

Koncentrát destiček (platelet-rich plasma) a jeho využití v dentální implantologii

(Souborný referát)

Šimůnek P., Foltán R., Dostálová T., Seydlová M.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha,
přednosta prof. MUDr. J. Mazánek, DrSc.

Souhrn

Při léčbě defektů chrupu implantáty je někdy nutné zvětšit objem kosti. K této tzv. augmentaci kosti je možno použít vlastní kost pacienta, kost lidského dárce nebo zvířecího původu. Dále je možno použít syntetickou náhradu kosti. Řada autorů doporučuje při těchto rekonstrukčních postupech přidat k augmentátu koncentrát destiček („platelet-rich plasma“, dále jen PRP), který se připravuje před operací centrifugací různě velkého množství periferní krve pacienta. Jako hlavní důvod se uvádí možná stimulace regenerované kosti růstovými faktory, které se uvolňují ve velkém množství z destiček dodaných do oblasti rány v PRP. V tomto přehledu jsou rozdělena sdělení do třech skupin podle toho, zda autoři hodnotí PRP pozitivně, zda autoři PRP použili, ale její přímý účinek nebyl v závěru práce zhodnocen, anebo autoři účinek PRP ve své práci neprokázali.

Klíčová slova: dentální implantáty – augmentace – štěp – biomateriály – růstové faktory – krevní destičky – platelet-rich plasma

Šimůnek P., Foltán R., Dostálová T., Seydlová M.: Platelet-rich Plasma in Dental Implantology (Review Article)

Summary: Bone augmentation may be sometimes required prior to fixture placement in implant therapy. Bone autograft, allograft or xenograft can be used for augmentation as well as its bone substitute. Many authors recommend to admix platelet-rich plasma (PRP) prepared from various amount of whole patient's blood by centrifugation. As a main reason growth factors stimulating bone regeneration are mentioned which are released from considerable amount of platelets included in PRP. In this review publications were divided into three groups whether authors have evaluated PRP positively or have used PRP without evaluation or have not found benefit.

Key words: dental implants – augmentation – graft – biomaterials – growth factors – platelets – platelet-rich plasma

Prakt. zub. Lék., roč. 54, 2006, č. 3, s. 43–47.

ÚVOD

Dentální implantologie se za posledních několik desetiletí vyvinula v uznávanou disciplínu zubního lékařství. Při plánování zubní náhrady za podpory implantátů stojí někdy lékař před rozhodnutím, zda bude nutno před implantací zvětšit objem kosti. K této tzv. **augmentaci kosti** lze použít buď vlastní kost pacienta nebo kadaverózní kost humánního původu, tedy allogenní transplantát (**DFDBA**–, **demineralized freeze-dried allograft**“ nebo **FDBA**–, **freeze-dried bone allograft**“). Další možností je využití kostní tkáně zvířecího původu, tedy xenogenní transplantát, většinou bovinního původu.

Vlastní kost pacienta představuje dnes standard, a to zejména pro osteoinduktivní a osteokonduktivní potenciál štěpu [1]. Jelikož jsou při této formě transplantace přenášeny i živé kostní

buňky, má štěp mimoto i určitý potenciál osteogeneze. **Osteoindukci** lze popsat jako specifickou stimulaci růstu a vývoje mezenchymálních kmenových buněk v osteoblasty. Caplan [2] zmínil tři lokalizace v kostech, kde jsou přítomny kmenové buňky schopné diferenciaci v osteoblasty: kostní dřev, periost a perivaskulární tkáň. Pojem **osteokondukce** se týká pozdní fáze hojení štěpu, kdy osteoblasty migrují z okolí do struktury transplantátu, kde pak tyto buňky ukládají novou kostní matrix. **Osteogenezi** lze charakterizovat jako proces následující bezprostředně po transplantaci, kdy ve štěpu přežívající osteoblasty proliferují a ukládají nezralou kostní matrix. Cyklus štěpu tedy spočívá v jeho přeměně z buněčného transplantátu, umístěného do specifického prostředí, ve vyžralou funkční kost, podléhající další přestavbě a remodelaci [1, 3].

