

A vérlemezkében gazdag fibrin alkalmazása a parodontalis sebészetben

Csifó-Nagy Boróka Klára dr. ■ Dóri Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Klinika, Budapest

A fogáypbetegség multifaktoriális eredetű krónikus gyulladás, mely a fog tartószöveteinek pusztulását okozva, a kialakult csontdefektusok révén kérdésessé teszi az érintett fogak prognózisát. A teljes körű parodontalis terápia a rögzítőapparat pusztulásának megállítását, illetve az elvesztett szöveti struktúrák helyreállítását célozza meg. A parodontalis intraossealis defektusok morfológiájuknak köszönhetően kedvezőbb regeneratív potenciált mutatnak. A biológiai ágensek, ezen belül a növekedési faktorok alkalmazása iránti érdeklődés az elmúlt évtizedekben jelentősen nőtt, hozzájárulva a parodontalis regeneráció elősegítéséhez. Az elmúlt két évtizedben az orvoslás egyre több területén alkalmazták az autológ vérlemezke-koncentrátumokat. A vérlemezkében gazdag fibrin (platelet-rich fibrin), ebben a kategóriában, az adott terápiás lehetőségek közül a legaktuálisabb. Előnyei, hogy alvadástól való hozzáadása nélkül preparálható, egy centrifugálást igényel, több formában alkalmazható, továbbá nagy növekedésifaktor-koncentrációja kiemelten támogatja a sebgyógyulást. A vérlemezkében gazdag fibrinnek mint humán autológ preparátumnak a használata elősegítheti a parodontalis defektusok sikeres kezelését. A vérlemezkében gazdag fibrin újabb generációja további lehetőségeket teremthet, így a parodontalis sebgyógyulás terén is. Orv Hetil. 2024; 165(40): 1570–1578.

Kulcsszavak: vérlemezke-koncentrátum, sebgyógyulás, parodontalis gyógyulás

Use of platelet-rich fibrin in periodontal surgery

Periodontal disease as a chronic inflammation of multifactorial origins causes the destruction of the supporting tissues of the teeth. Due to intraosseal defects, the prognosis of the affected teeth is questionable. Comprehensive periodontal therapy intends to stop the destruction of the attachment apparatus and reach the regeneration of lost tissues. Periodontal intrabony defects have shown improved regenerative potential due to their morphology. Interest in the use of biological agents to promote periodontal regeneration, including growth factors, has increased significantly in recent decades. Autologous platelet concentrates have been successfully applied in various fields of medicine for more than two decades. Autologous platelet concentrates are being used in more and more areas of medicine. Application of platelet-rich fibrin is the most topical among these therapeutic options. As main advantages, it can be prepared without the addition of anticoagulants, requires only one centrifugation, its high concentration of growth factors is highly supportive for wound healing and can be used in various forms. The application of platelet-rich fibrin may facilitate the successful treatment of periodontal defects. A new generation of platelet-rich fibrin may open up further opportunities, including those in periodontal wound healing.

Keywords: platelet-concentrate, wound healing, periodontal healing

Csifó-Nagy BK, Dóri F. [Use of platelet-rich fibrin in periodontal surgery]. Orv Hetil. 2024; 165(40): 1570–1578.

(Beérkezett: 2024. július 8.; elfogadva: 2024. július 25.)

Rövidítések

A-PRF = (advanced platelet-rich fibrin) újgenerációs, vérlemezkében gazdag fibrin; A-PRF+ = (advanced platelet-rich fibrin +) újabb generációs, vérlemezkében gazdag fibrin +; EGF = (epidermal growth factor) epidermalis növekedési faktor; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti

Hivatala; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; IL = interleukin; L-PRF = (leukocyte-platelet-rich fibrin) leukocytában és vérlemezkében gazdag fibrin; PDGF = (platelet-derived growth factor) trombocytarendetű növekedési faktor; PDL-F = parodontalis ligamentum fibroblast; PRF = (platelet-rich fibrin) vérlemezkében gazdag fibrin; PRP = (platelet-rich plasma) vérlemezkében gazdag plazma;

rhFGF = (recombinant human fibroblast growth factor) humán rekombináns fibroblast-eredetű növekedési faktor; rhGF = (recombinant human growth factor) humán rekombináns növekedési faktor; rhPDGF-BB = (recombinant human platelet-derived growth factor BB) humán rekombináns vérlemezke-eredetű növekedési faktor BB; SCTG = (subepithelial connective tissue graft) subepithelialis kötőszöveti graft; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornekrózis-faktor; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

A fogágybetegség (parodontitis) az egyik leggyakoribb krónikus bakteriális betegség, mely a kezdeti, a gingivát érintő gyulladás progressziójával a fogak tartószöveteknek irreverzibilis károsodása révén tapadásvesztéshez vezet [1]. A rögzítőapparátus destrukciója a fogvesztés egyik fő okának tekinthető, hiszen a fogeltávolítások háttérben 30–35%-ban a parodontitis áll [2]. Súlyos, előrehaladott destruktív fogágybetegség Európában a lakosság 2–40%-ában fordul elő, míg hazánkban egy keresztmetszeti vizsgálat szerint a populáció 23%-ában mérsékelt, míg 7,4%-ában súlyos destruktív parodontitis figyelhető meg [3]. A betegség elterjedését vizsgáló, az Egyesült Államokban végzett országos felmérés eredményei szerint a felnőtt lakosság több mint 47%-a érintett, és a lakosság 38,5%-a közepes vagy súlyos (III. vagy IV. stádiumú) fogágybetegségben szenved [4, 5]. Ez a megállapítás igen aggasztó, mivel a parodontitist jelentősen összetettebb kezelés és rosszabb gyógyulási prognózis jellemzi, ha a betegség már előrehaladott stádiumban van. Epidemiológiai vizsgálatok igazolták a fogágybetegségnek számos szisztémás betegséggel, többek között szív- és érrendszeri betegségekkel (infarktus/stroke), Alzheimer-kórral, cukorbetegséggel, elhízással és kis testsúlyú koraszüléssel való összefüggését, így a betegség kezelése ebből a szempontból is nagy jelentőséggel bír [6].

