

Fibryna bogatopłytkowa – nowy kierunek medycyny regeneracyjnej i stomatologii

Platelet-Rich Fibrin – new course in regenerative medicine and dentistry

Monika Tysiąc-Miśta¹, Sylwia Bulanda², Olaf Gruca³, Magdalena Wyszyńska¹, Jacek Kasperski³

¹ Zakład Materialoznawstwa Stomatologicznego Katedry Protetyki i Materialoznawstwa Stomatologicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: dr n. med. Magdalena Wyszyńska

² Zakład Materialoznawstwa Stomatologicznego Katedry Protetyki i Materialoznawstwa Stomatologicznego, Studenckie Koło Naukowe

³ Zakład Protetyki Stomatologicznej Katedry Protetyki i Materialoznawstwa Stomatologicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Kasperski

HASŁA INDEKSOWE:

fibryna bogatopłytkowa, osocze bogatopłytkowe, medycyna regeneracyjna, stomatologia

KEY WORDS:

Platelet-Rich Fibrin, Platelet-Rich Plasma, regenerative medicine

Streszczenie

Wprowadzenie. Fibryna bogata w płytki (PRF ang. Platelet-Rich-Fibrine) jest matrycą fibrynową, która należy do preparatów bogatopłytkowych pozyskiwanych z krwi pacjenta. Wyróżnia się fibrynę czystą, leukocytarną, zaawansowaną, wstrzykiwaną i strukturalną fibrynę bogatopłytkową (P-PRF, L-PRF, A-PRF, I-PRF, S-PRF). PRF jest stosowane w stomatologii (chirurgii stomatologicznej, periodontologii, endodoncji, implantologii oraz stomatologii wieku rozwojowego). Zastosowanie PRF znane jest również w ortopedii, a także medycynie estetycznej. Coraz częściej wykorzystywany jest w procesach regeneracyjnych skóry, leczeniu trądziku, likwidacji blizn, zmarszczek, a także łysienia androgenowego.

Cel. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat możliwości wykorzystania fibryny bogatopłytkowej w medycynie, ze szczególnym uwzględnieniem stomatologii oraz przy-

Summary

Introduction. Platelet-Rich Fibrin (PRF) is a fibrin matrix that belongs to the platelet-rich preparations obtained from the patient's blood. We distinguish pure, leukocytic, and advanced, injected and structural platelet-rich fibrin (P-PRF, L-PRF, A-PRF, I-PRF, S-PRF). PRF is used in dentistry (oral surgery, periodontics, endodontics, implantology and pediatric dentistry). The use of PRF is also known in orthopedics as well as in aesthetic medicine. It is more and more often used in skin regeneration processes, acne treatment, removal of scars and wrinkles as well as androgenetic alopecia therapy.

Aim of the study. To present current knowledge of the possibilities of using platelet-rich fibrine in medicine, with particular emphasis on dentistry. Methods of acquisition, necessary equipment and mechanism of action have also been described.

Methodology. In the PubMed database a systematic, comprehensive review of scientific

bliżenie metod, sposobu pozyskiwania preparatu, stosowanego sprzętu oraz mechanizmu działania PRP.

Metodologia. Przeprowadzono systematyczny, kompleksowy przegląd prac naukowych opublikowanych w latach 2008 - 2018 w bazie danych PubMed na temat pozyskiwania oraz zastosowania fibryny bogatopłytkowej w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem medycyny estetycznej i stomatologii.

Wyniki i wnioski. Skuteczność kliniczna PRF jest wysoce dyskusyjna ze względu na ograniczoną literaturę kliniczną opartą na dowodach oraz słabe zrozumienie właściwości mechanicznych i klinicznych biokomponentów PRF. Mimo wielu wątpliwych wyników badań klinicznych, fibryna bogatopłytkowa ma coraz szersze grono zwolenników. Jej zastosowanie ciągle jest rozszerzane, a kolejne modyfikacje protokołu otrzymywania prowadzą do pozyskania preparatów o lepszym działaniu (L-PRF, A-PRF, S-PRF). Niezaprzeczalnie preparaty te są wielką nadzieją medycyny regeneracyjnej, jednak ciągle brakuje randomizowanych badań wśród dużej grupy badawczej, które doprowadziłyby do standaryzacji metody otrzymywania w zależności od zastosowania.

publications published in 2008 - 2018 on the acquisition and use of platelet-rich fibrin in medicine was carried out. The focus was on aesthetic medicine and dentistry.

