

## ارزیابی بالینی بازسازی ضایعات درجه II فورکا در مولرهای فک پایین توسط Bio-Oss با و بدون پلاسمای غنی از پلاکت

دکتر محمود شماعی\* - دکتر فریال طالقانی\* - دکتر آزاده کیانی\*\* - دکتر محمدجواد خرازی فرد\*\*\*

\*- استادیار گروه آموزشی پرودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه شاهد.

\*\* - دندانپزشک.

\*\*\* - مشاور آمار مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** درگیری فورکا به تخریب انساج پرودنتال در ناحیه بین ریشه‌های دندانهای چندریشه‌ای اطلاق می‌گردد و روشهای مختلفی برای درمان آن پیشنهاد می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه کاربرد و عدم کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت همراه با ماده پیوندی Bio-Oss در بازسازی نسوج از دست رفته ضایعات درجه دو فورکا در مولرهای فک پایین انجام شد. روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، پنج نفر از مراجعه‌کنندگان به دانشکده دندانپزشکی دانشگاه شاهد، که دارای درگیری فورکا درجه دو مولرهای فک پایین به صورت دوطرفه بودند تحت درمان قرار گرفتند. دندان مولر یک طرف نیز توسط ماده پیوندی Bio-Oss به همراه پلاسمای غنی از پلاکت و طرف مقابل توسط ماده پیوندی Bio-Oss به تنهایی تحت مداوا قرار گرفت. متغیرهای عمق پاکت و سطح چسبندگی در زمان عمل، یک و سه ماه پس از جراحی اندازه‌گیری و ثبت شدند. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون Wilcoxon Signed Ranks تعیین گردید.

**یافته‌ها:** میانگین کاهش عمق پاکت ۱/۵ و سه ماه پس از جراحی در ناحیه مزیال گروه مورد به ترتیب  $2 \pm 3$  میلی‌متر و در گروه شاهد  $1 \pm 1/22$  و  $1/1 \pm 0/89$  میلی‌متر بود. چسبندگی کلینیکی ۱/۵ و سه ماه پس از جراحی در ناحیه مزیال گروه مورد به ترتیب  $1/6 \pm 0/54$  و  $1/8 \pm 0/44$  میلی‌متر و در گروه شاهد  $1/5 \pm 1$  و  $1/34 \pm 1/4$  میلی‌متر بود. نتیجه‌گیری: کاربرد توام ماده پیوندی Bio-Oss به همراه پلاسمای غنی از پلاکت در مقایسه با کاربرد Bio-Oss به تنهایی اختلاف معنی‌داری در ترمیم ضایعات فورکای درجه دو نشان نداد.

**کلید واژه‌ها:** درگیری فورکا - Bio-Oss - پلاسمای غنی از پلاکت

پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۹/۲۳

اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۴/۲۱

وصول مقاله: ۱۳۸۴/۹/۱۵

نویسنده مسئول: گروه آموزشی پرودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه شاهد e\_mail:mahmoudshamaei@yahoo.com

### مقدمه

شامل استفاده از اتوگرافت‌ها، آلوگرافت‌ها، زئوگرافت‌ها و مواد مصنوعی جانشین استخوان به همراه انواع غشاهای قابل جذب و غیر قابل جذب می‌باشد. (۳،۱)

زئوگرافت‌ها و مواد مصنوعی جانشین شونده استخوان توان هدایت استخوان‌سازی (Osteoconduction) و سازگاری بافتی (Biocompatibility) مناسبی دارند. یکی از زئوگرافت‌ها که نتایج خوبی به عنوان یک ماده جانشین

تخریب انساج پرودنتال در ناحیه بین ریشه‌های دندانهای چندریشه‌ای Furcation involvement نامیده می‌شود. (۱)، شیوع درگیری فورکا در مولرهای فک پایین حدود ۲۰٪-۳۵٪ و در مولرهای فک بالا ۲۷٪-۵۰٪ گزارش شده است. (۲)

روشهای درمانی بازسازی نسوج تخریب شده امروزه بیشتر مورد توجه می‌باشد. روشهای رایج جهت این درمانها

میزان کارآیی PRP به همراه مواد پیوندی گزینگرافت (Bio-Oss) در بازسازی ضایعات فورکا می باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، پنج بیمار (دو مرد و سه زن) مراجعه کننده به بخش پرئودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه شاهد که ضایعه فورکا درجه دو دوطرفه مولرهای فک پایین داشتند (مجموعاً ده ناحیه) پس از توجیه اولیه در این مطالعه شرکت کردند. این بیماران در محدوده سنی ۳۰-۶۰ سال قرار داشته و فاقد بیماری سیستمیک بودند. به علاوه بیماران باید دارای شرایط زیر می بودند: عدم مصرف سیگار، عدم مصرف آنتی بیوتیک از سه ماه قبل، لقی دندانها کمتر از درجه دو و دارای حداقل دو میلی متر لثه کراتینیزه در ناحیه مورد نظر.

