

ĐÁNH GIÁ MÔ HỌC HIỆU QUẢ SỢI HUYẾT GIÀU TIỂU CẦU (PRF) KẾT HỢP XƯƠNG TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ KHIẾM KHUYẾT XƯƠNG TRÊN THỎ

Nguyễn Đình Hùng Ân¹, Lê Đức Lánh², Dương Mỹ Linh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu ghép xương thực nghiệm trên thỏ nhằm đánh giá mục tiêu sau: xác định hiệu quả lành thương sau ghép PRF tại thời điểm 1 tháng và 2 tháng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực hiện trên 8 con thỏ không thuần chủng, từ 10 đến 12 tháng tuổi, cân nặng từ 3kg trở lên. Tạo 2 sang thương trên xương chày thỏ, kích thước 5mm, sâu 2mm. Thử nghiệm ghép xương có vật liệu PRF và không PRF trên 8 thỏ. Xác định hiệu quả lành thương tại thời điểm 1 tháng, 2 tháng.

Kết quả: Nghiên cứu đã xác định được hiệu quả lành thương sau ghép xương trên thỏ tại 2 thời điểm khác nhau

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy hiệu quả lành thương tốt hơn khi sử dụng PRF tại các thời điểm khác nhau

Từ khoá: Ghép xương, PRF, xương tự thân

HISTOLOGICAL EVALUATION OF EFFECT OF PLATELET-RICH FIBRIN (PRF) COMBINED AUTOGENOUS BONE GRAFT IN RABBIT'S BONE DEFECTS

ABSTRACT

Objectives: This experimental study was to evaluate the histological effect of PRF combined autogenous bone graft on rabbits after 1, 2 and 3 month healing.

Materials and methods: The study was conducted on 8 rabbits, aged from 8-12

¹Nha khoa Pacific, ²Đại học Y Dược TP.HCM, ³Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Dương Mỹ Linh (dr.duongmylinh@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/1/2021, ngày phản biện: 18/02/2021.

Ngày bài báo được đăng: 30/3/2021

months, weighted over 3 kg. Animals was divided into 2 groups. Two bone defects with diameter 5 mm, depth 2 mm were created on right or left tibia in all groups. Only particulated autogenous bone graft and combination of PRF and autogenous bone graft were performed to all animals. The animals in the first group were sacrificed after 30 days. The second group were sacrificed after 60 day. Histomorphometrical and statistical analysis was performed. The data were analyzed using Mann Whiney and ANOVA test.

Results: Histomorphometrical analyzes showed that PRF used in conjunction with autogenous bone graft, PRF accelerated the healing of bone defects. There were statistically significant differences in closure of defect, bone graft remnant and new bone area values in autogenous bone graft with PRF than other groups.

Conclusion: Our preliminary results demonstrated that PRF increase new bone formation and positive on early bone healing.

Key words: Bone graft, PRF, autogenous bone.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xương tự thân được xem là tiêu chuẩn vàng trong ghép xương nói chung và trong nha khoa nói riêng do xương tự thân có chứa nhiều thành phần tế bào, điển hình là các tế bào xương và tạo cốt bào, ngoài ra còn có chứa nhiều các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng chuyên dạng -bêta (TGF- β), protein tạo dạng xương -2 và -4 (BMP-2, BMP-4) cùng những yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF), yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng giống insulin -1 (IGF-1)^[7] ... Chính nhờ các thành phần này đã mang lại cho xương tự thân những đặc tính vượt trội về tính tương hợp sinh học, tính sinh xương, kích tạo xương, dẫn tạo xương, không nguy cơ thải loại và lành thương nhanh hơn cho vị trí ghép^[2,7]. Tuy nhiên, sử dụng xương tự

thân cũng mang đến một số bất cập, bệnh nhân phải chịu thêm một vị trí tổn thương và tăng nguy cơ biến chứng hậu phẫu cùng với số lượng xương tự thân có giới hạn nhất định.