Results and conclusions. The clinical efficacy of PRF is highly debatable due to limited evidence-based clinical literature and poor understanding of the mechanical and clinical properties of PRF biocomponents. Despite many dubious results of clinical trials, the platelet-rich fibrin is getting wider and wider group of supporters. Its application is constantly expanded. Subsequent modifications of the preparation protocol lead to obtaining preparations with a better effect (L-PRF, A-PRF, S-PRF). Undeniably, these preparations are a great hope of regenerative medicine, but randomized studies on a large research group are still insufficient. Only then would standardization of the method of preparation depending on the application be established.

Wstęp

Rozwój medycyny regeneracyjnej opartej na działaniu osocza bogatopłytkowego (PRP ang. Platelet-Rich-Plasma) doprowadził do uzyskania nowych autologicznych koncentratów osoczowych. Fibryna bogata w płytki (ang. PRF) jest matrycą fibrynową, która należy do rodziny preparatów bogatopłytkowych pozyskiwanych z krwi pacjenta. Traktowana jest jako „młodsza siostra” osocza bogatopłytkowego. Wyróżnia się fibrynę czystą, leukocytarną, zaawansowaną, wstrzykiwaną i strukturalną fibrynę bogatopłytkową (P-PRF, L-PRF, A-PRF, I-PRF, S-PRF).^{1,2} Fibryna charakteryzuje się uproszczoną obróbką oraz brakiem konieczności zastosowania antykoagulantu.³

Zawiera glikoproteinową sieć o dużej gęstości. Występuje w formie gęstego żelu lub płynu.⁴ W swoim składzie posiada szereg czynników przyspieszających angiogenezę, chemotaksję, mitozę, proliferację komórek, w tym fibroblastów i osteoblastów. Przyspiesza regenerację, wzrost i dojrzewanie kości oraz proces gojenia ran.^{3,5,6} PRF w odpowiednim czasie uwalnia zawarte w sobie czynniki wzrostu, cytokiny oraz komórki,^{1,5} do których należą: płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), płytkopochodny czynnik wzrostu AB (PDGF-AB) i interleukina-1 β (IL-1 β) i wiele innych (tab. 1).^{7,8}

Tabela 1. Cytokiny obecne w PRF i ich funkcje

Cytokiny obecne w PRF	Funkcje
Transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β)	<ul style="list-style-type: none"> • kontroluje wzrost, proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek, • ma działanie przeciwzapalne, • stymuluje proliferację osteoblastów, • stymuluje syntezę kolagenu typu I i fibronektyny, • zwiększa chemotaksję osteoblastów, • zwiększa utkanie kości, • pobudza angiogenezę.
Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF)	<ul style="list-style-type: none"> • reguluje podziały i różnicowanie komórek, • pobudza migrację komórek mezenchymalnych, • pobudza angiogenezę.
Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • stymuluje migrację monocytów lub makrofagów, • pobudza angiogenezę, • zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych.
Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF)	<ul style="list-style-type: none"> • stymuluje proliferację osteoblastów, • działa chemotaktycznie wobec ludzkich osteoblastów, • zwiększa ekspresję osteokalcyny, • przyspiesza gojenie się ran.
Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF)	<ul style="list-style-type: none"> • stymuluje proliferację osteoblastów, • działa chemotaktycznie wobec osteoblastów, • zwiększona ekspresja osteokalcyny, • przyspiesza gojenie się ran.
Czynnik wzrostu naskórka (EGF)	<ul style="list-style-type: none"> • stymuluje proliferację komórek i obrót macierzy zewnątrzkomórkowej, • wpływa chemotaktycznie na fibroblasty przyzębia.

