



## Revisión

**Plasma rico en plaquetas y la regeneración de tejidos periodontales. Una revisión narrativa***Platelet rich plasma and periodontal tissue regeneration. A narrative review***Beatriz Hernández-Monjaraz<sup>1</sup> y Víctor Manuel Mendoza-Núñez<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas, UNAM.<sup>2</sup> Profesor de tiempo completo titular "C" y tutor del Doctorado en Ciencias Biológicas, UNAM.**RESUMEN**

**Introducción.** La enfermedad periodontal es una de las enfermedades bucales con mayor prevalencia en el mundo y es la principal causa de pérdida dental. Durante la fase inflamatoria se destruyen tejidos y recuperarlos es un objetivo difícil de alcanzar en la clínica. Por lo cual, se han realizado diferentes propuestas para ello, como la colocación de plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP es un medio conveniente y económico para obtener el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF) - $\beta$ , que suministrado a las heridas periodontales puede aumentar la concentración local de factores de crecimiento y regenerar el tejido. Se ha utilizado el PRP para tratar defectos intraóseos tanto en modelos animales como en humanos. Los resultados de estos estudios causan controversia, dado que algunos autores mencionan que la colocación de PRP mejora los problemas periodontales y otros investigadores señalan que no ayuda a recuperar el tejido perdido. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre el efecto de la colocación de PRP para la regeneración del periodonto. **Desarrollo.** La revisión y análisis de los estudios clínicos publicados relativos al efecto de plasma rico en plaquetas sobre la regeneración del tejido periodontal en defectos intraóseos de humanos, permite sugerir el PRP en una alternativa terapéutica útil para la enfermedad periodontal y que la combinación con otros biomateriales mejora los resultados. **Conclusiones.** Los resultados de los estudios analizados apoyan la propuesta del efecto del PRP sobre la regeneración de tejidos periodontales, no obstante es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño de muestra representativa para recomendar su aplicación clínica generalizada.

**Palabras clave:** Regeneración ósea, biomateriales, enfermedad periodontal, defectos óseos intraóseos.

**ABSTRACT**

**Introduction.** Periodontal disease is one of the most prevalent buccal diseases in the world and is the main cause of tooth loss. During the inflammatory phase tissues are destroyed and recovering them is a difficult goal to achieve in the clinic. Therefore, different proposals have been made for this, such as the platelet-rich plasma (PRP) placement. PRP is a convenient and economical means to obtain platelet-derived growth factor (PDGF) and transforming growth factor (TGF) - $\beta$ , which supplied to periodontal wounds can increase the local concentration of growth factors and regenerate the tissue. PRP has been used to treat intrabony deficiencies, both, in animal and human models. The results of these studies cause controversy, due to fact that some authors mention that PRP placement improves periodontal problems and other researchers indicate that it does not help recover the lost tissue. **Aim.** Presenting the knowledge state of the art about the effect of PRP placement for the periodontium regeneration. **Narrative.** The review and analysis of published clinical studies regarding the effect of platelet-rich plasma on the regeneration of periodontal tissue in human intraosseous deficiencies, allows to suggest that PRP in a useful therapeutic alternative for periodontal disease, and that the combination with other biomaterials improves the results. **Conclusions.** The results of the analyzed studies support the proposal of the effect of platelet-rich plasma on the regeneration of periodontal tissues. However, it is necessary to carry out more randomized clinical trials with a representative sample size to recommend its generalized clinical application.

**Keywords:** Bone regeneration, biomaterials, periodontal disease, intraosseous bone defects, deficiencies.

**Correspondencia:** Víctor Manuel Mendoza-Núñez  
E. mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 23 de julio de 2019  
Artículo aceptado: 2 de agosto de 2019

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es un padecimiento inflamatorio crónico que se caracteriza por la destrucción de hueso alveolar, ligamento periodontal, gingiva y cemento radicular del diente.<sup>1</sup>

Si este estado inflamatorio persiste, el diente no tendrá soporte y se perderá, repercutiendo en el ámbito funcional, psicológico, nutricional y social.<sup>2</sup> Por tal motivo, se han propuesto diferentes alternativas terapéuticas para evitar dichas repercusiones. En este sentido, la periodoncia se ha apoyado en la medicina regenerativa, en la que se propone la combinación de biomateriales, andamios, células y agentes bioactivos como opciones terapéuticas para la EP.<sup>3</sup>

