АВТОЛОЖНИ ТРОМБОЦИТНИ КОНЦЕНТРАТИ ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ – КЛИНИЧНИ ПРИЛОЖЕНИЯ

М. Александрова
Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия,
Факултет по дентална медицина – София

Резюме. Исторически тромбоцитните концентрати за локално приложение произлизат от фибриновите адхезиви. Развитието им е тясно свързано с оралната и лицево-челюстната хирургия още от самото им създаване. През последните двадесет години се появиха множество технологични варианти, обединени под общото наименование тромбоцитни концентрати. Как се реализира клинично терапевтичният им потенциал и какви са индикациите за тяхното приложение, остават отворени въпроси в научната литература и продължават да бъдат извор на безкрайни противоречия.

Ключови думи: *тромбоцити, тромбоцитни концентрати, тромбоцитно богата плазма, фибрин*

AUTOLOGOUS PLATELET CONCENTRATES FOR TOPICAL USE – CLINICAL APPLICATION

M. Aleksandrova
Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia

Summary. From retrospective point of view platelet concentrates for topical use in various surgical disciplines are the natural evolution of the fibrin adhesives. From the beginning their development is deeply associated with oral and maxillofacial surgery. So during the past twenty years many technological variants have been created and branded as platelet concentrates. What is the clinical expression of their therapeutic potential and what are the indications for their use are questions yet to be answered in the scientific literature, source of endless controversies.

Key words: *platelets, platelet concentrates, platelet-rich plasma, fibrin*

В статията се представя преглед на публикациите, оформящи научната основа за клиничното приложение на тромбоцитните концентрати (ТК) в оралната и лицево-челюстната хирургия. Трябва да се отбележи фактът, че въпреки многобройните проучвания и съобщения съществуват противоречия по отношение на клиничните индикации за приложението им и заключенията относно тяхната ефективност. Като цяло, от приложението на ТК в оралната и лицево-челюстната хирургия се очаква да оптимизира

и ускори костната регенерация и оздравителния процес в меките тъкани. Внимателният анализ на литературата показва, че те стимулират значително клетъчната пролиферация на остеобласти [16, 30, 34, 45], клетки на периодонталния лигамент [6], ендотелни клетки [10], костни мезенхимни стволови клетки [31]. Тромбоцитните концентрати могат да намерят приложение в почти всяка интервенция в областта на оралната хирургия.

1. След зъбна екстракция. В систематичен обзор на литературата върху проблема имат ли ТК благоприятен ефект върху постекстракционните оздравителни процеси, Del Fabbro et al. анализират 424 публикации. Те сравняват параметри на оздравителния процес в твърди и меки тъкани при тест-група, при която в екстракционното място е приложен ТК, и контролна група – без ТК. Така обобщено са разгледани 207 екстракционни рани (104 тестови и 103 контроли) при 115 пациенти [26]. Стига се до заключението, че метаанализ на данните е невъзможен поради хетерогенността в дизайна на проучванията, използваните методи, изследваните показатели и заради различията в технологиите за получаване на съответния тромбоцитен концентрат. Въз основа на докладите на избраните проучвания може да се обобщи, че използването на ТК е от полза за намаляване на постоперативната болка и възпаление, като по този начин се подобрява качеството на живот в ранния период след екстракция. Ефектът на ТК върху оздравителните процеси в костта варира от несъществен до изразено позитивен.

Използването на тромбоцитни концентрати намира най-логично приложение след атипична екстракция – при комплицирани случаи, съпроводени със значителна травма на костта, каквито често са екстракциите на долни ретинирани трети молари. Тази рутинна процедура е една от най-често прилаганите оперативни интервенции в оралната хирургия и варира по трудност и степен в зависимост от причинената травма на съседните тъкани, в отговор на която се развива съответна възпалителна реакция. Именно тя е в основата на често наблюдаваните постоперативни симптоми, като болка, оток, тризмус, кървене. Многобройни фактори, като анатомичните особености в разположението на долните трети молари, наличието на патологични изменения около тях,

продължителността на оперативната интервенция, количеството отнета кост, опитът на хирурга, възрастта и хигиенните навици на пациента и др., определят степента на изразеност на тези симптоми, които понякога могат силно да влошат качеството на живот.

Идеалното средство за намаляване на постоперативния дискомфорт би трябвало да сведе до минимум болката, да редуцира отока и да благоприятства оздравителния процес, без да има нежелани странични ефекти. Тъй като такова средство още не е открито, научната литература предлага разностранни подходи за постигане на по-приемливи резултати в тази посока: различни начини за остектомия – пиезохирургия, конвенционални ротативни инструменти [38, 72]; приложения на модификации на класическото мукопериостално ламбо [37, 51, 84]; използване на различни видове дренажи [9, 18, 43]; пре-, интра-, постоперативно прилагане на кортикостероиди с различни дозировки и начини на приложение (кортикостероидите са доказани мембранни стабилизатори с изразен антиексудативен ефект, но те притежават и нежелани странични ефекти като адренална супресия и забавяне на оздравителния процес) [55, 59]; намаляване на синтеза на простагландини: НСПВС [96]; комбинации между кортикостероиди и НСПВС [51]; антибиотици (системни и локални) за профилактиране на възпалителните усложнения [53, 66]; постоперативно приложение на протеолитични ензими (серопептаза) [4]; лазерни и физиотерапевтични процедури.