A komprehenzív parodontális terápia a fogágybetegség progressziójának megállításán túl a parodontális szövetek eredeti felépítésének és funkciójának helyreállítását, valamint hosszú távon fenntartható gyógyult állapot elérését célozza meg. A regeneratív célzatú sebészi beavatkozások a fogágy elveszett kemény szöveti struktúráinak – mint a gyökércement és az alveolaris csont –, valamint a parodontális rostrendszernek az újjáépítésére törekszenek. A funkcionális parodontális regenerációt segítő módszerek több mint 30 éves múltja jelentős mennyiségű információt és tudásanyagot szolgáltatott, ennek ellenére számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt. Jelenleg sem egyértelmű, hogy pontosan milyen biológiai tényezők játszanak döntő szerepet a sebgyógyulásban, különösen a komplex parodontális regenerációban, ahol szinkronban három különböző szövetnek – gyökércement, gyökérhártyarostok és alveolaris csont – kell újraképződnie.

Parodontális sebgyógyulás

A fogágy kemény és lágy szövetei fejlődésük során, hisztomorfológiailag és funkcionálisan szoros egységet alkotnak. A kiszámítható szöveti regeneráció és reparáció érdekében számos próbálkozás történt, xenograftok, allograftok vagy éppen alloplastikus anyagok felhasználásával. Noha számos anyag ígéretesnek bizonyult, fontos megjegyezni, hogy ezen eljárások során mindig idegen anyag kerül a szövetek közé. Az alkalmazott anyagok és sebészi technikák fejlődése ellenére a teljes és kiszámítható parodontális regeneráció továbbra is kihívást jelent a parodontológusok számára. Az elpusztult szöveti struktúra integritását általában nem az eredetivel meg egyező, hanem valamilyen csökkent értékű szövet állítja helyre. Nem történik meg a fogágy elpusztult struktúráinak újraképződése, tehát patológiai értelemben reparáció jön létre. Az eredeti kötőszövetes tapadás helyett a legjobb esetben is csak hosszú hámtapadás alakul ki. A sebgyógyulás szempontjából kritikus tényező a primer sebzárás, a véralvadék stabilizálása, a megfelelő progenitor sejtek jelenléte, a hámsejtek távol tartása, valamint a posztoperatív szakaszban a sebszélek stabilitásának biztosítása [7].

Az elmúlt évtizedek parodontális és molekuláris biológiai kutatásainak köszönhetően különböző módon avatkozhatunk be a parodontális sebgyógyulás folyamatába. Az irányított szövetregenerációs technika alapját képezik a barrierfunkciót betöltő, nem felszívódó, illetve felszívódó, szintetikus vagy állati eredetű membránok, melyekre széles körű felhasználás jellemző a regeneratív parodontális sebészetben [8].

Több mint húsz évvel ezelőtt, a *Lars Hammarström* által vezetett neves svéd kutatócsoport munkájának köszönhetően igazolták a zománcmátrix-proteinek biometikus hatását és regeneratív potenciálját [9]. A vizsgálat alapját *Lindskog* és *Slavkin* az 1980-as évekből származó megfigyelése képezte, mely szerint a fogak fejlődése során a gyökérfelületen felhalmozódó bizonyos zománcmátrix-proteinek hozzájárulnak a gyökércement fejlődéséhez [10, 11]. A parodontális szövetek fejlődésére és regenerációjára gyakorolt hatásukat több vizsgálat is alátámasztotta [12, 13].

A zománcmátrix-derivátumok fő komponensei a hidrofób tulajdonsággal rendelkező amelogenin fehérjék, melyek oldhatatlan extracelluláris mátrixot képeznek. Vizsgálatok igazolták e fehérjéknek a citokinek és a növekedési faktorok expressziójára gyakorolt hatását, amelyek fokozzák a regeneráció szempontjából fontos sejttípusok differenciálódását, migrációját, proliferációját [14]. A zománcmátrix-derivátumok képesek fokozni a T-lymphocyták proliferációját és migrációját, indukálni a monocyták differenciálódását és ezáltal növelni a baktériumok és a szöveti törmelék eltávolítását, továbbá az endothelsejtek proliferációjának, migrációjának és kapilláriszerű csíra képződésének indukálásával fokozzák az

angiogenezist [15]. A zománcmátrix-derivátumoknak az alveolaris csont, gyökérhártyarostok és acelluláris cement képződésével járó regeneratív potenciálját először állatokon végzett hisztológiai vizsgálatok igazolták [16]. Ezt követően több humán hisztológiai vizsgálat is alátámasztotta regenerációt támogató hatásukat [17–19]. Egy, az applikációt követő 2–6 héten belül végzett hisztológiai vizsgálat kimutatta az újonnan képződő, extrinszik rostokat tartalmazó kollagénmátrixot a gyökérfelszínen, alátámasztva a zománcmátrix-derivátumok kémiai-biológiai barrierként betöltött membránszerepét [20]. Mivel a zománcmátrix-derivátumokban jelen lévő, biológiailag aktív morfogénikus proteinekkel megbízható klinikai eredmények érhetők el, a zománcmátrix-derivátumokat xenogén eredetük ellenére ma már rutinszerűen alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, és rendkívül jól tolerálhatók [21]. Megállapítható, hogy a megtisztított és mérsékelten dekalcinált (kondicionált) gyökérfelszínen a zománcmátrix-derivátumok olyan biológiai kaskád-folyamatot indítanak el, amelynek eredményeképpen *de novo* gyökércement képződése figyelhető meg [22]. A zománcmátrix-derivátumok csontpótlóval kombinálva alkalmasak parodontális intraossealis defektusok kezelésére, az elért eredmények hosszú távon is fenntarthatók [23]. A zománcmátrix-derivátumoknak mint nem humán biológiai mediátoroknak (Emdogain®, Straumann®, Bazel, Svájc) a kutatása és alkalmazása a parodontális regeneratív sebészetben bár több mint két évtizedes múltra tekint vissza, még mindig számos megválaszolatlan kérdést vet fel.