Để cải thiện lành thương sau phẫu thuật, người ta đã tìm ra vật liệu hỗ trợ phẫu thuật có nguồn gốc tiểu cầu như keo sợi huyết (fibrin glue), huyết tương giàu tiểu cầu (PRP), sợi huyết giàu tiểu cầu (PRF)^[3]. PRF là một chất cô đặc tiểu cầu thế hệ thứ 2, được chiết xuất dễ dàng và nhanh chóng, đơn giản và kinh tế hơn nhiều so với PRP. Hiện vẫn còn nhiều tranh cãi về hiệu quả lâm sàng của PRP^[3] thì những nghiên cứu về PRF đã cho thấy hiệu quả cao trong lành thương mô xương cũng như mô mềm sau phẫu thuật. PRF có thể dùng một mình ở dạng màng để che phủ lên vật liệu ghép giúp tăng hiệu quả trong

tái tạo mô và xương có hướng dẫn (GTR, GBR) [6]. PRF cũng được dùng kết hợp với vật liệu ghép để tăng thể tích xương vùng ghép, ứng dụng trong nâng xoang ghép xương, ghép xương sau nhổ để bảo tồn xương ổ hay ghép xương tái tạo các khiếm khuyết xương [9]. Mặc dù vậy, hiệu quả khi kết hợp PRF với các loại vật liệu ghép khác nhau, đặc biệt là xương tự thân thì hiệu quả vẫn còn nhiều tranh cãi. Bên cạnh đó, vẫn chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam tìm hiểu về hiệu quả của vật liệu tự thân này.

Do đó, với yêu cầu cần làm rõ hơn hiệu quả PRF trong lành thương và mong

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

muốn tận dụng ưu điểm vượt trội vốn có của các vật liệu tự thân để tạo ra một vật

liệu ghép lý tưởng trong phẫu thuật tái tạo xương, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu kết hợp PRF và xương tự thân trong điều trị khiếm khuyết trên xương thỏ với mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả sử dụng PRF kết hợp xương tự thân trong tái tạo xương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

2.1.1 Mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu được tính từ dữ liệu nghiên cứu của Marx và cộng sự

(1998)

Công thức tính cỡ mẫu như sau:

n: số mẫu trong mỗi nhóm

α = sai số a

β = sai số b

Δ = khác biệt trung bình

σ^2 = phương sai gộp

Với giả thuyết như sau:

$\alpha=0.05$ (2 phía), $\beta=0.2$ thì cỡ mẫu tính được là $n=4$ (con)

Vậy nghiên cứu thực nghiệm trên 2 nhóm thỏ thì tổng cộng 8 con

2.1.2 Tiêu chuẩn chọn mẫu

Mẫu được chọn là 12 thỏ đực không thuần chủng từ 8-12 tháng tuổi, cân nặng trung bình 3.5-4.5 kg. Mỗi con được nuôi riêng một chuồng, trong cùng một điều kiện môi trường và thức ăn giống nhau, theo chế độ ăn tiêu chuẩn của thỏ và nước uống đầy đủ.

Thỏ được nuôi bắt đầu từ tháng 2/2018.

2.2.3 Phương tiện nghiên cứu

2.2.3.1 Dụng cụ

Máy ly tâm Centrifuge Eppendorf 5702, Đức; bộ dụng cụ phẫu thuật miệng thường quy.

Mũi trephine 5 mm x 22 mm; dụng cụ nghiền xương.

2.2.3.2 Vật liệu

Thuốc mê Zoletil 50: Thuốc mê thú y, có thành phần gồm Tiletamine 125mg, Zolazepam 125mg và tá dược

Thuốc tê Lidocaine 2% có thuốc co mạch 1/100.000 Epinephrine, kim khâu, chỉ tự tiêu Catgut 4/0 và chỉ Silk 3/0.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm insitu trên động vật có nhóm chứng.

2.2.2 Địa điểm và tiến trình nghiên cứu

2.2.2.1 Địa điểm nghiên cứu

Thực hiện chiết xuất PRF tạo Trung tâm sinh học phân tử ĐHYD TPHCM.