Приложението на ТК в тези случаи намалява болката и отока, профилактира образуването на хематоми и сух алвеолит [79], ускорява костната регенерация в алвеолата и оздравителните процеси в гингивата, както и неоангиогенезата in situ. След атипична екстракция на мъдрец например костният дефект може да достигне значителни размери и могат да се затруднят естествените регенеративни процеси, с евентуални последствия за пародонталното здраве на съседния втори молар. Приложението на ТК в тази клинична ситуация подобрява оздравителния процес в меките и твърдите тъкани [3, 7, 15, 26, 68, 71, 83, 88, 102].

Едно от най-неприятните усложнения при екстракциите на долни трети молари е развитието на алвеоларен остеит (АО) (с честота от 2 до 18%). Той може да се разглежда като бактериал-

но разграждане на кръвния коагулум с последващо колонизиране на стените на алвеолата. Единствената разлика, която го отличава от локализирания остеомиелит, е липсата на бактериална инвазия в костномозъчните пространства на долната челюст. Дори при адекватно лечение обемът на регенерираната кост е значително намален в сравнение с този при неусложнен оздравителен процес. Това често води до липса на кост около дисталния корен на втория молар – предпоставка за развитие на кариес и пародонтит. Редуцираният обем на костта е пряко следствие от загубата на естествения кръвен коагулум с присъщите му растежни фактори и адхезивни молекули (фибрин, фибронектин, витронектин), които нормално подпомагат придвижването на стимулираните остеопрогениторни клетки. При рандомизирано изследване върху 117 пациенти с билатерално екстрахирани зъби Mancuso et al. [56] установяват 12,8% честота на АО при пациентите в контролната група и респективно само 3,4% при тест-групата, третирана с тромбоцитно богата плазма (pleatelet-rich plazma – PRP). Съществуват и научни експерименти, които не установяват полза от приложението на ТК [39, 40].

При екстракциите на долни трети молари невинаги има индикации за приложение на тромбоцитен концентрат.

При пациенти със системни заболявания, засягащи пряко или косвено хемостазните механизми или оздравителните процеси на организма, има показания за използването на ТК като профилактична мярка срещу очакваните усложнения. Това важи особено силно за пациенти на антикоагулантна терапия [27], индивиди с повишен риск от развитие на АО (пушачи, приемащи орални контрацептиви, с предшестващ перикоронарит, възрастни), пациенти на стероидна терапия, на химиотерапия, след лъчетерапия в тази област, на бифосфонатна терапия с риск от развитие на остеонекроза [11, 15, 20, 60], диабетици и в случаи, когато се очаква по-травматична намеса.

2. След кистектомия патологичната кухина се изпълва с кръвен коагулум, който се реорганизира и изпълва с кост в рамките средно на 6-12 месеца. Когато кухината се запълни с ТК, този физиологичен процес е ускорен [19, 22, 54, 93, 99, 103].

Таблица 1. Резултати от клинични проучвания за ефекта на ТК върху оздравителните процеси в меки и твърди тъкани след екстракции на долни трети молари [26, 38, 39, 58, 68, 79, 82, 100]

Автор, година	Бр. зъби тест-група	Бр. зъби контр. група	Приложен ТК в тест-групата	Контр. група	Проследяване (седм.)	Използвани методи	Установен ефект от ТК
Sammartino et al., 2005	18	18	PRP (неуточнен метод)	-	18	клинични Rö-анализ хистологични на тест-групата	позитивен
Gürbüzer et al., 2008	12	12	PRP (Curasan)	-	4	сцинтиграфски анализ на остеобластната активност	негативен
Vivek, Sripathi Rao, 2009	10	10	PRP (неуточнен метод)	-	16	клинични индекс на Landry Rö-анализ, VAS за болка	позитивен
Gürbüzer et al., 2010	20	20	PRF	-	4	сцинтиграфски анализ на остеобластната активност	негативен
Mozzati et al.	16	16	PRGF	-	1	VAS за болка PCR (IL-1β, IL-6, IL-10, TGFβ, BMP-4, BMP-7, PPAR-β, колаген I, III)	позитивен
Celio-Mariano et al., 2011	15	15	160 g/20 min; 400 g/15 min; $CaCl_2$ 10% активатор		24	Rö-анализ, HLImage, 97	позитивен
Rutkowski et al., 2010	6	6	PRP неуточнен + резорб. желат. гъбка	Резорб. желат. гъбка	25	VAS за болка клинични Rö-анализ, КТ на 3-ма пациенти	позитивен
Marco Antonello et al., 2012	25	25	PRGF модифициран		24	Rö-анализ, Image J	позитивен