Czynniki te uwalniane są z zawieszonych w matrycy fibryny aktywowanych trombocytów.⁷ Wykazano, że płytki wydzielają dużą ilość substancji bioaktywnych, które wolno dyfundują do otaczających tkanek stymulując ich regenerację.⁹

PRF jest stosowana w wielu dziedzinach medycyny. Dobroczynne działanie tego preparatu wykorzystuje się także w stomatologii (chirurgii stomatologicznej, periodontologii, endodoncji, implantologii oraz stomatologii wieku rozwojowego). Zastosowanie PRF znane jest również w ortopedii, a także medycynie estetycznej. Coraz częściej wykorzystywany jest w procesach regeneracyjnych skóry, leczeniu trądziku, likwidacji blizn, zmarszczek, a także łysienia androgenowego.

Fibryna bogatopłytkowa – charakterystyka

Ze względu na ograniczenia w pozyskiwaniu osocza bogatopłytkowego (PRP), wiele badań skupiło się na opracowaniu koncentratu płytek drugiej generacji bez konieczności stosowania antykoagulantów. W związku z tym opracowano koncentrat płytkowy pozbawiony czynników krzepnięcia, określane jako fibryna bogata w płytki (PRF).⁹ Od PRP różni się on dynamiką i kinetyką uwalniania czynników bioaktywnych.⁸ Fibryna jest aktywną formą fibrynogenu. Przekształcenie następuje podczas kaskady krzepnięcia pod wpływem trombiny, polega na odczepieniu fibrynopeptydów A i B oraz spontanicznej polimeryzacji. Powolna i naturalna polimeryzacja skutkuje jej homogenną trójwymiarową organizacją.⁷ Produktem jest labilna

postać fibryny, która na skutek działania XIII czynnika krzepnięcia (fibrynoligazy) oraz jonów wapnia transformuje do nierozpuszczalnej, stabilnej fibryny, a stabilizowany skrzep ma większą wytrzymałość mechaniczną i oporność na enzymy fibrynolityczne.^{5,10}

Wiadomo, iż składniki krwi odgrywają kluczową rolę w procesach regeneracyjnych. Matryca fibryny wiąże bioaktywne składniki oraz reguluje w czasie i przestrzeni proces ich uwalniania.⁶ Ma zdolność do utrzymywania w swojej sieci białek oraz komórek zdolnych do dalszej dystrybucji czynników wzrostu do otaczającego mikrośrodowiska. Cecha ta umożliwia wolniejsze uwalnianie czynników wzrostu.¹¹ Jest wiele protokołów, zestawów i urządzeń pozwalających otrzymać osoczowe koncentraty płytek. Metody stosowane podczas ich przygotowania są ważne, ponieważ wpływają na jakość produktu nakładanego na ranę lub miejsce zabiegu.¹² Najczęściej przygotowanie PRF następuje według protokołu opracowanego przez *Choukroun* i wsp.^{13,14} Protokół przygotowania PRF jest bardzo prosty, jednakże tak jak inne autologiczne preparaty bogatopłytkowe, musi zostać wyprodukowany tuż przed jego zastosowaniem.⁷ Do procesu niezbędna jest wirówka zapewniająca jednostopniowe wirowanie oraz probówka bez antykoagulantu. Brak antykoagulantu determinuje uruchomienie kaskady krzepnięcia. Krew uzyskaną od pacjenta umieszcza się w probówce i wiruje natychmiast przez 10 minut przy 3000 obrotach na minutę.⁷ Znane są również metody stosowania 2700 obrotów przez 12 minut,^{7,15} lub 1500 przez 14 minut.¹⁶ W celu uzyskania A-PRF w badaniach *Schar* i wsp. wirowano przez 12 minut przy 400xg⁸ *Bucur* i wsp. 200 xg przez 14 minut.⁶ Redukcja siły wirowania preparatów krwi prowadzi do znacznego wzrostu leukocytów i liczby płytek krwi, jak również stężenia czynników wzrostu, w związku z tym zwiększa się potencjał regeneracji preparatu.¹⁴ Początkowo fibrynogen,