مرحله اول درمان شامل آموزش بهداشت و جرم گیری برای بیماران انجام شد. برای فک پایین یک استنت آکریلی ساخته شد. چهار هفته پس از اتمام مرحله اول درمان و تثبیت وضعیت بهداشتی بیماران در حد مطلوب (کاهش ایندکس لثه ای Loe & Sillness (۱۰) به میزان ۱-۰/۱ و ایندکس پلاک O'Leary (۱۱) کمتر از ۲۰٪ جهت جراحی آماده شدند. هر بیمار جهت تهیه PRP، یک ساعت قبل از جراحی به سازمان انتقال خون مراجعه کرده و از یک واحد خون بیمار (حدود چهارصد و پنجاه سی سی) طی دو مرحله سانتریفوژ (مرحله اول با دور دوهزار و پانصد و مرحله دوم با دور سه هزار و پانصد) PRP جدا شده و به بیمار تحویل داده می شد. (۱۲) قبل از شروع جراحی، اندازه گیریهای زیر انجام می گرفت:

۱- عمق پاکت: فاصله بین لبه آزاد لثه تا قاعده پاکت در سه ناحیه مزینال، میانی و دیستال دندان مورد نظر توسط پروب ویلیامز.

۲- سطح چسبندگی کلینیکی: فاصله بین یک نقطه رفرنس (روی لبه استنت آکریلی) تا قاعده پاکت در سه ناحیه مزینال، میانی و دیستال دندان مورد نظر.

پس از تزریق داروی بی حسی و انجام فلپ در سمت شاهد، ماده پیوندی Bio-Oss به اندازه لازم در گوده استریل با سرم فیزیولوژی مخلوط گردیده و در داخل فورکا قرار داده

شونده استخوان دارد Bio-Oss می باشد. به عنوان مثال Suzuki و همکارانش از Bio-Oss به همراه غشا در درمان ضایعات درجه دو فورکا دندانهای مولر استفاده کردند و شش ماه پس از جراحی، کاهش عمق پاکت و افزایش سطح چسبندگی قابل توجهی را گزارش کردند. (۴)، Camelo و همکارانش اثر کاربرد Bio-Oss به تنهایی و همراه با غشا را در درمان ضایعات استخوانی مقایسه کردند و هر دو روش بهبود قابل توجهی را در کاهش عمق پاکت، افزایش سطح چسبندگی و یافته های رادیولوژیک نشان داد. آنها به این نتیجه رسیدند که Bio-Oss به تنهایی توانایی تحریک تشکیل استخوان و سمان جدید را دارد ولی این توانایی با کاربرد غشا افزایش می یابد. (۵)

با توجه به نتایج درمانی تحقیقات گذشته در رابطه با Bio-Oss و مواد مشابه، به علت عدم قابلیت پیش بینی بالایی (Predictability) این مواد، همواره بهبود روشهای بازسازی بافتی مورد تایید محققان بوده است. یکی از تکنیک های جدید جهت بهبود نتایج درمانی روشهای بازسازی بافتی استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت PRP (Platelet-Rich-Plasma) می باشد. در این روش با سانتریفوژ خون بیمار، پلاسمای سرشار از پلاکت جدا شده و به همراه ماده پیوندی در بازسازی بافتی به کار می رود. گرانول های آلفا ( $\alpha$ ) پلاکت ها حاوی عوامل رشدی پلی پپتیدی می باشند که دارای خواص بیولوژیکی مهمی مثل پرولیفراسیون، کموتاکسی و تمایز سلولی می باشند که نقش مهمی در بازسازی انساج پرئودنتال دارند. (۶-۷)، Deobarrio و همکارانش از یک تکنیک ترکیبی GTR / آلوگرافت و PRP برای درمان پرئودنتالی در ضایعات استخوانی انسان استفاده کردند و نتایج قابل توجهی در پر شدن ضایعات درمان شده و چسبندگی کلینیکی مشاهده کردند. (۸)، Agballo و همکارانش اثر PRP را روی ترمیم استخوان در ضایعات کرانیال خرگوش بررسی کردند و تفاوت بارزی در تشکیل استخوان بین گروه درمان شده با PRP به تنهایی و گروه کنترل دیده نشد. (۹)

