

# Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Tedavisinde Konsantré Büyüme Faktör (CGF) Etkinliği

## *The Efficacy of Concentrated Growth Factor (CGF) on Temporomandibular Joint Dysfunction*

Bilsev İnce, İliker Uyar, Mehmet Emin Cem Yıldırım, Mehmet Dadacı, Serhat Yazar

*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakóltesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Konya.*

### Özet

Çene hareketleri sırasında çenede ve çevre dokularda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve/veya klik, krepitasyon gibi sesler, baş, boyun, kulak, diş ağrıları ile semptomlarıyla ortaya çıkan temporomandibular eklem (TME) disfonksiyon tedavisinde PRP uygulamaları ile ilgili yayınlar yer almakla birlikte, konsantré büyüme faktör (CGF) kullanımının etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada TME disk deplasmanı, redüksiyonlu/redüksiyonsuz disk dislokasyonu ve eklem dejenerasyonu olan hastalarda konsantré büyüme faktör (CGF) etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır. 2015-2016 arasında TME'de ağrı, eklemde klik sesi, ağız açıklığında azalma şikayeti olup konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalar çalışmaya alındı. Hastalarda yaş, cinsiyet, önceki tedavi, ağrı, eklemde klik sesi, ağız açıklığı ve enjeksiyon öncesi ve sonrasında yapılan manyetik rezonans görüntüleme bulguları kayıt altına alındı. Hastalarda çene ekleminde hissettikleri ağrı 0'dan 10'a kadar numaralandırıldı ve vizüel analog skalasına (VAS) göre puanlandı. Ağız açıklığı ölçüldü. CGF (Truecell) enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6. ayda tüm hastalara TME manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Tüm ölçümler CGF enjeksiyonu sonrası 6. ay ve 1. yıl sonunda tekrarlandı. Çalışmaya katılan 10 hastanın (3 erkek, 7 kadın) ortalama yaşı 30, enjeksiyon öncesi ağız açıklığı ortalama 2.1 cm'di. Enjeksiyon sonrası 1. yılda ağız açıklığı ortalama 3 cm olarak ölçüldü. Uygulamadan önce tüm hastalarda klik sesi mevcuttan 1. yıl sonunda sadece 2 hastada ses mevcuttu. VAS ortalama skoru enjeksiyon öncesi 8, enjeksiyon sonrası 3 idi. Bu çalışmada eklem içi tek sefer 1 cc CGF enjeksiyonunun TME disk deplasmanı, redüksiyonlu/redüksiyonsuz disk dislokasyonu ve eklem dejenerasyonu olan hastalarda ağız açıklığının artması, VAS skoru ve klik sesinde azalmayı sağladığı belirlendi. TME disfonksiyonu olan hastalarda CGF enjeksiyonu semptomatik iyileşme sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Temporomandibular eklem, trombositten zengin plazma, büyüme faktörü

### Abstract

Patients with temporomandibular joint (TMJ) dysfunction have symptoms such as pain in the jaw and surrounding tissues, limitation in jaw movements and/or clicks, crepitation, head, neck, ear, toothache. Although there are publications on PRP injections in the treatment of temporomandibular joint (TMJ) dysfunction, there is no study on the effect of the use of concentrated growth factor (CGF) in the literature. In this study, it was aimed to analyze the efficacy of concentrated growth factor (CGF) in patients with TMJ disc displacement, disc dislocation with/without reduction and joint degeneration. Patients who did not respond to conservative treatment during the period of 2015-2016 and were complaining of TMJ pain, knocking in the joints, decreased mouth opening were included to the study. Magnetic resonance imaging results of before and after injections, age, gender, previous therapies, pain, click on the joint, mouth openness were recorded. The pain felt in the jaw joint in patients was scored according to the visual analogue scale (VAS) numbered 0-10. Mouth openness was measured. Before and the six months after CGF injections, TME magnetic resonance imaging was performed on all patients. All measurements were repeated at 6 months and 1 year after CGF injection. The mean age of the 10 patients (3 males, 7 females) was 30 and the mouth openness was 2.1 cm before injection. In the first year after injection, mouth openness was measured as 3 cm on average. Before injections, there was a clicking sound in all patients. However, at the end of the 1st year, only 2 patients had clicking. The mean VAS before and after injection injection was 8 and 3, respectively. In this study, it was determined that one intraarticular injection of 1 cc CGF in the patients with joint degeneration and TMJ disc displacement with/without reduction resulted in decrease of VAS score and click sound and increase of mouth openness. CGF injection may achieve symptomatic improvement in patients with TMJ dysfunction.