przekształcony następnie przez trombinę w sieć fibryny, zajmuje górną część próbówki.⁷ Utworzone warstwy są następujące: dolna frakcja zawierająca RBC, środkowa zawierająca skrzep fibrynowy i górna zawierająca bezkomórkowe osocze. Górna i dolna część próbówki zostaje usunięta. W środkowej części postępująca naturalnie polimeryzacja prowadzi do powstania skrzepu fibryny z istotną koncentracją płytek krwi, a także leukocytów.⁷ Taki skrzep można wykorzystać bezpośrednio do wypełnienia jamy lub zmieszane z materiałem kostnym lub skompresowane do membrany lub cylindra fibrynowego przy użyciu odpowiedniego pudełka chirurgicznego zaprojektowanego w celu przygotowania skrzepu bez uszkodzenia.¹⁶

Odmianą PRF zasługującą na szczególną uwagę jest koncentrat bogaty w leukocyty. Obecność leukocytów ma ogromny wpływ na biologię produktów. Jednak dobroczynny lub szkodliwy wpływ tych komórek w PRP ciągle pozostaje dyskusyjny.¹⁷ Wiele badań wskazuje na korzystne działanie przeciwdrobnoustrojowe oraz uwalnianie czynników wzrostu i białek matrycowych w L-PRF w dłuższym okresie czasu (przez ponad 7 dni).⁸ Dowiedziono, iż leukocyty są zdolne do kierowania i rekrutacji różnych typów komórek w czasie procesu gojenia rany.¹¹ L-PRF w porównaniu z galaretowatym L-PRP i skrzepem krwi jest bardziej jednorodny i włóknisty. Ponad to różni się dynamiką i kinetyką uwalniania cytokin.⁸

W 2014 roku *Choukroun* i wsp. wprowadzili nowy preparat – zaawansowaną fibrynę bogatopłytkową (A-PFR) i stwierdzili, iż zawiera ona więcej niż pozostałe preparaty monocytów, które odgrywają ważną rolę w unaczynieniu, wroście kości i wytwarzaniu VEGF.¹⁸ *Mourão* i wsp. opisali technikę uzyskiwania wstrzykiwalnej postaci PRF zwanej I-PRF. W tej technice krótkie wirowanie przez 2 min przy 3300 obr./min skutkowało uzyskaniem płynnej pomarańczowej zawiesiny.¹⁹

Zastosowanie

Wykazano pozytywny udział PRF we wczesnym tworzeniu i dojrzewaniu kości, co wykorzystywane jest w współczesnej bioinżynierii. Istniejące dowody sugerują, że PRF przyspiesza odbudowę tkanek miękkich, ułatwia gojenie ran, a także zmniejsza obrzęk pooperacyjny, ból i dyskomfort pacjenta.²⁰ W stomatologii, PRF to zaawansowane i oryginalne narzędzie, które stanowi silny alternatywny i opłacalny biomateriał do naprawy i regeneracji tkanek ustno-szczękowo-twarzowych (miękkich i twardych).²⁰ Od wprowadzenia w 2001 roku,¹¹ różne badania *in vitro* wykazały, że PRF wywiera pozytywny wpływ na fibroblasty dziąseł, osteoblasty jamy ustnej i fibroblasty więzadła przyzębia, co czyni go dobrym środkiem wspomagającym leczenie chorób periodontologicznych.²¹ Interesujące wyniki uzyskano w testach migracyjnych fibroblastów *in vitro*. Zauważono, iż preparaty fibryny bogatopłytkowej rozwijają zdolność migracyjną fibroblastów w ciągu pierwszych 24 godzin hodowli, nie wykazują jednak działania proliferacyjnego.⁶ Wykorzystano to w leczeniu defektów przyzębia, ubytków kostnych, zmian okołowierzchołkowych oraz jako alternatywa dla przyczepów łącznotkankowych.²²⁻²⁴ Anilkumar i wsp. opisali zastosowanie PRF w celu pokrycia korzenia w leczeniu recesji dziąseł.²⁵