Az autológ növekedési és differenciálódási faktorok, valamint a rekombináns növekedési faktorok (rhGF-ek) mint biológiai mediátorok parodontális regeneratív sebészetben történő felhasználásának kutatása viszonylag rövidebb múltra tekint vissza, és számos további lehetőséget kínál a kutatók számára. A vérlemezkében gazdag plazma (PRP) intraorális alkalmazására több mint 20 éve van lehetőség, azonban a vérlemezkében gazdag fibrin újabb generációjának vizsgálata igencsak aktuális feladat. Bár rendszeresen kerülnek forgalomba újabb, szöveti rekonstrukciót támogató graftanyagok, alacsony marad azoknak a bioanyagoknak az aránya, amelyek a vérellátást és az angiogenezist közvetlenül befolyásolni képesek. Ezért az autológ biológiai mediátoroknak és növekedési faktoroknak a parodontális sebgyógyulásban betöltött szerepe iránti érdeklődés jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedekben.

Vérlemezke-koncentrátumok, preparálási technikák

Az 1990-es évek második felében két, humán szövetek regenerációjára alkalmas stratégiát fogadtak el. Először a vérlemezkékből származó fő növekedési faktort (PDGF) humán rekombináns növekedési faktorként (rhPDGF-BB) hozták kereskedelmi forgalomba [24]. Az FDA (Food and Drug Administration) jóváhagyása

után számos szövet regenerációjára nyílt lehetőség, beleértve a parodontális intraossealis csontdefektusokat is. Az rhPDGF-BB kombinációja béta-trikalcium-foszfáttal hatékonyan bizonyult az ilyen jellegű csontdefektusok kezelésében [25]. Egy nemrég megjelent metaanalízis alapján oszteokonduktív anyaggal való kombinációjuk eredményezi a parodontális csontdefektusok legnagyobb arányú telődését, ezenkívül az rhFGF hialuronsavval való kombinációja jelentős szondázásimélység-csökkenést és tapadásnívó-növekedést eredményezett [26]. Ezzel egy időben alakult ki egy másik koncepció is, amely centrifugálás segítségével állított elő szupra-fiziológiás vérlemezke-koncentrátumot (PRP). A rövid időn belül bekövetkező koaguláció elkerülése végett antikoaguláns alkalmazása szükséges, így megőrizhető a preparátum folyékony halmazállapota. Befecskendezhető formában a PRP-t az általános orvoslás számos területén alkalmazzák, többek között ortopédiai beavatkozások során osteoarthritis, továbbá adjuvánsként ízületi szalagok és inak kezelésére [27, 28]. Temporomandibularis ízületi diszfunkció ellátására, valamint arcesztetikai beavatkozások területén is népszerű, a leginkább hegek kezelésére [29–31]. Szemészeti alkalmazása különböző eredetű szaruhártya-laesiók kezelését tette lehetővé [32, 33]. Gél állagú PRP applikációjával diabetesben szenvedők nem gyógyuló, krónikus sebeinek kezelése során pozitív hatásról számoltak be [34].

A későbbiekben a PRP-nek a fogászatban, azon belül a szájszövetben való alkalmazása is lehetővé vált [35, 36]. Oralis alkalmazásával lehetőség nyílt extractiós sebek, parodontális, valamint mucogingivális defektusok ellátására, továbbá periimplantaris komplex defektusok kezelésére is [37, 38]. A maxillofacialis régióban hatékonyan alkalmazhatók különböző eredetű állcsontnekrózisok terápiájában [38]. Irányított szövetregenerációs technikával és xenografttal kezelt mély intraossealis defektusok esetében a PRP-nek további potenciózó hatása nem volt [39]. A PRP-preparálási protokollok átlagosan 30 percet – 1 órát igényeltek. Jól dokumentált vizsgálatok igazolták nagy arányú vérlemezke-tartalmát, valamint hámszövetekre, kötőszöveti sejtekre, osteoblastokra és parodontális gyökérhártya-eredetű sejtekre gyakorolt közvetlen hatását [40]. Szintén parodontális defektusok kezelésére alkalmazták PRP, saját csontgraft és zománcmátrix-derivátumok kombinációját, amelynél a PRP további pozitív hatása nem volt kimutatható [41]. Ám mindkét vizsgálat esetében a szondázási mélység jelentős csökkenését és a klinikai tapadási nívó szignifikáns javulását tapasztalták.

Számos, sikeresnek bizonyult vizsgálat ellenére a PRP alkalmazásának korlátai a technikaszenzitív preparálási módjából, az antikoaguláns alkalmazásából és folyékony halmazállapotából adódtak, így parodontális laesiók kezelésében mindig vivőanyaggal kell kombinálni. A vivőanyag elkerülésére a PRP további módosítása lehetővé tette a thrombocytakoncentrátumok gél állagúvá alakítását (PRG) [42, 43]. Friss cubitalis vénás vér és kalcium-

glükonát hozzáadásával vérlemezkében gazdag gél (PRG) állítható elő, így lehetségessé vált parodontalis defektusokban történő direkt alkalmazásuk. A posztoperatív időszakban a klinikai tanulmány összes résztvevőjében a szondázási mélység szignifikáns csökkenését és a klinikai tapadás szintjének jelentős növekedését tapasztalták, az elért eredmények évek múlva is stabilak maradtak [42, 43].

