

Ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια: θεραπευτικά οφέλη για τη διαχείριση των μυοσκελετικών κακώσεων

Ναούμ Συμεών

Στρατιωτικός Ιατρός, Ορθοπαιδικός, Υγειονομική Υπηρεσία 112 Πτέρυγα μάχης, Ελευσίνα

Περίληψη

Διάφορες νέες θεραπείες που επιταχύνουν την αποκατάσταση του μυοσκελετικού ιστού είναι ιδιαίτερα επιθυμητές. Το πλούσιο σε αιμοπετάλια ινώδες (platelet-rich fibrin-PRF) είναι ένα βιολογικό υλικό ινώδους, πλούσιο σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια, το οποίο δρα ως θέση πρόσδεσης τόσο για τα αιμοπετάλια όσο και για τους αυξητικούς παράγοντες. Με την αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης αυξητικών παραγόντων σε συγκεκριμένους ιστούς, το PRF προάγει την αναγέννηση των ιστών. Το PRF χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με υλικά οστικού μοσχεύματος για τη μείωση των χρόνων επούλωσης και την αναγέννηση των οστών κατά τη διάρκεια της γναθοπροσωπικής χειρουργικής. Ωστόσο, τα οφέλη της κατά τη διάρκεια της επισκευής και αποκατάστασης των μυών είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένα. Το PRF μπορεί να προωθήσει τη διαδικασία επούλωσης όταν χρησιμοποιείται σε μια σειρά ορθοπαιδικών και αθλητικών κακώσεων. Αυτές περιλαμβάνουν την επιδιόρθωση χόνδρου, χειρουργική επέμβαση του μυοτενόντιου στροφικού πετάλου και χειρουργική επέμβαση πρόσθιου χιαστού συνδέσμου. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα δεδομένα για αυτά τα οφέλη, πιθανότατα εξαιτίας ασυνέπειων τόσο στα πρωτόκολλα προετοιμασίας του PRF όσο και στα δοσολογικά σχήματα. Παρ' όλα αυτά, η βιβλιογραφία γενικά υποστηρίζει τη χρήση του PRF ως ευεργετικού ανοσοενισχυτικού παράγοντα για μια σειρά χρόνιων τραυματισμών μυών, τενόντων, οστών ή άλλων μαλακών μορίων. Περαιτέρω κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση αυτών των οφελών απαιτούν συνοχή στην προετοιμασία PRF και την ταξινόμηση επιτυχών κλινικών αποτελεσμάτων για την πλήρη εκμετάλλευση του δυναμικού του.

Όροι ευρετηρίου:

πλούσιο σε αιμοπετάλια ινώδες
μυοσκελετικό σύστημα
βιολογική θεραπεία
αναγέννηση οστού
ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Platelet-Rich Fibrin: Therapeutic Benefits for Musculoskeletal Injury Management

Naoum S.

MD, 112 Combat Wing Health Service, Elefsina

Abstract

New treatments which accelerate the recovery of musculoskeletal tissue are quite desirable. Platelet-rich fibrin-PRF is a biological material rich in leukocytes and platelets that acts as a binding site for both platelets and growth factors. By increasing the local concentration of growth factors in specific tissues, PRF promotes tissue regeneration. PRF is often used in combination with bone graft materials in order to reduce healing times and bone regeneration during maxillofacial surgery. Nevertheless, its benefits during muscle repair and rehabilitation are less well documented. PRF can promote the healing process when used in a variety of orthopedic and sports injuries. These include cartilage repair, rotator cuff surgery and anterior cruciate ligament surgery. However, conflicting data on these benefits have been reported, probably due to inconsistencies in both PRF preparation protocols and dosage regimens. However, literature generally supports the use of PRF as a beneficial adjuvant for a number of chronic muscle, tendon, bone or other soft tissue injuries. Further clinical trials to confirm these benefits require consistency in the preparation of the PRF and the classification of successful clinical outcomes to fully exploit its potential.

Key words:

platelet-rich fibrotic
musculoskeletal system

biological therapy

bone regeneration

platelet activation

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτόλογα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων είναι απλές και οικονομικά αποδοτικές μέθοδοι που επιτρέπουν υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις αυξητικών παραγόντων στον ιστό-στόχο (Prakash and Thakur, 2011). Το πλούσιο σε αιμοπετάλια ινώδες (platelet-rich fibrin PRF) είναι ένα συμπύκνωμα αιμοπεταλίων δεύτερης γενιάς που αναπτύχθηκε λόγω νομικών περιορισμών στο χειρισμό του αίματος. Το PRF περιέχει αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα, κυτοκίνες και συγκολλητικές πρωτεΐνες που περιλαμβάνουν ινωδογόνο, ινονεκτίνη, βιτρονεκτίνη και θρομβοσπονδίνη-1 * Choukroun et al. 2006; Grecu et al. 2019). Η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cells-WBCs), που εκκρίνουν μια μεγάλη ποσότητα αυξητικών παραγόντων, αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του PRF το οποίο ονομάζεται για το λόγο αυτό λευκοκυτταρικό PRF (L-PRF). Ο πολυμερισμός του ινώδους παράγει μία τρισδιάστατη συνδεδεμένη σε σχήμα σταυρού μήτρα ινώδους (Gigante et al. 2012, Rudagi and Rudagi, 2012; Kumar et al. 2014). Αυτό χρησιμεύει ως θέση δέσμευσης τόσο για τα αιμοπετάλια όσο και για τους αυξητικούς παράγοντες (Nishimoto et al. 2015). Με την αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης αυξητικών παραγόντων σε μια συγκεκριμένη θέση ιστού, το PRF προάγει την αναγέννηση ιστών με μίμηση της διαδικασίας επιδιόρθωσης του τραύματος για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (Grecu et al. 2019; Dohan et al. 2006c; Dohan et al. 2006b; Dohan et al. 2006a. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ένα θεραπευτικό πλέγμα-μήτρα που διαθέτει μοναδικές μηχανικές ιδιότητες, καθιστώντας το διαφορετικό και διακριτό από το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) και άλλα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων [Schwartz-Arad et al. 2007; Kazemi and Fakhri, 2015). Στο παρόν άρθρο γίνεται συζήτηση τα πολλά υποσχόμενα κλινικά οφέλη του PRF με έμφαση στην ικανότητά της να προάγει την επούλωση πληγών και των μυών. Γίνεται ανασκόπηση των παραγόντων που συμβάλλουν στη βιολογική δραστηριότητα του PRF και των δημοσιευμένων προκλινικών και κλινικών στοιχείων για την υποστήριξη της αναδυόμενης χρήσης του στη θεραπεία του μυοσκελετικού συστήματος.