Dentro de estos últimos, el plasma rico en plaquetas (PRP) es un derivado plaquetario que proporciona factores de crecimiento al tejido dañado permitiendo su recuperación. Se obtiene mediante el secuestro y la concentración de plaquetas por gradiente centrifugación de la densidad. El suministro de PRP a las heridas periodontales puede aumentar la concentración local de factores de crecimiento, lo que constituye una terapia esperanzadora que mejor los resultados de la curación periodontal.<sup>4</sup> Por tal motivo, el propósito de la revisión es presentar el estado del arte del conocimiento de las investigaciones relativas al efecto de PRP sobre la regeneración del periodonto en EP, realizadas en animales y humanos, para valorar la posible recomendación en la práctica clínica profesional.

## DEFECTOS ÓSEOS

Los defectos periodontales intraóseos son una complicación frecuente de la EP y pueden ser motivo de un mal pronóstico a largo plazo. La ausencia de sangrado en el sondeo, la presencia de bolsas poco profundas asociadas con la regeneración periodontal y no recesión de tejidos blandos son los resultados deseados después del tratamiento en los defectos intraóseos.

En particular, la neogénesis de las estructuras periodontales para funciones de soporte de dientes es un reto actual debido a la compartimentación de los tejidos a escala de micras (fibras gingivales, fibras periodontales, hueso alveolar, cemento) y la orquestación para regenerar tejidos múltiples,<sup>5</sup> en especial en los defectos óseos intraóseos de tipo horizontal.

## REGENERACIÓN PERIODONTAL

La regeneración tisular guiada (RTG) es consistentemente más efectiva que las cirugías de desbridamiento con colgajo abierto en cuanto a la ganancia de inserción clínica y en la reducción de la profundidad de sondaje en el tratamiento de los defectos intraóseos y de furcación.<sup>6</sup>

Los mecanismos y eventos específicos necesarios para que ocurra la regeneración periodontal aún no se comprenden completamente. Sin embargo, se sabe que las células específicas primero deben unirse al sustrato antes de migrar y proliferar al área de curación soportada por el coágulo de fibrina y atraída por factores solubles. Una vez en el área, esas células proporcionarán la maquinaria celular y molecular necesaria para limpiar el área e iniciar el crecimiento del nuevo tejido. A medida que progresa, la matriz extracelular (ECM) y las proteínas de la matriz celular asegurarán el área para que las poblaciones diferenciadas puedan actuar para, en última instancia, establecer un tejido funcional con el recambio adecuado estimulado por la función y apoyado por el suministro de sangre.<sup>7</sup>

La regeneración periodontal se sustenta en la ingeniería de tejidos. A su vez, la ingeniería tisular es un área de la ciencia contemporánea basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, biomateriales, bioquímica y biofísica enfocada a resolver los problemas clínicos y quirúrgicos derivados de la pérdida de órganos o tejidos y sus defectos funcionales.<sup>8</sup>

En el ámbito odontológico, la ingeniería de tejidos es considerada como un campo de estudio emergente para la regeneración en tejidos orales perdidos. Al respecto, después de la pérdida de dientes debido a la enfermedad periodontal, caries graves, fracturas radiculares o trauma accidental, se produce cierto grado de resorción ósea alveolar.<sup>3</sup>

Por otra parte, la resorción ósea en el reborde residual, en particular en la mandíbula que continúa durante toda la vida, hace que sea difícil restaurar los dientes perdidos con implante dental o prótesis.<sup>2</sup> Como opción terapéutica en estos casos, se ha propuesto la regeneración tisular empleando RTG; lo cual requiere de 3 elementos clave: señales molecu-