**Key words:** Temporomandibular joint, platelet rich plasma, growth factor

### GİRİŞ

Çene hareketleri sırasında çenede ve çevre dokularda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve/veya klik, krepitasyon gibi sesler, baş, boyun, kulak, diş ağrıları ile kendini gösterebilen temporomandibular eklem (TME) disfonksiyonu sıklıkla gençlerde olmak üzere her yaşta görülebilmektedir. Toplumun %20'sinde, hayatın herhangi bir döneminde TME rahatsızlıklarıyla ilgili semptomlar ortaya çıkmaktadır. TME rahatsızlıklarının hayat boyu prevalansı %3-15 arasındadır (1).

Temporomandibular eklem disfonksiyonları kondil-disk kompleksinde düzensizlik (disk deplasmanı, redüksiyonlu disk dislokasyonu, redüksiyonsuz disk dislokasyonu) ve eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğu şeklinde görülebilir. Bu problemler, eklem içi ve çevresinde, çiğneme kaslarında hassasiyet ve ağrı, alt çene hareketlerinde koordinasyon bozukluğu ve TME eklem sesleri semptomlarıyla karşımıza çıkar (2,3).

Temporomandibular eklem disfonksiyonları, nöromusküler ve eklem disfonksiyonu olarak görülebilir. Nöromusküler disfonksiyon, kas hiperaktivitesi ve koordinasyon bozukluğundan oluşur. Psikolojik gerilimler ve oklüzal bozukluklar artırıcı faktörlerdir. Eklem disfonksiyonunda ise patolojik lezyonlar söz konusudur (4).

Tedavide günlük yaşam aktivitelerinde değişim, sistemik medikal tedavi, eklem içi enjeksiyonlar ve fizik tedavi önerilmiştir. Ancak tüm bu tedaviler yapıldığında dahi cerrahi müdahale kaçınılmaz olabilmektedir. TME disfonksiyon tedavisinde cerrahi öncesi kullanılabilecek bir diğer alternatif, hastanın trombositler az bir plazma içinde konsantré edilmesiyle elde edilen trombositten zengin plazma (PRP) tedavisidir. İçerdiği büyüme faktörleri aracılığıyla etki gösteren PRP'nin TME disfonksiyon tedavisinde kullanılabileceği iddia edilmesine karşın (5,6), konsantré büyüme faktörü (CGF) kullanımının etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada TME disk deplasmanı, redüksiyonlu/ redüksiyonsuz disk dislokasyonu ve eklem dejenerasyonu olan hastalarda konsantrte büyüme faktörü (CGF) etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2015-2016 arasında TME'de ağrı, eklemde klik sesi, ağız açıklığında azalma şikayeti olup konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalar çalışmaya alındı. Baş dokusu hastalığı, TME ankilozu, bruksizmi, nörolojik rahatsızlığı ve baş-boyun bölgesinde malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalarda yaş, cinsiyet, önceki tedavi, ağrı, eklemde klik sesi, ağız açıklığı ve enjeksiyon öncesi ve sonrasında yapılan manyetik rezonans görüntüleme bulguları kayıt altına alındı. Hastalarda çene eklemde hissettikleri ağrı 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış vizüel analog skalasına (VAS) göre puanlandı. Ağız açıklığı ölçüldü. CGF (Truecell) enjeksiyonu öncesi ve sonrası 6. ayda tüm hastalara TME manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Tüm ölçümler CGF enjeksiyonu sonrası 6. ay ve 1. yıl sonunda tekrarlandı.