PRP – тромбоцитно богата плазма; PRF – тромбоцитно богат фибрин; PRGF – богата на растежни фактори плазма; VAS – визуална аналогова скала; PCR – полимеразновериżна реакция; IL-1β – интерлевкин 1 β; IL-10 – интерлевкин-10; TGFβ – трансформиращ растежен фактор β; BMP-7 – костен морфогенетичен протеин 7; PPAR-β – Peroxisome proliferator-activated receptor beta

3. Синус-лифтинг. Концепцията за методите за синус-лифтинг се състои в повдигане на синусната мембрана и създаване на изкуствена субантрална кухина, която се запълва с костен трансплантат, с цел едномоментно или след известен период да бъде възможно имплантиране. Към днешна дата съществуват множество модификации на методите за синус-лифтинг, които основно могат да се разделят в две големи групи: с латерален и с аксиален достъп. Латералният подход (Tatum, 1974) използва остеотомен прозорец по подобие на Caldwell-Luc, аксиалният (крестален) е сравнително по-малко инвазивен и се разработва на по-късен етап (Summers, 1994).

Тромбоцитните концентрати могат да бъдат от полза в много от етапите на тази оперативна интервенция. Въпреки че автогенната кост е златен стандарт за всички аугментационни техники – използването ù води до достигане на плътност на трабекуларната кост от порядъка на 40 до 60% [62, 63], – немалко пациенти се отказват от предимствата ù поради необходимостта да се подложат на допълнителна интервенция. Този факт, както и ограничените количества, насочват усилията към създаването и проучването на богат арсенал алографти, ксенографти и синтетични костозаместители, както и на различни комбинации между тях. Плътността на регенериралата кост при тях обаче е почти наполовина по-ниска (15-30%) [63], сроковете за лечение – значително удължени, резултатите – непредвидими.

Стандартната процедура при поставянето на избрания материал започва с първоначално апликиране на слой ТК в реципиентната ложа за повлияване на остеокомпетентните клетки в костните стени на субантралната кухина [63]. Частиците на трансплантата могат да се импрегнират с активирана PRP или да се смесят с блокче PRF. Адхезивните молекули в тромбоцитния концентрат свързват частиците и улесняват апликирането им, като едновременно с това предотвратяват изместването им в синусната кухина. След като се постави трансплантатът, някои автори препоръчват да се покрие с няколко слоя ТК, който влиза в контакт и с надлежащата мукоза. Така се повлияват и мекотъканните оздравителни процеси [23, 24, 63].

Независимо дали се работи с раздробена автогенна кост, алографти, ксенографти или синтетични костозаместители, частиците могат да се смесят с ТК, което хомогенизира трансплanта-

та и води до улесненото му манипулиране, осигурява се по-добра стабилизация (намаляват се микродвиженията на частиците), наблюдава се засилена ангиогенеза [57, 69, 92, 94], редуцира се постоперативната резорбция [61]. При изследване на костния регенеративен потенциал на PRP при хора е установено, че комбинирането на автогенни присадки с PRP показва по-висок остеогенен капацитет, отколкото комбинацията PRP–синтетичен костозаместител [74]. Логично ролята на ТК при липсата на живи клетки се свежда само до подобряване на адхезията между частиците, намаляване на риска от възпалителни усложнения и оптимизиране на оздравителния процес в меките тъкани.

Количеството кост, което се регенерира при автотрансплантатите, зависи пряко от броя живи ендосални остеобласти и мезенхимни стволови клетки (остеогенност). Автогенната кост може да бъде съхранявана в ТК до момента на приложението ù, което запазва виталитета на клетките.

Анализирани са 5 билатерални синус-лифт аугментации, при които в едната страна се прилага богата на растежни фактори плазма (PRGF) и неорганична говежда кост, а контралатералната е използвана за контрола със същия материал, но без ТК. Резултатите показват, че:

– в контролната страна се наблюдава по-изразена възпалителна реакция в сравнение с тази, при която е апликиран ТК;

– пациентите съобщават за по-силна болка в контролната страна;

– при направените хистологични и хистоморфометрични изследвания на петия месец след оперативните интервенции е установено, че там, където е използван ТК, има по-голямо количество витална кост в сравнение с контролната страна;

– имунохистохимичните изследвания на биопсиите са показали, че количеството кръвоносни съдове на mm^2 е 116 при комбинацията с ТК и 7 при контролната страна [5].

Резултатите от научни експерименти, при които PRP се комбинира с автогенна кост [8, 85], алографти [21], ксенографти [14, 75, 78, 96], при синус-лифт са неясни и неубедителни: според някои от тях PRP подобрява остеокондуктивните качества на съответния материал и улеснява апликирането му [74, 75, 78, 96], според други не се установява съществено клинично предимство [8, 12, 21].