Kromě kostní tkáně lidského nebo zvířecího

původu je možno použít její náhražku ve formě umělého alloplastického materiálu. Tyto **biomateriály** se vyznačují dobrou biokompatibilitou. Buď jsou v místě jejich aplikace téměř beze zbytku vstřebány, anebo vytvářejí rezidua v novotvorené kostně-fibózní tkáni, kterou lze využít pro zajištění stability zatíženého implantátu. Ačkoli tyto kostní substituenty mají určité osteokonduktivní vlastnosti, jejich hlavní nevýhodou nadále zůstává absence osteoinduktivity.

Z těchto důvodů řada autorů používá při augmentačních postupech autologní koncentrát destiček, tzv. „**platelet-rich plasma**“ (dále jen PRP), ve většině případů ve formě destičkového gelu, vznikajícího smísením PRP s trombinem či jeho náhražkami a chloridem vápenatým. PRP se připravuje centrifugací plné periferní krve pacienta, obvykle několik hodin před plánovanou augmentací. V závislosti na počtu destiček v krvi se získá 3,5–4násobný koncentrát. Destičky obsahují intracelulárně řadu biologicky aktivních mediátorů, z nichž pro kostní hojení jsou významné tyto růstové faktory: **platelet-derived growth factor** (PDGF), **transforming growth factor β** (TGF- β), **platelet-derived epidermal growth factor** (PDEGF), **platelet-derived angiogenesis factor** (PDAF), **insulin-like growth factor 1** (IGF-1) a **platelet factor 4** (PF-4) [3, 5, 6, 7, 9].

Dodání velkého množství působků do augmentátu v průběhu řízeného traumatu má za cíl urychlení přestavby a novotvorby kostní tkáně, zkrácení doby léčby a pokles komplikací hojení. Důvodem pro klinické použití PRP může být dále např. vytvoření biologické adheze a bariéry díky fibrinogenu a nektinům. S úspěchem byla PRP použita v oftalmologii (uzávěr makulárních perforací), dále bylo prokázáno urychlení hojení kostního štěpu u kontinuálních mandibulárních defektů, dobrých výsledků bylo dosaženo po aplikaci PRP do ablativních defektů v maxilofaciální oblasti, dále při rekonstrukci mandibuly, uzavěru rozštěpů a fistul [8]. Marlovits a kol. [4] popsali ve svém sdělení, že díky PRP se do oblasti rány dostávají jednak růstové faktory ve vysokých koncentracích, jednak PRP působí jako fibrinová zátka usnadňující zástavu krvácení z rány.

V literatuře doposud není názor na pozitivní účinek PRP při hojení kosti jednoznačný. Studie Carlsona a Roache [5] podala obecný přehled o článcích popisujících mechanismy hojení a dále o dosažených koncentracích růstových faktorů v PRP. Sánchez [6] se ve svém přehledu literatury věnoval popisu faktorů uvolněných z destiček a možné úloze PRP. Přidání PRP mělo za cíl zlepšit osteoinduktivní vlastnosti augmentačního materiálu, a tudíž zvýšit množství a kvalitu kosti v místě augmentace před nebo současně se zavedením implantátů. V literatuře bylo dle autora do

roku 2003 popsáno pouze 6 humánních studií využívajících PRP u implantátů a pouze 5 kazuistických sdělení nebo případů. V další části popsal způsoby přípravy PRP dle literárních zdrojů a možná zdravotní rizika spojená s podáním PRP. Mezi rizika zmiňovaná v literatuře patří koagulopatie po systémovém podání trombinu bovinního původu. V citovaných publikacích byl xenogenní trombin při augmentacích přidáván ke směsi materiálu a PRP s cílem vytvořit gelovitou substanci, s níž je pak snazší manipulace. Autoři zdůvodňují použití PRP při augmentaci biologickými účinky působků a ve svých sděleních poukazují na větší novotvorbu kosti zejména v prvních týdnech hojení. Na druhou stranu řada jiných autorů toto tvrzení vyvrací studiemi porovnávajícími hojení po přidání PRP s kontrolní stranou či místem aplikace.

Záměrem tohoto přehledu je shrnout dosavadní údaje o možném využití PRP v kostní chirurgii a implantologii na základě rešerší anglicky psaných článků, a to převážně z databáze PubMed (Medline). Autoři byli rozděleni do tří skupin, v první PRP měla efekt při hojení kosti, ve druhé byla PRP použita při rekonstrukci, ale nebyl hodnocen její účinek, a ve třetí, kde přidání PRP nemělo vliv na hojení kosti.