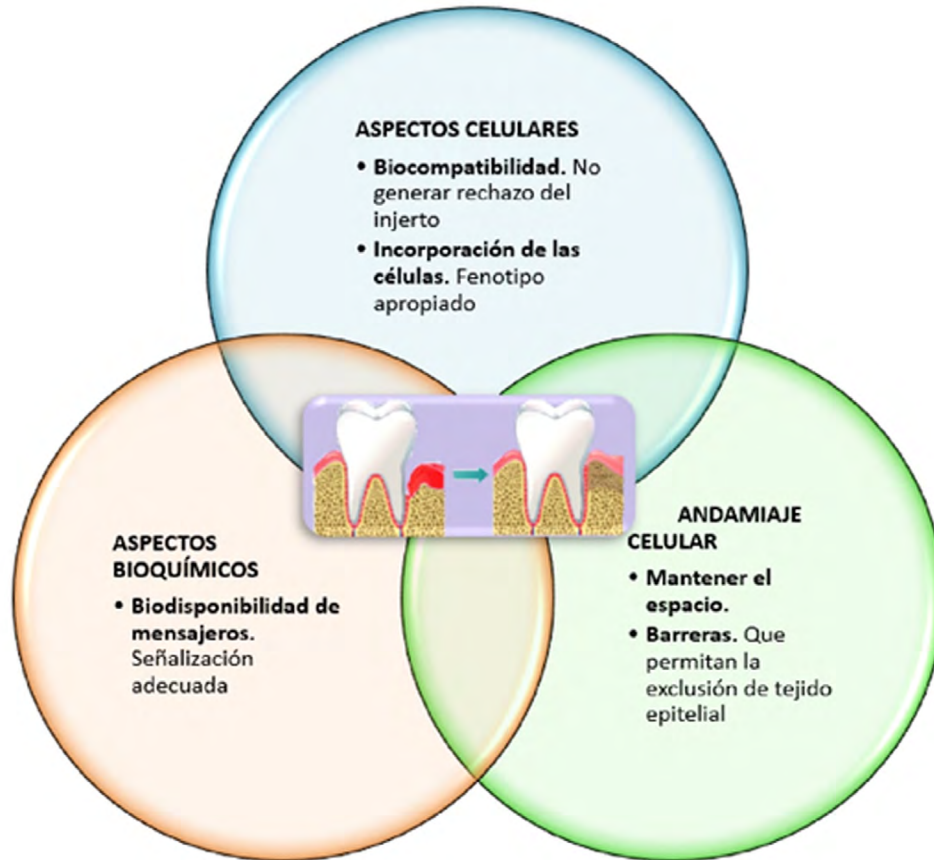


Figura 1. Elementos indispensables para la regeneración de tejidos periodontales

lares, un andamiaje celular y las células.<sup>5</sup> (Figura 1) En este sentido, no solo se necesitan andamios sino también la capacidad de inhibir la invasión de ciertas células no deseadas al área. No obstante, los andamios por sí solos generalmente no promueven la inducción y la conducción de curación adecuadas necesarias para que se produzca el proceso de reparación. Cuando lo hace, esta curación no puede considerarse como una verdadera regeneración, debido que no se reconstruyen los otros componentes del periodonto. La aplicación de agentes biológicos surge para compensar tales inconvenientes al imitar, inducir y regular la actividad de los eventos naturales que ocurren en el área de curación con el propósito de promover la regeneración del tejido. Los agentes biológicos son sustancias elaboradas a partir de un organismo vivo o sus productos utilizados en la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. En este sentido, la utilización de tales biomateriales podría, al menos idealmente, curar más rápida y permitir tener mejores resultados regenerativos.

Al respecto, se ha propuesto una amplia variedad de biomoléculas, compuestos y agentes recombinantes purificados. Los factores de crecimiento (FC) son uno de ellos y desempeñan un papel importante en la regeneración de tejidos. Por lo cual, participan en nuevas estrategias clínicas para mejorar el proceso de curación ósea.<sup>9</sup> En el cuerpo humano, los FC se producen a partir de células estromales de médula ósea, células endoteliales, fibroblastos, células inflamatorias y osteoblastos durante el proceso de reparación ósea.<sup>10</sup>

#### PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Derivadas de megacariocitos, las plaquetas son pequeñas células anucleadas irregulares con un diámetro de 2 a 4 micrómetros. El tiempo de vida promedio de las plaquetas varía de 8 a 12 días y el recuento de plaquetas normal se calcula entre 150,000 y 400,000 plaquetas/microlitro. Su papel clave en la hemostasia y en ser una fuente natural de FC hace que las plaquetas sean un componente de suma importancia

durante la cicatrización de heridas.<sup>11</sup> Dependiendo de la técnica de procesamiento, se han descrito diferentes tipos de concentrados de plaquetas que incluyen, entre otros, plasma rico en plaquetas (PRP), plasma rico en plaquetas puro (P-PRP), plasma rico en leucocitos y plaquetas (L-PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF) y fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF).<sup>β</sup><sup>12</sup>