Сравнително по-малко проучвания са публикувани за ролята на L-PRF (leucocyte- and platelet-rich fibrin) при синус-лифтинг. Биологичните особености и структурата му правят възможно както комбинирането му с различни трансплантати [23, 24, 44, 101], така и самостоятелното му използване при някои модификации на синус-лифтинг [29, 65, 95]. L-PRF мембраните подпомагат оздравителния процес при перфориране на синусната мембрана и стимулират периостоподобната ù функция. Те осигуряват механична и биологична защита на Шнайдеровата мембрана и се използват с успех при малки перфорации [31, 44, 65, 95, 91].

4. Аугментация на алвеоларния гребен. Техниките за аугментиране на алвеоларния гребен коригират хоризонтални, вертикални или комбинирани дефекти. При всички тях защитаването на трансплантата от дъвкателните сили и/или от действието на временните конструкции през периода на реваскуларизация и клетъчна пролиферация е от критично значение. Едно от предимствата, които ТК предоставя в тези ситуации, е скъсяването на тези срокове [62, 63].

При костна експанзия ТК може да бъде поставен между остеотомираните повърхности (със/без трансплантат). Онлей-присадките се подлагат на значителни резорбтивни и ремоделиращи процеси, при което обемът им намалява с 25-40% след 6 месеца в зависимост от характеристиките на донорната кост. За минимизиране на тази резорбция се препоръчва постигане на абсолютна неподвижност на графта, добавяне на раздробена спонгиоза по външните контури и използване на тромбоцитен концентрат [63]. След кортикотомията и преди фиксирането на присадката може да се постави тромбоцитен концентрат върху контактната повърхност на реципиентната кост. Няколко слоя фибринови мембрани или напоена с PRP колагенова мембрана могат да покрият крайния комплекс, с цел да се предотврати фиброзното прорастване и да се намали рискът от дехисценции. Имплантирането след хоризонтални аугментации, извършени с автогенна кост и PRP, може да се извърши 3 месеца след хирургичната намеса [63]. При получаване на автогенна кост донорското място може да се защити с ТК – това понижава риска от пери- и постоперативни хеморагии в донорските и реципиентните участъци, намалява дискомфорта и благоприятства оздравителните процеси.

Концепцията на методите за направлявана костна регенерация (НКР) първоначално се е състояла в регенерирането на кост чрез протекция на кръвния коагулум под защитата на резорбируеми и нерезорбируеми мембрани. По-късно възникват различни модификации с авто-, ало-, ксеногенни трансплантати и синтетични костозаместители. Проблем при НКР е експозирането на мембраните, защото над тях често се наблюдава забавен оздравителен процес, водещ до намалена резистентност на меките тъкани, гингивални дехисценции с контаминиране на подлежащата мембрана и респективно на регенеративната камера. Добавянето на ТК намалява вероятността от такива усложнения [23, 24].

Тромбоцитните концентрати не могат да изпълняват функцията на бариерни мембрани. Колагеновите мембрани могат да се импрегнират с активирана PRP [50, 77]. При някои от технологичните варианти на ТК съществува опция за получаване на фибринови мембрани (L-PRF, PRFM, PRGF). L-PRF мембраните се резорбират за около 2 седмици. Плътността им позволява да бъдат адекватно скроени и зашити [25]. Те имат свойството да стимулират тъканите синхронно от вътрешната и външната си страна [23, 24, 86].

5. Запазване на костния обем на алвеоларния гребен след зъбна екстракция. След екстракция на зъб стартира оздравителен и ремоделиращ процес, който засяга обема на наличната кост. Той зависи в голяма степен от стабилизирането на кръвния коагулум и от бързото затваряне на гингивата. В алвеоларната кост малките дефекти се подлагат на репарация, а не на пълна регенерация – не се възстановява първоначалният обем на костта, получава се restitutio cum defectum. Паралелно с това протичат и физиологични процеси на резорбция на алвеоларния гребен. В опит да се редуцират тези пространствени промени възникват няколко хирургични техники, както и различни комбинации между тях: запълване на алвеолата с автогенна кост или друг материал за костен графтинг; направлявана костна регенерация; използване на остеостимулатори, в това число и ТК [25].

6. Имедиатно имплантиране. При имедиатното имплантиране често се получава отстояние на имплантата от стената на алвеолата в определен участък поради несъответствието във формата на имплантата и зъбния корен. Ако то е по-малко от 2 mm, може да се запълни само с тромбоцитен концентрат [63].

7. Биоактивиране на имплантатната повърхност. Създаването на биоактивна наномембрана по титановата повърхност на имплантата има за цел да се постигане на по-бърза остеоинтеграция. Днес, в ерата на високотехнологичната обработка на имплантатната повърхност, с която се постигат усъвършенствани характеристики чрез физични (оптимална топография) и химични (стабилен TiO_2 слой) процеси, тази опция няма голямо приложение.

8. Интраосални дефекти. Фибриновата мрежа в ТК има способността да стимулира синтеза на колаген тип I в периодонталния лигамент [52].

