. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, Fuentes R. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15; 8(5): 7922-7929.
19. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic review. *Clin. Oral Investig*. 2017; 21: 1913-1927.
20. Shashank B, Bhushan M. Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. *J Cosmet Dermatol*. 2021; 20(5): 1421-1426.
21. Karan CL, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Khanna M, and Yadav S. Antimicrobial Effects of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin: A Scoping Review. *Cureus*. 2023 Dec; 15(12): e51360.
22. Miron RJ, Chai J, Zheng S, Feng M, Sculean A, Zhang Y. A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *J Biomed Mater Res A*. 2019; 107: 2257-2271.
23. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H , Fıratlı E. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Research International*. 2014; 2014(1): 209548.
24. Sancak T, Alkan İ. İkinci Derece Yanık Yaralarının Sağaltımında Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Termografik ve Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tavşan Modeli. *Van Vet J*. 2020; 31(3): 145-151.
25. Cortellini S, Castro AB, Temmerman A, Van Dessel J, Pinto N, Jacobs R, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: a proof-of-concept study. *J Clin Periodontol*. 2018; 45: 624-634.
26. Alsaadi T, Al-Quisi A. Can Hyaluronic acid gel enhance wound healing faster than Advanced Platelets Rich Fibrin following surgical removal of impacted mandibular third molars? A Randomized Controlled Trial. *Basrah Journal of Surgery*. 2023; 29(2): 12-24.
27. Dashore S, Chouhan K, Nanda S, Sharma A. Platelet-Rich Fibrin, Preparation and Use in Dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2021; 12: 55-65.
28. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. 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*. 2012; 13: 1145-1152.
29. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101: e56-60.
30. Desai CB, Mahindra UR, Kini YK, Bakshi MK. Use of Platelet-Rich Fibrin over Skin Wounds: Modified Secondary Intention Healing. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Jan; 6(1): 35-37.

31. Dassatti L, Manicone PF, Lauricella S, Pastorino R, Filetici P, Nicoletti F, D'Addona A. A comparative scanning electron microscopy study between the effect of an ultrasonic scaler, reciprocating handpiece, and combined approach on the root surface topography in subgingival debridement. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020; 6; 470-477.
32. Sezgin Y, Uraz A, Taner IL, Çulhaoğlu R. Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Braz. Oral Res.* 2017; 31: e15.
33. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: Intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44: 67-82.