

Literature Review

The Influence of Injectable Platelet Rich Fibrin on Osteogenesis as a Material for Periodontal Regenerative Treatment

¹Marapandi Cakra, ²Kwartarini Murdiastuti, ²Sri Pramestry Lastianny

¹Magister Ilmu Kedokteran Gigi Klinis, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta , Indonesia

²Departmen Periodontologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta , Indonesia

Received date: August 9, 2024

Accepted date: August 25, 2024

Published date: December 30, 2024

KEYWORDS

Injectable Platelet Rich Fibrin,
osteogenesis, regenerative
periodontal therapy



DOI : [10.46862/interdental.v20i3.9739](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i3.9739)

ABSTRACT

Introduction: Periodontal regenerative treatment involves various aspects of achieving healing of soft and hard tissues, thus requiring materials with good regenerative stimulation capabilities. Injectable - Platelet Rich Fibrin or I-PRF is one of the most commonly used materials in regenerative periodontal and has a high success rate in bone regeneration as well as soft tissue in periodontal surgeries. The aim of this review is to provide an overview of the influence of I-PRF on osteogenesis as a material for periodontal regenerative treatment.

Literature Review: I-PRF has a good ability in achieving regeneration of both soft and hard periodontal tissue. The advantages of I-PRF over conventional PRF are higher levels of leukocytes and easier application.

Conclusion: I-PRF is ideal for achieving osteogenesis and periodontal tissue regeneration in regenerative periodontal care.

Corresponding Author:

Kwartarini Murdiastuti
Departmen Periodontologi, Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta , Indonesia
Email: kmurdiastuti@ugm.ac.id

How to cite this article: Cakra M, Murdiastuti K, Lastianny SP. (2024). The Influence of Injectable Platelet Rich Fibrin on Osteogenesis as a Material for Periodontal Regenerative Treatment. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 20(3), 400-7. DOI: [10.46862/interdental.v20i3.9739](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i3.9739)

Copyright: ©2024 Kwartarini Murdiastuti This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Pengaruh Injectable Platelet Rich Fibrin Terhadap Osteogenesis Sebagai Material Untuk Perawatan Regeneratif Periodontal

ABSTRAK

Pendahuluan: Perawatan Regeneratif Periodontal melibatkan berbagai aspek untuk mencapai penyembuhan jaringan lunak dan jaringan keras, sehingga diperlukan bahan dengan kemampuan stimulasi regenerasi yang baik. *Injectable - Platelet Rich Fibrin* atau I-PRF merupakan salah satu bahan yang sering digunakan dalam bidang periodontal regeneratif dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dalam regenerasi tulang maupun jaringan lunak pada tindakan pembedahan periodontal. Tujuan dari review ini adalah untuk memberikan gambaran tentang pengaruh I-PRF terhadap osteogenesis sebagai material untuk perawatan regeneratif periodontal.

Tinjauan Literatur: I-PRF memiliki kemampuan yang baik dalam mencapai regenerasi jaringan periodontal baik para jaringan lunak maupun keras. Kelebihan dari I-PRF dibanding PRF konvensional adalah kadar leukosit yang lebih tinggi serta aplikasi yang lebih mudah.

Simpulan: I-PRF ideal untuk mencapai osteogenesis dan regenerasi jaringan periodontal pada perawatan periodontal regeneratif.

KATA KUNCI: Injectable Platelet Rich Fibrin, osteogenesis, perawatan regeneratif periodontal.

PENDAHULUAN

Akumulasi plak dan debris merupakan penyebab utama gangguan pada jaringan periodontal seperti gingivitis dan periodontitis, sehingga diperlukan tindakan untuk mengatasi gangguan tersebut, salah satu tindakan awal yang dapat dilakukan adalah pembersihan karang gigi atau *Scaling and Root Planing* (SRP)^{1,2}. Inflamasi pada jaringan periodontal dimulai dari gingivitis dan jika tidak dirawat akan berkembang menjadi periodontitis dan bermanifestasi sebagai kegoyangan atau mobilitas gigi akibat destruksi jaringan periodontal². Namun, akumulasi plak dan debris tersebut bukan merupakan satu-satunya pemicu dari periodontitis, hal lain yang dapat menyebabkan terjadinya periodontitis adalah penyakit sistemik seperti diabetes^{3,4,5}.