1.1. ΜΥΪΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Η επισκευή των μυών είναι μια εξελικτικά συ-

ντηρημένη πολυκυτταρική εξεργασία που απαιτεί τη συγχρονισμένη δραστηριότητα των μακροφάγων, μόνιμων μυογονικών και μη μυογενετικών βλαστικών κυττάρων και ινοβλαστών του συνδετικού ιστού (Grecu et al. 2019; Milner and Cameron, 2013). Παρά την αποτελεσματικότητα αυτού του εγγενούς μηχανισμού επιδιόρθωσης, σοβαροί τραυματισμοί που έχουν ως αποτέλεσμα σημαντική απώλεια μυϊκού ιστού και/ή απώλεια ιστικής λειτουργικότητας, παρεμποδίζουν τη διαδικασία αποκατάστασης και απαιτούν θεραπευτική παρέμβαση. Οι μυοσκελετικές διαταραχές χαρακτηρίζονται ως οποιοσδήποτε τραυματισμός, βλάβη ή διαταραχή των αρθρώσεων ή ιστών στο άνω/κάτω άκρο ή στη ράχη (De Albornoz et al. 2018). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) αναφέρει ότι οι μυοσκελετικές κακώσεις επηρεάζουν τις ζωές εκατοντάδων εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως και αποτελούν τη σημαντικότερη παγκόσμια αιτία για μακροχρόνιο άλγος, τραυματισμού και σωματικής αναπηρίας (Woolf and Pfleger, 2003; Baoge et al. 2012). Οι τραυματισμοί μαλακών ιστών αποτελούν το 40-50% των μυοσκελετικών προβλημάτων και είναι τυπικά το αποτέλεσμα της βλάβης των χόνδρων, των συνδέσμων και των τενόντων. Τα σοβαρά τραύματα πρόσκρουσης, η αρθρίτιδα και η οστεοπόρωση είναι παραδείγματα χρόνιων και εκφυλιστικών μυοσκελετικών παθήσεων που δημιουργούν σοβαρές προκλήσεις για τους κλινικούς ιατρούς (Maffulli et al. 2015). Οι χρόνιες βλάβες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που οφείλονται σε τραυματισμούς που σχετίζονται με αθλητισμό και την υπερβολική χρήση, συχνά απαιτούν χειρουργική επέμβαση που οδηγεί σε παρατεταμένους χρόνους ανάκαμψης. Επιπλέον, η επιτυχής έκβαση και η πλήρης αποκατάσταση μετά από χειρουργική επέμβαση συχνά δεν είναι εγγυημένες και οι τρέχουσες επικουρικές θεραπείες που βοηθούν τη διαδικασία επούλωσης παραμένουν περιορισμένες (De Albornoz et al. 2018, Woolf and Pfleger, 2003).

Οι ελπίδες έχουν στραφεί προς την ανακάλυψη των ορθοβιολογικών μεθόδων. Αυτές αναφέρονται στη χρήση βιολογικών ουσιών που βελτιώνουν την επούλωση των τραυματισμένων μυών, των τενόντων και των συνδέσμων (Dhillon et al. 2014; Dohan-Ehrenfest et al. 2014). Τα ορθοβιολογικά παράγωγα προέρχονται από ουσίες που βρίσκονται φυσιολογικά στο σώμα. Αυτά περιλα-

βάνουν μοσχεύματα οστών, αυτόλογο αίμα, PRP, αυτόλογα ρυθμισμένο ορό και βλαστικά κύτταρα (Dohan-Ehrenfest et al. 2014; Muñoz et al. 2016). Τα οφέλη από τη χρήση ορθοβιολογικών είναι η μειωμένη ανάγκη χειρουργικής επέμβασης κατά την αντιμετώπιση μυοσκελετικών τραυματισμών και η αύξηση της αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων χειρουργικών τεχνικών (Grecu et al. 2019). Το αυτόλογο αίμα, PRP και προετοιμασμένος- συντηρημένος ορός λειτουργούν με την παροχή αυξητικών παραγόντων στην τραυματισμένη περιοχή, διεγείροντας τη διαδικασία επιδιόρθωσης (Dhillon et al. 2014). Τα αυτόλογα προϊόντα αίματος έχουν ξεπεράσει τη χρήση των ανασυνδυασμένων αυξητικών παραγόντων, λόγω του χαμηλότερου κόστους τους, μεγαλύτερης διάρκειας ζωής και πιο αποτελεσματικής διάθεσης στον ιστό-στόχο Dhillon et al. 2014; Wee and Thevendran, 2017).

1.2. ΟΡΘΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Οι εγχύσεις αυτόλογου αίματος χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την παροχή αυξητικών παραγόντων οι οποίοι προέρχονται από αίμα σε τραυματισμένους ιστούς. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη αίματος από έναν ασθενή και την έγχυση στην επιθυμητή περιοχή. Με αυτόν τον τρόπο, παρέχονται αυξητικοί παράγοντες που περιέχονται στα αιμοπετάλια. Η παραπάνω μέθοδος, ωστόσο, αμφισβητήθηκε, με θετικά και αρνητικά αποτελέσματα (Edwards and Calandruccio, 2003; Kazemi et al. 2010). Η γνώση των αυξητικών παραγόντων που περιέχονται κυρίως στα άλφα κοκκία των αιμοπεταλίων (alpha granules of platelets) οδήγησε τους ερευνητές να επικεντρωθούν σε πιο αποτελεσματικές μεθόδους χορήγησης αυξητικών παραγόντων (Sánchez et al. 2003). Οι πρόσφατες μέθοδοι έχουν εξελιχθεί από τη χρήση αυτόλογου ολικού αίματος στη χρήση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων, αλλιώς γνωστών ως PRP (Platelet Rich Plasma). Το PRP ορίζεται ως κλάσμα πλάσματος αυτόλογου αίματος με συγκέντρωση αιμοπεταλίων μεγαλύτερη από τα αρχικά επίπεδα (Marx et al. 1998). Παρά τα σαφή οφέλη, εξακολουθούν να εκλείπουν αξιόπιστα στοιχεία υπέρ της κλινικής εφαρμογής της σε κακώσεις και στην ορθοπαιδική χειρουργική γενικότερα (Grecu et al. 2019). Το PRP έχει κυκλοφορήσει στο εμπόριο, αλλά περιέχει προϊόντα που είναι αφύσικα και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να εμποδίσει την επούλωση των πληγών/