El PRP es un concentrado de plaquetas activadas en un pequeño volumen de plasma y se considera una fuente extremadamente rica de factores de crecimiento autógenos.<sup>13</sup> Las plaquetas se obtienen de la sangre total mediante centrifugación diferencial y se activan con una mezcla de trombina y calcio.<sup>14</sup> Tras la activación, interviene la exocitosis de los gránulos densos y los gránulos alfa (que contienen los factores de crecimiento). Los contenidos de los gránulos  $\alpha$  deben liberarse desde su depósito intracelular para lograr su función fisiológica.<sup>15</sup>

## PRP Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La separación de PRP de la sangre del paciente y la adición a materiales de injerto óseo es una opción terapéutica relativamente nueva para la regeneración ósea en la enfermedad periodontal.<sup>16</sup> En este sentido, el PRP se ha utilizado solo o en combinación con autoinjertos y aloinjertos para el tratamiento de defectos periodontales, preservación de las cavidades de extracción, aumento de la cresta alveolar, reconstrucción mandibular, elevación del suelo sinusal y reparación de la hendidura maxilar.<sup>17</sup>

En la literatura, hay resultados contradictorios sobre el uso de PRP para recuperar los tejidos perdidos a causa de la enfermedad periodontal (Cuadro 1). Se ha sugerido que el PRP parece ser más efectivo que los factores de crecimiento recombinantes únicos, debido al sinergismo entre todos los factores de crecimiento.<sup>18</sup> En un trabajo reciente, se estudió el potencial terapéutico del PRP en asociación con células troncales sembradas en hidroxapatita y fosfato beta tricálcico (HA/TCP) para evaluar la respuesta de curación de los defectos óseos quirúrgicos alveolares caninos. Sus resultados muestran que las células troncales sembradas en HA/TCP en combinación con PRP pueden promover la reparación ósea más eficazmente que los grupos de control representados por aquellos defectos tratados solo con PRP y HA/TCP.<sup>19</sup>

De igual forma, se ha observado mayor volumen y un hueso más denso en comparación con los autoinjertos utilizados solos para la regeneración ósea.<sup>15</sup> Por lo que se ha propuesto, que la mejora en el potencial de curación ósea se debe a los factores de crecimiento presentes en PRP, cuyas evidencias han sido reportadas en varios estudios.<sup>20-23</sup>

En un estudio realizado en 1998 se encontró que el PRP promueve la formación de hueso nuevo en defectos de continuidad mandibular y provoca la maduración más rápida de los injertos de hueso autólogo.<sup>24</sup> El PRP contiene una alta concentración de plaquetas y es una fuente autóloga de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y factor de crecimiento endotelial vascular.<sup>25</sup> Algunos estudios han mostrado la idoneidad de PRP para mejorar la regeneración ósea en injertos óseos autólogos y otros sustitutos óseos,<sup>26-29</sup> aunque otros no han observado ningún beneficio de PRP en la formación de hueso.<sup>30-33</sup>

De forma inversa, en dos estudios diferentes, no se informaron beneficios detectables de la combinación de PRP e injertos autógenos en defectos óseos frontales de tamaño crítico en cabras.<sup>33, 34</sup> Por otra parte, Ranly et al. mostraron que el PRP agregado a la matriz ósea desmineralizada disminuyó su osteoinductividad en un modelo de roedor.<sup>35</sup>

La colocación de PRP con técnica de regeneración tisular guiada, parece aumentar la recuperación periodontal, en comparación con el uso de la terapia matriz ósea desmineralizada (DBM) o RTG solo.<sup>36</sup> Sin embargo, todavía existe controversia sobre la eficacia de PRP cuando se usa para tratar defectos periodontales intraóseos. Un reciente metaanálisis sobre ensayos clínicos, se concluyó que había una alta heterogeneidad entre los estudios que reportaban el efecto del PRP sobre la regeneración periodontal, lo que hacía difícil sacar conclusiones claras.<sup>37</sup>

## CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios analizados apoyan la propuesta del efecto del plasma rico en plaquetas sobre la regeneración de tejidos periodontales, no obstante es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño de muestra representativa para recomendar su aplicación clínica generalizada.