Tüm enjeksiyonlar tek hekim tarafından uygulandı. TME bölgesi uygulama öncesi antiseptik solüsyonla temizlendi. Eklem boşluğu içine ağız açık pozisyonda 20 gauge'lık enjektörle 1 cc CGF solüsyonu enjekte edildi. Uygulama sonrası hastalara 1 hafta boyunca yumuşak diyetle beslenmeleri önerildi.

Gruplar arasındaki ağız açıklığı artışı Bonferroni düzeltmeli eşleştirilmiş örneklerde *t* testi, VAS skromundaki değişim Wilcoxon testi ve klinik seti  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

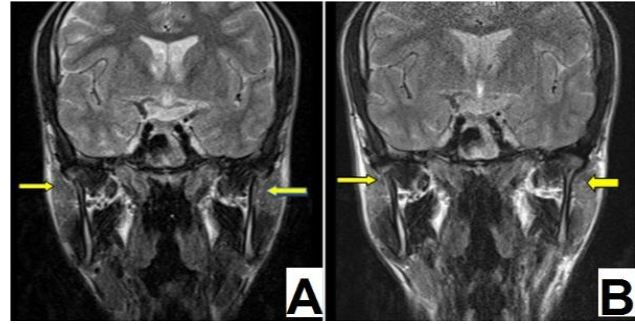
Çalışmaya katılan 10 hastanın (3 erkek, 7 kadın) ortalama yaşı 30, enjeksiyon öncesi ağız açıklığı ortalama 2.1 cm'di. Enjeksiyon sonrası 6. ayda ağız açıklığı ortalama 3 cm olarak ölçüldü. Bu değer 1. yıl sonunda değişmedi. Ortalama takip süresi 14 aydı. Uygulamadan önce tüm hastalarda klik sesi mevcuttu. 6. aydan itibaren 1. yıl sonuna kadar sadece 2 hastada ses mevcuttu. VAS ortalama skoru enjeksiyon öncesi 8, enjeksiyon sonrası 6. ayda 4 ve 12. ayda 3 idi (Şekil 1, Tablo 1). Hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Teorisi öncesi ile karşılaştırıldığında klinik ve VAS skorunda azalma ile ağız açıklığında artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.005$ ).

## TARTIŞMA

TME disfonksiyonu etyolojik olarak multifaktöriyeldir. Bu hastalık, hem çigneme kasları hem de temporomandibular eklem veya ikisiyle de ilgili olabilir. Genellikle semptomlar birbirleri ile iç içedir, bu nedenle tanı konulması zordur (2,4,5). Tanıda klinik ve fizik muayene çok önemlidir. En değerli görüntüleme yöntemi, bugün altın standart olarak kabul edilen manyetik rezonans görüntülemidir (MRG) (7,8).

Disk, kondil üzerinde rotasyon yapar. Kondil-disk kompleksindeki düzensizlik, diskin kondil üzerindeki normal rotasyonel fonksiyonunu bozar. En yaygın sebep, kondil-disk kompleksine olan travmadır. Kondil-disk kompleksinin düzensizliği disk deplasmanı ile başlar, sırasıyla redüksiyonlu disk dislokasyonu, redüksiyonsuz disk dislokasyonu ile

**Şekil 1.** Tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) TME manyetik rezonans görüntüsü



devam edebilir (1-3).