Perawatan gangguan periodontal dapat dilakukan dengan tindakan non-bedah seperti SRP dan modulasi host dan bedah dengan tindakan *Open Flap Debridement*. Tindakan bedah dilakukan ketika akses ke lokasi defek atau gangguan terbatas akibat poket yang dalam sehingga diperlukan pembukaan flap untuk mendapat visualisasi dan akses yang ideal agar pembersihan dapat dilakukan secara menyeluruh⁶. Salah satu inovasi dalam perawatan penyakit periodontal adalah *Guided Bone Regeneration* (GBR) serta *Guided Tissue Regeneration* (GTR) yang

merupakan komponen penting dalam bidang periodontal regeneratif⁷.

Biomaterial yang digunakan dalam GBR dan GTR memiliki sifat biokompatibel sehingga dapat memicu adaptasi dari resipien, selain dari itu, bahan tersebut memiliki kemampuan untuk menstimulasi penyembuhan jaringan lunak dan jaringan keras. Bahan tersebut berupa *Bone Graft* yang dapat bersifat sintetik (*alloplastic*) dan juga derivat dari bahan biologis baik dari individu resipien sendiri (*autograft*), dari individu berbeda (*allograft*) dan dari makhluk hidup lain (*xenograft*)^{8,9}.

Perawatan periodontal regeneratif juga dapat dilakukan dengan menggunakan darah dari resipien yang setelah melalui proses sentrifugasi akan menyebabkan terbentuknya *Platelet-Rich Plasma* (PRP). Bahan tersebut dapat digunakan dalam tindakan regeneratif pada jaringan periodontal untuk mencapai penyembuhan. Inovasi terbaru dari PRP adalah PRF atau *Platelet Rich Fibrin* yang memiliki kandungan leukosit dan platelet yang lebih tinggi sehingga memiliki kinerja regeneratif yang lebih tinggi, serta mampu menstimulasi pembentukan tulang baru^{9,10}.

Implementasi proses modifikasi terhadap protokol sentrifugasi menghasilkan PRF dalam bentuk cairan yang dapat diinjeksikan yang dikenal dengan *Injectable-Platelet*

Rich Fibrin (I-PRF). Keuntungan dari bentuk PRF cair adalah material ini dapat mengkoagulasi segera setelah diinjeksikan serta kemampuannya untuk melepaskan secara konsisten beberapa jenis *growth factor* seperti PDGF, TGF- β dan IGF-I.^{51,52} Adapun tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk memberikan gambaran tentang pengaruh I-PRF terhadap osteogenesis sebagai material untuk perawatan regeneratif periodontal.

TINJAUAN

Periodontitis dan Kerusakan Tulang

Etiologi utama periodontitis adalah akumulasi plak dan debris yang menjadi kalkulus. Manifestasi awal dari gangguan periodontal adalah gingivitis yang dapat dirawat dengan tindakan SRP, namun jika dibiarkan akan mengalami transisi menjadi periodontitis yang melibatkan destruksi tulang alveolar^{3,6}. Selain dari akumulasi plak dan debris, faktor predisposisi lain dari penyakit periodontal adalah usia¹¹, serta penyakit sistemik^{3,4}. Hubungan yang dimiliki penyakit periodontal dengan penyakit sistemik merupakan hubungan dua arah karena ada penyakit sistemik yang memiliki manifestasi klinis berupa periodontitis dan ada kondisi periodontitis yang dapat memperparah penyakit sistemik yang timbul¹².

Manifestasi utama dari periodontitis yang berkelanjutan adalah kerusakan tulang alveolar yang akan menyebabkan mobilitas gigi. Salah satu opsi terapi yang dapat dilakukan pada kasus periodontitis adalah Modulasi Host dengan menggunakan probiotik ataupun terapi medikasi¹³, namun perawatan ini hanya dapat dilakukan secara tambahan atau *adjunctive* karena tindakan modulasi host tidak menghilangkan penyebab utama dari penyakit periodontal¹⁴.