τραυμάτων. Αφαιρώντας τα αντιπηκτικά και τροποποιώντας τα πρωτόκολλα συλλογής αίματος, το PRF εισήχθη μερικά χρόνια αργότερα, με τη συναρπαστική δυνατότητα να βελτιώσει σημαντικά τη χειρουργική απόδοση.

2. ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΙΝΩΔΕΣ

Το PRF αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόοδο στην εξέλιξη των συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων. Στην απλούστερη μορφή του, το PRF είναι μεμβράνη ινώδους με αιμοπετάλια +/- λευκοκύτταρα (Zumstein et al. 2012; Ali et al. 2015; Borie et al. 2015). Αυτές οι στέρρες μεμβράνες εμφανίζουν εξαιρετικά χαρακτηριστικά χειρισμού και μπορούν να συρραφθούν σταθερά σε μια ανατομικά επιθυμητή θέση κατά τη διάρκεια της ανοικτής χειρουργικής επέμβασης (Asutay et al. 2017; Tatullo et al. 2012). Το PRF έφερε μεγάλο ενθουσιασμό μέσω των πιθανών οφελών του στην επούλωση τραυμάτων και τον τραυματισμό των ιστών, τα οποία θα συζητηθούν στο παρόν άρθρο. Η ευκολία παρασκευής, το χαμηλό κόστος, οι ελάχιστοι κίνδυνοι για τους ασθενείς και η πιθανή χρήση σε εξωτερικούς ασθενείς καθιστούν το PRF ένα πολύ καλό πρότυπο για διεργασίες επούλωσης ιστών (Fortunato et al. 2018).

2.1. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ PRF

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του PRF είναι η απλότητα της προετοιμασίας. Το PRF αντλείται από το αίμα ενός ασθενούς χρησιμοποιώντας ένα αποστειρωμένο δοσομετρητή 10 mL πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση (Choukroun et al. 2006; Grecu et al. 2019). Το αίμα συλλέγεται σε ένα σωλήνα σφραγισμένο υπό κενό χωρίς αντιπηκτικά και φυγοκεντρείται για 12 λεπτά στις 2700 στροφές ανά λεπτό (σ.α.λ.) για να διαχωριστούν τα ερυθροκύτταρα (RBCs) και το πλάσμα από τα αιμοπετάλια (Dohan-Ehrenfest et al. 2018). Ο θρόμβος ινώδους που περιέχουν τα αιμοπετάλια βρίσκεται στο κέντρο του σωλήνα, μεταξύ του κατώτερου στρώματος των RBCs και του μη κυτταρικού πλάσματος στην κορυφή. Το PRF που παράγεται είναι απαλλαγμένο από αντιπηκτικά και/ή άλλες τεχνητές βιοχημικές τροποποιήσεις (Choukroun et al. 2006; Grecu et al. 2019). Η αλλαγή του πρωτοκόλλου φυγοκέντρωσης PRF μπορεί να επηρεάσει τόσο τη δομή όσο και την πυκνό-

τητα των θρόμβων PRF [Man et al. 2001; Abd El Raouf et al. 2017]. Η κλινική αποτελεσματικότητα των πρωτοκόλλων φυγοκέντρησης απαιτεί ακόμα επικύρωση, καθώς οι μέθοδοι ανοικτής πρόσβασης έχουν οδηγήσει σε πολλές παραλλαγές του αρχικού πρωτοκόλλου PRF με αποτέλεσμα τη δημιουργία σύγχυσης στη βιβλιογραφία (Fortunato et al. 2018; Kawase et al. 2003). Αυτό παρουσιάζει ένα πρόβλημα καθώς το υλικό που παράγεται από κάθε πρωτόκολλο διαφέρει από αυτό του αρχικού PRF (Fortunato et al. 2018; Shah et al. 2017). Αυτές οι διαφορές περιλαμβάνουν το μέγεθος και το βάρος των θρόμβων/μεμβρανών που οδηγούν σε ποικίλες βιολογικές ιδιότητες και κλινικές εκβάσεις (Fortunato et al. 2018). Μέχρι σήμερα, οι διαφορές μεταξύ των μεθόδων παραγωγής PRF και των βιολογικών χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος PRF δεν έχουν σαφώς χαρακτηριστεί. Πλέον, απαιτείται τυποποίηση των πρωτοκόλλων φυγοκέντρησης για τον έλεγχο του περιεχομένου των αυξητικών παραγόντων και της αρχιτεκτονικής του ινώδους, ενώ επίσης, απαιτείται και διευκρίνιση σχετικά με τις επιπτώσεις των τροποποιήσεων του αρχικού πρωτοκόλλου παραγωγής στη δραστηριότητα PRF (Fortunato et al. 2018).