A PRP alkalmazásának korlátai miatt végzett további vizsgálatok eredményei vezettek egy második generációs vérlemezke-koncentrátum előállításához, mely véralvadásgátló hozzáadása nélkül, rövidebb centrifugálási idővel állítható elő, és a vérlemezkében gazdag fibrin (PRF) nevet kapta [44]. Eredeti protokollja szerint a PRF előállításához üvegcsöveket használtak, melynek felülete lehetővé teszi a koagulációs kaskád aktiválódását, így a centrifugálási folyamat során gél állagú fibrinalvadék képződik. Az előírás szerint viszonylag nagy centrifugálási erő (708 *g*) szükséges [45, 46]. Ebben a centrifugálási tartományban a fibrinhálózat sűrű szerkezetet mutat, minimális szövet közti térrel [47]. Kimutatták, hogy a vérhez képest a PRF 97%-kal több vérlemezkét és 50%-kal több leukocytát tartalmaz, melyeket a fibrinmátrix „ejt csapdába”, így a készítményt leukocytákban gazdag PRF-nek (L-PRF) is nevezik [46]. A centrifugálási protokoll a sejtek eloszlási mintázatát is befolyásolja, a sejtek többsége a leginkább a „buffy coat”-hoz közeli proximális részen halmozódik fel, míg a thrombocyták sűrűsége a distális rész irányában csökken [46]. A protokoll célja, hogy nagy centrifugálási sebesség mellett a vörösvértestbázis és a leukocytákat, illetve plazmát tartalmazó rész közötti rétegeket szakaszosan elválassza. A PRF előállítása során egy ciklusos 2700-as fordulatszámú (708 *g*) 12 perces centrifugálási protokollt alkalmaznak [47].

A PRF számos előnnyel bír, a felépítésében részt vevő citokineknek, glikánláncoknak, valamint a glikoproteineknek köszönhetően. A növekedési faktorok révén hatással van az extracelluláris mátrix átépülésére, befolyásolva az endothelsejtek migrációját, osztódását, elősegítve az angiogenezist [48, 49]. A PRF „scaffold” (vázszerkezet) bioaktív háromdimenziós mátrixnak tekinthető, hálóként segíti a sejtek vándorlását, szaporodását, valamint differenciálódását. A vékony fibrinszálak között létrejövő mikropórusokban thrombocyták tömörülnek. A fibrin, a fibronektinnel együtt, ideiglenes mátrixként szolgál a monocyták, fibroblastok és endothelsejtek migrációjához. Felépítésében nemcsak a fibronectin- és vitronektintartalmú fibrinmátrix játszik fontos szerepet, hanem a vérlemezkék, leukocyták és vörösvértestek mellett számos növekedési faktor is (PDGF, TGF β , VEGF, IGF, EGF) szerepel [45]. A leukocytáknak a sebgyógyulásban betöltött kulcsfontosságú szerepe antiinflammatorikus és immunreguláló tulajdonságaikból adódik, melyeket számos citokin (IL1 β , IL4, IL6, TNF α) szekréciójával tudnak fenntartani [50].

A PRF nemcsak a fogászatban alkalmazható autológ készítmény, hanem a medicina egyéb területein történő

használata is jól dokumentált, többek között a nehezen gyógyuló lábszárfelekély gyógyításában is hatékonyan bizonyult [51].

Az intraoralis beavatkozások terén a PRF-membrán kiemelkedő szereppel bír a gyógyszer okozta állcsont-nekrózis terápiájában. Hatékonysága egyrészt mechanikai ellenálló képességének, másrészt a növekedési faktorok jelenlétének köszönhető, mely hatással van a lokális angiogenezisre, illetve a csontremodellációra is. Alkalmazásával elkerülhető a sebgyógyulás zavara, továbbá a relapsusok aránya is jelentősen csökkent [52].

Az A-PRF előállítása során nyilvánvalóvá vált az alkalmazott centrifugálási erő lényeges befolyásoló hatása az alvadék minőségére és összetételére. A preparálási technika további módosításával, csökkentett centrifugálási erő alkalmazása mellett, az ún. „kis sebességű centrifugálási koncepció” („low-speed centrifugation concept”) további lépés a PRF-technika fejlődésében. Bizonyított, hogy a PRF ezen újabb generációs (jelenleg advanced PRF, avagy A-PRF nevű) készítménye nagyobb vérlemezke- és neutrophil granulocytákon koncentrációval rendelkezik, valamint a PRF-hez hasonlóan hosszú ideig képes növekedési faktorok felszabadítására [47]. A csökkentett centrifugálási erőnek köszönhetően (208 *g*) a leukocyták eloszlása egyenletesebb, míg a korábbi protokollnál alkalmazott nagyobb *g*-erőknek köszönhetően a leginkább a cső proximális felében koncentrációkat. Ezenkívül az A-PRF fibrinhálózára kevésbé dens szerkezet jellemző, nagyobb szövet közti térrel [47]. Összehasonlító hisztológiai elemzés kimutatta, hogy kevésbé dens szerkezete miatt az A-PRF jelentősen megkönnyítette a sejt elemek migrációját a fibrinhálóba. Egerekben subcutan implantációt követően szignifikánsan nagyobb mértékű vascularizációt eredményezett [53].