Thực hiện phẫu thuật tại bộ môn cấy ghép nha khoa, Khoa Răng Hàm Mặt, ĐHYD TP.HCM

2.2.2.2 Tiến trình nghiên cứu

Mã số thử được ghi trên da tai. Sát trùng vị trí chích thuốc mê. Gây mê vào mặt trong đùi trước của thử 0,8-1ml dung dịch Zoletil 50 (tương đương 6mg/kg cân

nặng). Khoảng 5 phút sau khi tiêm thuốc mê, dùng kéo cắt lông sát da ở vùng dự định phẫu thuật và trên tai thỏ tại vùng lấy máu. Xác định đường rạch ngoài da, gây tê tại chỗ với 2ml lidocaine 2% có chứa thuốc co mạch (để giảm thiểu nguy cơ chảy máu).

Chiết xuất PRF theo phương pháp của Choukroun (2001)^[1]. Sử dụng ống chích 10ml và kim 20G để lấy máu từ động mạch trung tâm tai thỏ, thu 3-4 ml máu. Sau đó, quay ly tâm máu thu được trong 10 phút, tốc độ 3000 vòng/phút

Dùng kẹp thẳng không máu, thu lấy PRF nằm giữa khối tế bào máu và huyết tương nghèo tiểu cầu. Chia PRF thành 2 phần bằng nhau.

Dùng dao mổ rạch qua lớp da và màng da che phủ cơ, bóc tách giữa 2 bó cơ, bộc lộ màng xương đùi, rạch và bóc tách màng xương. Ước lượng chiều dài của xương đùi và 2 vị trí tạo khiếm khuyết xương sao cho không được quá gần các khớp trên và dưới của xương đùi (vì dễ gãy xương đùi sau phẫu thuật) khoảng cách tối thiểu từ lỗ khoan đánh dấu đến điểm tiếp xúc khớp xương là 12mm.

Tạo 2 vùng khiếm khuyết trên xương chày bằng mũi trephine có tưới nước muối, lấy đi 2 khối xương vỏ có đường kính 5 mm và chiều cao 2 mm, 2 khiếm khuyết cách nhau từ 2 – 3 cm. Xương khối từ khiếm khuyết được nghiền nhỏ thành dạng hạt bằng dụng cụ nghiền xương và chia thành 2 phần bằng nhau.

Một nửa xương được trộn với PRF và ghép vào một khiếm khuyết, xương còn lại không trộn PRF và ghép và khiếm khuyết còn lại. Khâu đóng 3 lớp cho kín miệng sang thương: lớp màng xương và lớp màng cơ khâu mũi đơn bằng chỉ tiêu Cagut 4.0; lớp da: chỉ silk 3.0 và cắt chỉ sau 7 ngày. Chăm sóc hậu phẫu với kháng sinh, kháng viêm, giảm đau, vitamin

2.2.3 Phương pháp thu thập số liệu

Thực hiện tại bộ môn Mô Phôi Khoa Y, ĐHYD TP. Hồ Chí Minh.

08 thỏ được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên đơn giản (simple random sampling - SRS)

Nhóm A: gồm 4 thỏ sẽ được thu thập mẫu xương sau 1 tháng

Nhóm B: gồm 4 thỏ sẽ được thu

2.3. Các biến số

STT	Tên biến	Loại biến	Giá trị biến số
1	% đóng kín	Định lượng liên tục	[0;1]
2	% xương tạo mới	Định lượng liên tục	[0;1]
3	% vật liệu ghép còn lại	Định lượng liên tục	[0;1]

Bảng 2.1: Các biến số nghiên cứu

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá tiêu bản mô học

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Không bị rách mẫu
- Màu đúng theo chất nhuộm HE
- Không có cặn dư của phẩm nhuộm

thập mẫu xương sau 2 tháng

Đến thời điểm thu mẫu, tiến hành phẫu thuật thu xương chày thỏ. Mẫu thu được bao gồm toàn bộ vùng ghép và một phần xương bình thường sao cho vị trí cắt xương cách bờ mô ghép ít nhất 3 mm.