Perawatan yang dilakukan untuk menghilangkan etiologi dari penyakit periodontal adalah *Open Flap Debridement* (OFD). Perbedaan utama dari tindakan tersebut dengan kuretase konvensional adalah dilakukannya pembukaan *flap* untuk memudahkan akses dan visualisasi dari lokasi yang mengalami gangguan sehingga pengangkatan jaringan nekrotik dan granuler dapat dilakukan dengan baik^{14,15}. Perawatan *adjunctive* yang dapat dilakukan untuk mencegah potensi infeksi serta

meningkatkan prognosis baik dengan ataupun tanpa aplikasi bahan regeneratif adalah dengan menggunakan antibiotik¹⁶.

Kombinasi OFD dan bahan regeneratif seperti PRF akan memiliki hasil yang baik jika dibandingkan dengan OFD tunggal, hal ini menunjukkan bahwa PRF memiliki kemampuan untuk memicu terjadinya proses regenerasi pada jaringan lunak dan keras pada lokasi terjadinya kerusakan atau defek tulang¹⁸.

Platelet Rich Fibrin

PRF merupakan konsentrat platelet generasi kedua karena memiliki komponen biologis yang bersifat autolog, mudah dipersiapkan, ekonomis serta memiliki kemampuan regeneratif yang baik jika dibandingkan dengan generasi pertama atau *Platelet Rich Plasma* (PRP)^{18,19}. Perbedaan utama dari generasi pertama dan kedua adalah zat tambahan yang bertujuan untuk membantu kinerja dari bahan tersebut, salah satunya adalah penambahan antikoagulan pada proses sentrifugasi yang dilakukan pada PRP namun tidak pada PRF, karena hasil sentrifugasi pada PRF menyebabkan terpisahnya komponen darah sehingga koagulasi terjadi tidak akan timbul dalam waktu cepat sehingga tidak akan mengganggu *working time*²⁰.

Komponen dari PRF adalah matrix fibrin dengan kandungan leukosit dan platelet. Proses pembuatan dari PRF adalah melalui proses sentrifugasi, yang memicu terpisahnya fibrin dari darah²¹. PRF sendiri terbagi menjadi 2 yaitu *Advanced Platelet Rich Fibrin* (A-PRF) dan *Leukocyte Platelet Rich Fibrin* (L-PRF), perbedaan antara keduanya ada pada kecepatan sentrifugasi. Pada A-PRF sentrifugasi dilakukan dengan kecepatan 1500rpm selama 14 menit dan L-PRF dilakukan selama 2700rpm selama 12 menit. Pada kontennya, L-PRF memiliki kandungan leukosit yang lebih tinggi dibandingkan A-PRF sehingga diindikasikan untuk kasus yang memerlukan respon imunologis yang lebih tinggi, sedangkan A-PRF memiliki kandungan platelet yang lebih banyak sehingga ideal untuk mencapai penyembuhan yang lebih cepat jika dibandingkan dengan L-PRF^{21,22}.

Pada defek periodontal dalam kasus *Furcation Involvement* atau Keterlibatan Furkasi, penggunaan PRF

menunjukkan penurunan kadar matrix metalloproteinase 8 dan IL-Beta pada hari-10 aplikasi yang membantu peningkatan laju penyembuhan luka lebih awal dan lebih cepat²³ serta memiliki kemampuan pembentukan tulang yang tidak berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan penggunaan tunggal Bone Graft^{24,25}.

Injectable Platelet Rich Fibrin (I-PRF)

Defek Tulang yang terjadi pada penyakit periodontal dapat dirawat dengan menggunakan perawatan regeneratif baik dengan aplikasi bone graft, PRF maupun kombinasi keduanya dan menunjukkan penurunan *Probing Depth*, peningkatan Perlekatan Klinis serta pembentukan tulang baru^{25,26}. Ketiga hal tersebut menjadi parameter terjadinya penyembuhan dan proses regenerasi^{27,28,29}.