با توجه به نتایج ضد و نقیض گزارش شده در کاربرد PRP در تحقیقات قبلی، هدف از انجام این مطالعه ارزیابی

تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. میانگین بهبود چسبندگی کلینیکی (CAL) در سه ناحیه مزیا، و میانی و دیستال دندانهای مورد نظر، ۱/۵ و سه ماه پس از جراحی در گروه مورد و شاهد در جدول ۲ ارائه شده است، به طوری که ملاحظه می‌شود از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد وجود نداشت تنها در ناحیه دیستال سه ماه پس از جراحی، اختلاف معنی‌داری در میزان بهبود چسبندگی کلینیکی مشاهده شد.

### بحث

در این مطالعه پنج بیمار (دو زن و سه مرد)، که دارای ضایعه فورکا درجه دو دوطرفه در مولرهای فک پایین بودند، جهت بازسازی ناحیه فورکا، تحت درمان قرار گرفتند. حصول چسبندگی کلینیکی در گروه شاهد و مورد تفاوت آماری بارزی را نشان نداد.

با توجه به مقالات موجود، تاکنون تحقیقی مشابه این مطالعه، در انسان انجام نشده است. اما تحقیقاتی در ارتباط با کاربرد PRP به همراه انواع مواد پیوندی در بازسازی قسمتهای مختلف فک و صورت، از جمله بازسازی کف سینوس، ریج‌های تحلیل رفته و ضایعات پریودنتال انجام شده است که این مطالعات نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. (۶-۷، ۱۳)، به عنوان مثال De Obarrio و همکارانش که از ترکیب غشا / آلوگرافت / PRP در درمان ضایعات پریودنتال استفاده کردند نتایج قابل ملاحظه‌ای را در افزایش چسبندگی کلینیکی و پر شدن ضایعه، نشان دادند. (۸)، در

می‌شد. در سمت مورد، ۲-۳ سی‌سی از PRP آماده شده از خون بیمار در یک گوده استریل با Bio-Oss مخلوط گردیده و سپس ترمیوپلاستین با نسبت ۱ به ۱۰ به مخلوط فوق اضافه می‌گردید. ۱۳ ثانیه پس از افزودن ترمیوپلاستین، مخلوط حاصل حالت ژل به خود گرفته که توسط پنس به ناحیه فورکا انتقال داده می‌شد. پس از قرارگیری ماده پیوندی در فورکا، فلپ برگردانده شده و تا حد ممکن کروئالی می‌شد و با استفاده از نخ بخیه ۰-۴ ابریشمی بخیه زده می‌شد. برای بیمار به مدت ده روز کپسول تتراسیکلین دویست و پنجاه میلی‌گرم هر شش ساعت یک عدد و در صورت داشتن درد ایبوپروفن دویست میلی‌گرم روزی سه عدد، تجویز شد. بیماران از نوع درمان در هر ناحیه بی‌اطلاع بودند.

بیماران به فواصل ۱/۵ و سه ماه پس از جراحی توسط فرد دیگری (فردی که از نوع جراحی بی‌اطلاع بود) مورد معاینه مجدد قرار گرفته و عمق پاکت، میزان چسبندگی کلینیکی، ایندکس Loe & Sillness و ایندکس پلاک O'Leary در آنها اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون آماری Wilcoxon Signed Rank بررسی گردید.

### یافته‌ها

میانگین کاهش عمق پاکت (PPD) در سه ناحیه مزیا، میانی و دیستال دندانهای مورد نظر، یک و سه ماه پس از جراحی در گروه مورد و شاهد در جدول ۱ ارائه شده است. بین اندازه‌های بدست آمده در گروه شاهد و مورد از نظر آماری

جدول ۱: مقایسه میانگین (انحراف معیار) کاهش عمق پاکت در ناحیه مزیا، میانی و دیستال ۱/۵ و

سه ماه پس از جراحی در گروه شاهد و مورد

	دیستال		میانی		مزیا	
	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد
عمق پاکت سمت مورد	۲/۳	۱/۹	۳	۲/۴	۱/۸	۲
	(±۱/۸۵)	(±۱/۶۷)	(± ۲)	(±۱/۶۷)	(±۱/۳)	(±۱)
عمق پاکت سمت شاهد	۰/۶	۰/۵	۱/۱	۱	۱/۵	۱/۸
	(±۰/۴۱)	(±۰/۵)	(±۰/۸۹)	(±۱/۲۲)	(±۱/۳۲)	(±۱/۳)
	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵
	<b>P.V</b>					