**Cuadro 1. Estudios de uso de PRP como tratamiento para enfermedad periodontal.**

Autor(es)	Objetivo	Modelo	PRP solo o combinado	Hallazgos
Saleem <i>et al.</i> (2018) <sup>4</sup>	Evaluar el efecto de la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) sobre la regeneración en defectos periodontales infraóseos.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP	Los injertos con PRP son coadyuvantes en la ganancia de nivel de adhesión clínica y la reducción de bolsas periodontales.
Jalaluddin <i>et al.</i> (2018) <sup>38</sup>	Comparar la eficacia regenerativa de PRP versus injerto óseo.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP + injerto óseo	Ambos grupos mostraron resultados positivos para mejorar la regeneración periodontal.
Jalaluddin <i>et al.</i> (2017) <sup>39</sup>	Evaluar el potencial regenerativo del plasma rico en plaquetas en comparación con el desbridamiento de colgajo abierto.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP	No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resultado del tratamiento entre el desbridamiento de colgajo abierto y PRP.
Hou <i>et al.</i> (2016) <sup>40</sup>	Evaluar la eficacia de PRP comparando el nivel de inserción clínica y la profundidad de la bolsa periodontal en pacientes que recibieron PRP como un complemento del tratamiento de defectos intraóseos periodontales.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP	El tratamiento con PRP mostró resultados positivos, por lo que puede ser beneficioso como un complemento de los materiales de injerto para los defectos intraóseos periodontales.
Srinivas <i>et al.</i> (2015) <sup>41</sup>	Evaluar la eficacia del injerto de tejido conectivo subepitelial (SCTG) junto con PRP.	Recesiones gingivales de clase I y II de Miller. Humanos	PRP + SCTG	El SCTG con PRP es un método eficaz y predecible para tratar la recesión gingival de clase I y II de Miller.
Yang <i>et al.</i> (2015) <sup>42</sup>	Evaluar la actividad antimicrobiana del PRP contra las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal.	<i>In vitro</i>	PRP	El PRP mostró propiedades antibacterianas que pueden atribuirse a que las plaquetas poseen moléculas antimicrobianas adicionales.

**Cuadro 1. Estudios de uso de PRP como tratamiento para enfermedad periodontal.**

<b>Autor(es)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Modelo</b>	<b>PRP solo o combinado</b>	<b>Hallazgos</b>
Hatakeyama <i>et al.</i> (2014) <sup>43</sup>	Evaluar los efectos del plasma pobre en plaquetas (PPP), el plasma rico en plaquetas (PRP) y la fibrina rica en plaquetas (PRF)	Dehiscencia de la pared bucal en perros beagle	PRP	PRP y PRF promueven la maduración ósea en presencia de abundantes células osteogénicas, mientras que la PPP juega un papel importante en la presencia de menos células osteogénicas.
Döri <i>et al.</i> (2009) <sup>44</sup>	Comparar clínicamente la curación de los defectos intraóseos tratados con una combinación de PRP + ABBM y con ABBM solo.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP + ABBM	Después de 1 año de la cirugía regenerativa con PRP+ABBM solo se encontraron reducciones significativas de las bolsas periodontales y el nivel de adhesión clínica. El uso de PRP no mejoró los resultados obtenido con ABBM solo.
Camargo <i>et al.</i> (2009) <sup>45</sup>	Evaluar los beneficios adicionales proporcionados por la incorporación de PRP en un protocolo regenerativo	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP + BPBM	El PRP+ BPBM no mostró efectos regenerativos.
Pradeep <i>et al.</i> (2009) <sup>46</sup>	Comparar la efectividad de dos técnicas de regeneración (PRP autólogo más ABM / P-15 versus PRP autólogo)	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP + ABM/P-15	La combinación de PRP más ABM/P-15 fue más efectiva que la PRP sola en el tratamiento de los defectos intraóseos.
Döri <i>et al.</i> (2008) <sup>47</sup>	Evaluar clínicamente el efecto de PRP en la curación de defectos en la zona profunda tratados con fosfato de beta tricalcio ( $\beta$ -TCP) y RTG por medio de una membrana de politetrafluoroetileno expandido no bioabsorbible.	Defectos intraóseos periodontales Humanos	PRP + $\beta$ -TCP	Tanto PRP+ $\beta$ -TCP como $\beta$ -TCP dieron como resultado al año de intervención. Se observó reducción significativa de las bolsas periodontales y aumentos del nivel clínico de adhesión.
Lekovic <i>et al.</i> (2002) <sup>48</sup>	Comparar la efectividad clínica de 2 técnicas de regeneración para los defectos intraóseos.	Periodontitis crónica avanzada Humanos	PRP + BPBM + RTG vs. PRP + BPBM.	Ambas combinaciones (PRP+BPBM+RTG y PRP+BPBM) son efectivas en el tratamiento de los defectos intraóseos presentes en pacientes. La RTG no agrega ningún beneficio clínico a PRP+BPBM.