A klinikai felhasználhatóság érdekében igen nagy hangsúlyt fektettek a preparátum funkcionális integritására, valamint a konzisztenciára. Idővel stabil, de kevésbé dens A-PRF-szerkezet fenntartása mellett a növekedési faktorok felszabadulásához a centrifugálási időt tovább módosították: ez egy újabb vérlemezke-koncentrátumot eredményezett, amelyet „advanced PRF plus”-nak (A-PRF+) neveznek [54]. A módosított protokollnak köszönhetően az alvadék többnyire könnyen leválik a szomszédos vörösvértest-frakcióról, és lehetővé válik a műtéti területen történő azonnali alkalmazása. A fibrinhálózat struktúráját tekintve az A-PRF+ az A-PRF-hez hasonló denzitást mutatott, az alvadékon belül a sejtek eloszlási mintázata egyenletesnek bizonyult [55]. Az A-PRF+ 1300-as fordulaton 8 percig történő centrifugálással állítható elő. A rövidebb ideig tartó, kisebb centrifugálási sebességgel előállított újgenerációs vérlemezke-koncentrátum fokozottabb TGF β 1-, illetve PDGF-AA-, PDGF-AB-, PDGF-BB-, VEGF-, IGF- és EGF-felszabadulást mutat [54] (1. táblázat) [44, 47, 54].

Következésképpen, a teljes regenerációt elősegítő anabolikusfaktor-felszabadulás fokozható mind a centrifu-

1. táblázat | A vérlemezkében gazdag fibrinkészítmények előállítási protokollja [44, 47, 54]

PRF-típus	g -erő (g)	Idő (min)	Centrifugálási sebesség (rpm)	Szerző
L-PRF	708	12	2700	Choukroun et al. [44]
A-PRF	208	14	1500	Ghanaati et al. [47]
A-PRF+	145	8	1300	Fujioka-Kobayashi et al. [54]

A-PRF = új generációs, vérlemezkében gazdag fibrin; A-PRF+ = újabb generációs, vérlemezkében gazdag fibrin +; L-PRF = leukocytában és vérlemezkében gazdag fibrin

gálási sebesség, mind az idő csökkentésével. Figyelemre méltó, hogy az A-PRF+ szignifikánsan nagyobb növekedésfaktor-felszabadulást mutatott az 1., 3. vagy 10. napon, összehasonlítva az L-PRF-fel és az A-PRF-fel. 10 napos időszakra vetítve az L-PRF-hez képest közel háromszor nagyobb TGF β 1-felszabadulást mutattak ki. Érdekes módon az A-PRF+ nagyobb VEGF-felszabadulást mutatott korai, 1 napos időpontban, de a teljes időintervallumra nézve csekély változás figyelhető meg. Összességében elmondható, hogy a rövidebb ideig tartó és kisebb centrifugálási sebességnek köszönhetően a PDGF, a TGF β 1, az EGF és az IGF növekedési faktorok jelentős felszabadulása figyelhető meg, az A-PRF+ pedig az összes termék közül a legnagyobb értékeket mutatja. A szakítószilárdság tekintetében, elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint, az L-PRF-re jellemző a legkompaktabb struktúra, míg az A-PRF+ rendelkezik a leglazább, legnagyobb szövet közti térrel és a legtöbb sejtet megőrző, ám jó viszkoelasztikus szerkezettel [56].

Fontos kiemelni, hogy a gazdaszervezet sejtjei, a háromdimenziós fibrinmátrix, valamint a PRF-ben található növekedési faktorok együttesen fejtik ki pozitív hatásukat, ami hatékonyabb és gyorsabb sebgyógyulást eredményez. A csökkentett centrifugálási erő és idő protokolljával előállított készítmények kiváló biokompatibilitást és sejtaktivitást mutattak *in vitro* [48]. Mind az A-PRF, mind az A-PRF+ szignifikánsan nagyobb humán gingivális fibroblast vándorlást és proliferációt mutatott az L-PRF-hez képest. Ezenkívül az A-PRF+-ból gyűjtött gingivaeredetű fibroblastok szignifikánsan magasabb TGF β - és PDGF-szintet mutattak 3, illetve 7 nap elteltével. Azt is kimutatták, hogy az A-PRF és az A-PRF+ esetében a kollagénszintézis szignifikánsan jelentősebb. A sebgyógyulás szempontjából ez kulcsfontosságú tényező, alátámasztva a vérlemezke-koncentrátumok regeneratív potenciálját.

Az A-PRF+ készítményre jellemző leukocytaszám és a fokozott növekedésfaktor-felszabadulás közötti összefüggés azt sugallja, hogy a leukocyták közvetlen befolyásoló hatással bírnak a növekedésfaktor-felszabadulásra [49].

A PRF háromdimenziós mátrixa alkalmas kis méretű biomolekulák hosszú távú szállítására, így a jövőben akár

terápiás gyógyszeradagoló rendszerként is használható lehet [57]. Egy nemrég megjelent publikáció az A-PRF biokarrieri funkciójára hívja fel a figyelmet. 24, osteonecrosisban szenvedő páciens bevonásával, intravénásan alkalmazott ampicillin/szulbaktám adását követően, a plazmában, illetve az A-PRF-ben előforduló antibiotikum koncentrációját vizsgálták. Tíz perccel az ampicillin/szulbaktám intravénás adását követően A-PRF-preparálás történt. Az eredmények alapján a vérlemezke-koncentrátum nagymértékben tartalmazott antibiotikumot, melynek koncentrációja összehasonlítható volt a plazmában lévő ampicillin/szulbaktám koncentrációjával. Az A-PRF megbízható biológiai hordozónak tűnik, szisztémásan alkalmazott antibiotikumokkal további lokális antimikrobiális hatás érhető el, így a sebgyógyulási zavarok aránya csökkenthető [58].