جدول ۲: مقایسه میانگین (انحراف معیار) بهبود چسبندگی کلینیکی در سه ناحیه مزیا، میانی و دیستال ۱/۵ و سه ماه پس از جراحی در گروه شاهد و مورد

چسبندگی کلینیکی	دیستال		میانی		مزیا	
	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد	۳ ماه بعد	۱/۵ ماه بعد
سمت مورد	۶/۱	(±۱/۳۸)	۱	(±۱/۵۸)	۱/۸	(±۰/۴۴)
سمت شاهد	۲/۱	(±۱/۵۹)	۱/۵	(±۱)	۱/۴	(±۰/۵۴)
P. V	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۰۵

پریودنتال به طور واضح و دقیق مشخص نشده است. (۱۶-۲۱)، به نظر می‌رسد PDGF و TGF- $\beta$  موجود در پلاسمای غنی از پلاکت در بهبود زخم مؤثر باشند. ایزومرهای متفاوت PDGF و TGF- $\beta$  اثرات چندگانه‌ای دارند و ممکن است فیبروزیک، کندروژنیک و یا حتی مهارکننده ترمیم زخم استخوانی یا بافت نرم باشند. PDGF اثرات بیولوژیک متفاوتی دارد به عنوان مثال اگر به صورت پیوسته آزاد شود، باعث تمایز استئوبلاست‌ها، افزایش تحلیل استخوان و افزایش دژنراسیون کلاژن می‌گردد. این عوامل توانایی کافی برای بهبود سریع رشد و تمایز لیگامان پریودنتال و سلول‌های استخوان آلوژن را دارند و این اثر ممکن است سبب بازسازی سریع واحد پریودنتال گردد. (۱۸) در این مطالعه، چون دندان شاهد و مورد در دهان یک بیمار قرار داشت و نیز جراح و تکنیک جراحی و ماده مورد استفاده یکسان بوده است تا حد امکان متغیرها مشابه‌سازی شده است و نتایج بدست آمده تا حد زیادی قابل قبول است. همان طور که در بخش یافته‌ها ذکر شد تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بازسازی استخوان، با افزودن PRP به Bio-Oss حاصل نگردید. تنها در یک بیمار، نتایج حاصل از کاربرد PRP با Bio-Oss در محل دیستال دندان مولر دوم، سه ماه پس از جراحی تفاوت قابل ملاحظه‌ای نشان داد که به نظر می‌رسد این اختلاف به علت خارج شدن دندان عقل و پر کردن ساکت با مخلوط PRP و Bio-Oss بوده است. اثرات بارزتر بازسازی استخوان در این ناحیه را شاید بتوان به خون‌رسانی مناسب‌تر ناحیه از طریق ساکت دندانی مجاور

تحقیقی که Bong Park و همکارانش جهت درمان ضایعات فورکا درجه سه در سگ انجام دادند، مشاهده شد که PRP نقش غشا را در بازسازی ضایعات فورکا بهبود می‌بخشد و بازسازی فورکا توسط PRP و غشا سریعتر و کاملتر از کاربرد غشاء به تنهایی، بوده است. (۱۴) Lekovic و همکارانش جهت بازسازی ضایعات استخوانی بین دندانی از ترکیب زونوگرافت / PRP و یا زونوگرافت / PRP / غشا استفاده کردند و نشان دادند که استفاده از غشا بر مزایای کلینیکی این ترکیب نمی‌افزاید. (۷)، Hanna و همکارانش در ۱۳ بیمار دارای ضایعه دوطرفه داخل استخوانی نتایج کلینیکی حاصل از کاربرد توام PRP و زونوگرافت دارای منشا گاوی را با کاربرد ماده پیوندی تنها مقایسه کردند. مقایسه نتایج در داخل هر گروه نشان‌دهنده مؤثر بودن هر دو روش درمانی بود. اما اضافه کردن PRP به زونوگرافت (گروه آزمایش) باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در عمق پاکت و بهبود چسبندگی کلینیکی نسبت به گروه کنترل (زونوگرافت تنها) گردید. (۱۵) علی‌رغم وجود تحقیقاتی که حاکی از افزایش Osteoconduction، چسبندگی ماده پیوندی به استخوان اطراف، افزایش سرعت و مقدار استخوان جدید بازسازی شده توسط PRP می‌باشد، ولی هنوز نکات تاریکی در مورد توانایی PRP در بهبود ترمیم استخوان وجود دارد. (۱۲)، علاوه بر پیشرفت قابل توجه در شناخت ساختار شیمیایی، عملکرد و مکانیسم عمل عوامل رشدی متفاوت موجود در PRP، هنوز اثر اختصاصی آنها بر سلول‌های بافت