PRF dapat diaplikasikan dalam bentuk injeksi (I-PRF) dan dalam bentuk konsentrat (C-PRF). Bentuk injeksi dari PRF memiliki konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan C-PRF sehingga memicu respon inflamasi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan C-PRF, namun dalam waktu penyembuhan C-PRF memiliki kemampuan untuk meningkatkan migrasi jaringan fibroblast gingiva dan jaringan kolagen yang lebih tinggi²⁹.

Penggunaan biomaterial dalam perawatan periodontal regeneratif akan memicu pembentukan jaringan lunak dan keras baru. Identifikasi proses regenerasi dilakukan dengan menggunakan *biomarker* atau penanda biologis suatu proses penyembuhan, salah satu contohnya adalah *Alkaline Phosphatase (ALP)* yang disekresikan pada hari 3,7 dan 10 dan merupakan penanda terjadinya pembentukan jaringan baru, terdapat juga bentuk spesifik dari ALP yang dapat digunakan sebagai penanda pembentukan tulang. Penanda lain adalah Osteonectin (OCN) yang merupakan penanda pembentukan jaringan tulang baru, *biomarker* ini memiliki kemiripan dengan *Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2)*^{30,31}.

PRF dalam bentuk injeksi memiliki kelebihan aplikasi yang lebih mudah dibandingkan C-PRF, namun jika dibandingkan dengan satu sama lain C-PRF menunjukkan peningkatan *growth factor* yang lebih tinggi dibandingkan dengan I-PRF, namun kedua jenis PRF

tersebut menunjukkan biokompatibilitas yang tinggi serta migrasi fibroblast yang tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol sehingga indikasi penggunaannya dapat disesuaikan dengan aksesibilitas terhadap defek ataupun tingkat kesulitan dari proses penutupan luka atau suturing agar regenerasi dapat terjadi secara normal^{32,33}.

Migrasi dan proliferasi sel merupakan komponen penting yang harus terjadi dalam proses regenerasi jaringan, I-PRF memiliki kemampuan untuk meningkatkan regenerasi intrinsik dari *Mesenchymal Stem Cell (MSCs)* secara osteogenik sehingga mampu memicu terjadinya proses osteogenesis serta angiogenesis^{32,34,35}.

Osteogenesis merupakan proses pembentukan tulang baru, proses tersebut dapat dipercepat dengan aplikasi bahan regeneratif seperti *bone graft* dan PRF. Penelitian terbaru menunjukkan, dalam konteks Osteogenesis, *Bone Graft* akan memicu pembentukan tulang baru karena sifat osteokonduksi, osteoinduksi serta osteogenesis dari lokasi defek. PRF dapat digunakan secara kombinasi dengan *bone graft* untuk mempercepat proses penyembuhan luka serta membantu aglutinasi pada bahan bentuk partikulat. PRF sendiri dapat digunakan secara tunggal dalam pembentukan tulang, setidaknya jika dibandingkan kelompok kontrol dan tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok *bone graft*^{36,37}.

Hal yang sama ditemukan pada kasus *furcation involvement* atau keterlibatan furkasi. *Gold Standard* dalam kasus keterlibatan furkasi adalah OFD dengan menambahkan bahan regeneratif seperti *bone graft*. Aplikasi I-PRF secara kombinasi memiliki dampak positif dalam regenerasi dengan penurunan kedalaman probing, peningkatan perlekatan klinis serta penurunan derajat mobilitas gigi^{38,39,40}.

Fungsi lain dari PRF yang berperan dalam osteogenesis adalah kemampuan untuk menjadi *scaffold* atau jaringan perancah sebagai lokasi pertumbuhan tulang baru dan stimulan pembentukan tulang baru^{32,34}. Kemampuan tersebut terjadi karena kemampuan dari PRF untuk pembentukan tulang dimulai dari tahap proliferasi dari penyembuhan luka, karena kemampuan untuk melepas *Transforming Growth Factor (TGF)* dari mRNA serta ekspresi dari kolagen tipe-1 yang merupakan fase awal dari pembentukan tulang baru^{41,42}. Kandungan fibrin

pada PRF bertindak sebagai *scaffold* atau jaringan perancah yang memicu kontak antar sel serta proliferasi seluler²¹.