Disk dislokasyonu, eklem diskinin kapsadığı boşluktan tamamen öne doğru kayması veya kondil başı tarafından öne itilmesiyle meydana gelir. Hasta çenesini maniple ederek kaydırabilirse bu durum redüksiyonlu disk dislokasyonudur. Genellikle uzun süren klik öyküsü ve son zamanlarda ağız hareketleri sırasında yakalama hissi vardır. Yakalama hissi ağrılı olabilir. Bu hastalarda ağız açıklığı kısıtlanmıştır. Hastaların çenesinde deviasyon ve diski yakalama esnasında oluşan ani bir ses (popping) duyulabilir. Diski yakalamadan sonra mandibular hareket normal açıklığa ulaşabilir (2-9).

Redüksiyonsuz disk dislokasyonu, süperior retrodiskal ligaman elastikiyeti kaybolmasıyla ortaya çıkar. Disk redükte olmadığından, kondilin öne olan translasyonu sırasında disk kondilin önündedir. Hastalar ağızlarının kapalı pozisyonda kilitlendiğinden yakınır. Ağrı, ağız açmaya çalışmaktan kaynaklanır. Eklemde klik sesi alınmaz. Mandibular ağız açıklığı yalnızca rotasyonla olur ve 25-30 mm'dir. Etkilenen taraftaki hareketler kısıtlı olduğundan, sağlam taraf hareketleri normal olarak devam ettiği için mandibula orta hattan etkilenmiş taraf kayar. Kondil retrodiskal dokulara oturduğu için bilateral manuel manüplasyon sırasında eklemde yüklenmeye bağlı olarak ağrı olur. Eğer bu tablo kronik bir hal alırsa ligamentlerin kollajen lifleri gerginliğini kaybeder, bu da mandibular hareketlerde artmaya neden olur. Bu devrede artık disk perforasyonuna bağlı krepatasyon hissedilir (2-6).

Rugh ve Solberg (10) tarafından yapılan çalışmada, TME disfonksiyonu görülme oranının kadın ve erkeklerde eşit olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise hastaların en çok 20-30 yaşlar arasında oldukları ve kadın-erkek oranının 3:1 şeklinde olduğu belirtilmiştir (11). Bu çalışmada da kadın hasta sayısı daha fazla idi.

Tedavide günlük yaşam aktivitelerini düzenlemek önemlidir. Medikal tedavide akut TME ağrısında analjezik ve lokal kortikosteroidler, akut ve kronik ağrılı durumlarda nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve kas gevşeticiler, kronik ağrı durumunda ise trisiklik antidepressanlar ağırlıklı olarak tercih edilmektedir (12,13). Fizik tedavi yöntemleri TME rahatsızlıklarının erken döneminde uygulandığında semptomları azaltmada daha faydalıdır (14,15).

Lokal anestezi veya depo steroidler eklemde yer alan inflamasyonun

**Tablo 1.** Hastaların başvuru anında ve enjeksiyon sonrası klik, ortalama VAS skoru ve ortalama ağız açıklığı değişiklikleri

Süre	Klik (+) hasta sayısı	Ortalama VAS skoru	Ortalama ağız açıklığı (cm)
Başvuru anında	10	8	2.1
Enjeksiyon sonrası 6. ay	2	4	3
Enjeksiyon sonrası 12. ay	2	3	3

tedavisinde intraartiküler olarak uygulanabilir. Ancak eklem kırırdağında yapabileceği olası hasar nedeniyle tekrarlayan kortikosteroid enjeksiyonları önerilmemektedir. Enjeksiyonlar daha çok şiddetli akut alevlenme veya konservatif tedaviye cevap vermeyen vakalarda tercih edilebilir (16). TME bozuklukları semptomatik tedavisinde içerdiği büyüme faktörleri aracılığıyla eklem içi PRP enjeksiyonunun da etkili olduğu bildirilmiştir (5,6).