2.2. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ PRF

Οι μεμβράνες PRF μπορούν εύκολα να απομακρυνθούν σε μια περιοχική χειρουργικού τραύματος ή αύξησης. Λόγω της ελαστικής της πυκνότητας/υφής, ένας κλινικός ιατρός μπορεί να δημιουργήσει μια οπή στη μεμβράνη η οποία μπορεί να επικαλύψει μια περιοχική επούλωσης. Το PRF είναι ένας ζωντανός ιστός προερχόμενος από αίμα, οπότε πρέπει να αντιμετωπιστεί ανάλογα. Δεδομένου ότι το PRF στερείται αντιπηκτικών, τα δείγματα αίματος θα πήξουν κατά την επαφή με το γυάλινο σωλήνα. Ο γρήγορος χειρισμός εξασφαλίζει μια κλινικά χρησιμοποιήσιμη μήτρα PRF. Εάν η διάρκεια μεταξύ της συλλογής αίματος και της φυγοκέντρησης είναι πολύ μεγάλη, τα δείγματα PRF καθίστανται ασυμβίβαστα. Απομακρύνοντας τα υγρά που έχουν παγιδευτεί στη μήτρα ινώδους, μπορούν να ληφθούν πολύ ανθεκτικές μεμβράνες ινώδους. Το προηγμένο ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια (advanced platelet-rich fibrin, A-PRF) προέρχεται από μια νέα σειρά ταχυτήτων/χρόνων φυγοκέντρησης που εμποδίζουν την απώλεια κυττάρων μέσα στη μήτρα PRF (Ghanaati et al. 2014). Το

A-PRF είναι πλουσιότερο σε WBCs σε σύγκριση με το PRF και εμφανίζει βελτιωμένη σύνθεση μήτρας κολλαγόνου και ενισχυμένη πρόσληψη προγονικών κυττάρων (Shah et al. 2017, Clark et al. 2018). Το ενέσιμο πλούσιο σε αιμοπετάλια ινώδες (injectable platelet-rich fibrin, i-PRF) αναπτύχθηκε για να δράσει ως αναγεννητικός παράγοντας που θα μπορούσε να χορηγηθεί σε υγρή σύνθεση (Miron et al. 2017). Για να επιτευχθεί αυτό, το αίμα λαμβάνεται ταχέως σε έναν συγκεκριμένο σωλήνα φυγοκέντρησης σε χαμηλή ταχύτητα (περίπου 700 στροφές ανά λεπτό για 3 λεπτά). Το I-PRF μπορεί να αναμιχθεί με μοσχεύματα οστών για να σχηματίσει ένα σταθερό μοσχεύμα ινώδους που βελτιώνει επίσης την επούλωση του τραύματος (Clark et al. 2018).

2.3. ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ PRF

Σε μια μελέτη, οι ερευνητές πραγματοποίησαν σύγκριση της απελευθέρωσης των αυξητικών παραγόντων για PRP, PRF και A-PRF με την πάροδο του χρόνου (Kobayashi et al. 2016). Τα διάφορα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων αποδείχθηκε ότι έχουν διαφορετική κινητική απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων. Το PRP απελευθέρωσε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αυξητικών παραγόντων σε προηγούμενα χρονικά σημεία, ενώ το PRF εμφάνιζε συνεχή και σταθερή απελευθέρωση σε περίοδο 10 ημερών. Το A-PRF απελευθέρωσε σημαντικά υψηλότερες ποσότητες αυξητικών παραγόντων σε σύγκριση με το «παραδοσιακό» PRF (Grecu et al. 2019). Από τα ίδια δείγματα περιφερικού αίματος, μια άλλη ερευνητική ομάδα σύγκρινε τα επίπεδα πέντε σημαντικών αυξητικών παραγόντων σε ενεργοποιημένα PRP και PRF με ELISA (ενζυμική ανοσοπροσοφορική δοκιμασία) (Qiao et al. 2017). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα bFGF στο PRF ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά σε ενεργοποιημένο PRP. Στους άλλους παράγοντες ανάπτυξης που εξετάστηκαν, δηλαδή τον παράγοντα PDGF-BB που προέρχεται από αιμοπετάλια, τον παράγοντα TGF-1, IGF-1 και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων [40]. Ως εκ τούτου, συνιστάται το PRP για την ταχεία παροχή αυξητικών παραγόντων, ενώ τα PRF και A-PRF είναι καλύτερα προσαρμοσμένα για την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων μακροπρόθεσμα.

2.4. ΧΡΗΣΕΙΣ PRF

1.1.1. ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Οι μεμβράνες PRF χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με υλικά οστικού μοσχεύματος για τη μείωση των χρόνων επούλωσης και την αναγέννηση των οστών. Μια μελέτη έδειξε ότι το PRF με αλλογενή οστικά μοσχεύματα τύπου freeze-dried bone allograft, αύξησε τον σχηματισμό οστού κατά τη διάρκεια των διαδικασιών ανυψώσεως του ιγμορείου (sinus lift) (Choukroun et al. 2006). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από πιο αποτελεσματικές μέθοδοι για την ανακούφιση των μετεγχειρητικών επιπλοκών αυτής της διαδικασίας χρησιμοποιώντας εξελιγμένο PRF (Jeong et al. 2014). Το PRF χρησιμοποιήθηκε επίσης με επιτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ενδοοστικών περιοδοντικών ελλειμμάτων (Grecu et al. 2019; Rastogi et al. 2011). Τα πιο αξιοσημείωτα ευρήματα ήταν τα μεγαλύτερα επίπεδα πρόσδεσης και η πλήρωση των οστών. Παρόμοιες βελτιώσεις στα κλινικά αποτελεσμάτων παρατηρήθηκαν σε ελλείμματα της περιοχής του διχασμού της κάτω γνάθου βαθμού II (Sharma et al. 2017) και ελλείμματα από πτώση των ούλων (Rehan et al. 2018; Agarwal et al. 2016; Eren et al. 2016). Η ικανότητα του PRF να ανακουφίζει τον πόνο και το μετεγχειρητικό οίδημα κατά τη διάρκεια των εξαγωγών των δοντιών καθώς και στην αντιμετώπιση των οδοντικών αλλοιώσεων, είναι επίσης ευρέως τεκμηριωμένο (Yang et al. 2012; Mishra et al. 2013; Jadhav et al. 2015). Το PRF χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη θεραπεία της οστεονέκρωσης της γνάθου που σχετίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών (Giudice et al. 2018).

1.1.2. ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΑ ΤΡΑΥΜΑΤΑ

Αν και οι σκελετικοί μύες μπορούν να ανταποκριθούν σε μια σειρά περιβαλλοντικών αλλαγών, η κατάλληλη θεραπεία για χρόνιους μυϊκούς τραυματισμούς παραμένει μια κλινική πρόκληση. Η θεραπεία με συμβατικές θεραπείες είναι συχνά ανεπαρκής, δίνοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις δυνατότητες των συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σχετικά με την ενίσχυση της αποκατάστασης μυών.