Някои автори поддържат тезата, че добавянето на ТК към използвания за запълване на дефекта трансплантат има положителен ефект [46, 71, 76, 87, 105]. Според други това не води до по-голяма редукция на дълбочината на джоба, костното запълване и нивото на епителното прикрепване [28, 33]. Според трети ТК има благотворен ефект само върху надлежащите меки тъкани.

Част от авторите констатират положителен ефект от комбинацията на PRP със съответния костозаместител [41, 71, 73, 81]. Според други – ефектът е несъществен [28, 42], като прави впечатление фактът, че в повечето случаи комбинирането на PRP с принципите на направляваната тъкана регенерация не води до клинично установено предимство [12, 17, 48, 104].

Използването на L-PRF при регенеративните процедури за лечение на вътрекостни дефекти показва добри резултати [77].

9. Гингивални рецесии. Добавянето на гел PRP при методите с епителни и съединителнотъканни присадки се разглежда в малко научни съобщения: според някои автори те не променят съществено крайния клиничен резултат [47], според други могат да се използват с успех за защита на палатиналното донорско място [63]. Публикувани са добри резултати при самостоятелното приложение на мембрани L-PRF в комбинация с коронарно преместено ламбо за лечение на гингивални рецесии [23].

10. Костен графтинг при реконструктивни интервенции за възстановяване на дефекти след ексцизии по повод на неопластични заболявания и травми. Влиянието на PRP върху остеобластите модифицира експресията на CD54, CD80, CD86 и HLA-DR антигени, увеличава пролиферацията им за кратък срок, но впоследствие се наблюдава намаление на пролиферативния

им капацитет, резултат от клетъчно изтощение. Не се наблюдава промяна в профила на клетъчния цикъл при остеобластите в присъствие на PRP: PRP ускорява формирането на нова кост без промени в клетъчния цикъл, които да носят риск от малигнена трансформация [38].

11. Алвеоларна дистракционна остеогенеза. В научната литература е споделен опитът с два случая на гингивална рецесия [52].

Библиография

1. И н д ж о в а , Ж. Костни трансплантати: автотрансплантати. – Съвр. стоматол., **41**, 2010, № 2, 3-25.
2. И н д ж о в а , Ж. Костни трансплантати: хомотрансплантати. – Съвр. стоматол., **41**, 2010, № 2, 26-48.
3. A l i s s a , R., M. Esposito et K. Horner. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. – Eur. J. Oral Implantol., **3**, 2010, № 2, 121-134.
4. A l - K h a t e e b, T. H. et Y. Nusair. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **37**, 2008, № 3, 264-268.
5. A n i t u a , E., R. Prado et G. Orive. Bilateral sinus elevation evaluating PRGF technology: a report of five cases. – Clin. Implant. Dent. Relat. Res., **14**, 2012, № 1, 51-60.
6. A n n u n z i a t a , M. et al. In vitro cell-type specific biological response of human periodontally related cells to platelet-rich plasma. – J. Periodontal Res., **40**, 2005, № 6, 489-495.
7. A r e n a s , B. et al. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extractions. – Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., **15**, 2010, № 3, 483-489.
8. B a d r , M., P. Coulthard et R. Alissa. The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomised clinical trial. – Eur. J. Oral Implantol., **3**, 2010, № 3, 233-244.
9. B e l l o , S. A., A. A. Olaitan et A. L. Ladeinde. A randomized comparison of the effect of partial and total wound closure techniques on postoperative morbidity after mandibular third molar surgery. – J. Oral Maxillofac. Surg., **69**, 2011, № 6, e24-e30.
10. B e r t r a n d - D u c h e s n e, M. P. et al. Epidermal growth factor released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation in vitro. – J. Periodontal Res., **45**, 2010, № 1, 87-93.
11. B o c a n e g r a - P é r e z, S., M. Vicente-Barrero et J. M. Knezevic. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **41**, 2012, № 11, 1410-1415.