Az elmúlt években megfigyelhető a regeneratív célzatú parodontalis sebészetnek a bioaktív anyagok irányába való elmozdulása. A sebgyógyulás elősegítésére fejlesztett PRF-készítmények autológ eredetük miatt megbízható és biztonságosan alkalmazható készítményekké váltak. Befolyásoló tényező lehet a páciensek neméből és életkorából adódó eltérő hematokritérték [59].

Megfigyelték, hogy alacsonyabb hematokritértékek esetében, jellemzően nőknél vagy idősebb pácienseknél, a koagulumban kompresszióját követően szélesebb PRF-membrán képződik [60, 61]. A PRF ideális „scaffold”-ként járul hozzá a sebgyógyulás folyamatához. Érdemes hangsúlyozni az alkalmazott relatív centrifugálási erő fontosságát, mely direkt módon képes befolyásolni az egyes PRF-típusok mátrixát, így a módosított protokollnak köszönhetően optimalizált regeneratív potenciállal rendelkező készítmény, az A-PRF+ érhető el.

PRF-készítmények alkalmazása a regeneratív és rekonstruktív parodontalis és dentoalveolaris sebészetben

A parodontalis regeneratív sebészet a fogágy kemény és lágy szöveteinek teljes körű helyreállítására törekszik. A különböző típusú szövetek fejlődésük során, hisztomorfológiailag és funkcionálisan szoros egységet alkotnak, befolyásolva a kiszámítható sebgyógyulást és a regeneratív folyamatokat [62]. Mivel a parodontium szövetei kevert ectomesenchymalis eredetűek, ezek részleges vagy teljes körű regenerációja ebből a komplex pluripotens sejtöregből valósulhat meg. A destruálódott fogágy regenerációja lassú és komplex folyamat, speciális és elsősorban regeneratív potenciállal rendelkező pluripotens parodontalis ligamentumsejtekből és a ligamentum fibroblastsejtjeiből (PDL-F) ered. Az elpusztult parodontalis tartószövetek regenerációja és a parodontalis defektusok gyógyulása magában foglalja a mineralizált szövetek (gyökércement és alveolaris csont), valamint a lágy szövetek (gyökérhártya-rostrendszer) összehangolt újraképződését.

A parodontalis és dentoalveolaris sebészet egyre szélesebb körben alkalmazza a PRF sebgyógyulásra kifejtett pozitív hatását. Az egyik leggyakoribb felhasználási terület az extractiós sebek ellátása, melyre a PRF önmagában is alkalmas, egyéb graftanyaggal történő kombinációja nem szükséges. Az autológ készítmény tulajdonságainak köszönhetően nem igényel *per primam* sebzárást. Kimutatták, hogy 3 hónapos gyógyulási periódust követően a fibrinmátrix átalakulásra képes, az alveolust új csontszövet töltötte ki, amelyet kötőszövet és a felszínen hám fedett. Továbbá képes minimalizálni a postextractiós alveolaris involúciós csontreszorpciót, ezáltal kedvezőbb körülményeket teremtve egy későbbi implantáció lehetőségéhez [63]. A PRF-et ezzel párhuzamosan sinus maxillaris augmentációhoz is alkalmazzák, hiszen önmagában is képes graftanyagként funkcionálni, illetve a Schneider-membrán sérüléseinek ellátására is alkalmas [64–66]. További vizsgálatok graftanyaggal történő kombinációjával elérhető sikeres sinusaugmentációról számolnak be [67, 68].

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kapott a PRF mint a gyökérexpozíció kezelésére alkalmas autológ készítmény. Több vizsgálat is alátámasztotta a PRF-nek a lágyrész-regenerációra gyakorolt pozitív hatását, így a mucogingivális sebészetben egyre nagyobb teret kap. Elsősorban Miller I., illetve II. típusú ínrecessziók fedése során alkalmazzák, kihasználva a sebgyógyulásra és a vascularisatióra gyakorolt pozitív hatását [69, 70]. Alkalmazása nemcsak a recipiens terület ellátására korlátozódik, hanem a palatinalis donorterületre is kiterjed, ahol a *per secundam* gyógyuló seb jelentős fájdalomcsökkentő hatásáról is beszámoltak [71]. Mindazonáltal a PRF keratinizált ínre való hatása elmarad a kötőszöveti graftok (SCTG) hatásától, ezért vékony fenotípussal rendelkezőknél, vagy Miller III. osztályba tartozó ínrecessziók fedésére a PRF+ SCTG kombinációs technikák javasoltak [72].

Egy másik, dinamikus fejlődést mutató terület az intraossealis parodontalis defektusok és furcatiolaesiók regeneratív célzatú ellátása. Több randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat igazolta a PRF hatékonyságát a parodontalis defektusok kezelésében, ám hisztológiai vizsgálatok hiányában nem egyértelmű, hogy a gyógyulás során valódi parodontalis regeneráció vagy inkább reparáció következik be [73, 74].

Az elmúlt években metaanalízis formájában összesítették azon publikációk eredményeit, amelyek a PRF hatását vizsgálták többfalú intraossealis parodontalis defektusok kezelése során [75]. A nyitottküret-technikával összehasonlítva 14 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálati eredményeit analizálva értékelték a PRF potenciáló hatását. *Pepelassi és Deligiani* nemrég publikált szisztematikus irodalomlemezése a PRF-technika eredményeit összegezte nyitott kürettel, valamint csontgraft-