Bahan yang memiliki kegunaan sebagai *scaffold* harus memiliki struktur serta penggunaan yang mudah. Secara umum bahan tersebut harus memiliki kemiripan dengan Matriks Ekstraseluler untuk meniru komponen regeneratif alami dari host. Sifat utama yang harus dimiliki oleh *scaffold* adalah membantu pembentukan dari jaringan periodontal dengan struktur yang alami dan sesuai secara fisiologis. Selain dari kemampuan tersebut, komponen bioaktif dari PRF seperti platelet, leukosit dan sel darah merah, juga berperan dalam proses regenerasi^{43,44,45}.

Kelebihan lain dari I-PRF adalah kemampuan anti-inflamasi yang bermanifestasi dengan delesi dari respon inflamasi yang timbul akibat respon lipopolisakarida dan mampu menghambat respon dari TLR4, yang merupakan aktivator sinyal inflamasi NF- κ B⁴⁶ serta memiliki kemampuan makrofagi karena kandungan leukosit⁴⁷.

Produksi alkaline phosphatase dan proliferasi sel yang meningkat pada aplikasi I-PRF beserta kemampuan anti-inflamasi dan antimikroba (makrofagi) membuktikan bahwa selain dalam proses osteogenesis, I-PRF juga dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka post-operasi periodontal regeneratif^{48,49,50}.

Tabel 1 Ringkasan Penelitian IPRF untuk Perawatan Regeneratif Periodontal

No	Judul	Hasil	Referensi
1	Activation of Human Osteoblasts via Different Bovine Bone Substitute Materials with and without Injectable Platelet Rich Fibrin <i>in-vitro</i>	Kombinasi Creos Xenogain™ (Xenograft) dikombinasikan dengan I-PRF menunjukkan peningkatan BMP-2 tertinggi pada kelompok I-PRF	29
2	Red and Yellow Injectable Platelet-Rich Fibrin Demonstrated Differential Effects on Periodontal Ligament Stem Cell Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation	I-PRF merah menunjukkan peningkatan stem-cell serta proliferasi jaringan yang menyebabkan peningkatan regenerasi tulang	34
3	Histological and Histomorphometrical evaluation of Bio-Oss, Cerabone, and i-PRF for Bone Regeneration in critical bone defects: An <i>in vivo</i> study	Cerabone™ dan Bio-Oss™ Bone Graft dengan kombinasi i-PRF menunjukkan kemampuan yang baik dalam menutupi defek tulang	36
4	Injectable platelet-rich fibrin positively regulates osteogenic differentiation of stem cells from implant hole via the ERK1/2 pathway	i-PRF mampu meningkatkan laju proliferasi sel and kemampuan migrasi dari <i>Human bone marrow stem cell</i> (hBMSCs) sehingga meningkatkan aktivitas osteogenik	37

SIMPULAN

I-PRF atau Injectable Platelet Rich Fibrin memiliki kemampuan osteogenik dalam bidang periodontal regeneratif karena mampu memicu infiltrasi sel-sel osteogenik pada lokasi aplikasi, selain dari kemampuan tersebut, I-PRF juga memiliki kemampuan anti-inflamasi serta anti-mikroba yang menunjukkan potensi penggunaan dalam bidang regeneratif baik secara tunggal maupun adjunctive.

DAFTAR PUSTAKA

1. Botirovna SJ, Qizi ZMA, Qizi RSB. Dental periodontitis. *Tex J Med Sci* 2021; 3(1): 38-39. Doi: <https://doi.org/10.62480/tjms.2021.vol3.pp38-39>
2. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* 2021; 71(6): 1–38. Doi: [10.1111/idj.12630](https://doi.org/10.1111/idj.12630)
3. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019; 227(7): 577–84. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>
4. Preshaw PM, Taylor JJ, Jaedicke KM, Jager M, Bikker JW, Selten W, et al. Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2020; 47(6): 737–46. Doi: [10.1111/jcpe.13274](https://doi.org/10.1111/jcpe.13274)
5. Garcia MM, Lemus EH. Periodontal inflammation and systemic diseases: An Overview. *Front Physiol* 2021; 12(709438): 1-26. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>

