

©Ю. Ю. Лисоконь

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
dentis1408@gmail.com

Сучасні погляди на застосування в стоматології аутологічної, збагаченої тромбоцитами плазми

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
02.09.2019 р.

Ключові слова: збагачена тромбоцитами плазма; фактор росту; регенерація кісткової тканини.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Відомо, що використання власної крові для лікування різних захворювань почалося в стародавні часи з моменту зародження медицини. На даний момент застосування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) є одним з успішних напрямків тканинної інженерії і клітинної терапії у медицині. В еволюції термінології буває безліч різних варіантів назв збагаченої тромбоцитами плазми як кінцевого продукту. В клінічній практиці вважають, що стимулювальний ефект її можливий при концентрації тромбоцитів у ній не менше 1000 000/мкл. При ушкодженні тканин тромбоцити відіграють провідну роль у загоєнні й регенерації тканин завдяки вивільненню факторів росту. На основі відомостей у фаховій літературі показано високий потенціал терапії збагаченою тромбоцитами плазмою для регенерації кісткової тканини. Досі не виконали належних клінічних досліджень щодо ефективності терапії збагаченою тромбоцитами плазмою, які відповідали б усім сучасним критеріям. Терапія збагаченою тромбоцитами плазмою є перспективною галуззю в медицині та потребує наступних досліджень як новий ефективний і безпечний метод у лікарській практиці.

Мета дослідження – проаналізувати наукову літературу щодо ефективності застосування аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, для оптимізації лікування стоматологічних захворювань.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення. Під час виконання дослідження було проведено огляд та аналіз останніх даних вітчизняної та зарубіжної науково-медичних літератур щодо сучасних аспектів застосування аутологічної, збагаченої тромбоцитами плазми, при лікуванні стоматологічних захворювань, огляд основних методик для її виготовлення, переваги та недоліки її застосування.

Висновки. На основі проведеного аналізу доступної літератури ми зробили висновок про збереження значної актуальності удосконалення підходів щодо лікування основних стоматологічних захворювань збагаченою тромбоцитами плазмою. Тому питання сучасного застосування в стоматології аутологічної, збагаченої тромбоцитами плазми, залишаються актуальними і потребують подальшого вивчення.

Вступ. Відомо, що використання власної крові для лікування різних захворювань почалося в стародавні часи з моменту зародження медицини. На даний момент застосування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) є од-

ним з успішних напрямків у тканинній інженерії і клітинній терапії медицини. У численних дослідженнях доведено лікувальний ефект аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми при загоєнні кісткової і м'якої ткани-

ни після відновної та реконструктивної хірургії у стоматології. Висока лікувальна ефективність процедури поєднується з простотою отримання концентрату тромбоцитів шляхом диференціального центрифугування цільної крові.

Метою дослідження було проаналізувати наукову літературу щодо ефективності застосування аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, для оптимізації лікування стоматологічних захворювань.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати досліджень та їх обговорення. У 1994 р. ряд вчених [1] запропонував додавати аутогенний фібриновий клей до губчастої кістки при великих реконструктивних втручаннях на нижній щелепі. Рентгенографічно спостерігали більш ранню консолідацію кістки, даний ефект автори пояснили покращенням остеокондуктивних властивостей кісткового матеріалу завдяки фібриновій сітці аутогенного фібринового клею (АФК). Вони отримували АФК з однієї порції цільної крові, розділяючи її у лабораторії на еритроцити і плазму. З плазми готували кріопреципітат, який потім використовували протягом 2–3 тижнів. У міру необхідності розморожували потрібну кількість кріопреципітату, отримували з нього 10–15 мл фібринового концентрату, який використовували протягом 24 годин [2].

З початку 1990 років ряд вчених [3] досліджував більш специфічний продукт – збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) і вплив факторів росту, що містяться в ній, на кістковий матеріал при проведенні реконструктивних втручань на нижній щелепі [4].

Для отримання ЗТП у пацієнта безпосередньо перед проведенням операції забирають 45–60 мл крові в шприц, що містить антикоагулянт на основі цитрату з декстрозою. Кров фракціонується шляхом двократного центрифугування. В результаті першого циклу центрифугування при невисокій швидкості еритроцити відділяються від лейкоцитів, тромбоцитів і бідної тромбоцитами плазми. На цьому етапі виходить препарат плазми з низькою концентрацією тромбоцитів. Для отримання тромбоцитарного концентрату потрібне повторне центрифугування фракції плазми. Збагачена тромбоцитами плазма зберігається стерильною в рідкому стані протягом 8 год, тому її можна використовувати при

тривалих хірургічних втручаннях [5].