Η διαδικασία της επούλωσης των μυών και η συμβολή των αυξητικών παραγόντων στη διαδικασία επούλωσης είναι ένας εντατικά μελετημένος τομέας και εξετάζεται σε αρκετές μελέτες [Grecu et al. 2019; Wee and Thevendran, 2017; Edwards and Calandruccio, 2003]. Συγκεντρώνοντας αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες, το PRF μπορεί να προωθήσει τις κυτταρικές διαδικασίες που απαιτούνται για την αποκατάσταση και αναγέννηση των μυών (Mosca et al. 2015). Ορισμένες από τις πρώτες μελέτες που κατέληξαν σε αυτό το συμπέρασμα, αξιολόγησαν τις επιδράσεις της PRF σε μυϊκές θλάσεις σε ανθρώπους. Οι ασθενείς που συμμετείχαν, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PRF δύο ημέρες μετά τον τραυματισμό και κάθε δύο ημέρες στη συνέχεια (Wee and Thevendran, 2017). Η μελέτη αποκάλυψε ότι ο χρόνος αποκατάστασης των ατόμων που έλαβαν PRF μειώθηκε σε 16,6 ημέρες σε σύγκριση με τις 22,3 ημέρες των ατόμων που έλαβαν αντιφλεγμονώδη για θεραπεία. Αυτό υποστήριξε τη χρήση του PRF κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες παρατηρήσεις από ζωικά μοντέλα και in vitro μελέτες.

1.1.3. ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΙ ΧΟΝΔΡΟΥ

Την τελευταία δεκαετία, η PRF έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη μη-επεμβατική διαδικασία για τη θεραπεία τραυματισμών χόνδρου. Σε μια μελέτη αξιολογήθηκε η ενσωμάτωση του PRF σε ικρίωματα βιοαποδομήσιμου ινώδους (biodegradable fibrin-FB) ως μήτρα αναγέννησης για την προαγωγή του πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων και της επαναδιαφοροποίησης (Chien et al. 2012). Τα χονδροκύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα που βρίσκονται σε έναν υγιή χόνδρο και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της χόνδρινης μήτρας. Το συμπέρασμα ήταν ότι τα ικρίωματα FB προάγουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση που ενισχύεται από το PRF, προσφέροντας αρκετές υποσχέσεις για τη μηχανική του χόνδρινου ιστού. Το PRF βοηθά επίσης στην επούλωση των χόνδρινων ελλειμμάτων στο γόνατο σε ζωικά μοντέλα (Wong et al. 2017). Τα ελλείμματα στα αριστερά οπίσθια άκρα των σκύλων που έλαβαν εμφύτευση PRF, βρέθηκαν να εμφανίζουν βελτιωμένη αποκατάσταση αρθρικού χόνδρου (Kazemi et al. 2015; Kazemi et al. 2014). Μελέτες σε κουνέλια κατέδειξαν επίσης την ικανότητα του PRF να ενισχύσει τη βιωσιμότητα των

μοσχευμάτων χόνδρων, προωθώντας τη χρήση του ως κατάλληλο βιολογικό υλικό «περιτύλιξης» για την ενίσχυση του μοσχεύματος χόνδρου (Göral et al. 2016). Πιο πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν ότι η αναγέννηση χόνδρου βελτιώνεται περισσότερο χρησιμοποιώντας L-PRF σε σχέση με αυτόλογο PRF (Man et al. 2001). Οι περίπλοκες διαδικασίες που απαιτούν επέκταση χονδροκυττάρων *in vitro* πριν από την επιδιόρθωση του χόνδρου, αποδείχθηκαν επίσης ότι μπορούν να αποφευχθούν μέσω της ανάπτυξης μιας προσέγγισης ενός μόνο σταδίου, που συνδυάζει το PRF με αυτόλογα μοσχεύματα χόνδρου (Wong et al. 2017).

1.1.4. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑΣ ΣΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΕΤΑΛΟΥ ΤΟΥ ΩΜΟΥ

Οι ρήξεις του στροφικού πετάλου είναι μια κοινή αιτία πόνου και αναπηρίας και μπορούν να προκληθούν από τραυματικά ή εκφυλιστικά αίτια. Αυτό συχνά συνιστά την χειρουργική αποκατάσταση πρόκληση, καθώς η αρχική εισαγωγή οστού-τένοντα καθιστά δύσκολη την αναδημιουργία. Κατά συνέπεια, τα ποσοστά μη επούλωσης αναφέρονται έως 94% (Zumstein et al. 2012). Μια ομάδα ερευνητών απέδειξε ότι το L-PRF που προέρχεται από τυποποιημένο/ζελατινώδες πλέγμα, μπορεί να απελευθερώσει τοπικά θεραπευτικούς αυξητικούς παράγοντες για έως και 28 ημέρες βοηθώντας την επισκευή του στροφικού πετάλου (Zumstein et al. 2012). Σε μεταγενέστερες πιλοτικές μελέτες, όταν προστέθηκε L-PRF μεταξύ του τένοντα και του οστού κατά τη διάρκεια της αρθροσκοπικής επισκευής στροφικού πετάλου, ο δείκτης αγγειογένεσης βελτιώθηκε στους ετερόπλευρους υγιείς ώμους στις 6 και 12 εβδομάδες, χωρίς να αναφερθούν μετεγχειρητικές επιπλοκές (Zumstein et al. 2014). Έτσι, η αρθροσκοπική επισκευή του στροφικού πετάλου χρησιμοποιώντας L-PRF φάνηκε τεχνικά εφικτή, υποστηρίζοντας προηγούμενες *in vitro* μελέτες που έδειξαν την ικανότητά του να ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των τενόντων και να προάγει τη σύνθεση της εξωκυτταρικής μήτρας. Παρά την πρόοδο αυτή, οι μετέπειτα μελέτες αμφισβήτησαν τα κλινικά οφέλη του PRF για πιο σοβαρούς τραυματισμούς των μυών του στροφικού πετάλου. Όταν το PRF εφαρμόστηκε σε μαζικές ρήξεις στροφικού πετάλου, δύο μελέτες δεν αποκάλυψαν αλλαγές στους ρυθμούς επούλωσης, το μέσο μέγεθος των μετεγχειρητικών ελλειμμά-

των και την ποιότητα των τενόντων (Zumstein et al. 2016). Επιπρόσθετα, μια μελέτη κατέδειξε ότι το PRF επάγει μια «διαταραγμένη» θεραπευτική απόκριση που χαρακτηρίζεται από ινώδη αγγειακό ουλώδη ιστό σε μοντέλα αρουραίων με επισκευή σοβαρής ρήξης μυοτενόντιου στροφικού πετάλου (Hasan et al. 2016). Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστούν τα οφέλη του PRF κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας.