6. Fraser D, Caton J, Benoit DSW. Periodontal wound healing and regeneration: insights for engineering new therapeutic approaches. *Front Dent Med* 2022; 3(815810): 1-24. Doi: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.815810>
7. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020; 47(S22): 4–60. Doi: [10.1111/jcpe.13290](https://doi.org/10.1111/jcpe.13290)
8. Iviglia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration. *J Funct Biomater* 2019; 10(1): 3. Doi: <https://doi.org/10.3390/jfb10010003>
9. Liang Y, Luan X, Liu X. Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. *Bioact Mater* 2020; 5(2): 297–308. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.012>
10. Farmani AR, Nekoofar MH, Ebrahimi Barough S, Azami M, Rezaei N, Najafipour S, et al. Application of platelet rich fibrin in tissue engineering: focus on bone regeneration. *Platelets* 2021; 32: 183–8. Doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1869710>
11. Qilichovna AM. To study the factors that cause periodontitis. *J New Century Innov* 2024; 49(3): 40–6. Available from: <http://www.newjournal.org/>
12. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol* 2000. 2019; 79(1): 117–28. Doi: [10.1111/prd.12249](https://doi.org/10.1111/prd.12249)
13. Yang B, Pang X, Li Z, Chen Z, Wang Y. Immunomodulation in the treatment of periodontitis: progress and perspectives. *Front Immunol* 2021; 12(1): 781378. Doi: [10.3389/fimmu.2021.781378](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781378)
14. Iorio-Siciliano V, Blasi A, Stratul SI, Ramaglia L, Octavia V, Salvi GE, et al. Healing of periodontal suprabony defects following treatment with open flap debridement with or without an enamel matrix derivative: A randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig* 2021; 25(3): 1019–27. Doi: [10.1007/s00784-020-03392-4](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03392-4)
15. Hai JH, Lee C, Kapila YL, Chaffee BW, Armitage GC. Antibiotic prescribing practices in periodontal surgeries with and without bone grafting. *J Periodontol* 2020; 91(4): 508–15. Doi: [10.1002/JPER.19-0195](https://doi.org/10.1002/JPER.19-0195)
16. Al-Hamoudi N, Mokeem S, Shafqat SS, Vohra F, Abduljabbar T. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to open flap debridement in patients with aggressive periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 33(1): 102075. Doi: [10.1016/j.pdpdt.2020.102075](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102075)
17. Pham TAV. Intrabony defect treatment with platelet-rich fibrin, guided tissue regeneration and open-flap debridement: a randomized controlled trial. *J Evid Based Dent Pract* 2021; 21(3): 101545. Doi: [10.1016/j.jebdp.2021.101545](https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101545)
18. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Trandafilovic M, Stojanovic P. Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Med (Pol)* 2021; 16(1): 446–54. Doi: [10.1515/med-2021-0259](https://doi.org/10.1515/med-2021-0259)
19. Deeb MA. Role of Platelet-rich fibrin (PRF) and Platelet-rich plasma (PRP) in oro-facial tissue regeneration: A narrative review. *J Adv Oral Res* 2020; 11(1): 5–11. Doi: <https://doi.org/10.1177/2320206819895836>
20. Caruana A, Savina D, Macedo JP, Soares SC. From Platelet-Rich Plasma to advanced Platelet-Rich Fibrin: biological achievements and clinical advances in modern surgery. *Eur J Dent* 2019; 13: 280–6. Doi: [10.1055/s-0039-1696585](https://doi.org/10.1055/s-0039-1696585)
21. Kyyak S, Blatt S, Pabst A, Thiem D, Nawas BA, Kämmerer PW. Combination of an allogenic and a xenogenic bone substitute material with injectable platelet-rich fibrin – A comparative in vitro study. *J Biomater Appl* 2020; 35(1): 83–96. Doi: [10.1177/0885328220914407](https://doi.org/10.1177/0885328220914407)
22. Ravi S, Santhanakrishnan M. Mechanical, chemical, structural analysis and comparative release of PDGF-AA from L-PRF, A-PRF and T-PRF - An in vitro study. *Biomater Res* 2020; 24(1): 16. Doi: [10.1186/s40824-020-00193-4](https://doi.org/10.1186/s40824-020-00193-4)

