

Czy zastosowanie autologicznych preparatów krwiopochodnych będzie „złotym standardem” w różnych specjalizacjach medycyny XXI wieku?

Will the use of autologous blood derivatives be the gold standard in various medicine specialties in the 21st century?

Jacek Nowak¹, Marcin Adamiec¹, Bartłomiej Iwańczyk², Maciej Czerniuk¹

¹Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Korzystny wpływ zastosowania koncentratów płytkowych sprawia, że są wykorzystywane w większości dziedzin zabiegowych medycyny. Dotychczas najczęściej stosowano osocze bogatopłytkowe — autogeniczny materiał I generacji. Wyjątkiem były dziedziny stomatologii, tj. chirurgia stomatologiczna, szczękowo-twarzowa i periodontologiczna oraz implantologia, w której od początku w większym zakresie stosowano fibrynę bogatopłytkową (PRF). Jednak widoczna jest zmieniająca się tendencja również na innych polach medycyny, na których coraz większe znaczenie zyskuje PRF. Niezmiernie ważne są przyczyna zastosowania koncentratów płytkowych oraz umiejętność dopasowania ich rodzaju do konkretnego zabiegu chirurgicznego, ze względu na różne właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne.

W niniejszym artykule przedstawiono zastosowanie krwiopochodnych materiałów autologicznych. Mnogość potencjalnych zastosowań w medycynie świadczy o uniwersalności, minimalnym ryzyku powikłań związanych z zastosowaniem koncentratów płytkowych, a przede wszystkim poprawie wszelkich parametrów dotyczących gojenia, regeneracji tkanek czy zapobieganiu występowaniu powikłań po zabiegach chirurgicznych. Niewątpliwie zakres wskazań do stosowania omawianych preparatów będzie się zwiększał, a protokoły ich otrzymywania będą ulepszone.

Słowa kluczowe: preparaty krwiopochodne, fibryna bogatopłytkowa, osocze bogatopłytkowe, implantologia, ortopedia, okulistyka, medycyna estetyczna

Hematologia 2020; 11, 1: 22–29

Abstract

Due to the positive effect of the use of platelet concentrates, blood derivatives are currently used in many medical specialties. Platelet-rich plasma was the first-generation of this autogenic material and has been most commonly used so far. The exceptions were the fields of dentistry — oral and maxillofacial surgery, periodontics and implant surgery, where platelet-rich fibrin (PRF) was more widely. However, a changing trend is also visible in other fields of medicine, where PRF is becoming more important. The reason for the use of platelet concentrates and the ability to match their type to a specific surgical procedure is extremely important because of the different physico-chemical and biological properties.

Adres do korespondencji: Marcin Adamiec, Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. St. Binińskiego 6, 02–097 Warszawa, e-mail: adamiec.marcin@wp.pl

This article will introduce the use of autologous blood derivatives. The multitude of potential applications in medicine proves versatility, minimal risk of complications associated with the use of platelet concentrates, and above all — improvement of all parameters related to healing, tissue regeneration or prevention of complications after surgery. Undoubtedly, the scope of indications for the use of these preparations will increase, and the protocols for their preparation will be improved.

Key words: autologous blood derivatives, platelet-rich fibrin, platelet-rich plasma, implantology, orthopaedics, ophthalmology, aesthetic medicine

Hematologia 2020; 11, 1: 22–29

Wprowadzenie

Korzystny wpływ zastosowania koncentratów płytkowych sprawia, że są wykorzystywane w większości dziedzin zabiegowych medycyny. Dotychczas najczęściej stosowano osocze bogatopłytkowe (PRP, *platelet-rich plasma*) — materiał autogeniczny I generacji. Powstaje w wyniku odwirowania obwodowej krwi pacjenta pobranej bezpośrednio przed zabiegiem. W probówce, do której jest pobierana krew, znajduje się antykoagulant — najczęściej bydlęca trombina. Zawiera on zwiększoną liczbę płytek krwi [1–3]. Wyjątkiem były dziedziny stomatologii — chirurgia stomatologiczna, szczękowo-twarzowa i periodontologiczna oraz implantologia, w których od początku w większym zakresie stosowano fibrynę bogatopłytkową (PRF, *platelet-rich fibrin*) — preparat II generacji [4–8]. Zależnie od przyjętego protokołu wirowania można otrzymać preparaty fibrynowe różniące się konsystencją i składem. Początkowo wykorzystywano fibrynę bogatą w leukocyty i płytki krwi (L-PRF, *leukocyte and platelet rich fibrin*), obecnie są to zaawansowana fibryna bogatopłytkowa (A-PRF, *advanced platelet-rich fibrin*) oraz iniekcyjna fibryna bogatopłytkowa (I-PRF, *injectable platelet-rich fibrin*). Niezależnie od przyjętego protokołu wirowania i wyboru preparatu krwiopochodnego cechą wspólną preparatów fibrynowych jest powolne uwalnianie czynników wzrostu z płytek krwi uwięzionych w sieci fibrynowej [9–11]. Do czynników tych zalicza się: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu AB (PDGF-AB, *platelet-derived growth factor AB*), transformujący czynnik wzrosty beta₁ (TGFβ₁, *transforming growth factor β₁*) oraz trombospondyna 1 (TSP-1, *trombospondin-1*), insulinopodobne czynniki wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) i 2 (IGF-II, *insulin-like growth factor 2*), czynnik wzrostu naskórka (EGF, *epidermal growth factor*), podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) [9, 12–17]. Wpływają