1.1.5. ΑΛΛΟΙ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟ

Η επιτυχία της προκληθείσας από PRF αύξησης σημειώθηκε από τους Alviti και τους συναδέλφους του, που αξιολόγησαν τις επιδράσεις του στη δυσκαμψία και τη μηχανική του αστραγάλου σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση του αχίλλειου τένοντα (Alviti et al. 2017). Τα ευρήματα έδειξαν ότι η θεραπεία με ράμματα και PRF οδήγησε σε σημαντική λειτουργική βελτίωση όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της κίνησης, βελτιώνοντας την ανάρρωση του ασθενούς.

Παρόμοια οφέλη αναφέρθηκαν για επεμβάσεις που περιλαμβάνουν την αντικατάσταση πρόσθιων χιαστών συνδέσμων (ΠΧΣ) που έχουν υποστεί ρήξη (Eggli et al. 2015). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν κανονική βαθμολογία γόνατος και επέστρεψαν σε κανονικά επίπεδα αθλητικής δραστηριότητας όταν χρησιμοποιήθηκε PRF. Σε άλλες μελέτες, η προκληθείσα από PRF αύξηση δεν φαίνεται να έχει επίδραση στην επιδιόρθωση του τένοντα του μέσου γλουτιαίου όσον αφορά τον πόνο ή τις κλινικές ενδείξεις, αλλά αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία του ισχίου μετά από χειρουργική επέμβαση (Saltzman et al. 2018). Τα πιθανά οφέλη του PRF σε αθλητές υψηλού επιπέδου επισημάνθηκαν επίσης σε τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου που αξιολόγησαν τις επιδράσεις του στα κατάγματα αστραγάλου. Οι εγχύσεις PRF μέσω καθοδήγησης από υπερηχογράφημα στους τραυματισμένους προσθιοπίσθιους, κνημιαίο-μυριαίους συνδέσμους, οδήγησαν σε οφέλη που περιελάμβαναν βραχύτερη αποκατάσταση, επανασταθεροποίηση των συνδέσμων της άρθρωσης και μειωμένο μακροχρόνιο άλγος (Laver et al. 2015). Οι ωφέλιμες επιδράσεις του PRF έχουν επίσης αναφερθεί σε περιπτώσεις επιγονατιδικής τενοντοπάθειας (Rowan and Drouin, 2013) μερική ρήξη ωλένιου πλαγίου συνδέσμου (Deal et al. 2017), μερική

ρήξη ωλένιου πλαγίου συνδέσμου του αγκώνα σε ρίπτες υψηλού επιπέδου (Dines et al. 2016) και στη θεραπεία των βλαβών/κακώσεων των μηνίσκων (Blanke et al. 2015). Τα υποσχόμενα αποτελέσματα του PRF δεν περιορίζονται σε μυϊκούς τραυματισμούς, και πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν την ικανότητά του να προάγει την επούλωση και την αναγέννηση των οστών όταν εφαρμόζεται με διάφορα υλικά μεταμοσχεύσεων σε ελλείμματα κρανίου τόσο σε ζώα όσο και ανθρώπους (Jeon et al. 2018). Έτσι, η iPRF προσφέρει ελπίδες να βοηθήσει τόσο την αναγέννηση των οστών όσο και των μυών μετά από σοβαρούς τραυματισμούς που προκλήθηκαν από κακώσεις.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν και παρουσιάστηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση επιλέχθηκαν λόγω της σαφήνειας των αποδείξεων, των συνοπτικών και σαφών αποτελεσμάτων. Τα άρθρα που αγνοήθηκαν είτε παρουσίασαν ανεπαρκή πληροφόρηση σχετικά με το θέμα είτε θεωρήθηκαν ότι δεν είχαν σαφήνεια. Παρά τη συντριπτική πλειοψηφία των άρθρων που αποδεικνύουν τα οφέλη

του PRF για την προώθηση της αναγέννησης των ιστών και την επιτάχυνση της ανάρρωσης-επούλωσης, εξακολουθούν να υπάρχουν κάποιες διαμάχες στη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό. Πρόσφατα δεδομένα κλινικών μελετών παρέχουν ελπίδα ότι το PRF ωφελεί τον τραυματισμό του χόνδρου, ενώ η χρήση του υποστηρίζεται για μερική ρήξη ωλένιων συνδέσμων, ανεπάρκεια ωλένιου πλαγίου συνδέσμου στον αγκώνα και για τη θεραπεία των μηνισκικών κακώσεων. Η βιβλιογραφία ήταν επίσης αντικρουόμενη και για άλλες επεμβάσεις, πιθανότατα εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν είναι όλα τα PRFs τα ίδια και εκείνα με υψηλότερα επίπεδα λευκοκυττάρων μπορεί να είναι επιζήμια για την επούλωση των τενόντων. Μέχρι σήμερα, τα κλινικά δεδομένα δεν αποδεικνύουν με ακρίβεια τα οφέλη της θεραπείας PRF για να βοηθήσουν τον τραυματισμό των μυών. Πλέον, για την απόδειξη αποτελεσματικότητας του PRF, απαιτείται συνεχής δοσολογία και αναπαραγώγιμα μέτρα των επιτυχημένων αποτελεσμάτων. Το αν η ικανότητα να αξιοποιηθούν πλήρως οι δυνατότητές του εξακολουθεί να λείπει, αποτελεί σημαντικό ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί κατά τη διάρκεια των μελλοντικών ερευνών.