Активация тромбоцитів відбувається шляхом змішування 7 мл концентрату тромбоцитів з 1 мл суміші, що містить 5000 ОД топічного коров'ячого тромбіну і 10 % розчину хлориду кальцію, а також 1 мл повітря, яке необхідне для формування бульбашок, які беруть участь у змішуванні. Після струшування протягом 10 с матеріал набуває консистенції в'язкого гелю, який вводять у рану, розріз або наносять на кістковий матеріал. Протягом перших 10 хв тромбоцити секретують близько 70 % чинників росту, що містяться в них із повним їх вивільненням протягом години. Тромбоцитарний гель (ТГ) зберігає активність протягом приблизно 8 днів, після чого тромбоцити гинуть. Застосування ТГ пришвидшує загоєння м'яких тканин і сприяє швидкій мінералізації нової кістки [6].

Кінцевий препарат ТГ містить у 3–5 разів більше тромбоцитів, ніж в нормальній крові (до 1 млн тромбоцитів у 1 мкл плазми крові), що збільшує концентрацію природних факторів росту, що продукуються тромбоцитами, стимулюють місцевий ангиогенез, залучає недиференційовані стовбурові клітини в ділянку ушкодження і запускає процес ділення клітин, що беруть участь у процесі регенерації тканини. У збагаченій тромбоцитами плазмі містяться тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту епітелію (EGF) і адгезивні молекули (фібрин, фібронектин, вітронектин) [6, 7]. Фібриновий компонент ТГ забезпечує зв'язування частинок кісткового матеріалу і сприяє остеокондукції за допомогою утворення сітки, яка виконує роль скелета, що підтримує ріст нової кістки. Комбінація цих факторів дозволяє скоротити терміни росту і дозрівання кісткової тканини [8, 9].

Фактори росту і диференціації являють собою клас біологічних медіаторів, які відіграють важливу роль у стимуляції і регулюють загоєння ран, а також ключові клітинні процеси, включаючи мітогенез, хемотаксис, диференціацію і метаболізм [10].

Усі ці фактори відіграють провідну роль в процесі остеоінтеграції. Теоретично застосування цих чинників росту в поєднанні з кістковими матеріалами може поліпшити й навіть пришвидшити нормальний процес регенерації кістки. Одним із способів використовувати цінні властивості, якими володіють фактори

росту, є доставка збагаченої тромбоцитами плазми в ділянку пересадки кісткового трансплантата. Тромбоцити являють собою багате джерело PDGF, TGF- β_1 і TGF- β_2 . Дослідження довели, що клітини кісткового мозку, наявні в кістковому трансплантаті, містять ці фактори росту. Крім того, отримані рентгенографічні докази того, що використання ЗТП з кістковим матеріалом дозволяє значно скоротити терміни консолідації і дозрівання кістки, а також збільшити її щільність. Змішування ЗТП з кістковим матеріалом дозволяє використовувати вплив PDGF, TGF- β_1 і TGF- β_2 , щонайменше, на початкових етапах процесу регенерації. У міру дегрануляції тромбоцитів вивільняються PDGF і TGF- β . Відомо, що всі тромбоцити в ділянці рани руйнуються протягом перших 3–5 днів, і що первісна активність факторів росту знижується протягом 7–10 днів (M. S. Orlando et al., 2003).

Початковий поштовх, який ЗТП дає процесу регенерації кістки, «запускає» каскад регенераційного циклу, який продовжує формувати зрілий трансплантат [11, 12].

PDGF вважається одним із найбільш значущих гормонів, який наявний у будь-якій рані. Він ініціює загоєння сполучної тканини, включаючи регенерацію кістки. PDGF володіє потужною мітогенною й ангіогенною активністю, а також регулює діяльність інших факторів росту. Мітогенний ефект призводить до утворення великої кількості клітин, що беруть участь у загоєнні, а ангіогенний сприяє побудові нових капілярів [13].

Активація інших факторів росту призводить до індукування функцій фібробластів і остеобластів, пришвидшує диференціацію клітин, а також впливає на функції інших клітин, наприклад макрофагів. Крім того, існують докази того, що PDGF збільшує швидкість проліферації стовбурових клітин [14].

TGF- β_1 і TGF- β_2 беруть участь у загальних процесах відновлення тканин і регенерації кістки. Основна дія цих чинників полягає в регуляції хемотаксису і мітогенезі клітин-попередників остеобластів і здатності стимулювати депозицію колагенової матриці при загоєнні ран і відновленні кістки. Крім того, ці фактори росту пришвидшують формування кістки за допомогою зростання швидкості проліферації стовбурових клітин, а також певною мірою пригнічують формування остео-

клавів, тобто резорбцію кістки [15].