one na angiogenezę, osteogenezę, kolagenogenezę. Ponadto oddziałują na mezenchymalne linie komórkowe oraz przekaźniki pro- i przeciwzapalne [18, 19].

Wszystkie wymienione wyżej preparaty krwiopochodne są wytwarzane z pozyskanej bezpośrednio przed zabiegiem krwi obwodowej pacjenta. Do różnic w przygotowaniu należy zaliczyć rodzaj w wykorzystywanych probówek. Probówki do PRP pokryte są antykoagulantem, zaś te PRF pozostają zupełnie puste. W tabeli 1 przedstawiono parametry wirowania poszczególnych preparatów [20–67]. Również czas pracy, rozumiany jako możliwość podania preparatu, nie pozostaje bez znaczenia. W związku z obecnością antykoagulantów PRP umożliwia stosowanie przez czas do około 15 min od zakończenia wirowania, zaś I-PRF, który jest ich pozbawiony, jedynie do około 3 min. Wyjątek stanowi A-PRF, który jest preparatem o stałej konsystencji, dzięki czemu można go podać przez wiele godzin po zakończeniu wirowania.

Jednak widoczna jest zmieniająca się tendencja również na innych polach medycyny, na których coraz większe znaczenie zyskuje PRF. Może to wynikać z dwóch podstawowych różnic. Osocze bogatopłytkowe jest niestabilnym preparatem, ulega szybkiej biodegradacji, cechuje je krótki czas uwalniania dużych ilości czynników wzrostu, a jego konsystencja jest zbliżona do konsystencji kleju tkankowego. Fibryna bogatopłytkowa w postaci przestrzennej sieci fibrynowej utrzymuje się długo, a czynniki wzrostowe są powoli, stopniowo uwalniane. Niezmiernie ważne są przyczyna zastosowania koncentratów płytkowych oraz umiejętność dopasowania ich rodzaju do konkretnego zabiegu chirurgicznego, ze względu na różne właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne [68–70]. Jednakże w piśmiennictwie wciąż brakuje jednoznacznych schematów postępowania, w których określono by częstość stosowania oraz dawki, jakie należy podać.

Dzięki stale prowadzonym szerokim badaniom naukowym dziedziną, w której również zastosowano PRF, oprócz wymienionych wcześniej,

Tabela 1. Protokoły wirowania preparatów krwiopochodnych

Table 1. Centrifugation protocols for blood products

Preparat krwiopochodny	Parametry wirowania	
	Czas [min]	Liczba obrotów/min [rpm]
PRP	5	500
A-PRF	14	1300–1500
I-PRF	3	630–800
Stomatologia	Możliwości zastosowania	Autor doniesienia, ref.
Endodoncja	Rewaskularyzacja zębów stałych niedojrzałych Leczenie obnażenia miazgi zębów mlecznych	Ulusoy [20] Patidar [21] Nageh [22] Zhou [23]
Chirurgia stomatologiczna	Sterowana regeneracja tkanek	Zhou [23] Singh [24]
Periodontologia	Pokrycie recesji	Romesh [25] Aprajita [26] Toffler [27] Cortese [28]
Pozostałe dziedziny medycyny		
Chirurgia szczękowo-twarzowa	Dostawowo do stawu skroniowo-żuchwowego Zaopatrzenie perforacji błony Schneidera Podniesienie dna zatoki szczękowej Zamknięcie przetoki ustno-zatokowej	Toffler [29] Tajima [18] Öncü [19] Al-Juboori [30] Hanci [31] Albilal [32]
Laryngologia	Poprawa odbudowy błony śluzowej zatok W operacjach mikrochirurgicznych ucha środkowego	Rasmussen [33] Elkhwagi [34] Garin [35]
Ortopedia i medycyna sportowa	Naderwania, zerwania lub przeciążenie ścięgien oraz więzadeł kończyn Regeneracja po urazie mięśni poprzecznie prążkowanych	Ehrenfest [36] Alviti [37] Dietrich [38] Antuna [39] Hurley [40] Mao [41] Greco [42] Chien [43]
Medycyna estetyczna	Zabiegi <i>anti-aging</i> Leczenie łysienia Autologiczny wypełniacz	Alser [44] Elghblawi [45] Gawdat [46] Ariyati [47] Qu [48] Mao [49] Lotti [50] Khademi [51] Orliac [52] Keyhan [53]
Chirurgia ogólna	Leczenie owrzodzeń cukrzycowych	Cieslik-Bielecka [54] Crisci [55] Tsai [56] Zhang [57] Yu [58] Pinto [59] Passaretti [60]
Ginekologia estetyczna	Wypadanie narządów rodnych	Gorlero [61]
Urologia	Urazy moczowodów Zaopatrzenie przetoki moczowo-skinnej	Soyer [62, 63]
Okulistyka	Plastyka spojówki Skrzydlik oka Przepuklina blaszki granicznej tylnej rogówki	Cakmak [64] Can [65]
Kardiologia (?)	W przyszłości w zabiegach regeneracyjnych po zawale (?)	Sun [66] Chen [67]