23. Arshad S, Tehreem F, Rehab Khan M, Ahmed F, Marya A, Karobari MI. Platelet-rich fibrin used in regenerative endodontics and dentistry: current uses, limitations, and future recommendations for application. *Int J Dent* 2021;2021(1): 4514598. Doi: [10.1155/2021/4514598](https://doi.org/10.1155/2021/4514598)
24. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2021; 25(1): 2461–78. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03825-8>
25. Shaikh MS, Zafar MS, Alnazzawi A. Comparing nanohydroxyapatite graft and other bone grafts in the repair of periodontal infrabony lesions: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2021; 22. Doi: [10.3390/ijms222112021](https://doi.org/10.3390/ijms222112021)
26. Grecu AF, Reclaru L, Ardelean LC, Nica O, Ciucă EM, Ciurea ME. Platelet-rich fibrin and its emerging therapeutic benefits for musculoskeletal injury treatment. *Medicina (Lithuania)* 2019; 55(5): 141. Doi: [10.3390/medicina55050141](https://doi.org/10.3390/medicina55050141)
27. Fraser D, Caton J, Benoit DSW. Periodontal Wound Healing and Regeneration: Insights for Engineering New Therapeutic Approaches. *Front Dent Med* 2022; 3(815810): 1-24. Doi: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.815810>
28. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. *Pharmaceuticals* 2021; 14(5): 456. Doi: [10.3390/ph14050456](https://doi.org/10.3390/ph14050456)
29. Kyyak S, Blatt S, Schiegnitz E, Heimes D, Staedt H, Thiem DGE, et al. Activation of human osteoblasts via different bovine bone substitute materials with and without injectable platelet rich fibrin in vitro. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9(599224): 1-11. Doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.599224>
30. Giudice A, Antonelli A, Muraca D, Fortunato L. Usefulness of advanced-platelet rich fibrin (A-PRF) and injectable-platelet rich fibrin (I-PRF) in the management of a massive medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A 5-years follow-up case report. *Indian J Dent Res* 2020; 31(5): 813–8. Doi: [10.4103/ijdr.IJDR_689_19](https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_689_19)
31. Fawzy El-Sayed KM, Cosgarea R, Sculean A, Doerfer C. Can vitamins improve periodontal wound healing/regeneration?. *Periodontol* 2000 2024; 94(1): 539-602. Doi: [10.1111/prd.12513](https://doi.org/10.1111/prd.12513)
32. Farshidfar N, Jafarpour D, Firoozi P, Sahmeddini S, Hamedani S, de Souza RF, et al. The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of in vitro and in vivo studies. *Jpn Dent Sci Rev* 2022; 58(1): 89–123. Doi: [10.1016/j.jdsr.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.02.003)
33. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, Schaller B, Zhang Y, Sculean A, et al. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clin Oral Investig* 2020; 24(12): 4373–83. Doi: [10.1007/s00784-020-03303-7](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03303-7)
34. Thanasrisuebwong P, Kiattavorncharoen S, Surarit R, Phruksaniyom C, Ruangsawasdi N. Red and yellow injectable platelet-rich fibrin demonstrated differential effects on periodontal ligament stem cell proliferation, migration, and osteogenic differentiation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14): 1–12. Doi: [10.3390/ijms21145153](https://doi.org/10.3390/ijms21145153)
35. Hamid HM, Rady D, Naeem FMA. Comparing the osteogenic and bone regenerative capacities of mta, nano mta, nano hydroxyapatite and injectable platelet rich fibrin in a rat bony defect model. an in vivo study. *Egypt Dent J* 2020; 66(4): 2773–84. Doi: [10.21608/edj.2020.39462.1210](https://doi.org/10.21608/edj.2020.39462.1210)
36. Boia JRA, Soares LFF, Passos GP, Mariano RC, Junior NVR. Histological and histomorphometrical evaluation of Bio-Oss, Cerabone, and i-PRF for bone regeneration in critical bone defects: An in vivo study. *Res Square* 2022;1(1): 1–19. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1513837/v1>
37. Wang J, Li W, He X, Li S, Pan H, Yin L. Injectable platelet-rich fibrin positively regulates osteogenic differentiation of stem cells from implant hole via the ERK1/2 pathway. *Platelets* 2023; 34(1): 1-10. Doi: [10.1080/09537104.2022.2159020](https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2159020)