PRP a zvýšená denzita kosti

Do první skupiny lze zařadit Marx a Garga [7], autory monografie o klinickém použití PRP. V několika kapitolách shrnuli dosavadní vědecké poznatky, postupy přípravy a zpracování krve pro PRP a její využití v dentoalveolární a maxilofaciální chirurgii. V diskusi Marx [8] uvedl definici PRP a připomněl, že se nejedná pouze o koncentrát destiček, ale že obsahuje řadu dalších významných látek jako je **fibrinogen**, **fibronektin** a **vitronektin**. Dále analyzoval teoretickou rovinu funkce PRP, její přípravu z plné nesrážlivé krve, zdůraznil nutnost zachování živých destiček ve vzorku a uvedl důvody, proč PRP, resp. faktory v ní obsažené, nemohou ani ve vysoké koncentraci vyvolat nádorové bujení. Účinek PRP vychází z předpokladu, že se při její přípravě podaří dosáhnout 4–5násobného zvýšení koncentrace destiček, tedy až za hranici $1.10^6/\mu\text{l}$. Marx vycházel z poznatku, že buněčná odpověď mezenchymálních kmenových buněk je závislá na počtu přítomných degranulujících destiček. Kriticky hodnotil články o malém či žádném účinku PRP a jako hlavní důvod uvedl chybnou úpravu získané krve, poškození destiček a dále zejména malý počet jedinců ve studiích a nedostatek kontrol.

V další publikaci Marx a kol. [3], která je citována prakticky u všech sdělení popisujících pozitivní efekt PRP, autoři zkoumali možný potenciál PRP pro urychlení utváření kosti a zvýšení její

denzity při rekonstrukci těla mandibuly v průběhu 6 měsíců. Ukázalo se, že po přidání PRP ke kostnímu štěpu byla denzita kosti vyšší oproti kontrole (74% oproti 55%).

Schliephake [9] ve svém referátu podal přehled o potenciálním využití růstových faktorů v rekonstrukční chirurgii v maxilofaciální oblasti, včetně biologie, molekulární aktivity a osteogenního potenciálu faktorů. PRP bohatá na faktory PDGF a TGF zvyšuje proliferaci nediferencovaných mezenchymálních buněk a stimuluje angiogenezi. Vědeckých poznatků o jejím využití v rekonstrukční kostní chirurgii a preprotetické chirurgii je však podle tohoto autora málo.

Sciar [10] ve své monografii o dentální implantologii doporučil PRP k posílení osteointegrace a zachování objemu alveolárního výběžku, což považuje za důležitý faktor pro úspěšnost léčby implantáty.

Ve studii Zechnera a kol. [11] na prasatech byly zkoumány kostní bločky s imediátně zavedenými implantáty do oblastí extrahovaných premolárů. Po 6 týdnech bylo patrné více nově vytvářené kosti než v kontrolních skupinách bez PRP, s kompaktní lamelární strukturou. Naproti tomu za 12 týdnů byl histologický obraz kostní regenerace tentýž jako u kontrolních skupin bez PRP.

Weibrich a kol. [12] se zmínili ve studii na králících o vlivu koncentrace destiček v připravené PRP na regeneraci kosti v okolí implantátu. Ve zkoumaných vzorcích byly zjištěny významnější rozdíly oproti kontrole pouze ve skupině se středně vysokou koncentrací destiček (2-6násobná proti hladině v periferní krvi). Centrifugace krve a následná aplikace PRP s nízkou koncentrací destiček neurychlila kostní regeneraci tak, jak se předpokládalo. Autoři diskutovali možný vliv příliš vysoké koncentrace destiček, a tedy i růstových faktorů, a následně jejich inhibiční účinek na aktivitu osteoblastů. Intravitální aplikace barviva ukázala, že podání PRP může mít pozitivní účinek na hojení kosti, a to v určitém středním koncentračním rozmezí destiček v PRP. Morfologicky ani histomorfometricky nebyly zjištěny rozdíly při hodnocení kontaktu kosti s implantátem mezi stranou testovanou a kontrolní, a to ve všech třech skupinách rozdílných koncentrací destiček v PRP. Autoři uvedli možné důvody: metoda aplikace PRP pod tlakem do operační rány a časnost období, kdy byl proveden odběr a zkoumány vzorky.