12. C a b b a r , F. et al. The effect of bovine bone graft with or without platelet-rich plasma on maxillary sinus floor augmentation. – J. Oral Maxillofac. Surg., **69**, 2011, № 10, 2537-2547.
13. C a m a r g o , P. M., V. Lekovic et M. Weinlaende. A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. – J. Periodontol., **80**, 2009, № 6, 915-923.
14. C a m e r o n , L., T. David et M. Nishime. Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. – J. Oral Implantol., **33**, 2007, № 6, 372-382.
15. C e l i o - M a r i a n o, R., W. M. de Melo et C. Carneiro-Avelino. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. – J. Oral Maxillofac. Surg., **70**, 2012, № 1, 1-6.
16. C h o i , B. et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 34, 2005, № 4, 420-424.
17. C h r i s t g a u , M. et al. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intra-bony defects following guided tissue regeneration therapy: a randomized prospective clinical split-mouth study. – J. Clin. Periodontol., **33**, 2006, № 12, 908-921.
18. C h u k w u n e k e , F. N., C. Oji et D. B. Sahee. A comparative study of the effect of using a rubber drain on postoperative discomfort following lower third molar surgery. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **37**, 2008, № 4, 341-344.
19. C i e s l i k - B i e l e c k a, A. et al. Improved treatment of mandibular odontogenic cysts with platelet-rich gel. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **105**, 2008, № 4, 423-429.
20. C u r i , M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws–an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. – J. Oral Maxillofac. Surg., **69**, 2011, № 9, 2465-2472.
21. D a n e s h - M e y e r, M. J. et al. Histological evaluation of sinus augmentation using platelet-rich plasma: a case series. – J. Int. Acad. Periodontol., **3**, 2001, № 2, 48-56.
22. D o h a n , D. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **101**, 2006, № 3, E56-60.
23. D e l C o r s o, M. 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 I: periodontal and dentoalveolar surgery. – Curr. Pharm. Biotechnol., **13**, 2012, № 7, 1207-1230.
24. D e l C o r s o, M. 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 II: bone graft, implant and reconstructive surgery. – Curr. Pharm. Biotechnol., **13**, 2012, № 7, 1231-1256.

25. D e l C o r s o, M. et al. Use of autologous L-PRF membrane in post avulsion sites: an overview of Choukroun's PRF. – J. Impl. Adv. Clin. Dent., **1**, 2010, № 10, 27-35.
26. D e l F a b b r o, M. et al. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **40**, 2011, № 9, 891-900.
27. D e l l a V a l l e, A. et al. Prevention of postoperative bleeding in anticoagilated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. – J. Oral Maxillofac. Surg., **61**, 2003, № 11, 1275-1278.
28. D e m i r, B. et al. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intrabony defects. – J. Clin. Periodontol., **34**, 2007, № 8, 709-715.
29. D i s s , A. et al. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1 year prospective pilot study with microthreaded implants. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **105**, 2008, № 7, 572-579.
30. D o h a n E h r e n f e s t, D. M. et al. In vitro effects of Choukroun's PRF on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **108**, 2009, № 3, 341-352.
31. D o h a n E h r e n f e s t, D. M. et al. Choukroun's platelet-rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cells in a dose-dependent way. – Arch. Oral Biol., **55**, 2010, № 3, 185-194.
32. D o h a n , D., L. Rasmusson et T. Albrektsson. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). – Trends Biotechnol., **27**, 2008, № 3, 158-167.
33. D o r i , F., V. Kovacs et N. Arweiler. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. – J. Periodontol., **80**, 2009, № 10, 1599-1605.
34. F e r r e i r a , C. F. et al. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. – Clin. Oral Implant. Res., **16**, 2005, № 4, 456-460.
35. F r e u d l s p e r g e r , C. et al. Influence of lower third molar anatomic position on postoperative inflammatory complications. – J. Oral Maxillofac. Surg., **70**, 2012, № 8, 1280-1285.
36. G a r c i a - M a r t i n e z, O. et al. Effect of platelet-rich plasma on growth and antigenic profile of human osteoblasts and its clinical impact. – J. Oral Maxillofac. Surg., **70**, 2012, № 7, 1558-1564.
37. G o l d s m i t h , S. M. et al. Influence of a pedicle flap design on acute postoperative sequelae after lower third molar removal. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **41**, 2012, № 3, 371-375.
38. G o y a l , M. et al. Comparative evaluation of surgical outcome after removal of impacted mandibular third molars using a Piezotome or a conventional handpiece: a prospective study. – Br. J. Oral Maxillofac. Surg., **50**, 2012, № 6, 556-561.
39. G ü r b ü z e r , B. et al. Scinigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. – J. Oral Maxillofac. Surg., **68**, 2010, № 5, 980-989.