Крім того, ЗТП модулює і підвищує функціонування одних факторів росту при наявності інших. Ця здатність відрізняє фактори росту, що містяться в ЗТП, від інших факторів росту, які володіють самостійною дією, і відповідають тільки за якийсь один аспект регенерації [16, 17].

Перевагами використання аутологічної ЗТП є безпека (відсутність ризику інфекційних захворювань або виникнення імуногенних реакцій) і неінвазивність самої процедури, доставка факторів росту і цитокінів безпосередньо у ділянку рани, швидкість і простоту приготування препарату [18].

Нижче представлено короткий список показань, при яких використання ЗТП дозволяє отримати ряд переваг: нарощування кістки для постановки стоматологічних імплантатів; операції синус-ліфтингу; нарощування у вигляді накладки; запечатування перфорацій слизової пазухи; поліпшення властивостей кісткових матеріалів у вигляді ошурків; нарощування кістки одночасно з екстракцією зуба; пародонтологічні сполучнотканинні трансплантати і донорські ділянки; усунення дефектів у ділянці відторгнення імплантатів; проведення хірургічних втручань пацієнтам, що страждають від гемофілії [19, 20].

Використання факторів росту особливо цікаве в тих випадках, коли ефективність кісткових матеріалів і остеоінтеграції досить сумнівні (наприклад при вираженому остеопорозі або рубцевих змінах тканин). Для визначення оптимальної концентрації різних факторів росту й ідентифікації невідомих чинників росту, які можуть існувати в ЗТП, необхідне проведення подальших досліджень. Такі дослідження могли б розкрити додаткові переваги використання даного методу лікування для загоєння ран і регенерації кістки [21].

Висновки. На основі проведеного аналізу доступної літератури ми зробили висновок про збереження значної актуальності удосконалення підходів щодо лікування основних стоматологічних захворювань збагаченою тромбоцитами плазмою. Отже, питання сучасного застосування в стоматології аутологічної, збагаченої тромбоцитами плазми, залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

©Ю. Ю. Лысоконь

Тернопольский национальный медицинский университет
имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

Современные представления о применении в стоматологии аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы

Резюме. Известно, что использование собственной крови для лечения различных заболеваний началось в древние времена с момента зарождения медицины. На данный момент использование обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) является одним из успешных направлений тканевой инженерии и клеточной терапии в медицине. В эволюции терминологии встречается множество различных вариантов названий обогащенной тромбоцитами плазмы как конечного продукта. В клинической практике считается, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами плазмы возможен при концентрации тромбоцитов в ней не менее 1000 000/мкл. При повреждении тканей тромбоциты играют ведущую роль в заживлении и регенерации тканей благодаря высвобождению факторов роста. На основе сведений в литературе показано высокий потенциал терапии обогащенной тромбоцитами плазмой для регенерации костной ткани. До сих пор не выполнили надлежащих клинических исследований по эффективности терапии обогащенной тромбоцитами плазмой, которые отвечали бы всем современным критериям. Терапия обогащенной тромбоцитами плазмой является перспективной отраслью в медицине и требует последующих исследований как новый эффективный и безопасный метод в лекарственной практике.

Цель использования – проанализировать научную литературу по эффективности применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами для оптимизации лечения стоматологических заболеваний.

Материалы и методы. В исследовании применены библиосемантический и аналитический методы исследования.

Результаты исследований и их обсуждение. Во время выполнения исследования был проведен обзор и анализ последних данных отечественной и зарубежной научно-медицинской литературы по современным аспектам применения аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении стоматологических заболеваний, обзор основных методик для ее изготовления, преимущества и недостатки ее применения.

Выводы. На основе проведенного анализа доступной литературы мы пришли к выводу о сохранении значительной актуальности совершенствования подходов к лечению основных стоматологических заболеваний обогащенной тромбоцитами плазмой. Поэтому вопросы современного применения в стоматологии аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы, остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма; фактор роста; регенерация костной ткани.