Další studie Yamady a kol. [13] na psech byla experimentální a cílem bylo zhodnotit osteointegraci implantátů zavedených do kosti regenerované za použití různých technik, resp. do vypreparovaných lůžek po aplikaci směsi PRP a vykulťovaných mezenchymálních kmenových buněk, samotné PRP, anebo samotného partikulárního

kostního štěpu (kontrola). U kontrol a defektů vyplněných pouze PRP byla zjištěna nekompletní regenerace kosti. Při hodnocení všech parametrů bylo dosaženo nejlepších výsledků právě u kombinace PRP s mezenchymálními kmenovými buňkami.

Kim a kol. [14] ve své studii na psech zhodnotili osteointegraci celkem 30 implantátů po jejich zavedení do střední části 3 různých defektů: vyplněného biomateriálem (demineralizovaný kostní prášek), dále týmž materiálem v kombinaci s PRP a kontrolního prázdného defektu. Histologické vyšetření ukázalo vyšší kontakt kosti s povrchem implantátu u defektu vyplněného biomateriálem s PRP.

PRP bez hodnocení efektu

Do druhé skupiny lze zařadit celou řadu studií a kazuistických sdělení. Kassolis a kol. [15] popsali využití PRP+FDBA při augmentacích alveolárních výběžků (3krát) a při sinus-liftingu (14krát) u celkem 15 pacientů. V této studii bylo pro aktivaci PRP použito autologního trombinu, v řadě původních studií bylo použito trombinu bovinního původu. Histologická vyšetření biopsických vzorků kosti odebraných ve 2. fázi implantace ukázala četné oblasti osteoidní a kostní formace v okolí partikulí FDBA, bez přítomnosti buněčného zánětlivého infiltrátu. Autoři však do své studie nezařadili kontrolní skupinu, tudíž chybí hodnocení hojení bez PRP.

Philippart a kol. [16] provedli sinus-lift operace u celkem 18 pacientů a k vyplnění operační dutiny použili směs PRP, tkáňového faktoru, částec autogenní kosti z kalvy a tetracyklinového antibiotika. Použití tkáňového faktoru autoři zdůvodnili jeho hlavní úlohou při iniciaci koagulační kaskády, použití tetracyklinu jeho inhibičním účinkem na metaloproteinázu I vedoucím ke zpomalení kostní resorpce. Histologické vyšetření odebraných vzorků kosti po 4-6 měsících po předchozí operaci ukázalo novotvorbu kosti a vysoce vaskularizovanou pojivovou tkáň. U této práce však rovněž chybí kontrolní skupina, stejně tak hodnocení účinku PRP.

Thor [17] popsal ve své kazuistice použití partikulárního kostního štěpu, destičkového gelu a titanové mřížky při rekonstrukci defektu ve frontálním úseku horní čelisti. V tomto sdělení však nebyl posuzován vliv růstových faktorů PRP na hojení augmentátu. Evidentní byla resorpce štěpu v období do zavedení implantátů, ale i po jejich instalaci. Z důvodu další resorpce, přestavby a vyzrávání kosti autor doporučil zavést implantáty hlouběji do štěpu tak, aby napojení abutmentu odpovídalo úrovni povrchu budoucí kompakty.

Foitzik a Staus [18] uvedli použití osteotomie LeFort I a vyplnění vzniklé mezery syntetickým

materiálem v kombinaci s autogenní kostí (v poměru 4:1) a PRP při rekonstrukci bezzubé horní čelisti u dvou pacientů a následnou terapii s implantáty. Autoři popsali urychlení hojení měkkých tkání díky PRP, jednalo se ale o subjektivní hodnocení bez jakékoli kontroly. Důraz byl kladen spíše na možnost využití kostního substituentu při takto rozsáhlých rekonstrukcích a vhodná doporučení pro léčbu.

Fennis a kol. [19] referovali o možnosti využití zvířecího modelu pro hodnocení úspěšnosti rekonstrukčních postupů při řešení ztrátových defektů dolní čelisti. Při hodnocení po 6-12 týdnech byly ve skupině s PRP patrné na RTG zřetelnější obliterace osteotomických linií a perforací. Méně často byly u skupiny s PRP patrné angulární a centrální resorpce ve všech sledovaných časových obdobích. Formace kosti na zevní straně čelisti, zejména pak v oblasti úponu svalů, byla popisována jako reaktivního původu, tj. jako důsledek retrakce poškozeného periostu po deperiostaci a po oddělení úponů svalů od čelistní kosti. Autoři této studie poukázali na to, že je možno použít zvířecí model k ověřování metod rekonstrukce defektů dolní čelisti, ale nehodnotili v tomto sdělení přímý účinek PRP na hojení defektu.