PRP (*platelet-rich plasma*) — osocze bogatopłytkowe; A-PRF (*advanced platelet-rich fibrin*) — zaawansowana fibryna bogatopłytkowa; I-PRF (*injectable platelet-rich fibrin*) — iniekcyjna fibryna bogatopłytkowa

jest endodoncja [20]. W tej dziedzinie stomatologii obiecująco przedstawiają się wyniki endodontycznego leczenia zębów stałych niedojrzałych z zastosowaniem rewaskularyzacji, a także w leczeniu obnażenia miazgi zębów mlecznych [21]. Prowadzone są również próby rewaskularyzacji oraz uzyskania miazgopodobnej tkanki wraz z odzyskaniem wrażliwości zęba na bodźce [22]. Koncentraty płytkowe są ponadto szeroko stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia tkanek okołowierzchołkowych — zarówno w wyniku regeneracyjnego leczenia endodontycznego (RET, *regenerative endodontic treatment*), jak i w wyniku chirurgicznego wyluszczenia torbieli korzeniowych oraz następowego wprowadzenia do jamy torbieli, wykonanych z PRF, korków i membran [23, 24, 68].

Zdecydowanie najwięcej badań i doniesień naukowych powstało na temat zastosowań autologicznych preparatów krwiopochodnych w chirurgii stomatologicznej, implantologii i periodontologii. Najczęściej preparaty te wykorzystuje się w trakcie zabiegów sterowanej regeneracji kości (GBR, *guided bone regeneration*) i tkanek miękkich (GTR, *guided tissue regeneration*).

W ostatnich trzech dekadach bardzo prężnie rozwijającą się dziedziną stomatologii, w której wykorzystuje się wiele nowoczesnych rozwiązań medycyny, stała się chirurgia periodontologiczna. Nie inaczej jest w kwestii autologicznych preparatów krwiopochodnych, które można zastosować w większości zabiegów periochirurgicznych. Koncentraty płytkowe mogą być użyte jako czynnik adiuwantowy przy zabiegach augmentacyjnych w postaci zbitego, zastygłego konglomeratu materiału kośćcozastępczego oraz mieszanki I-PRF i A-PRF (ang. *stickybone*). Może on również stanowić samodzielny materiał biologiczny stosowany jako membrana przy pokryciu recesji (GTR), a także jako membrana pokrywająca użyty materiał kośćcozastępczy [25–28]. Dziedziny pokrewne, w ramach których również wykonuje się zabiegi regeneracyjne tkanki kostnej (GBR), to chirurgia stomatologiczna i implantologia, a także pewne zabiegi z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej. Obiecujące wyniki uzyskano przy operacjach podniesienia dna zatoki szczękowej z wykorzystaniem PRF jako jedyne go materiału augmentacyjnego, a także jako pomocy w zaopatrzeniu perforacji błony śluzowej zatoki szczękowej (membrana Schneidera) w trakcie zabiegu [18, 19, 29]. W przypadku przewlekłej przetoki ustno-zatokowej dokonuje się prób zamykania przetoki korkiem z PRF oraz membraną kolagenową [30].

W przypadku dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych podawano PRF do jamy stawowej. W badaniach efekt takiego leczenia był lepszy i bardziej długotrwały niż w przypadku artrocentyzy; pacjenci opisywali ból jako znacznie mniejszy, większa okazywała się również mierzona amplituda odwodzenia żuchwy [31, 32].