PRP: plasma rico en plaquetas; SCTG: tejido conectivo subepitelial; RTG: regeneración tisular guiada;  $\beta$ -TCP: fosfato de beta tricalcio; ABM/P-15: matriz bovina anorgánica derivada de péptido 15; BPBM: hueso mineral poroso bovino; ABBM hueso mineral bovino anorgánico.





## REFERENCIAS

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366(9499):1809-20.
2. Matsuyama Y, Tsakos G, Listl S, Aida J, Watt RG. Impact of Dental Diseases on Quality-Adjusted Life Expectancy in US Adults. *J Dent Res*. 2019; 98(5):510-516. doi: 10.1177/0022034519833353.
3. Siaili M, Chatzopoulou D, Gillam DG. An overview of periodontal regenerative procedures for the general dental practitioner. *Saudi Dent J*. 2018; 30(1):26-37. doi: 10.1016/j.sdentj.2017.11.001.
4. Saleem M, Pisani F, Zahid FM, Georgakopoulos I, Pustina-Krasniqi T, Xhajanka E et al. Adjunctive Platelet-Rich Plasma (PRP) in Infrabony Regenerative Treatment: A Systematic Review and RCT's Meta-Analysis. *Stem Cells Int*. 2018; 2018:9594235. doi: 10.1155/2018/9594235. eCollection 2018.
5. Park CH, Kim KH, Lee YM, Seol YJ. Advanced engineering strategies for periodontal complex regeneration. *Materials (Basel)* 2016; 9(1):57. doi: 10.3390/ma9010057.
6. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; 8(1):266-302.
7. Padiál-Molina M, Ríos HF. Stem cells, scaffolds and gene therapy for periodontal engineering. *Current Oral Health Reports*. 2014; 1(1):16-25. doi: 10.1007/s40496-013-0002-7.
8. Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Meseguer L, Ramírez MC, Martínez S, Moraleda JM. Tissue engineering with dental pulp stem cells: Isolation, characterization, and osteogenic differentiation. *J Craniofacial Surg*. 2012; 23, e571-e575.
9. Azevedo HS, Pashkuleva I. Biomimetic supramolecular designs for the controlled release of growth factors in bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 94, 63-76.
10. Kneser U, Schaefer DJ, Polykandriotis E, Horch RE. Tissue engineering of bone: The reconstructive surgeon's point of view. *J Cell Mol Med*. 2006; 10, 7-19.
11. Devereaux J, Nurgali K, Kiatos D, Sakkal S, Apostolopoulos V. Effects of platelet-rich plasma and platelet-poor plasma on human dermal fibroblasts. *Maturitas*. 2018; 117:34-44. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.09.001.
12. Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dentistry*. 2006; 15(2):160-170. doi: 10.1097/01.id.0000217791.74343.60.
13. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62:489-96. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
14. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmel SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85:638-46. doi: 10.1016/S1079-2104(98)90029-4.
15. Blair, P.; Flaumenhaft, R. Platelet alpha-granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009; 23, 177-189.
16. Eskin MA, Greenwell H, Hill M, Morton D, Vidal R, Shumway B, et al. Platelet-rich plasma-assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2014; 85:661-8. doi: 10.1902/jop.2013.130260.
17. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19:539-45. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01525.x.
18. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: Nature, biology, and potential applications. *Stem Cells*. 2001; 19, 180-192.
19. Shafieian R, Matin MM, Rahpeyma A, Fazel A, Sedigh HS, Nabavi AS et al. A. Effects of Human Adipose-derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Healing Response of Canine Alveolar Surgical Bone Defects. *Arch. Bone Jt. Surg*. 2017; 5, 406-418.
20. Fennis J, Stoelinga P, Jansen J. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric

study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33:48–55. doi: 10.1054/ijom.2003.0452.

21. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res.* 2002; 37:300–6. doi: 10.1034/j.1600-0765.2002.01001.x.

22. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Aleksic Z, Kenney EB. Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:746–51. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.00368.x.