Cố định đoạn xương đùi thỏ trong formalin 10%. Khử canxi, cắt đôi đoạn xương đùi chứa vật liệu cấy ghép (mỗi mẫu dài 2 đến 3cm) và đánh số thứ tự. Xử lý mẫu mô bằng máy Microm STP 120 của hãng Thermo Scientific Shandon. Vùi trong parafine (đúc khối). Cắt mỏng mỗi mẫu thành 3 lát có độ dày 5 µm tại vị trí có đường kính lớn nhất. Đặt mẫu lên bàn sấy. Khử paraffin, khử Toluene, nhuộm HE. Sau đó cho tiêu bản qua 3 lọ cồn, lau sạch lam, dán lamen có độ dày 0,17mm. Đọc tiêu bản dưới kính hiển vi quang học bằng máy BX51 của hãng Olympus.

- Thành phần các tế bào rõ, đúng vị trí ghép

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đúng vị trí cần khảo sát
- Mẫu mô bị rách
- Có cặn của phẩm nhuộm

2.5 Kiểm soát sai lệch

Tất cả thử được phẫu thuật bởi cùng một phẫu thuật viên có kinh nghiệm.

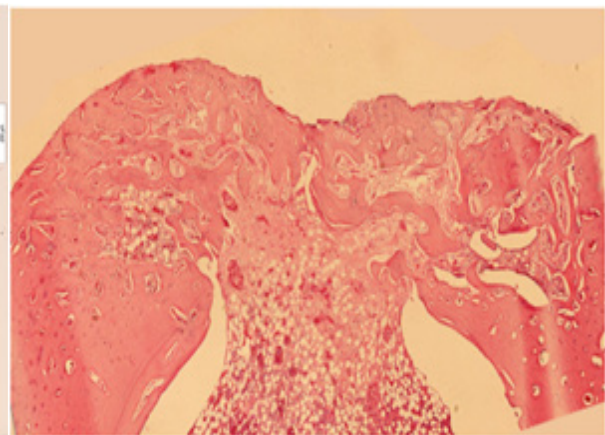
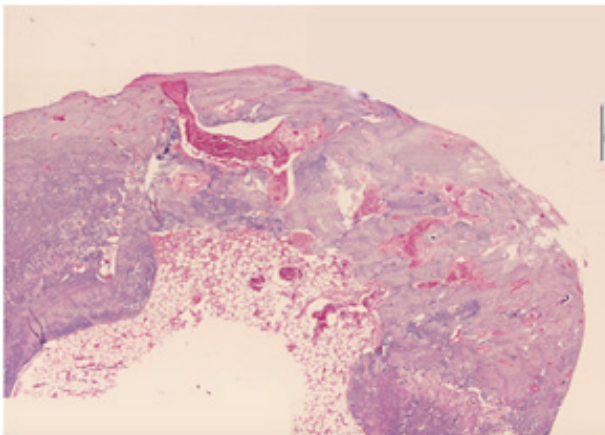
Bác sĩ mô phôi là người đọc kết quả tiêu bản

2.6 Phân tích thống kê

Thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20

Các số liệu được thống kê mô tả bằng số trung bình cho các biến: tỉ lệ % đóng kín khiếm khuyết, tỉ lệ % xương tân tạo, tỉ lệ % vật liệu ghép (VLG) còn lại ở từng thời điểm.

So sánh 2 số trung bình giữa các nhóm ở từng thời điểm bằng phép kiểm Mann Whitney



Hình 3.1: Hình ảnh vị trí ghép không có PRF sau 1 tháng (HE x 100)

Hình 3.2: Hình ảnh vị trí ghép có PRF sau 1 tháng (HE x 100)

3. KẾT QUẢ

3.1. So sánh lành thương tại thời điểm 1 tháng

Trung bình ± độ lệch chuẩn: X ± SD
 Kiểm định Mann Whitney với độ tin cậy 95% (p<0.05)

Tỉ lệ % đóng kín khiếm khuyết ở 2 nhóm có ghép PRF và không ghép PRF khác nhau không có ý nghĩa (P=0.453)

Trung bình tỉ lệ % xương tân tạo ở 2 nhóm có ghép PRF và không ghép PRF khác biệt nhau có ý nghĩa (P=0.007)

Trung bình tỉ lệ % vật liệu ghép ở 2 nhóm có ghép PRF và không ghép PRF khác biệt nhau có ý nghĩa (P=0.001)