tal, zománcmátrix-derivátumokkal és barriermembránnal történt alkalmazás után [76]. 19 klinikai vizsgálat elemzését követően megállapították, hogy az L-PRF nyitottküret-technikával, csontgrafttal vagy barriermembránnal való együttes alkalmazása a szondázási mélység statisztikailag szignifikáns csökkenését, a klinikai tapadási nívó jelentős növekedését, valamint radiológiailag igazolható csontos telődést eredményezett [76]. Randomizált klinikai tanulmányunk során A-PRF+ alkalmazását követően már 6 hónap elteltével a szondázási mélység szignifikáns csökkenése és a klinikai tapadási nívó jelentős javulása tapasztalható [77]. A metaanalízis adataihoz képest A-PRF+-szal kedvezőbb eredményeket sikerült elérni. Két éve bemutatott esetsorozatunkban az újabb generációs, vérlemezkében gazdag fibrin alkalmazása 6 hónappal a műtét után pozitív klinikai eredményeket mutatott a parodontalis sebgyógyulás tekintetében [78]. Az A-PRF+, valamint hidroxipapatit és β -trikalcium-foszfát keveréket tartalmazó alloplastikus anyag kombinációja ígéretesnek tűnik az alveolus- és gerincprezerációs eljárások során [79]. A sebészi beavatkozást követően szignifikánsan kisebb volt a posztoperatív duzzanat és fájdalom mértéke az A-PRF+-ban részesült páciensek körében. Periapicalis laesiók sebészi ellátásakor A-PRF+ alkalmazását követően csökkent a posztoperatív panaszok mértéke, újabb alkalmazási lehetőséget igazolva [80].

Következtetés

Összefoglalva megállapítható, hogy a PRF újabb generációja új távlatokat nyithat a trombocytakonzentrátumok parodontalis gyógyulásra gyakorolt hatásának vizsgálatában. Hatékonyságát érdemes tovább vizsgálni a hagyományos, vérlemezkében gazdag fibrinhez (L-PRF), illetve A-PRF-hez képest. Ennek érdekében további randomizált, nagyobb populációval rendelkező, illetve hosszú távú klinikai vizsgálatokra van szükség, lehetőség szerint a parodontalis gyógyulás hisztológiai értékelésével együtt.

Anyagi támogatás: A szerzők a kutatómunkához anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Cs.-N. B. K.: Irodalomkutatás, a közlemény megírása. D. F.: A kézirat végleges tartalmának és formájának összeállítása és végső ellenőrzése. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek sem pénzügyi, sem személyes, sem egyéb érdekltségei, melyek a cikk megírását befolyásolták volna.

Irodalom

- [1] Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work. *Periodontol* 2000; 51: 208–219.
- [2] Papanou P, Lindhe J. Epidemiology of periodontal diseases. Clinical periodontology and implant dentistry. Fifth edition. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2008; pp. 129–179.
- [3] Hermann P, Gera I, Borbély J, et al. Periodontal health of an adult population in Hungary: findings of a national survey. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 449–457.
- [4] Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washington). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012; 91: 914–920.
- [5] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis. Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018; 89(Suppl 1): S159–S172. Erratum: *J Periodontol*. 2018; 89: 1475.
- [6] Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000. 2013; 62: 271–286.
- [7] Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000. 1999; 19: 21–39.
- [8] Zhang Y, Zhang X, Shi B, et al. Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Oral Maxillofac Surg*. 2013; 1(1): 1–10.
- [9] Hammarström L, Heijl L, Gestrelius S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 669–677.
- [10] Lindskog S, Hammarström L. Formation of intermediate cementum. III: 3H-tryptophan and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1982; 2: 171–177.
- [11] Slavkin HC, Bessem C, Fincham AG, et al. Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins. *Biochim Biophys Acta* 1989; 991: 12–18.
- [12] Heijl L, Heden G, Svärdröm G, et al. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 705–714.
- [13] Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 693–696.
- [14] Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(Suppl 8): 87–105.
- [15] Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontol Res*. 2015; 50: 555–569.
- [16] Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 658–668.
- [17] Sculean A, Donos N, Windisch P, et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res*. 1999; 34: 310–322.
- [18] Rasperini G, Silvestri M, Schenk RK, et al. Clinical and histologic evaluation of human gingival recession treated with a subepithelial connective tissue graft and enamel matrix derivative (Emdogain): a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000; 20: 269–275.
- [19] Carnio J, Camargo PM, Kenney EB, et al. Histological evaluation of 4 cases of root coverage following a connective tissue graft combined with an enamel matrix derivative preparation. *J Periodontol*. 2002; 73: 1534–1543.
- [20] Sculean A, Windisch P, Keglevich T, et al. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Investig*. 2002; 6: 183–187.
- [21] Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 697–704.
- [22] Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. 2016; 43: 668–683.
- [23] Dóri F, Arweiler NB, Szántó E, et al. Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a β -tricalcium phosphate. *J Periodontol*. 2013; 84: 749–757.
- [24] Miron RJ, Choukroun J. Platelet rich fibrin in regenerative dentistry. Wiley-Blackwell Publishing, Hoboken, NJ, 2017; pp. 127–137.
- [25] Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, et al. Periodontal regeneration – intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015; 86(2 Suppl): S105–S107.
- [26] Panda S, Khijmatgar S, Das M, et al. Recombinant human derived growth and differentiating factors in treatment of periodontal intrabony defects. Systematic review and network meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2021; 15: 900–914.
- [27] Cugat R, Cuscó X, Seijas R, et al. Biologic enhancement of cartilage repair: the role of platelet-rich plasma and other commercially available growth factors. *Arthroscopy* 2015; 31: 777–783.
- [28] Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, et al. Does the use of platelet-rich plasma at the time of surgery improve clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair when compared with control cohorts? A systematic review of meta-analyses. *Arthroscopy* 2016; 32: 906–918.
- [29] Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, et al. Platelet-rich plasma with basic fibroblast growth factor for treatment of wrinkles and depressed areas of the skin. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136: 931–939.
- [30] Cömert Kiliç S, Güngörmüş M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 45: 1538–1544.
- [31] Vingender S, Dóri F, Schmidt P, et al. Evaluation of the efficiency of hyaluronic acid, PRP and I-PRF intra-articular injections in the treatment of internal derangement of the temporomandibular joint: a prospective study. *J Craniofac Surg*. 2023; 51: 1–6.
- [32] Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56: 544–550.
- [33] Ronci C, Ferraro AS, Lanti A, et al. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52: 300–304.
- [34] Picard F, Hersant B, Bosc R, et al. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: a review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen*. 2015; 23: 638–643.
- [35] Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55: 1294–1299.
- [36] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85: 638–646.
- [37] Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1. Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13: 1207–1230.
- [38] Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2.

- Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13: 1231–1256.
- [39] Dóri F, Huszár T, Nikolidakis D, et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with beta tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol.* 2008; 79: 660–669.
- [40] Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 489–496.
- [41] Dóri F, Nikolidakis D, Huszár T, et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 44–50.
- [42] Dóri F, Huszár T, Tihanyi D, et al. Healing of intrabony defects following treatment with PRG or EMD. *J Dent Res.* 2013; 92: Special Issue A. Paper 1606.
- [43] Dóri F, Huszár T, Papp Zs, et al. Three-year results following regenerative surgery with PRG or EMD. *J Dent Res.* 2015; 94: Special Issue A.
- [44] Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, et al. PRF: an opportunity in perio-implantology. [Une opportunité en paro-implantologie: le PRF.] *Implantodontie* 2000; 42: 55–62. [French]
- [45] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, 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: e37–e44.
- [46] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet-concentrate. Part II. Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101: e45–e50.
- [47] Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, 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.
- [48] Burnouf T, Goubran HA, Chen TM, et al. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev.* 2013; 27: 77–89.
- [49] Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016; 20: 2353–2360.
- [50] Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2000; 5: 40–46.
- [51] O’Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, et al. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 749–756.
- [52] Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, et al. The effect of platelet-rich fibrin membrane in surgical therapy of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78: 738–748.
- [53] Kubesch A, Barbeck M, Al-Maawi S, et al. A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo. *Platelets* 2019; 30: 329–340.
- [54] Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, et al. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol.* 2017; 88: 112–121.
- [55] El Bagdadi K, Kubesch A, Yu X, et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSFC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45: 467–479.
- [56] Simões-Pedro M, Tróia PM, Dos Santos NB, et al. Tensile strength essay comparing three different platelet-rich fibrin membranes (L-PRF, A-PRF, and A-PRF+). A mechanical and structural in vitro evaluation. *Polymers (Basel)* 2022; 14: 1392.
- [57] Miron RJ, Zhang Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: a novel drug delivery system. *Acta Biomater.* 2018; 75: 35–51.
- [58] Straub A, Vollmer A, Lâm TT, et al. Evaluation of advanced platelet-rich fibrin (PRF) as a bio-carrier for ampicillin/sulbactam. *Clin Oral Investig.* 2022; 26: 7033–7044.
- [59] Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Med (Wars)* 2021; 16: 446–454.
- [60] Yajamanya SR, Chatterjee A, Hussain A, et al. Bioactive glass versus autologous platelet-rich fibrin for treating periodontal intrabony defects: a comparative clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2017; 21: 32–36.
- [61] Miron RJ, Dham A, Dham U, et al. The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig.* 2019; 23: 2179–2185.
- [62] Dangaria SJ, Ito Y, Walker C, et al. Extracellular matrix-mediated differentiation of periodontal progenitor cells. *Differentiation* 2009; 78: 79–90.
- [63] Temmerman A, Vandessel J, Castro A, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016; 43: 990–999.
- [64] Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun’s platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.* 2009; 80: 2056–2064.
- [65] Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, et al. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent.* 2011; 20: 2–12.
- [66] Tajima N, Ohba S, Sawase T, et al. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 77–83.
- [67] Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet-concentrate. Part V. Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101: 299–303.
- [68] Zhang Y, Tangl S, Huber CD, et al. Effects of Choukroun’s platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40: 321–328.
- [69] Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, et al. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol.* 2009; 80: 244–252.
- [70] Gupta S, Banthia R, Singh P, et al. Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6: 153–160.
- [71] Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012; 32: e41–e50.
- [72] Moraschini V, Barboza Edos S. Use of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2016; 87: 281–290.
- [73] 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: 1705–1712.
- [74] Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debride-

- ment in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health* 2015; 7: 32–37.
- [75] Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25: 2461–2478.
- [76] Pepelassi E, Deligianni M. The adjunctive use of leucocyte- and platelet-rich fibrin in periodontal endosseous and furcation defects: a systematic review and meta-analysis. *Materials (Basel)* 2022; 15: 2088.
- [77] Csifó-Nagy BK, Sólyom E, Bognár VL, et al. Efficacy of a new-generation platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 2021; 21: 580.
- [78] Csifó-Nagy BK, Paár C, Dóri F. Healing of periodontal intrabony defects following treatment with a new-generation platelet-rich fibrin. [Vérlemezkében gazdag fibrinnel kezelt parodontális csontdefektusok gyógyulásának értékelése.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 484–490. [Hungarian]
- [79] Yewale M, Bhat S, Kamath A, et al. Advanced platelet-rich fibrin plus and osseous bone graft for socket preservation and ridge augmentation. A randomized control clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021; 11: 225–233.
- [80] Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Cervera-Ballester J, et al. Pain and quality of life after endodontic surgery with or without advanced platelet-rich fibrin membrane application: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2020; 24: 1727–1738.

(Csifó-Nagy Boróka Klára dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 47., 1088
e-mail: csifo-nagy.boroka@semmelweis.hu)

„Operatio non sit gravior ipso morbo.”
(A műtét nem lehet veszélyesebb magánál a betegségnél.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)