Ponadto PRF stosowane jest również w augmentacji kości jako przygotowanie do leczenia implantologicznego. W opisie przypadku *Del Corso* i wsp. zastosowano L-PRF w wymianie implantu siekacza centralnego szczęki, wykazano doskonałe gojenie i estetykę.²⁶ Choukroun i wsp. badali wpływ PRF na liofilizowany alloprzeszczep kości w celu sterowania regeneracją kości w bezpośrednim podnoszeniu ściany zatoki, również stwierdzili przyspieszoną regenerację kości.²⁷ W 2010 roku przedstawiono koncepcję wytwarzania matrycy przeszczepu kostnego, która zapewnia jego stabilizację w ubytku przy użyciu autologicznego kleju

fibrynowego.²¹ Ułatwiając rekrutację, proliferację i dojrzewanie komórek uczestniczących w regeneracji kości i chrząstek, a także ścięgien i więzadeł, koncentraty płytek krwi mogą okazać się bardzo korzystne dla tkanek o ograniczonym dopływie krwi, powolnym obrocie komórek i ograniczonej odbudowie macierzy zewnątrzkomórkowej.⁸

PRF stosowane jest również w leczeniu endodontycznym zębów stałych z niezakończonym rozwojem wierzchołka, w celu rewaskularyzacji, czyli regeneracji kompleksu miazgowo-zębinowego oraz w apeksyfikacji, a także w pulpotomii młodych, stałych zębów.²⁴ Opublikowano kompleksową metaanalizę dotyczącą skuteczności PRF w pulpotomii.²⁸ Dwa z przeprowadzonych badań wykazały 100% sukces w pulpotomii z koncentratami płytek krwi, a dwa badania wykazały ponad 80% sukces. Wyniki wskazują na potrzebę wysokiej jakości randomizowanych badań w tym zakresie.

W kontekście inwazyjnych procedur chirurgicznych, takich jak ekstrakcje trzeciego trzonowca, resekcja torbieli lub wyluszczenie dużych zmian okołowierzchołkowych PRF zmniejsza zapotrzebowanie na leki i przyspiesza rekonwalescencję, a także chroni przed zakażeniami pozabiegowymi.²⁰ Autologiczne czynniki wzrostu uwalniane podczas degranulacji płytek krwi, stanowią biologiczny lek.²⁹ Jak wykazano, PRF stymuluje tworzenie nowych naczyń krwionośnych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Ratajczak i wsp. przedstawili pełną charakterystykę potencjału angiogenego L-PRF, w którym stwierdzono wysokie poziomy ligandów receptora chemokinowego CXCR 2 (CXCR-2) i naskórkowego czynnika wzrostu (EGF). L-PRF indukowało kluczowe etapy procesu angiogenezy: proliferację śródbłonna, migrację i tworzenie naczyń.³⁰

Łatwy w użyciu koncentrat bogatopłytkowy, jako produkt biokompatybilny, bez ryzyka alergii lub zaburzeń czynności jest szeroko stosowany w medycynie estetycznej, w zabiegach

na skórę twarzy. Zabiegi z użyciem PRF stosuje się w celu naturalnego odmłodzenia i regeneracji skóry. Jest alternatywną metodą przy braku możliwości stosowania innych substancji, np. kwasu hialuronowego.³¹ W efekcie skóra staje się lepiej ukrwiona i nawilżona. Efekty biostymulacji skóry osoczem i fibryną bogatopłytkową widoczne są ok. 2-3 tygodnie po wykonaniu zabiegu.³² Zabiegi mają na celu rewitalizację skóry twarzy, redukcję oznak zmęczenia, wyrównanie kolorytu skóry oraz wypełnienie zmarszczek i rozstępów. Skuteczny jest także w leczeniu trądziku różowatego oraz blizn,^{9,29} jak również niweluje łysienie androgenowe i plackowate.³³