Bảng 3.2: Tỉ lệ % đóng kín, % xương tân tạo và % VLG tại thời điểm 1 tháng

	Nhóm có PRF	Nhóm không PRF	P _{value}
% đóng kín	68,66 ± 12,89 %	65,55 ± 6,35 %	0.453
% xương tân tạo	53.01 ± 9.98 %	41.41 ± 5.24 %	0.007
% VLG	16.25 ± 3.42 %	26.94 ± 6.27 %	0.001

Nhận xét: Tại thời điểm 1 tháng, vị trí có ghép PRF tạo được nhiều xương tân tạo hơn và vật liệu ghép còn lại ít hơn vị trí không có ghép PRF. Xương tân tạo chủ yếu ở dạng xương non, một số bề xương đã hình thành chủ yếu là ở nhóm có ghép PRF. Điều này cho thấy ở nhóm có ghép PRF diễn ra quá trình lành thương mạnh và nhanh hơn so với nhóm không có PRF.

3.2 So sánh lành thương tại thời điểm 2 tháng

Trung bình ± độ lệch chuẩn: X ± SD

Kiểm định Mann Whitney với độ tin cậy 95% (p<0.05)

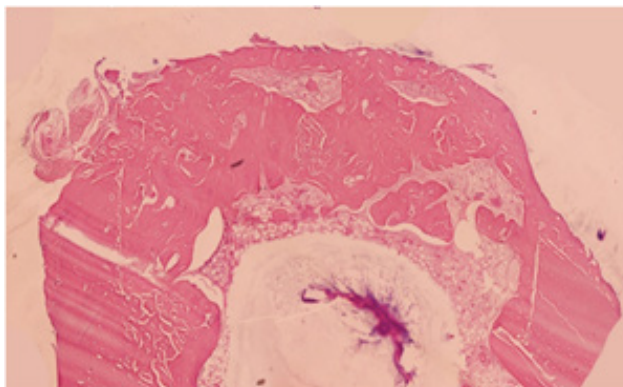
Trung bình tỉ lệ % đóng kín khiếm khuyết ở 2 nhóm có ghép PRF và không

ghép PRF khác nhau không có ý nghĩa (P=0.831)

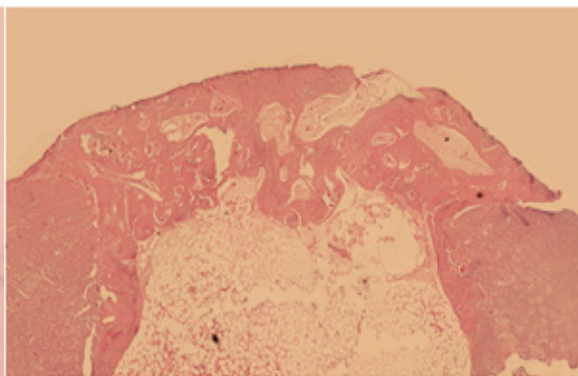
Trung bình tỉ lệ % xương tân tạo ở 2 nhóm có ghép PRF và không ghép PRF khác biệt nhau có ý nghĩa (P=0.011).

Trung bình tỉ lệ % vật liệu ghép ở 2 nhóm có ghép PRF và không ghép PRF khác biệt nhau có ý nghĩa (P=0.001)

Nhận xét: Tại thời điểm 2 tháng, vị trí có ghép PRF tạo được nhiều xương tân tạo và vật liệu ghép còn lại ít hơn nhóm không ghép PRF. Xương tân tạo dạng bề xương hiện diện nhiều hơn ở nhóm không có ghép PRF. Nhìn chung quá trình lành thương ở nhóm có ghép PRF diễn ra mạnh hơn nhóm không có PRF tại thời điểm 2 tháng.