Bir çalışmada, PRP'nin etkisini gösterebilmesi için konsantrasyonunun plazma platelet sayısının 3 ile 5 katı olmasının yeterli olacağı öne sürülürken, başka bir çalışmada ise bu sayının plazmadakinin 2-8.5 katı olması gerektiği iddia edilmiştir (17,18). Uzun yıllardır kullanılmasına karşın halen PRP'nin etkin olabilmesi için gerekli platelet konsantrasyonu hakkında bir fikir birliği yoktur.

PRP'nin etkin olabilmesi için gerekli optimum konsantrasyon kesin olmamakla birlikte literatürde, etkisini içerdiği büyüme faktörleri aracılığıyla yaptığı konusunda tam görüş birliği vardır (5,6,17-19). İçerdiği bu büyüme faktörlerinin konsantrasyon olarak verilebilmesi için çeşitli kitler geliştirilmiştir. Bu kitlerin kullanım amacı plateletlerin dokuda aktivasyonu için geçmesi gereken 7-10 günün kazanılması ve daha az miktarda sıvı verilmesidir. Bu amaçla literatürde trombin ve kalsiyum klorid (CaCl) kullanılabileceği bildirilmiştir (20). PRP'nin aktivasyonunun kalsiyum klorid (CaCl) eklenerek ve PRP hazırlandıktan sonra -70°C 24 saat bekletilip, tamamen çözülmesi için 37°C suda 5 dakika bekletilerek eklem içi uygulandığı bir çalışmada, diz osteoartrit semptomatik tedavisinde her iki aktivasyon tekniğinin de faydalı olduğu bildirilmesine karşın her iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (21). Kemik oluşumu üzerinde PRP, CGF ve trombosit zengin fibrinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada her üçünün de etkili olduğu ancak aralarında istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (22).

İmplant ve kemik grefti uygulamalarından kronik yara ve diyabetik ayak ülserlerine, yağ grefti uygulamalarından eklem içi enjeksiyon, flep ve estetik cerrahiye kadar çok geniş kullanım alanı olan PRP'nin belirgin bir yan etkisi yoktur (23). Çalışmamızda da herhangi bir yan etki görülmedi.

Plateletlerde bulunan büyüme faktörleri, koagülasyon indüktörleri ile temasa geçerek aktive olurlar. Transmembran reseptörlerine bağlanmaları ardından mezenkimal kök hücre, osteoblast, fibroblast, endotelial ve epidermal hücrelerde ekspres olurlar. Böylece hücre proliferasyonu, matris formasyonu, osteoid yapımı, kollajen sentezi ve yara iyileşme hızı artar (23). Eklem sıvı içeriği ile normal doku farklı olduğu için eklem içinde trombosit aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin ortaya çıkması sınırlı olabilir. Ancak aktive PRP ile büyüme faktörleri konsantrasyon olarak verildiğinde dokuda trombositlerin aktivasyona gerek kalmamaktadır. Öte yandan yapılan pek çok diz eklem osteoartrit tedavisini inceleyen çalışmada aktive olmayan PRP'nin ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (21).

CGF enjeksiyonunun en önemli handikapı CGF hazırlanmasını takiben enjeksiyonunun çok kısa sürede yapılmasının gerekmesidir. PRP hazırlandığında oda sıcaklığında bir saat beklenirken, bu süre CGF'de 15 dakika ile sınırlıdır. Bu süreden sonra büyüme faktörlerinin etkinliği ortadan kalkmaktadır (22,24).

Gerek PRP gerekse CGF enjeksiyonunda bozulan eklem yapısını onarımına katkı sağlayacak büyüme faktörleri verilerek eklem ana bileşeni olan kollajen sentezi artmaktadır. Böylece hastalarda semptomatik iyileşme sağlanabilir.

Literatürde TME disfonksiyon tedavisinde PRP ve konsantrasyon büyüme faktör kullanımını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. İleriki dönemde bu iki tedavi seçeneği karşılaştırılabilir.