Podsumowanie

PRF i jej odmiany stają się często stosowanym adiuwantem w medycynie regeneracyjnej.³⁰ Autologiczny charakter, proste pozyskiwanie z pełnej krwi bez użycia antykoagulantów oraz zastosowanie kliniczne bez ryzyka związanego z produktami allogenicznymi są głównymi aspektami tłumaczącymi przydatność preparatów krwiopochodnych.⁸ Jednak dostępność w większej objętości jest problemem. Wykorzystanie w rozległych zabiegach chirurgii szczękowo-twarzowej lub ortopedycznej powinny być dobrze zaplanowane i nadzorowane.^{21,34}

Istotne jest przestrzeganie protokołu otrzymywania, który wpływa na rodzaj produktu oraz stężenie czynników wzrostu. Zmienność protokołu jest bardzo wysoka, co wiele badań czyni mało wiarygodnymi. Określając *in vitro* zawartość, ilość i kinetykę uwalniania czynników wzrostu w różnych koncentracjach bogatopłytkowych, można uzasadnić kontrowersyjne wyniki badań i opracować wytyczne dla przyszłych zastosowań, w których konkretny koncentrat może okazać się bardziej odpowiedni dla określonego typu tkanki i/lub urazu.⁸ Skuteczność kliniczna PRF jest wysoce

dyskusyjna ze względu na ograniczoną literaturę kliniczną opartą na dowodach oraz słabe zrozumienie właściwości mechanicznych i klinicznych biokomponentów PRF.²⁰

Mimo wielu wątpliwych wyników badań klinicznych, fibryna bogatopłytkowa ma coraz szersze grono zwolenników. Jej zastosowanie ciągle jest rozszerzane. Kolejne modyfikacje protokołu otrzymywania prowadzą do pozyskania preparatów o lepszym działaniu (L-PRF, A-PRF, S-PRF). Niezaprzeczalnie preparaty te są wielką nadzieją medycyny regeneracyjnej, jednak ciągle brakuje randomizowanych badań wśród dużej grupy badawczej, które doprowadziłyby do standaryzacji metody otrzymywania w zależności od zastosowania.

Piśmiennictwo

1. *Kawase T, Tanaka T*: An updated proposal for terminology and classification of platelet-rich fibrin. *Regen Ther* 2017; 11(7): 80-81.
2. *Kasperek R*: Sieć piękna. Autologiczne terapie z wykorzystaniem fibryny bogatopłytkowej I-PRF oraz S-PRF w medycynie estetycznej. *Uroda i Med* 2019; (2): 48-51.
3. *Kumar M, Chopra S, Das D, Gupta M, Memoalia J, Verma G*: Direct Maxillary Sinus Floor Augmentation for Simultaneous Dental Implant Placement. *Ann Maxillofac Surg* 2018; 8(2): 188-192.
4. *Pieniężna-Ćwirko M*: Ocena wpływu podania autogennych czynników wzrostu na przebudowę przeszczepów kostnych w stawach rzekomych trzonów kości przedramienia. *Otweek*; 2017.
5. *Pazera R, Szczepańska J*: Wykorzystanie potencjału fibryny bogatopłytkowej (PRF) w stomatologii wieku rozwojowego. *Nowa Stomatol* 2015; 1: 35-39.
6. *Bucur M, Constantin C, Neagu M, Zurac S, Dinca O, Vladan C, et al.*: Alveolar blood clots and platelet-rich fibrin induce in vitro fibroblast proliferation and migration. *Exp*