Hình 3.3: Hình ảnh vị trí ghép có PRF sau 2 tháng (HE x 100)



Hình 3.4: Hình ảnh vị trí ghép không có PRF sau 2 tháng (HE x 100)

Bảng 3.3: Tỉ lệ % đóng kín, % xương tân tạo và % VLG tại thời điểm 2 tháng

	Nhóm có PRF	Nhóm không PRF	P _{value}
% đóng kín	75.61 ± 5.5 %	77.04 ± 12.08 %	0.831
% xương tân tạo	65.06 ± 5.99 %	59.18 ± 9.7 %	0.011
% VLG	8.08 ± 4.46 %	15.23 ± 4.13 %	0.001

4. BÀN LUẬN

4.1 Tại thời điểm 1 tháng

Tỉ lệ xương tân tạo trong nhóm PRF ($53.01 \pm 9.98\%$) cao hơn nhóm không có PRF ($41.41 \pm 5.24\%$) có ý nghĩa thống kê ($P=0.001$) cho thấy nhóm PRF diễn ra quá trình tạo xương mạnh mẽ hơn nhóm không có ghép PRF tại thời điểm 1 tháng. Vật liệu ghép còn lại ở nhóm PRF ($8.08 \pm 4.46\%$) cũng ít hơn so với nhóm không PRF ($15.23 \pm 4.13\%$) có ý nghĩa thống kê ($P=0.001$) cho thấy đang diễn ra quá trình tái cấu trúc xương mạnh ở nhóm có PRF. Về tỉ lệ đóng kín tổn thương khác nhau không có ý nghĩa ($P=0.831$) có thể được giải thích là do tỉ lệ xương tân tạo cao đã bù trừ cho sự tiêu đi mạnh vật liệu ghép ở nhóm có PRF.

Nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 1 tháng cho kết quả tương tự nghiên cứu của Kökdere và cộng sự (2015)^[5]. Nghiên cứu của Kökdere cũng chứng minh xương tân tạo trong nhóm có PRF cao hơn nhóm không có PRF tại thời điểm 1 tháng. Tỉ lệ đóng kín tổn thương không khác nhau có ý nghĩa do xương tân tạo cao đã được bù trừ bởi sự tiêu đi mạnh vật liệu ghép ở nhóm có PRF.

Một nghiên cứu khác về hiệu quả của PRF được Yoon và cộng sự (2014) thực hiện khi kết hợp với vật liệu ghép xương dị loại (Bio-Oss), nghiên cứu thử nghiệm trên thỏ đã cho kết quả tỉ lệ xương tân tạo ở nhóm thử nghiệm (PRF và Bio-Oss) là 63.33% cao hơn nhóm chứng (Bio-Oss)

là 51.67%, tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê^[10]

Những kết quả trên củng cố một trong những ưu điểm của PRF là giúp kết dính các phần tử vật liệu ghép lại với nhau, giúp tăng sinh tế bào, tăng cường biệt hoá tế bào và tăng sinh mạch máu, cung cấp môi trường thích hợp cho hình thành xương tân tạo, đặc biệt ở giai đoạn sớm của quá trình lành thương.

4.2 Tại thời điểm 2 tháng

Tỉ lệ xương tân tạo ở nhóm có ghép PRF ($65.06 \pm 5.99\%$) cao hơn nhóm không có ghép PRF ($59.18 \pm 9.7\%$) có ý nghĩa thống kê ($P=0.011$). Tỉ lệ % vật liệu ghép còn lại ở nhóm có PRF ($8.08 \pm 4.46\%$) thấp hơn nhóm không có PRF ($15.23 \pm 4.13\%$) có ý nghĩa thống kê ($P=0.001$).

Điều này lý giải do các yếu tố tăng trưởng bên trong PRF như (TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF) vẫn tiếp tục được phóng thích dần ở thời điểm 2 tháng, giúp kích thích tạo mạch, thúc đẩy biệt hoá và tăng sinh các loại tế bào, tạo thuận lợi cho quá trình tái tạo xương. Vật liệu ghép còn lại trong nhóm có PRF thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không PRF cho thấy quá trình tái cấu trúc xương ở nhóm PRF diễn ra liên tục và mạnh hơn nhóm không PRF.