23. Nikolidakis D, Dolder JVD, Wolke JG, Stoeltinga PJ, Jansen JA. The effect of platelet-rich plasma on the bone healing around calcium phosphate-coated and Non-coated oral implants in trabecular bone. *Tissue Eng.* 2006; 12:2555–63. doi: 10.1089/ten.2006.12.2555.

24. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM. Platelet rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6):638-46.

25. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(10):1176-81.

26. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14(2):213-8.

27. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials.* 2004; 25(23):5387-93.

28. Hokugo A, Ozeki M, Kawakami O, Sugimoto K, Mushimoto K, Morita S, Tabata Y. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by bio-

degradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng.* 2005; 11(7-8):1224-33.

29. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(1):56-9.

30. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium. A pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(2):250-7.

31. Plachokova AS, van den Dolder J, Stoeltinga PJ, Jansen JA. The bone regenerative effect of platelet-rich plasma in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17(3):305-11.

32. Sarkar MR, Augat P, Shefelbine SJ, Schorlemmer S, Huber-Lang M, Claes L, et al. Bone formation in a long bone defect model using a platelet-rich plasma-loaded collagen scaffold. *Biomaterials.* 2006; 27(9):1817-23. Epub 2005 Nov 22.

33. Mooren RE, Dankers AC, Merkx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoeltinga PJ. The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss: An experimental study in goats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39, 371–378.

34. Mooren RE, Merkx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoeltinga PJ. The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing: An experimental study in goats. *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36, 626–631.

35. Ranly DM, Lohmann CH, Andreacchio D, Boyan BD, Schwartz Z. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *J Bone Jt Surg Am.* 2007; 89, 139–147.

36. Aichelmann-Reidy ME, Reynolds MA. Predictability of clinical outcomes following regenerative therapy in intrabony defects. *J Periodontol.* 2008; 79(3):387-93. doi: 10.1902/jop.2008.060521.

37. Roselló-Camps À, Monje A, Lin G-H, Khoshkam V, Chávez-Gatty M, Wang H-L, et al. Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of in-





trabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol.* 2015; 120:562–74. doi: 10.1016/j.oooo.2015.06.035.

38. Jalaluddin M, Mahesh J, Mahesh R, Jayanti I, Faizuddin M, Kripal K et al. Effectiveness of Platelet Rich Plasma and Bone Graft in the Treatment of Intrabony Defects: A Clinico-radiographic Study. *Open Dent J.* 2018; 12:133-154. doi: 10.2174/1874210601812010133. eCollection 2018.

39. Jalaluddin M, Singh DK, Jayanti I, Kulkarni P, Faizuddin M, Tarannum F. Use of Platelet Rich Plasma in the Management of Periodontal Intra-Osseous Defects: A Clinical Study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017; 7(2):105-115. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD\_28\_17. Epub 2017 Mar 29.

40. Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016; 16(1): 71. doi: 10.1186/s12903-016-0261-5.

41. Srinivas N, Rupa KV, Halini K, Prasad U, Varalakshmi U, Sudhakar K. Root coverage using subepithelial connective tissue graft with platelet-rich plasma in the treatment of gingival recession: A clinical study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7(Suppl 2): S530–S538.

42. Yang LC, Hu SW, Yan M, Yang JJ, Tsou SH, Lin YY. Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol.* 2015; 86(2):310-8. doi: 10.1902/jop.2014.140373.

43. Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. Effects of Platelet-Poor Plasma, Platelet-Rich Plasma, and Platelet-Rich Fibrin on Healing of Ex-

traction Sockets with Buccal Dehiscence in Dogs. *Tissue Eng Part A.* 2014; 20(3-4): 874–882.

44. Döri F, Kovács V, Arweiler NB, Huszár T, Gera I, Nikolidakis D, et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *J Periodontol.* 2009; 80(10):1599-605. doi: 10.1902/jop.2009.090058.

45. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Divnic-Resnik T, Pavlovic M, Kenney EB. 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.* 2009; 80(6):915-23. doi: 10.1902/jop.2009.080600.

46. Pradeep AR, Shetty SK, Garg G, Pai S. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and Peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol.* 2009; 80(1):62-71. doi: 10.1902/jop.2009.080214.

47. Döri F, Huszár T, Nikolidakis D, Tihanyi D, Horváth A, Arweiler NB, 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(4): 660-9. doi: 10.1902/jop.2008.070473.

48. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol.* 2002; 73(2):198-205.