38. Nair UP, Shivamurthy R, Nagate RR, Chaturvedi S, Al-Qahtani SM, Magbol M al, et al. Effect of injectable platelet-rich fibrin with a nano-hydroxyapatite bone graft on the treatment of a grade ii furcation defect. *Bioengineering* 2022; 9(11): 1-12. Doi: [10.3390/bioengineering9110602](https://doi.org/10.3390/bioengineering9110602)
39. Peeran SW, Ramalingam K, Sethuraman S, Thiruneervannan M. Furcation Involvement in Periodontal Disease: A Narrative Review. *Cureus* 2024; 16(3): 1-14 Doi: [10.7759/cureus.55924](https://doi.org/10.7759/cureus.55924)
40. Jepsen S, Gennai S, Hirschfeld J, Kalemaj Z, Buti J, Graziani F. Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2020; 47: 352–74. Doi: [10.1111/jcpe.13238](https://doi.org/10.1111/jcpe.13238)
41. Gollapudi M, Bajaj P, Oza RR. Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus* 2022; 14(8): 1-5. Doi: [10.7759/cureus.28647](https://doi.org/10.7759/cureus.28647)
42. Yuan S, Li Q, Chen K, Mu Z, Chen T, Wang H, et al. Ridge preservation applying a novel hydrogel for early angiogenesis and osteogenesis evaluation: an experimental study in canine. *J Biol Eng* 2021; 15(19): 1-11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13036-021-00271-8>
43. Dufare D. Biomaterials for periodontal regeneration: A brief overview. *J Oral Res Rev* 2021; 13(1): 70. Doi: [10.4103/jorr.jorr_30_20](https://doi.org/10.4103/jorr.jorr_30_20)
44. Miron RJ, Kobayashi MF, Sculean A, Zhang Y. Optimization of platelet-rich fibrin. *Periodontol 2000* 2024; 94(1): 79-91. Doi: [10.1111/prd.12521](https://doi.org/10.1111/prd.12521)
45. Ding T, Kang W, Li J, Yu L, Ge S. An in situ tissue engineering scaffold with growth factors combining angiogenesis and osteoimmunomodulatory functions for advanced periodontal bone regeneration. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1): 247. Doi: [10.1186/s12951-021-00992-4](https://doi.org/10.1186/s12951-021-00992-4)
46. Zhang J, Yin C, Zhao Q, Zhao Z, Wang J, Miron RJ, et al. Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *J Biomed Mater Res A* 2020; 108(1): 61–8. Doi: [10.1002/jbm.a.36792](https://doi.org/10.1002/jbm.a.36792)
47. Jasmine S, Thangavelu A, Krishnamoorthy R, Alzahrani K, Alshuniaber M. Architectural and ultrastructural variations of human leukocyte-rich platelet-rich fibrin and injectable platelet-rich fibrin. *J Microsc Ultrastruct* 2021; 9(2): 76–80. Doi: [10.4103/JMAU.JMAU_7_20](https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_7_20)
48. Shah R, Thomas R, Gowda TM, Baron TKA, Vemanaradhya GG, Bhagat S. In vitro evaluation of osteoblast response to the effect of injectable platelet-rich fibrin coating on titanium disks. *J Contemp Dent Pract*. 2021; 22(2): 107–10. Doi: 10.5005/jp-journals-10024-3039.
49. Galli M, Yao Y, Giannobile WV, Wang HL. Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. *Plast Aesthet Res* 2021; 8(3): 1-27. Doi: [10.20517/2347-9264.2020.176](https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.176)
50. Miron RJ. Optimized bone grafting. *Periodontol 2000*. 2024; 94(1): 143-160. Doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12517>