Βιβλιογραφία

1. Abd El Raouf M, Wang X, Miusi S, Chai J, Mohamed AbdEl-Aal A, Nefissa Helmy M et al. Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets* 2017, 14:1-9.
2. Agarwal S, Jhingran R, Bains V, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis. *Eur J Dent* 2016, 10:121-133.
3. Ali S, Bakry S, Abd-Elhakam H. Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 2015, 41:746-753.
4. Alviti F, Gurzi M, Santilli V, Paoloni M, Padua R, Bernetti A et al. Achilles Tendon Open Surgical Treatment With Platelet-Rich Fibrin Matrix Augmentation: Biomechanical Evaluation. *J Foot Ankle Surg* 2017, 56:581-585.
5. Asutay F, Yolcu Ü, Geçör O, Acar A, Öztürk S, Malkoç S. An evaluation of effects of platelet-rich-fibrin on postoperative morbidities after lower third molar surgery. *Niger. J Clin Pract* 2017, 20:1531-1536.
6. Baoge L, Van Den Steen E, Rimbaut S, Philips N, Witvrouw E, Almqvist K et al. Treatment of skeletal muscle injury: A review. *ISRN Orthop*. 2012, 26:689012.
7. Blanke F, Vavken P, Haenle M, von Wehren L, Pagenstert G, Majewski M. Percutaneous injections of Platelet rich plasma for treatment of intrasubstance meniscal lesions. *Muscles Ligaments Tendons J* 2015, 5:162-166.

8. Borie E, Oliví D, Orsi I, Garlet K, Weber B, Beltrán V et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: A literature review. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8:7922- 7929.
9. Chien C, Ho H, Liang Y, Ko P, Sheu M, Chen C. Incorporation of exudates of human platelet-rich fibrin gel in biodegradable fibrin scaffolds for tissue engineering of cartilage. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2012, 100:948-955.
10. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M, Schoeffer C, Dohan S 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, 101:299-303.
11. Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2018, 89:379-387.
12. De Albornoz P, Aicale R, Forriol F, Maffulli N. Cell Therapies in Tendon, Ligament, and Musculoskeletal System Repair. *Sports Med Arthrosc Rev* 2018 26:48-58.
13. Deal J, Smith E, Heard W, O'Brien M, Savoie F. Platelet-Rich Plasma for Primary Treatment of Partial Ulnar Collateral Ligament Tears: MRI Correlation With Results. *Orthop J Sports Med* 2017, 5:2325967117738238.
14. Dhillon M, Behera P, Patel S, Shetty V. Orthobiologics and platelet rich plasma. *Indian J Orthop* 2014, 48:1-9.
15. Dines J, Williams P, El Attrache N, Conte S, Tomczyk T, Osbahr D et al. Platelet-Rich Plasma Can Be Used to Successfully Treat Elbow Ulnar Collateral Ligament Insufficiency in High-Level Throwers. *Am J Orthop* 2016, 45:296-300.
16. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J 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, 101:51-55.
17. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J 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, 101:45-50.
18. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J et al. Platelet- rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2006, 101:37-44.
19. Dohan-Ehrenfest D, Andia I, Zumstein M, Zhang C, Pinto N, Bielecki T. 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. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014, 4:3-9.
20. Dohan-Ehrenfest D, Pinto N, Pereda A, Jiménez P, Corso M, Kang B 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* 2018, 29:171-184.
21. Edwards S, Calandruccio J.H. Autologous blood injections for refractory lateral epicondylitis. *J Handb Surg Am.* 2003, 28:272-278.
22. Eggli S, Kohlhof H, Zumstein M, Henle P, Hartel M, Evangelopoulos D et al. Dynamic intraligamentary stabilization: Novel technique for preserving the ruptured ACL. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015, 23:1215-1221.
23. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G.

- Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig* 2016, 20:2045-2053.
24. Fortunato L, Barone S, Bennardo F, Giudice A. Management of Facial Pyoderma Gangrenosum Using Platelet-Rich Fibrin: A Technical Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2018, 76:1460-1463.
 25. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski, J et al. Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol* 2014, 40:679-689.
 26. Gigante A, Del Torto M, Manzotti S, Cianforlini M, Busilacchi A, Davidson P, et al. Platelet rich fibrin matrix effects on skeletal muscle lesions: An experimental study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012, 26:475-484.
 27. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol* 2018, 126:390-403.
 28. Göral A, Aslan C, Bolat Küçükzeybek B, Işık D, Hoşnüter M, Durgun M Platelet-Rich Fibrin Improves the Viability of Diced Cartilage Grafts in a Rabbit Model. *Aesthet Surg J* 2016, 36:153-162.
 29. Grecu A, Reclaru L, Ardelean L, Nica O, Ciucă E, Ciurea M. Platelet-Rich Fibrin and its Emerging Therapeutic Benefits for Musculoskeletal Injury Treatment. *Medicina* 2019, 55:141.
 30. Hasan S, Weinberg M, Khatib O, Jazrawi L, Strauss E. The Effect of Platelet-rich Fibrin Matrix on Rotator Cuff Healing in a Rat Model. *Int J Sports Med* 2016, 37:36-42.
 31. Jadhav G, Shah D, Raghvendra S. Autologous Platelet Rich Fibrin aided Revascularization of an immature, non-vital permanent tooth with apical periodontitis: A case report. *J Nat Sci Biol Med* 2015, 6:224-225.
 32. Jeon Y, Kim M, Kim Y, Roh T, Lee W, Kang E et al. Scaffold Free Bone Regeneration Using Platelet-Rich Fibrin in Calvarial Defect Model. *J Craniofac Surg* 2018, 29:251-254.
 33. Jeong S, Lee C, Son J, Oh J, Fang Y, Choi B. Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *J Craniomaxillofac Surg* 2014, 42:990-994.
 34. Kawase T, Okuda K, Wolff L, Yoshie H. Platelet-rich plasma derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol* 2003, 74:858-864.
 35. Kazemi D, Fakhrjou A, Dizaji V, Alishahi M. Effect of autologous platelet rich fibrin on the healing of experimental articular cartilage defects of the knee in an animal model. *Biomed Res Int* 2014, 2014:486436
 36. Kazemi D, Fakhrjou A. Leukocyte and Platelet Rich Plasma (L-PRP) Versus Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) For Articular Cartilage Repair of the Knee: A Comparative Evaluation in an Animal Model. *Iran Red Crescent Med J* 2015 17:19594.
 37. Kazemi M, Azma K, Tavana B, Rezaiee-Moghaddam F, Panahi A. Autologous blood versus corticosteroid local injection in the short term treatment of lateral elbow tendinopathy: A randomized clinical trial of efficacy. *Am J Phys Med Rehabil* 2010, 89:660-667.
 38. Kumar A, Yadav A, Shetty N. One-step apexification using platelet rich fibrin matrix and mineral trioxide aggregate apical barrier. *Indian J Dent Res.* 2014, 25:809-812.
 39. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral*