- Ther Med 2019; 17(2): 982-999.
7. *Khiste SV, Tari RN*: Platelet-Rich Fibrin as a Biofuel for Tissue Regeneration 2013; 2013.
 8. *Schär M, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein M, Nesic D*: Platelet-rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration In Vitro. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(5): 1635-1643.
 9. *Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J*: Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: *Tissue Eng* 2017; 23(1).
 10. *Dembińska-Kieć A, Naskalski J*: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. 2015; 575-622.
 11. *Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang YCJ*: Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol* 2017; 88(1): 112-121.
 12. *Davis Vicki L., Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al.*: Platelet-Rich Preparations to Improve Healing. Part II: Platelet Activation and Enrichment, Leukocyte Inclusion, and Other Selection Criteria. *Oral Implantol* 2014; 40(4): 511-521.
 13. www.a-prf.com.
 14. *Choukroun J, Ghanaati S*. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018; 44(1): 87-95.
 15. *Kiran NK, Mukunda KS, Tilakraj TN*: Platelet concentrates: a promising innovation in dentistry. *J Dent Sci Res* 2011; 2(1): 50-61.
 16. *Ehrenfest DMD, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso M Del, Kang B-S, et al.*: The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets* 2017; 29(2): 171-184.
 17. *Bielecki T, Ehrenfest D, Everts P, Wiczkowski A*: The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(7): 1153-1162.
 18. *Choukroun J*: Advanced PRF and i-PRF: Platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract* 2014; 1(1).
 19. *Mourão C, Valiense H, Melo ER, Mourão N, Maia M*: Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42(6): 421-423.
 20. *Zumarán CC, Parra M V., Olate SA, Fernández EG, Muñoz FT, Haidar ZS*: The 3 R's for Platelet-Rich Fibrin: A "Super" Tri-Dimensional Biomaterial for Contemporary Naturally-Guided Oro-Maxillo-Facial Soft and Hard Tissue Repair, Reconstruction and Regeneration. *Materials (Basel)* 2018; 11(8): 1293.
 21. *Agrawal AA*: Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases* 2017; 5(5): 159-171.
 22. *Sharma A, Pradeep AR*: Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2011; 82(12): 1705-1712.
 23. *Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B*: Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10): 925-932.
 24. www.keymed.pl/baza-wiedzy.
 25. *Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi RPE*: Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13(1): 50-54.
 26. *Del Corso M, Mazor Z, Rutkowski JL,*

- Ehrenfest DMD*: The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin during immediate post-extractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *J Oral Implantol* 2012; 38(2): 181-187.
27. *Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohand SL, 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.
28. *Mohamed RN, Basha S, Al-Thomali Y*: Efficacy of platelet concentrates in pulpotomy – a systematic review. *J Platelets* 2018; 29(5): 440-445.
29. *Anitua E, Pino A, Orive G*: Opening new horizons in regenerative dermatology using platelet-based autologous therapies. *Int J Dermatology* 2017; 56(3): 247-251.
30. *Ratajczak J, Vanganswinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilkens P, Quirynen M, et al.*: Angiogenic Properties of “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin.” *Sci Rep* 2018; 8: 14632.
31. *Matthews-Brzozowska T, Krzyżanowska A, Lichaj M*: Revitalization of facial skin based on preparations of patient own blood. *J Med Sci* 2017; 86(2): 173-176.
32. www.stom-med.pl.
33. *Mahapatra S, Kumar D, Deb K*: Study on the Efficacy of Platelet-rich Fibrin Matrix in Hair Follicular Unit Transplantation in Androgenetic Alopecia Patients. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9(9): 29-35.
34. *Cieslik-Bielecka A, Bielecki T, Gazdzik TS, Arendt J, Król W, Szczepanski T*: Autologous platelets and leukocytes can improve healing of infected high-energy soft tissue injury. *Transfus Apher Sci* 2009; 41(1): 9-12.

Zaakceptowano do druku: 24.10.2019 r.

Adres autorów: 41-902 Bytom, Plac Akademicki 17.

© Zarząd Główny PTS 2019.