40. G ü r b ü z e r , B. et al. Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich plasma. – J. Oral Maxillofac. Surg., **66**, 2008, № 12, 2454-2460.
41. H a n n a , R. et al. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinincal trial. – J. Periodontol., **75**, 2004, № 12, 1668-1677.
42. H a r n a c k , L. et al. Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery – a prospective randomized double blind clinical trial. – Clin. Oral Investig., **13**, 2009, № 2, 179-187.
43. H a s h e m i , H. M. et al. The effect of sutureless wound closure on postoperative pain and swelling after impacted mandibular third molar surgery. – Br. J. Oral Maxillofac. Surg., **50**, 2012, № 3, 256-258.
44. I n c h i n g o l o , F. et al. Trial with platelet-rich fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinincal and radiological evaluations. – Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., **14**, 2010, № 12, 1075-1084.
45. K a n n o , T. et al. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. – J. Oral Maxillofac. Surg., **63**, 2005, № 3, 362-369.
46. K a u r , M., T. Ramakrishnan et N. Amblavanan. Effect of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intrabony defects: a split-mouth study in humans. – Braz. J. Oral Sci., **9**, 2010, № 2, 108-114.
47. K e c e l i , H. G. et al. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized controlled trial. – J. Clin. Periodontol., **35**, 2008, № 3, 255-262.
48. K e l e s , G. C. et al. Comparison of platelet pellet and bioactive glass in periodontal regenerative therapy. – Acta Odontol. Scand., **64**, 2006, № 64, 327-333.
49. K i m , K. et al. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **107**, 2009, № 5, 630-640.
50. K o n t o v a z a i n i t i s , G., T. Griffin et W. Cheung. Treatment of gingival recession using platelet concentrate with a bioabsorbable membrane and coronally advanced flap: a report of two cases. – Int. J. Periodontics Restorative Dent., **28**, 2008, № 3, 301-307.
51. K o y u n c u , B. O. et E. Çetingül. Short-term clinical outcomes of two different flap techniques in impacted mandibular third molar surgery. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., **116**, 2013, № 3, e179-e184.
52. L a t a l s k i , M. et al. Enhancing bone healing during distraction osteogenesis with platelet-rich plasma. – Injury, **42**, 2011, № 8, 821-824.
53. L ó p e z - C e d r ú n, J. L. et al. Efficacy of Amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. – J. Oral Maxillofac. Surg., **69**, 2011, № 6, 5-e14.
54. M a g r e m a n n e , M. et al. Solitary bone cyst of the mandible and PRF. – Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., **110**, 2009, № 2, 105-108.

55. M a j i d , O. W. et W. K. Mahmood. Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study. – Br. J. Oral Maxillofac. Surg., **49**, 2011, № 8, 647-652.
56. M a n c u s o , J. et al. Platelet-rich plasma: a preliminary report in routine impacted mandibular third molar surgery and the prevention of alveolar osteitis. – J. Oral Maxillofac. Surg., **61**, 2003, suppl 1, 23-32.
57. M a n n a i , C. Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft, and platelet-rich plasma in 97 patients. – J. Oral Maxillofac. Surg., **64**, 2006, № 9, 1420-1426.
58. M a r c o A n t o n e l l o, G. et al. Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: prospective study. – J. Craniomaxillofac. Surg., **3**, 2012, № 1, 1-6.
59. M a r k i e w i c z , M. R. et al. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. – J. Oral Maxillofac. Surg., **66**, 2008, № 9, 1881-1894.
60. M a r t i n s , M. A. T. et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. – Oral Oncol., **48**, 2012, № 1, 79-84.
61. M a r u k a w a , E. et al. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. – J. Craniomaxillofac. Surg., **39**, 2011, № 4, 278-283.
62. M a r x , R. et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **85**, 1998, № 6, 638-646.
63. M a r x , R. et A. Garg. Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma. Berlin, Quintessence Books, 2005.
64. M a t s u o , A. et al. Bone quality of mandibles reconstructed with particulate cellular bone and marrow and platelet-rich plasma. – J. Craniomaxillofac. Surg., **39**, 2011, № 5, 628-632.
65. M a z o r , Z. 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., **80**, 2009, № 12, 2056-2064.
66. M o n a c o , G. et al. Evaluation of prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. – J. Oral Maxillofac. Surg. **67**, 2009, № 7, 1467-1472.
67. M o o r e n , R. et al. Reconstruction of the mandible using preshaped 2.3-mm titanium plates, autogenous cortical bone plates, particulate cancellous bone, and platelet-rich plasma: a retrospective analysis of 20 patients. – J. Oral Maxillofac. Surg., **68**, 2010, № 10, 2459-2467.
68. M o z z a t i , M., M. Scoletta et I. Gallarato. Clinical application of autologous platelet-rich plasma in the extraction of third impacted mandibular molar. – Rev. Rom. Stomatol., **2**, 2007, № 2, 81-88.
69. N a g a t a , M. J. H. et al. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects. – J. Clin. Periodontol., **36**, 2009, № 9, 775-783.
70. O g i n o , Y. et al. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the