Kết quả chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Kökdere và cộng sự (2015)^[5], tại thời điểm 2 tháng đã cho kết quả % xương tân tạo ở nhóm có PRF kết hợp xương tự thân cao hơn nhóm không có

PRF có ý nghĩa thống kê ($P < 0.01$)

Nghiên cứu của Kim và cộng sự (2012) đánh giá hiệu quả PRF khi kết hợp với vật liệu ghép tricalcium phosphate (TCP) tại thời điểm 2 tháng cũng cho thấy nhóm kết hợp TCP và PRF tạo xương mới nhiều hơn nhóm chỉ có TCP, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0.001$)^[4]

Một nghiên cứu khác của Pripatnanont và cộng sự (2013) về hiệu quả của PRF khi kết hợp lần lượt với những vật liệu ghép khác nhau như xương tự thân, xương bò khử protein, xương tự thân kết hợp xương bò khử protein tại thời điểm 2 tháng đã cho kết quả như sau: từng loại vật liệu ghép khi kết hợp với PRF sẽ có tỉ lệ % xương tân tạo cao hơn nhóm không có PRF, tuy nhiên sự khác biệt ở trong từng nhóm vật liệu ghép không có ý nghĩa thống kê^[8]

Về tỉ lệ đóng kín khiếm khuyết ở nhóm PRF ($75.61 \pm 5.5\%$) khác biệt với nhóm không PRF ($77.04 \pm 12.08\%$) không có ý nghĩa thống kê ($P = 0.831$) được giải thích tương tự ở thời điểm 1 tháng. Ở nhóm có PRF, xương tân tạo nhiều và vật liệu ghép còn lại ít, trong khi ở nhóm không PRF thì ngược lại. Điều này dẫn đến tỉ lệ đóng kín tổn thương gần như nhau trong cả 2 nhóm.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát mô học về hiệu quả điều trị khiếm khuyết khi kết hợp PRF với xương tự thân thực nghiệm trên thỏ, từ kết quả nghiên cứu cho phép ta

rút ra một số kết luận như sau:

Thời điểm 1 tháng, nhóm PRF có quá trình lành thương tốt hơn, xương tân tạo nhiều hơn ở nhóm không có PRF.

Thời điểm 2 tháng, nhóm PRF cũng cho thấy quá trình lành thương hiệu quả hơn ở nhóm không PRF

Như vậy, PRF là vật liệu tự thân giúp hỗ trợ lành thương tốt, thúc đẩy quá trình tạo xương mới, hiệu quả tích cực nhất là ở giai đoạn đầu của quá trình lành thương xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choukroun Joseph, Adda Fabien, Schoeffler Christian, Vervelle Alain (2001), "Une opportunité en parodontologie: le PRF". *Implantodontie*, 42 (55), pp. e62.

2. Control Centers for Disease, Prevention (2001), "Septic arthritis following anterior cruciate ligament reconstruction using tendon allografts--Florida and Louisiana, 2000". *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 50 (48), pp. 1081.

3. Dohan David M, Choukroun Joseph, Diss Antoine, Dohan Steve L, Dohan Anthony JJ, et al. (2006), "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution". *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101 (3), pp. e37-e44.

4. Kim Bok-Joo, Kwon Taek-Kyun, Baek Hyun-Su, Hwang Dae-Seok, Kim Chul-Hun, et al. (2012), “A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits”. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113 (5), pp. 583-592.
5. Kökdere Nesligül Niyaz, Baykul Timuçin, Findik Yavuz (2015), “The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: an experimental and histomorphometrical study”. *Dental research journal*, 12 (5), pp. 418.
6. Marrelli M, Tatullo M (2013), “Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations”. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (14), pp.1958-62.
7. Pape Hans Christoph, Evans Andrew, Kobbe Philipp (2010), “Autologous bone graft: properties and techniques”. *Journal of orthopaedic trauma*, 24, pp. S36-S40.
8. Pripatnanont Prisana, Nuntanaranont Thongchai, Vongvatcharanon Surapong, Phurisat Kingkaew (2013), “The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit’s calvarial defects”. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 41 (8), pp. e191-e200.
9. Schwarz Frank, Wieland Marco, Schwartz Zvi, Zhao Ge, Rupp Frank, et al. (2009), “Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants”. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 88 (2), pp. 544-557.
10. Yoon Jong-Suk, Lee Sang-Hwa, Yoon Hyun-Joong (2014), “The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects”. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42 (7), pp. 1071-1077