Z kolei w specjalności laryngologicznej PRF wykorzystuje się także w celu poprawy odbudowy błony śluzowej zatok [33]. Inną wymierną korzyścią zastosowania w tej dziedzinie jest zmniejszenie pooperacyjnych dolegliwości bólowych i ryzyka rozejścia się brzegów rany, a także skrócenie czasu powrotu do normalnej diety po zabiegach operacyjnych [34]. Garin i wsp. [35] użyli PRF podczas operacji mikrochirurgicznej ucha środkowego.

Kolejnymi dziedzinami medycyny, w których szerokie zastosowanie znalazły koncentraty płytkowe, są ortopedia i medycyna sportowa [36]. Autologiczne preparaty krwiopochodne wykorzystuje się w przypadku naderwania, zerwania lub przecięcia ścięgien oraz więzadeł kończyn [37, 38]. Opisano również próby zastosowania PRF w celu regeneracji po urazie mięśni poprzecznie prążkowanych, a także u pacjentów po urazie stożka rotatorów [39–41].

W przeciwieństwie do chirurgii stomatologicznej oraz szczękowo-twarzowej, w ortopedii autologiczne preparaty krwiopochodne stosuje się głównie do regeneracji tkanek miękkich, takich jak ścięgna, więzadła czy chrząstki stawowe [42]. Obiecująco prezentują się wyniki zastosowania koncentratów płytkowych w inżynierii tkankowej, w której PRF służy jako biodegradowalny szkielet — nośnik czynników wzrostu. Stosunkowo łatwą w hodowli oraz dobrze zbadaną w ramach inżynierii tkankowej jest tkanka chrzęstna, dlatego tak powszechnie się ją wykorzystuje w ortopedii i medycynie sportowej do regeneracji i naprawy [43].

Bardzo duże nadzieje w zastosowaniu krwiopochodnych materiałów autologicznych pokłada się w leczeniu pacjentów z trudno gojącymi się ranami czy owrzodzeniami, zwłaszcza na kończynach dolnych w przebiegu cukrzycy [54, 55]. Możliwe jest zastosowanie zarówno L-PRF, jak i A-PRF jako membrany deponowanej bezpośrednio na ranę w postaci opatrunku lub I-PRF czy PRP jako iniekcji w obrębie trudno gojących się owrzodzeń [56–60].

W coraz powszechniejszej medycynie estetycznej również wykorzystuje się cechy i możliwości zastosowania preparatów krwiopochodnych. Obecnie w tej dziedzinie częściej jest wykorzystywane PRP niż PRF, ale można dostrzec wzrost znaczenia tego drugiego materiału autologicznego. Wskazania to konieczność regeneracji skóry oraz

przeciwdziałanie jej starzeniu (*anti-aging*) [44–46]. Praktykuje się także łączenie kwasu hialuronowego i PRF/PRP w celu przedłużenia działania obu składników [47]. Innym wskazaniem do użycia koncentratów płytkowych jest łysienie, w tym androgenowe czy plackowate. Leczenie polega na mikronakłuwaniu skóry głowy wraz z podawaniem preparatu niewielkimi objętościowo iniekcjami metodą „na bąbelki” [48–52].

Poza tym PRF lub PRP stosuje się jako uzupełnienie oraz przedłużenie działania transferu tkanki tłuszczowej. Keyhan i wsp. [53] porównali utrzymywanie się efektu lipotransferu z dodatkiem PRF z lipotransferem z dodatkiem PRP. W rocznej obserwacji zauważyli znacznie większą objętość tkanek w przypadku zastosowania PRF [53].

W ginekologii Gorlero i wsp. [61] zastosowali PRF u pacjentek z wypadaniem narządów rodnych. Opisali efekty leczenia z 2-letnią obserwacją; u wszystkich pacjentek nastąpiła poprawa, zmniejszenie objawów oraz zwiększenie aktywności seksualnej. Ponadto PRF jest szeroko wykorzystywane w ginekologii estetycznej.

Użycie autologicznych koncentratów krwiopochodnych opisano również w leczeniu urazów moczowodów [62]. Opublikowany opis przypadku dotyczy 3-letniego pacjenta z przetoką moczowo-skórną, u którego PRF zastosowano z powodzeniem w ramach leczenia [63].

Okulistyka to kolejna dziedzina medycyny, w której wykorzystuje się koncentraty płytkowe. Fibryny bogatopłytkowej użyto podczas plastyki spojówki w przypadku urazu, a także w leczeniu skrzydlika oka — rzadkiej choroby, której istotą jest zgrubienie spojówki [64]. Inna tkanka oka, której gojenie jest promowane przez PRF, to rogówka. Can i wsp. [65] opisali serię przypadków leczenia *descemetocelę*, czyli przepukliny blaszki granicznej tylnej rogówki.