©Yu. Yu. Lysokon

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Modern views for application of platelet rich plasma in the dentistry

Summary. It is known that the use of own blood for the treatment of various diseases began in ancient times, since the birth of medicine. Currently, plasma-enriched platelets are one of the successful areas of tissue engineering and cell therapy in medicine. In the evolution of terminology, there are many different variants of the names of plasma-enriched platelets as the final product. In clinical practice it is believed that the stimulating effect of plasma-enriched platelets is possible at a concentration of platelets in it not less than 1 000 000/ μ l. When tissue damage occurs, platelets play a leading role in the healing and regeneration of tissues due to the release of growth factors. Based on the information of the literature, the high potential of platelet-rich plasma therapy for bone tissue regeneration is shown. So far, no proper clinical studies have been performed on the efficacy of plasma-enriched platelet therapy that would meet all current criteria. Platelet-enriched therapy is a promising industry in medicine and needs further research as a new effective and safe method in medical practice.

The aim of the study – analysis of scientific literature on the effectiveness of the use of autologous plasma enriched platelets to optimize the treatment of stomatological diseases.

Materials and Methods. The study used bibliosemantic and analytical methods of research.

Results and Discussion. During the study, the review and analysis of the latest data from domestic and foreign scientific and medical literature on modern aspects of the use of autologous, platelet-enriched plasma for the treatment of dental diseases, review of the main methods for its manufacture, advantages and disadvantages of its application were conducted.

Conclusions. Based on the analysis of available literature on the topic of the study, we concluded that the continued relevance of improved approaches to the treatment of major dental diseases enriched with platelets by plasma. Therefore, on the basis of acquaintance with the data of the literature, it can be concluded that the issue of modern use in dentistry autologous platelet-enriched plasma remains relevant and needs further study.

Key words: plasma-enriched platelets; growth factor; regeneration of bone tissue.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow / P. Tayapongsak, D. A. O'Brian, C. B. Monteiro, L. Y. Arceo-Diaz // *J. Oral. Maxillofac Surg.* – 1994. – Vol. 52. – P. 161–165.
2. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R. E. Marx, E. R. Carlson, R. M. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 1998. – Vol. 85. – P. 638–646.
3. Zhang Y. Effects of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenetic activity of marrow mesenchymal stem cells in vitro / Y. Zhang, B. Zeng, C. Zhang // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 19, No. 2. – P. 109–113.
4. Platelet gel biotechnology applied to regenerative surgery of intrabony defects in patients with refractory generalized aggressive periodontitis. Case report / S. Mauro, L. Orlando, R. Panzoni, P. F. Orlando // *Minerva Stomatol.* – 2003. – Vol. 52. – P. 401–412.
5. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology—case reports / J. J. de Obarrio, J. I. Araúz-Dutari, T. M. Chamberlain, A. Croston // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2010. – Vol. 20. – P. 486–489.
6. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study / B. H. Choi, S. J. Zhu, B. Y. Kim [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – Vol. 34, No. 4. – P. 420–424.
7. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology. Case reports / J. J. De Obarrio, J. I. Araúz-Dutari, J. M. Chamberlain, A. Croston // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2000. – Vol. 20 (5). – P. 486–497.
8. Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel / J. Altmeyen, E. Hansen, G. L. Bonnlander [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 117. – P. 202–207.
9. Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide / R. Landesberg, A. Burke, D. Pinsky [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 63, No. 4. – P. 529–535.
10. Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma—a comparative study in mandibular third molar sockets / D. Simon, S. Manuel, V. Geetha, B. R. Naik // *Indian J Dent Res.* – 2014. – Vol. 15, No. 4. – P. 133–136.
11. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars / G. Sammartino, M. Tia, G. Marenzi [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 63, No. 6. – P. 766–770.
12. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor / T. Kawase, K. Okuda, Y. Saito, H. Yoshie // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, No. 5. – P. 760–767.
13. Growth hormone treatment promotes guided bone regeneration in rat calvarial defects / V. Cacciafesta, M. Dalstra, C. Bosch [et al.] // *Eur. J. Orthod.* – 2001. – Vol. 23 (6). – P. 733–740.
14. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment / J. Wiltfang, F. R. Kloss, P. Kessler [et al.] // *Clin. Oral Impl. Res.* – 2004. – Vol. 15 (2). – P. 187–193.
15. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies / E. Anitua, M. Sánchez, A. Nurden [et al.] // *Trends Biotechnol.* – 2006. – Vol. 24 (5). – P. 227–234.
16. Steed D. L. The role of growth factors in wound healing / D. L. Steed // *Surg. Clin. North Am.* – 1997. – Vol. 77 (3). – P. 575–586.
17. Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // *Implant Dent.* – 2001. – Vol. 10 (4). – P. 225–228.
18. A comparative histologic analysis of tissue-engineered bone using platelet-rich plasma and platelet-enriched fibrin glue / S. J. Zhu, B. H. Choi, J. H. Jung [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2006. – Vol. 102 (2). – P. 175–179.
19. Influence of the application of platelet enriched plasma in oral mucosal wound healing / J. A. Lindeboom, K. R. Mathura, I. H. Aartman [et al.] // *Clin. Oral Impl. Res.* – 2007. – Vol. 18 (1). – P. 133–139.
20. Effects of fibrin sealant protein concentrate with and without platelet-released growth factors on bony healing of cortical mandibular defects. An experimental study in minipigs / G. Fuerst, R. Gruber, S. Tangl [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 301–307.
21. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs / W. Zechner, S. Tangl, G. Tepper [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18 (1). – P. 15–22.