proliferation of osteoblast-like cells. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **101**, 2008, № 6, 724-729.
71. O k u d a , K. et al. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. – J. Periodontol., **76**, 2005, № 6, 890-898.
72. P e n a r r o c h a , M. et al. Treatment of bone defects produced by lower molar extraction using ultrasound-harvested autologous bone grafts. – J. Oral Maxillofac. Surg., **66**, 2008, № 8, 189-192.
73. P i e m o n t e s e , M. et al. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical tria. – J. Periodontol., **79**, 2008, № 5, 802-810.
74. P l a c h o k o v a , A. S. et al. Bone regenerative properties of rat, goat and human platelet-rich plasma. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **38**, 2009, № 8, 861-869.
75. P o e s c h l , P. et al. Application of platelet-rich plasma for enhanced bone regeneration in grafted sinus. – J. Oral Maxillofac. Surg., **70**, 2012, № 7, 657-664.
76. P r a d e e p , A. R. et al. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. – J. Periodontol., **80**, 2009, № 1, 62-71.
77. R a s t o g i , P. et al. Periodontal regeneration in deep intrabony periodontal defect using hydroxyapatite particles with platelet-rich membrane – a case report. – J. Oral Biol. Craniofac. Res., **11**, 2011, № 1, 41-43.
78. R i a z , R. et al. Efficacy of platelet-rich plasma in sinus-lift augmentation. – J. Maxillofac. Oral Surg., **9**, 2010, № 3, 225-230.
79. R u t k o w s k i , J. et al. Inhibition of alveolar osteitis in mandibular tooth extraction sites using platelet-rich plasma. – J. Oral Implantol., **33**, 2007, № 3, 116-121.
80. R u t k o w s k i , J. et al. Platelet-rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. – J. Oral Implantol., **36**, 2010, № 1, 11-23.
81. S a i n i , N., P. Sikri et H. Gupta. Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich plasma in combination with β-tricalcium phosphate alloplast versus an alloplast alone in the treatment of human periodontal infrabony defects: a clinical and radiological study. – Ind. J. Dent. Res., **22**, 2011, № 1, 107-115.
82. S a m m a r t i n o , G. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. – J. Oral Maxillofac. Surg., **63**, 2005, № 6, 766-770.
83. S a m m a r t i n o , G. et al. Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction. – J. Oral Maxillofac. Surg. **67**, 2009, № 11, 2369-2373.
84. S a n d h u , A., S. Sandhu et T. Kaur. Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **39**, 2010, № 11, 1091-1096.
85. S c h a a f , H. et al. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., **106**, 2008, № 5, 673-678.

86. S c h r o o p , L. et al. Bone healing and soft tissue contour changes following single tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. – Int. J. Periodontics Restorative. Dent., **23**, 2003, № 3, 313-323.
87. S h a r m a , A. et A. Pradeep. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. – J. Periodontol., **82**, 2011, № 12, 1705-1712.
88. S i m o n , B. I., P. Gupta et S. Tajbakhsh. Quantitative evaluation of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix in humans. – Int. J. Periodontics Restorative Dent., **31**, № 3, 285-295.
89. S i m o n p i e r i , A. et al. The relevance of choukrouns platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. – Implant Dent., **18**, 2009, № 2, 102-111.
90. S i m o n p i e r i , A. et al. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics and survival. – Implant Dent., **18**, 2009, № 3, 220-229.
91. S i m o n p i e r i , A. et al. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as a sole grafting material: a 6 year experience. – Implant Dent., **20**, 2011, № 1, 2-12.
92. S i n g h , I., H. Gupta et R. Pradhan. Role of platelet-rich plasma in combination with alloplastic bone substitute in regeneration of osseous defects. – J. Oral Biol. Craniofac. Res., **1**, 2011, № 12, 17-23.
93. T h o r , A. et al. The course of a long-standing glandular odontogenic cyst: marginal resection and reconstruction with particulated bone graft, platelet-rich plasma, and additional vertical alveolar distraction. – J. Oral Maxillofac. Surg., **64**, 2006, № 7, 1121-1128.
94. T h o r , A. et al. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **36**, 2007, № 12, 1164-1171.
95. T o f f l e r , M. et al. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. – Implant Dent., **19**, 2010, № 5, 447-456.
96. T o r r e s , J. et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus grafting: a randomized controlled clinical trial. – J. Clin. Periodontol., **36**, 2009, № 6, 677-687.
97. T o r r e s , J. et al. Platelet-rich plasma. – J. Periodontol., **96**, 2009, № 6, 67-68.
98. T r i n d a d e , P. al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during post-operative pain management after lower third molar extraction. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **40**, 2011, № 3, 292-297.
99. V a i s h n a v i , C., B. Mohan et N. Lakshmi. Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma and a combination of both: an in vivo study. – J. Conserv. Dent., **14**, 2011, № 2, 140-146.
100. V i v e k , G. K. et al. Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets. – J. Oral Maxillofac. Surg., **67**, 2009, № 8, 308-311.
101. Z h a n g , Y. 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., **40**, 2012, № 4, 321-328.

102. Z h a o , J. H. et al. Clinical and histologic evaluations of healing in an extraction socket filled with platelet-rich fibrin. – J. Dent. Sci., **64**, 2011, № 6, 116-122.
103. Z h a o , J. H. et al. Management of radicular cysts using platelet-rich fibrin and bioactive glass. – J. Formosan Med. Assoc., **5**, 2012, 1-7.
104. Y a s s i l b a g - B e r k m a n, Z. et al. Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. – J. Periodontol., **78**, 2007, № 5, 801-809.
105. Y i l m a z , S., G. Cakar et B. Kuru. Platelet-rich plasma in combination with bovine derived xenograft in the treatment of deep intrabony periodontal defects: a report of 20 consecutively treated patients. – Platelets, **20**, 2009, № 6, 432-440.

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Александрова
Факултет по дентална медицина,
Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия
ул. „Св. Георги Софийски” № 1
1431 София

Постъпила на 30 септември 2013 г.