Dokonano prób zastosowania PRF oraz mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC, *mesenchymal stem cells*) w celu reperacji i regeneracji mięśnia sercowego po zawale u szczurów. We wstępnych wynikach stwierdzono pozytywny wpływ PRF oraz MSC na zachowanie funkcji lewej komory serca oraz na zapobieganie zmianom morfologicznym serca w wyniku przeciążenia po epizodzie ostrego zawału serca (AMI, *acute myocardial infarction*) [66, 67].

Podsumowanie

Przedstawione przykłady wykorzystania krwiopochodnych materiałów autologicznych

świadczą o mnogości ich potencjalnych zastosowań w medycynie, uniwersalności, minimalnym ryzyku powikłań związanych z zastosowaniem koncentratów płytkowych, a przede wszystkim ukazują poprawę wszelkich parametrów dotyczących gojenia, regeneracji tkanek czy zapobiegania występowaniu powikłań po zabiegach chirurgicznych. Niewątpliwie zakres wskazań do stosowania omawianych preparatów będzie się zwiększał, a protokoły ich otrzymywania będą ulepszone. Wydaje się wielce prawdopodobne, że autologiczne preparaty krwiopochodne staną się w przyszłości „złotym standardem” w regeneracji tkanek w wielu gałęziach medycyny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Jameson CA. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Laboratory Medicine*. 2007; 38(1): 39–42, doi: [10.1309/3ua5hwyvknce01ar](https://doi.org/10.1309/3ua5hwyvknce01ar).
2. Whitman DH, Berry R, Green D. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55(11): 1294–1299, doi: [10.1016/s0278-2391\(97\)90187-7](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(97)90187-7).
3. Nugraha HK, Muljanti M, Hernaningsih Y, et al. Platelet rich plasma preparation protocols: a preliminary study. *Infect Dis Trop Med*. 2012; 3(2): 104–107, doi: [10.20473/ijttd.v3i2.216](https://doi.org/10.20473/ijttd.v3i2.216).
4. Chmielewska MCK, Iwańczyk B, Wojtowicz A. Możliwości zastosowania PRP i PRF w sterowanej regeneracji tkanek w chirurgii stomatologicznej. *Dental Tribune* 2014. <https://pl.dental-tribune.com/news/mozliwosci-zastosowania-prp-i-prf-w-sterowanej-regeneracji-tkanek-w-chirurgii-stomatologicznej/> (February 3, 2020).
5. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(3): 299–303, doi: [10.1016/j.tripleo.2005.07.012](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012), indexed in Pubmed: [16504861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504861/).
6. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, 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(3): e56–e60, doi: [10.1016/j.tripleo.2005.07.011](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011), indexed in Pubmed: [16504852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504852/).
7. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. 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(3): e45–e50, doi: [10.1016/j.tripleo.2005.07.009](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009), indexed in Pubmed: [16504850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504850/).
8. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(3): e51–e55, doi: [10.1016/j.tripleo.2005.07.010](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010), indexed in Pubmed: [16504851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504851/).
9. Su CY, Kuo YaPo, Tseng YuH, et al. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize

- the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(1): 56–61, doi: [10.1016/j.tripleo.2009.02.004](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.004), indexed in Pubmed: 19451002.
10. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, et al. 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(1): 63–69, doi: [10.1080/08977190802636713](https://doi.org/10.1080/08977190802636713), indexed in Pubmed: 19089687.
 11. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, 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(7): 1145–1152, doi: [10.2174/138920112800624382](https://doi.org/10.2174/138920112800624382), indexed in Pubmed: 21740377.
 12. Kang YH, Jeon SH, Park JY, et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2011; 17(3-4): 349–359, doi: [10.1089/ten.TEA.2010.0327](https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0327), indexed in Pubmed: 20799908.
 13. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(3): 356–363, doi: [10.1111/j.1524-475X.2007.00344.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00344.x), indexed in Pubmed: 18282265.
 14. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(9): 2353–2360, doi: [10.1007/s00784-016-1719-1](https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1), indexed in Pubmed: 26809431.
 15. Nishimoto S, Fujita K, Sotsuka Y, et al. Growth factor measurement and histological analysis in platelet rich fibrin: a pilot study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14(4): 907–913, doi: [10.1007/s12663-015-0768-3](https://doi.org/10.1007/s12663-015-0768-3), indexed in Pubmed: 26604462.
 16. Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, et al. The effect of concentrated growth factor on rat bone marrow cells in vitro and on calvarial bone healing in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015; 30(5): 1187–1196, doi: [10.11607/jomi.3995](https://doi.org/10.11607/jomi.3995), indexed in Pubmed: 26394358.
 17. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, 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(1): 19, doi: [10.1186/s40729-016-0052-4](https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4), indexed in Pubmed: 27747711.
 18. Tajima N, Ohba S, Sawase T, et al. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28(1): 77–83, doi: [10.11607/jomi.2613](https://doi.org/10.11607/jomi.2613), indexed in Pubmed: 23377050.
 19. Öncü E, Kaymaz E. Assessment of the effectiveness of platelet rich fibrin in the treatment of Schneiderian membrane perforation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017; 19(6): 1009–1014, doi: [10.1111/cid.12528](https://doi.org/10.1111/cid.12528), indexed in Pubmed: 28857405.
 20. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, et al. Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *J Endod.* 2019; 45(5): 560–566, doi: [10.1016/j.joen.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002), indexed in Pubmed: 30935618.
 21. Patidar S, Kalra N, Khatri A, et al. Clinical and radiographic comparison of platelet-rich fibrin and mineral trioxide aggregate as pulpotomy agents in primary molars. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2017; 35(4): 367–373, doi: [10.4103/JISPPD.JISPPD_178_17](https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_178_17), indexed in Pubmed: 28914251.
 22. Nageh M, Ahmed GM, El-Baz AA. Assessment of regaining pulp sensibility in mature necrotic teeth using a modified revascularization technique with platelet-rich fibrin: a clinical study. *J Endod.* 2018; 44(10): 1526–1533, doi: [10.1016/j.joen.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.06.014), indexed in Pubmed: 30174103.
 23. Zhou R, Wang Y, Chen Y, et al. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *J Endod.* 2017; 43(12): 2034–2040, doi: [10.1016/j.joen.2017.07.021](https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.021), indexed in Pubmed: 29032818.
 24. Singh S, Singh A, Singh S, et al. Application of PRF in surgical management of periapical lesions. *Natl J Maxillofac Surg.* 2013; 4(1): 94–99, doi: [10.4103/0975-5950.117825](https://doi.org/10.4103/0975-5950.117825), indexed in Pubmed: 24163562.
 25. Romesh SAP, Himanshi Y, Nitesh M, et al. Bone augmentation with sticky bone and platelet-rich fibrin by ridge-split technique and nasal floor engagement for immediate loading of dental implant after extracting impacted canine. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019; 10(1): 98–101, doi: [10.4103/njms.NJMS_37_18](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_37_18), indexed in Pubmed: 31205397.
 26. Aprajita B. Guided bone regeneration using a platelet-rich fibrin membrane and sticky bone graft along with implant placement in maxillary anterior region: a case report. *J Adv Med Dental Sci Res.* 2018; 6(5): 2.
 27. Toffler M. Guided bone regeneration (GBR) using cortical bone pins in combination with leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Compend Contin Educ Dent.* 2014; 35(3): 192–198, indexed in Pubmed: 24773199.
 28. Cortese A, Pantaleo G, Amato M, et al. Platelet-rich fibrin (PRF) in implants dentistry in combination with new bone regenerative fapless technique: evolution of the technique and final results. *Open Med (Wars).* 2017; 12: 24–32, doi: [10.1515/med-2017-0005](https://doi.org/10.1515/med-2017-0005), indexed in Pubmed: 28401197.
 29. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dent.* 2010; 19(5): 447–456, doi: [10.1097/ID.0b013e3181f57288](https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181f57288), indexed in Pubmed: 20881816.
 30. Al-Juboori MJ, Al-Attas MA, Magno Filho LC. Treatment of chronic oroantral fistula with platelet-rich fibrin clot and collagen membrane: a case report. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018; 10: 245–249, doi: [10.2147/CCIDE.S179751](https://doi.org/10.2147/CCIDE.S179751), indexed in Pubmed: 30519116.
 31. Hancı M, Karamese M, Tosun Z, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015; 43(1): 162–166, doi: [10.1016/j.jcms.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.002), indexed in Pubmed: 25491276.
 32. Albilal JB, Herrera-Vizcaino C, Weisleder H, et al. Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio.* 2018 [Epub ahead of print]; 1–13, doi: [10.1080/08869634.2018.1516183](https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1516183), indexed in Pubmed: 30231809.
 33. Rasmussen J, Ruggeri C, Ciralo C, et al. Application of fibrin rich in leukocytes and platelets in the reconstruction of endoscopic approaches to the skull base. *World Neurosurg.* 2018; 118: 32–41, doi: [10.1016/j.wneu.2018.06.180](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.180), indexed in Pubmed: 29969737.
 34. Elkahwagi M, Elokda M, Elghannam D, et al. Role of autologous platelet-rich fibrin in relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnoea. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 49(2): 200–206, doi: [10.1016/j.ijom.2019.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.05.008), indexed in Pubmed: 31272901.
 35. Garin P, Mullier F, Gheldof D, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): an autologous packing material for middle ear microsurgery. *B-ENT.* 2014; 10(1): 27–34, indexed in Pubmed: 24765826.

36. Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, et al. 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. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*. 2019; 04(01): 03, doi: [10.32098/mltj.01.2014.02](https://doi.org/10.32098/mltj.01.2014.02).
37. Alviti F, Gurzi M, Santilli V, et al. Achilles tendon open surgical treatment with platelet-rich fibrin matrix augmentation: biomechanical evaluation. *J Foot Ankle Surg*. 2017; 56(3): 581–585, doi: [10.1053/j.jfas.2017.01.039](https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.01.039), indexed in Pubmed: 28476390.
38. Dietrich F, L Duré G, P Klein C, et al. Platelet-rich fibrin promotes an accelerated healing of Achilles tendon when compared to platelet-rich plasma in rat. *World J Plast Surg*. 2015; 4(2): 101–109, indexed in Pubmed: 26284178.
39. Antuña S, Barco R, Martínez Diez JM, et al. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial. *Acta Orthop Belg*. 2013; 79(1): 25–30, indexed in Pubmed: 23547511.
40. Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ, et al. The efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*. 2019; 47(3): 753–761, doi: [10.1177/0363546517751397](https://doi.org/10.1177/0363546517751397), indexed in Pubmed: 29466688.
41. Mao XH, Zhan YJ. The efficacy and safety of platelet-rich fibrin for rotator cuff tears: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018; 13(1): 202, doi: [10.1186/s13018-018-0881-3](https://doi.org/10.1186/s13018-018-0881-3), indexed in Pubmed: 30103777.
42. Grecu AF, Reclaru L, Ardelean LC, et al. Platelet-rich fibrin and its emerging therapeutic benefits for musculoskeletal injury treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(5), doi: [10.3390/medicina55050141](https://doi.org/10.3390/medicina55050141), indexed in Pubmed: 31096718.
43. Chien CS, Ho HO, Liang YC, et al. Incorporation of exudates of human platelet-rich fibrin gel in biodegradable fibrin scaffolds for tissue engineering of cartilage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012; 100(4): 948–955, doi: [10.1002/jbm.b.32657](https://doi.org/10.1002/jbm.b.32657), indexed in Pubmed: 22279009.
44. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burn Heal*. 2018; 4: 2059513118808773, doi: [10.1177/2059513118808773](https://doi.org/10.1177/2059513118808773), indexed in Pubmed: 30479843.
45. Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(3): 423–430, doi: [10.1111/jocd.12404](https://doi.org/10.1111/jocd.12404), indexed in Pubmed: 28887865.
46. Gawdat HI, Tawdy AM, Hegazy RA, et al. Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *J Cosmet Dermatol*. 2017; 16(2): 258–264, doi: [10.1111/jocd.12341](https://doi.org/10.1111/jocd.12341), indexed in Pubmed: 28382785.
47. Ariyati N, Handono K, Nurdiana N, et al. What is the best degree of hyaluronic acid crosslinking in increasing growth factors level of platelet-rich fibrin lysate? *J Stem Cells Regen Med*. 2019; 15(1): 3–7, indexed in Pubmed: 31239605.
48. Qu Q, Shi P, Yi Y, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia of varying grades. *Clin Drug Investig*. 2019; 39(9): 865–872, doi: [10.1007/s40261-019-00806-4](https://doi.org/10.1007/s40261-019-00806-4), indexed in Pubmed: 31228018.
49. Mao G, Zhang G, Fan W. Platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2019; 43(5): 1326–1336, doi: [10.1007/s00266-019-01391-9](https://doi.org/10.1007/s00266-019-01391-9), indexed in Pubmed: 31187167.
50. Lotti T, Goren A, Verner I, et al. Platelet rich plasma in androgenic alopecia: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2019; 32(3): e12837, doi: [10.1111/dth.12837](https://doi.org/10.1111/dth.12837), indexed in Pubmed: 30667146.
51. Khademi F, Tehranchinia Z, Abdollahimajd F, et al. The effect of platelet rich plasma on hair regrowth in patients with alopecia areata totalis: A clinical pilot study. *Dermatol Ther*. 2019; 32(4): e12989, doi: [10.1111/dth.12989](https://doi.org/10.1111/dth.12989), indexed in Pubmed: 31172647.
52. Orlic S, Serfaty JM, Perozziello A, et al. Efficacy of subcutaneous injection of platelet-rich plasma in alopecia: a clinical and histological pilot study on a rat model with a six-month long-term follow-up experience. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(2): 214–219, doi: [10.1111/jocd.12425](https://doi.org/10.1111/jocd.12425), indexed in Pubmed: 29130636.
53. Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, et al. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction? *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(3): 610–621, doi: [10.1016/j.joms.2012.06.176](https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.06.176), indexed in Pubmed: 22883321.
54. Cieslik-Bielecka A, Choukroun J, Odin G, et al. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13(7): 1266–1277, doi: [10.2174/138920112800624463](https://doi.org/10.2174/138920112800624463), indexed in Pubmed: 21740368.
55. Crisci A, Marotta G, Licito A, et al. Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report). *Diseases*. 2018; 6(2), doi: [10.3390/diseases6020030](https://doi.org/10.3390/diseases6020030), indexed in Pubmed: 29695061.
56. Tsai HC, Chang GRL, Fan HC, et al. A mini-pig model for evaluating the efficacy of autologous platelet patches on induced acute full thickness wound healing. *BMC Vet Res*. 2019; 15(1): 191, doi: [10.1186/s12917-019-1932-7](https://doi.org/10.1186/s12917-019-1932-7), indexed in Pubmed: 31174527.
57. Zhang S, Cao D, Xie J, et al. Platelet-rich fibrin as an alternative adjunct to tendon-exposed wound healing: A randomized controlled clinical trial. *Burns*. 2019; 45(5): 1152–1157, doi: [10.1016/j.burns.2019.01.007](https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.01.007), indexed in Pubmed: 30686693.
58. Yu Y, Shen J, Fang G, et al. Use of autologous platelet rich fibrin-based bioactive membrane in pressure ulcer healing in rats. *J Wound Care*. 2019; 28(Sup4): S23–S30, doi: [10.12968/jowc.2019.28.Sup4.S23](https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup4.S23), indexed in Pubmed: 30975063.
59. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, et al. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*. 2018; 29(5): 468–475, doi: [10.1080/09537104.2017.1327654](https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1327654), indexed in Pubmed: 28727481.
60. Passaretti F, Tia M, D'Esposito V, et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets*. 2014; 25(4): 252–256, doi: [10.3109/09537104.2013.809060](https://doi.org/10.3109/09537104.2013.809060), indexed in Pubmed: 23855408.
61. Gorlero F, Glorio M, Lorenzi P, et al. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin. *Int Urogynecol J*. 2012; 23(6): 715–722, doi: [10.1007/s00192-012-1667-5](https://doi.org/10.1007/s00192-012-1667-5), indexed in Pubmed: 22273814.
62. Soyer T, Ayva Ş, Boybeyi Ö, et al. The effect of platelet rich fibrin on growth factor levels in urethral repair. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(12): 2545–2549, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2013.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.06.020), indexed in Pubmed: 24314201.
63. Soyer T, Çakmak M, Aslan MK, et al. Use of autologous platelet rich fibrin in urethracutaneous fistula repair: preliminary report. *Int Wound J*. 2013; 10(3): 345–347, doi: [10.1111/j.1742-481X.2012.00983.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.00983.x), indexed in Pubmed: 22568526.
64. Cakmak HB, Dereli Can G, Can ME, et al. A novel graft option after pterygium excision: platelet-rich fibrin for conjunctivoplasty. *Eye (Lond)*. 2017; 31(11): 1606–1612, doi: [10.1038/eye.2017.109](https://doi.org/10.1038/eye.2017.109), indexed in Pubmed: 28622320.