REFERENCES

1. Tayapongsak, P., O'Brian, D.A., Monteiro, C.B., & Arceo-Diaz, L.Y. (1994). Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 52, 161-165.
2. Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E., & Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *J. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85, 638-646.
3. Zhang, Y., Zeng, B., & Zhang, C. (2014). Effects of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic activity of marrow mesenchymal stem cells in vitro. *J. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 19, 109-113.
4. Mauro, S., Orlando, L., Panzoni, R., & Orlando, P.F. (2003). Platelet gel biotechnology applied to regenerative surgery of intrabony defects in patients with refractory generalized aggressive periodontitis. Case report. *Minerva Stomatol.*, 52, 401-412.
5. de Obarrio, J.J., Araúz-Dutari, J.I., Chamberlain, T.M., & Croston, A. (2010). The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology – case reports. *J. Periodontics Restorative Dent.*, 20, 486-489.
6. Choi, B.H., Zhu, S.J., Kim, B.Y., Huh, J.Y., Lee, S.H., & Jung, J.H. (2015). Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 34, 420-424.
7. De Obarrio, J.J., Araúz-Dutari, J.I., Chamberlain, J.M., & Croston, A. (2000). The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology. Case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20 (5), 486-497.
8. Altmeppen, J., Hansen, E., Bonnländer, G.L., Horch, R.E., & Jeschke, M.G. (2014). Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. *J. Surg. Res.*, 117, 202-207.
9. Landesberg, R., Burke, A., Pinsky, D., Katz, R., Vo, J., Eisig, S.B., & Lu, H.H. (2005). Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 63, (4), 529-535.
10. Simon, D., Manuel, S., Geetha, V., Naik, B.R. (2014). Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma – a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian J. Dent. Res.*, 15 (4), 133-136.
11. Sammartino, G., Tia, M., Marenzi, G., di Lauro, A.E., D'Agostino, E., & Claudio, P.P. (2015). Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 63 (6), 766-770.
12. Kawase, T., Okuda, K., Saito, Y., & Yoshie, H. (2005). In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, 76 (5), 760-767.
13. Cacciafesta, V., Dalstra, M., Bosch, C., Melsen, B., & Andreassen, T.T. (2001). Growth hormone treatment promotes guided bone regeneration in rat calvarial defects. *Eur. J. Orthod.*, 23 (6), 733-740.
14. Wiltfang, J., Kloss, F.R., Kessler, P., Nkenke, E., Schultze-Mosgau, S., Zimmermann, R., & Schlegel, K.A. (2004). Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin. Oral Impl. Res.*, 15 (2), 187-193.
15. Anitua, E., Sánchez, M., Nurden, A., Nurden, P., Orive, G., & Andía, I. (2006). New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends in Biotechnol.*, 24 (5), 227-234.
16. Steed, D.L. (1997). The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am.*, 77 (3), 575-586.
17. Marx R.E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant. Dent.*, 10 (4), 225-228.
18. Zhu, S.J., Choi, B.H., Jung, J.H., Lee, S.H., Huh, J.Y., You, T.M., ..., & Li, J. (2006). A comparative histologic analysis of tissue-engineered bone using platelet-rich plasma and platelet-enriched fibrin glue. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 102 (2), 175-179.
19. Lindeboom, J.A., Mathura, K.R., Aartman, I.H., Kroon, F.H., Milstein, D.M., & Ince, C. (2007). Influence of the application of platelet enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin. Oral Impl. Res.*, 18 (1), 133-139.
20. Fuerst, G., Gruber, R., Tangl, S., Sanroman, F., & Watzek, G. (2004). Effects of fibrin sealant protein concentrate with and without platelet-released growth factors on bony healing of cortical mandibular defects. An experimental study in minipigs. *Clin. Oral Implants Res.*, 15 (3), 301-307.
21. Zechner, W., Tangl, S., Tepper, G., Fürst, G., Bernhart, T., Haas, R., ..., & Watzek, G. (2003). Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int. J. Oral Maxillofac Implants.*, 18 (1), 15-22.