Maiorana a kol. [20] použili k augmentaci xenogenní materiál v kombinaci s PRP s cílem vyhnout se odběru autogenní kosti. Histologická vyšetření ukázala charakteristické změny odpovídající formaci novotvořené kosti v okolí granulí biomateriálu. Autoři pozitivně hodnotili manipulaci s augmentátem po přidání PRP gelu. Pro hodnocení hojení bez přidání PRP však u této práce chybí kontrola (tedy hojení po augmentaci se samotným biomateriálem).

PRP bez efektu na denzitu kosti

Do třetí skupiny lze zařadit zvířecí studii Aghaloo a kol. [21]. Autorka se v úvodu zmínila o PRP jako možném doplňku při rekonstrukčních postupech v kostní chirurgii a zdůraznila důležitou úlohu destiček při procesu hojení rány. U každého z 15 pokusných králíků byly v lebce vytvořeny 4 umělé defekty kosti o průměru 8 mm a tyto oblasti byly zvlášť vyplněny autogenní kostí, samotnou PRP, autogenní kostí v kombinaci s PRP a jeden defekt byl ponechán jako kontrolní. Rentgenologicky nebylo prokázáno procentuální zvýšení kosti v oblastech defektů s autogenní kostí v kombinaci s PRP a bez PRP. Nízkých hodnot dosahovaly defekty se samotnou PRP a kontrolní defekty. Histologická vyšetření ukázala nepatrně větší novotvorbu kosti v defektu s přidanou kostí s PRP oproti defektu se samotnou kostí, křivka byla vyšší o cca 0,05 %, bez statistické významnosti. Nízké hodnoty byly opět u zbývajících dvou defektů, ovšem v době

4. měsíce byl zřejmý vzestup hodnot. Závěrem autoři konstatovali, že PRP neměla významný vliv na tvorbu kosti. Poukazovali dále na skutečnost, že sledovaný soubor byl malý (5 králíků v každé skupině) a pro augmentaci defektu byla použita autogenní kost z místa defektu (diploe), nikoli kost z kyčelní lopaty jako u práce Marxe.

Jensen a kol. [22] ve zvířecí studii zkoumali vliv PRP a kostního štěpu na implantát a novotvorbu kosti. Přidání allogenního materiálu významně zvýšilo upevnění implantátu, přidání PRP navíc však vliv na tento parametr nemělo. Kvalitativně nebyl zjištěn rozdíl v růstu kosti při povrchu implantátů, kvantitativně PRP neměla vliv na formaci kosti ve skupině aplikovaného štěpu oproti kontrolní skupině. Všechny použité implantáty byly povlakované hydroxyapatitem. V této studii autoři neshledali rozdílný efekt po přidání PRP k implantátům bez štěpu a se štěpem, vysvětlují to mimo jiné i rozdílným postupem přípravy PRP.

Shanaman a kol. [23] hodnotili ve svých třech kazuistikách augmentaci alveolárního hřebene metodou řízené tkáňové regenerace v kombinaci s PRP. Přítomnost PRP nezvýšila kvalitu ani kvantitu nově utvářené kosti v porovnání s konvenčními postupy. Při svém hodnocení vycházel z histologických pozorování odebraných vzorků, které byly podobné vzorkům po řízené kostní regeneraci bez PRP, avšak nikoli u vlastních kontrol. Obtížnost hodnocení vyplývá též z nesourodosti použitých materiálů a membrán. U všech tří případů bylo nutno augmentační postup zopakovat, neboť výsledek augmentace nebyl po první fázi dostatečný.