Investig 2016, 20:2353-2360.

40. Laver L, Carmont M, McConkey M, Palmanovich E, Yaacobi E, Mann G et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: A randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015, 23:3383-3392.
41. Maffulli N, Del Buono A, Oliva F, Giai Via A, Frizziero A, Barazzuol M et al. Muscle Injuries: A Brief Guide to Classification and Management. *Transl Med UniSa* 2015, 12:14-18.
42. Man D, Plosker H, Winland-Brown J. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001, 107:229-237.
43. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, Schimmele S, Strauss J, George K. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod* 1998, 85:638-646.
44. Milner D, Cameron J. Muscle repair and regeneration: Stem cells, scaffolds, and the contributions of skeletal muscle to amphibian limb regeneration. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013 367:133-159.
45. Miron R, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Ghanaati S et al. Injectable platelet rich fibrin (i PRF): Opportunities in regenerative dentistry. *Clin Oral Investig* 2017, 21:2619-2627.
46. Mishra N, Narang I, Mittal N. Platelet-rich fibrin-mediated revitalization of immature necrotic tooth. *Contemp Clin Dent* 2013, 4:412-415.
47. Munoz F, Jiménez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent* 2016, 8:119-124.
48. Mosca M, Rodeo S. Platelet-rich plasma for muscle injuries: Game over or time out. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2015, 8:145-153.
49. Nishimoto S, Fujita K, Sotsuka Y, Kinoshita M, Fujiwara T, Kawai K, et al. Growth Factor Measurement and Histological Analysis in Platelet Rich Fibrin: A Pilot Study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015, 14:907-913.
50. Prakash S, Thakur A. Platelet concentrates: Past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg* 2011, 10:45-49.
51. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets* 2017, 28:774-778.
52. Rastogi P, Saini H, Singhal R, Dixit J. Periodontal regeneration in deep intrabony periodontal defect using hydroxyapatite particles with platelet rich fibrin membrane-a case report. *J Oral Biol Craniofac Res* 2011, 1:41-43.
53. Rehan M, Khatri M, Bansal M, Puri K, Kumar A. Comparative Evaluation of Coronally Advanced Flap Using Amniotic Membrane and Platelet-rich Fibrin Membrane in Gingival Recession: An 18-Month Clinical Study. *Contemp Clin Dent* 2018, 9:188-194.
54. Rudagi K, Rudagi B. One-step apexification in immature tooth using grey mineral trioxide aggregate as an apical barrier and autologous platelet rich fibrin membrane as an internal matrix. *J Conserv Dent* 2012, 15:196-199.
55. Rowan T, Drouin J. A multidisciplinary approach including the use of platelet-rich plasma to treat an elite athlete with patellar tendinopathy—A case report. *J Can Chiropr Assoc* 2013, 57:301-330.
56. Saltzman B, Ukwuani G, Makhni E, Stephens J, Nho S. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Matrix at the Time of Gluteus Medius Repair: A Retrospective Comparative Study. *Arthroscopy* 2018, 34:832-841.
57. Sánchez A, Sheridan P, Kupp L. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral*

Maxillofac Implants 2003, 18:93-103.

58. Schwartz-Arad D, Levin L, Aba M. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery. Refuat Hapeh Vehashinayim 2007, 24:51-55.

59. Shah R, M G T, Thomas R, Mehta D. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent. 2017, 25:64-72.

60. Sharma P, Grover H, Masamatti S, Sakseena N. A clinicoradiographic assessment of 1% metformin gel with platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular grade II furcation defects. J Indian Soc Periodontol 2017, 21:303- 308.

61. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli L, Scacco S et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: Clinical and histological evaluations. Int J Med Sci 2012, 9:872-880.

62. Wee J, Thevendran G. The role of orthobiologics in foot and ankle surgery: Allogenic bone grafts and bone graft substitutes. EFORT Open Rev 2017, 2:272-280.

63. Wong C, Kuo T, Yang T, Tsuang Y, Lin M, Chang C et al. Platelet-Rich Fibrin Facilitates Rabbit Meniscal Repair by Promoting Meniscocytes Proliferation, Migration, and

Extracellular Matrix Synthesis. Int J Mol Sci 2017, 18:1722.

64. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003, 81:646-656.

65. Yang K, Wang C, Chang H, Chan W, Chi C, Kuo T. Fibrin glue mixed with platelet-rich fibrin as a scaffold seeded with dental bud cells for tooth regeneration. J Tissue Eng Regen Med 2012, 6:777-785.

66. Zumstein M, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler R, Horn M et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: Review, preliminary results and future directions. Curr Pharm Biotechnol. 2012, 13:1196-1206.

67. Zumstein M, Rumian A, Lesbats V, Schaer M, Boileau P. Increased vascularization during early healing after biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears using autologous leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): A prospective randomized controlled pilot trial. J Shoulder Elbow Surg 2014, 23:3-12.

68. Zumstein M, Rumian A, Thélou C, Lesbats V, O'Shea K, Schaer M et al. SECEC Research Grant 2008 II: Use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L- PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: A prospective randomized controlled study. J Shoulder Elbow Surg 2016, 25:2-11.