اینکه اثرات قطعی و دقیق PRP بر پیوندهای استخوانی ناشناخته می‌باشد برای نیل به نتایج دقیقتر، نیاز به تحقیقات با تعداد نمونه بیشتر و پیگیری طولانی‌مدت‌تر می‌باشد. (۱۸)

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه کاربرد توام ماده پیوندی Bio-oss به همراه PRP در ترمیم ضایعات فورکای درجه دو مزیتی نسبت به کاربرد Bio-Oss به تنهایی ندارد.

و هدایت بهتر فلپ در مجاورت فضای بی‌دندانی مرتبط دانست. قابل ذکر است Anitua از PRP برای پر کردن ساکت دندانهای خارج شده و Sammartino از PRP برای پر کردن ساکت دندانهای عقل خارج شده استفاده کردند، نتایج قابل قبولی را در استفاده از این ماده برای بهبود سریع ساکت اعلام کردند. (۲۲-۲۳)

به طور خلاصه اهمیت درک بیولوژیکی مناسب در ارتباط با درمان کلینیکی توسط PRP، لازم به نظر می‌رسد. با وجود

### REFERENCES

- 1-Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. 9th ed. Philadelphia: Saunderson's Co; 2002, 829-838.
2. Caffesse RG, Smith BA, Duff B. Class II furcation treated by guided tissue regeneration in human. J Periodontol. 1990 Aug;61(8):510-514.
3. Lindhe J, Karring T, Long NP. Clinical periodontology and implant dentistry, 4th ed. Munksguard: Blackwell; 2003,712-726.
4. Monpietri CJJ, Novaess AB Jr, Batista EL Jr, Fiho EJ. Guided tissue regeneration associated with bovine-derived anorganoic bone in mandibular Cl II furcation defects. 6 months results of re-entry. J Periodontol. 2002 June; 71(6):904-911.
5. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, Nevins M. Clinical radiographic and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. Int J Period & Rest Dent. 1998 Aug;18(4):321-31.
6. Lynch SE, De Castilla GR, William RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy MS, Antoniadess HN. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin and insulin-link growth factors on periodontal wound healing. J Periodontal. 1991 Jul;62(7):458-67.
7. 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 re-entry study. J Periodontol. 2002 Feb;73(2):198-205.
8. De Obarrio JJ, Aruz-Dutari JI, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: Platelet gel biotechnology-case reports. Int J Period Rest Dent. 2000 Oct;20(5):486-97.
9. Agbaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. J Oral Maxillofac Surg. 2002 Oct;60(10):1176-1181.
10. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. 3. Response to local treatment. Acta Odontol Scand. 1966;24(6):747-759.
11. O'Leary TJ, Darke RB, Naylor JE. The plaque control record. J Periodontol 1972;43:38.
12. Robiony M, Polini F, Costa F. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandibular: preliminary results. J Oral Maxillofac Surg. 2002;60:630-635.

13. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effects of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: Three bilateral case report. *Int J Period Rest Dent*. 2002 Feb;22(1):45-53.
14. Park JB, Matsura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol*. 1995 Jun;66(6):462-77.
15. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defect with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: A randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2004 Dec;75(12):1668-77.
16. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE. Platelet-rich plasma, growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun;85(6):638-46.
17. Cho MI, Lin WL, Genco RJ. Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *J Periodontol*. 1995;66:522-530.
18. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Sep;59(9):1119-1121.
19. Lynch SE, Williams RC, Polson AM. A combination of platelet derived growth factor and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*. 1989 Sep;16(8):545-548.
20. Lynch SE, De Castilla GR, Williams RC, Polson AM. The effects of short-term application of a combination of platelet derived growth factor and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol*. 1991 Jul;64(7):458-467.
21. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodont Res*. 1992 Jul;27(4Pt1):285-90.
22. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Jul-Aug;14(4):529-535.
23. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Maxillofac Surg*. 2005 Jun;63(6):766-70.