ZÁVĚR

PRP může mít významný vliv na proces kostního hojení vzhledem k vysokému obsahu a cílenému účinku několika růstových faktorů uvolněných z velkého množství destiček. Vzhledem k nepříliš složitému procesu získání a přípravy jí řada autorů používá při rekonstrukčních postupech v maxilofaciální oblasti. Vychází se přitom z literárních zdrojů, které použití PRP doporučují převážně na základě výsledků studií Marxe a kol. [3]. Na druhou stranu ve velkém počtu studií byla PRP přidána ke směsi autogenní kosti a/nebo její náhražky, ale buď její účinek nebyl v práci hodnocen nebo chyběla definovaná kontrolní skupina. Závěrem lze konstatovat, že pro objektivní posouzení vlivu PRP na hojení kosti ve smyslu urychlení její regenerace je potřeba větší počet studií s kontrolními skupinami.

Studie vznikla za podpory projektu IGA MZ ČR 8104-3.

LITERATURA

1. **Rissolo, A. R., Bennett, J.:** Bone grafting and its essential role in implant dentistry. *Dental Clinics of North America*, 42, 1998, s. 100-112.
2. **Caplan, A. I.:** Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.*, 9, 1991, s. 641-650.
3. **Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., Georgeff, K. R.:** Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 85, 1998, s. 638-646.
4. **Marlovits, S., Mousavi, M., Gäbler, C., Erdös, J., Vecsei, V.:** A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *Eur. Spine J.*, 13, 2004, (Suppl 1), s. 102-106.
5. **Carlson, N. E., Roach, R. B.:** Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.*, 133, 2002, s. 1383-1386.
6. **Sánchez, A. R., Sheridan, P. J., Kupp, L. I.:** Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 18, 2003, s. 93-103.
7. **Marx, R. E., Garg, A. K.:** Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Quintessence Publishing Co, Inc., 2005. 154 s. ISBN 0-86715-432-2.
8. **Marx, R. E.:** Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 62, 2004, s. 489-496.
9. **Schliephake, H.:** Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 31, 2002, s. 469-484.
10. **Sclar, A.:** Soft tissue and esthetic considerations in implant therapy. Quintessence Publishing Co, Inc., 2003. 282 s. ISBN 0-86715-354-7.
11. **Zechner, W., Tangl, S., Tepper, G., Fürst, G., Bernhart, T., Haas, R., Mailath, G., Watzek, G.:** Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 18, 2003, s. 15-22.
12. **Weibrich, G., Hansen, T., Kleis, W., Buch, R., Hitzler, W. E.:** Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*, 34, 2004, s. 665-671.
13. **Yamada, Y., Ueda, M., Naiki, T., Nagasaka, T.:** Tissue-engineered injectable bone regeneration for osseointegrated dental implants. *Clin. Oral. Impl. Res.*, 15, 2004, s. 589-597.
14. **Kim, S. G., Kim, W. K., Park, J. C., Kim, H. J.:** A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 60, 2002, s. 1018-1025.
15. **Kassolis, J. D., Rosen, P. S., Reynolds, M. A.:** Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J. Periodont.*, 71, 2000, s. 1654-1661.
16. **Philippart, P., Brasseur, M., Hoyaux, D., Pochet, R.:** Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma and tetracycline induce a high-quality human bone graft: a 5-year survey. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 18, 2003, s. 411-416.
17. **Thor, A.:** Reconstruction of the anterior maxilla with platelet gel, autogenous bone and titanium mesh: a case report. *Clin. Impl. Dent. and Related Research*, 4, 2002, s. 150-155.
18. **Foitzik, Ch., Staus, H.:** Le Fort I osteotomy in atrophied maxilla and bone regeneration with pure-phase β -tricalcium phosphate and PRP. *Implant Dentistry*, 12, 2003, s. 132-139.
19. **Fennis, J. M. P., Stoelinga, P. J. W., Jansen, J. A.:** Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 31, 2001, s. 281-286.
20. **Maiorana, C., Sommariva, L., Brivio, P., Sigurta, D., Santoro, F.:** Maxillary sinus augmentation with anorganic bovine bone (Bio-Oss) and autologous platelet-rich plasma: preliminary clinical and histologic evaluations. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 23, 2003, s. 227-235.
21. **Aghaloo, T. L., Moy, P. K., Freymiller, E. G.:** Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 60, 2002, s. 1176-1181.
22. **Jensen, T. B., Rahbek, O., Overgaard, S., Søballe, K.:** Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J. Orthop. Res.*, 22, 2004, s. 653-658.
23. **Shanaman, R., Filstein, M. R., Danesh-Meyer, M. J.:** Localised ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case reports. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 21, 2001, s. 345-55.

*MUDr. Petr Šimůnek
Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 32
128 00 Praha 2*