Bu çalışmada, eklem içi tek sefer 1 cc CGF enjeksiyonunun TME disk deplasmanı, redüksiyonlu/ redüksiyonsuz disk dislokasyonu ve eklem dejenerasyonu olan hastalarda ağrı azalması artarken, VAS skoru ve klik sesinde azalma sağladığı belirlendi. TME disfonksiyonu olan hastalarda CGF enjeksiyonu semptomatik iyileşme sağlayabilir.

*Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirirler. Bu çalışma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan herhangi bir maddi destek almamıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uymaktadır.*

## KAYNAKLAR

1. Buescher JJ. Temporomandibular joint disorders. Am Fam Physician 2007;76:1477-82.
2. Darlane H, Randolp VIK. Management of musculoskeletal disorder, 2nd ed. Philadelphia. 1990:100.
3. De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, et al. Prevalance in the adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. Dent Aes 1993;72(11):150-8.
4. Marguelles-Bonnet RE, Carpentier P, Yung JP, Defrennes D, Pharaboz C. Clinical diagno-sis compared with findings of magnetic resonance imaging in 242 patients with internal derangement of the TMJ. Orofac Pain 1995;9:244-53.
5. Tognini F, Manfredini D, Melchiorre D, Bosco M. Comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint disc displacement. J Oral Rehabil 2005;32:248-53.
6. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. J Oral Rehabil 2010;37:430-51.
7. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 4th ed. United States: St. Louis, Mosby-Year Book, 1998.
8. Çapan N. Temporomandibular eklem rahatsızlıklarında fizik tedavi yöntemleri, egzersizler ve postoperatif rehabilitasyon. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2010;56: 8-15.
9. Fernandez J M, Martin B, Varela P. Analysis of the area and length of masticatory cycles in male and female subjects. J Oral Rehabil 2002;29:1160-4.
10. McNeely ML, ArmijoOlivo S, Magee DJ. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. Phys Ther 2006;86:710-25.
11. Heike B, Heloe IA. Characteristics of group of patients with temporomandibular joint disorders. Community Dent Oral Epidemiol 1975;3:72.
12. Marini I, Gatto MR, Bonetti GA. Effects of superpulsed low-level laser therapy on temporomandibular joint pain. Clin J Pain 2010;26:611-6.
13. Ramoğlu S, Ozan O, Aydın M. Temporomandibular eklem bozukluklarında konservatif tedavi yaklaşımları: Okluzal splintler. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2010;3:913-23.
14. Samiee A, Sabzerou D, Edalatpajouh F, Clark GT, Ram S. Temporomandibular joint injection with corticosteroid and local anesthetic for limited mouth opening. Journal of Oral Sci 2011;53:321-5.
15. Dimitroulis G. The role of surgery in the management of disorders of the temporomandibular joint: a critical review of the literature. Part 2. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:231-7.
16. Marini I, Gatto MR, Bonetti GA. Effects of superpulsed low-level laser therapy on temporomandibular joint pain. Clin J Pain 2010;26:611-6.
17. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: Background and process. Int J Periodontics Restorative Dent 2002;22:547-57.
18. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. J Extra Corpor Technol 2004;36:28-35.
19. Altıntaş Z, Gündeşlioğlu AÖ, İnce B, Dadacı M, Savacı N. Trombosit zengin plazma, trombosit fakir plazma, trombosit zengin fibrin

- kavramları, yara iyileşmesindeki biyolojik rolleri ve plastik cerrahide kullanım alanları. *Turk Plast Surg* 2014;22(2):49-53.
20. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg* 2013;40:530-5.
  21. Aydoğan NH, Gül D, İltar S, et al. The clinical effect of prepared through different activation methods on patients with knee osteoarthritis. *J Clin Anal Med* 2016;7(6):767-71.
  22. Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbitskull defect healing. *Arch Oral Biol* 2014;59(5):550-8.
  23. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:961-9.
  24. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, et al. Growth factor and proinflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* 2016;2(1):19.