65. Can ME, Dereli Can G, Cagil N, et al. Urgent therapeutic grafting of platelet-rich fibrin membrane in descemetocele. *Cornea*. 2016; 35(9): 1245–1249, doi: [10.1097/ICO.0000000000000917](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000917), indexed in Pubmed: 27362878.
66. Sun CK, Zhen YY, Leu S, et al. Direct implantation versus platelet-rich fibrin-embedded adipose-derived mesenchymal stem cells in treating rat acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014; 173(3): 410–423, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.015), indexed in Pubmed: 24685001.
67. Chen YL, Sun CK, Tsai TH, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells embedded in platelet-rich fibrin scaffolds promote angiogenesis, preserve heart function, and reduce left ventricular remodeling in rat acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2015; 7(5): 781–803, indexed in Pubmed: 26175843.
68. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(9): 2353–2360, doi: [10.1007/s00784-016-1719-1](https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1), indexed in Pubmed: 26809431.
69. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(6): 927–930, indexed in Pubmed: 25855914.
70. Murray PE. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin can induce apical closure more frequently than blood-clot revascularization for the regeneration of immature permanent teeth: a meta-analysis of clinical efficacy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018; 6: 139, doi: [10.3389/fbioe.2018.00139](https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00139), indexed in Pubmed: 30364277.
71. Bambal D, Manwar NU, Chandak M, et al. A comparative evaluation of the healing ability of bilateral periapical lesions treated with and without the use of platelet-rich fibrin. *Today's FDA*. 2012; 24(6): 54–57, indexed in Pubmed: 23167000.