

## Reporte de caso

# Regeneración tisular guiada potencializada con fibrina rica en plaquetas en paciente con periodontitis agresiva generalizada. Reporte de un caso

*Regeneração tecidual guiada potencializada com fibrina rica em plaquetas em paciente com periodontite agressiva generalizada: relato de caso clínico*

*Guided tissue regeneration with fibrin rich platelet in aggressive periodontitis patient: case report*

Diana Lucia Bettin-Yáñez<sup>1</sup> , Zulieth Lopez-Arrieta<sup>2</sup> 

1. Odontóloga Universidad del Sinú-Montería, Periodoncista Fundación Universitaria San Martín. Docente Universidad del Sinú- Montería, Programa de Odontología, Facultad de Ciencias de la salud.

2. Odontóloga Universidad de Cartagena, Magister en Biología bucal con énfasis en histología y embriología, Universidad Estadual de Campinas. Docente Universidad del Sinú-Cartagena, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas.

## Fecha correspondencia:

Recibido: marzo de 2019.

Aceptado: enero de 2021.

## Forma de citar:

Bettin-Yáñez DL, Lopez-Arrieta Z. Regeneración tisular guiada potencializada con fibrina rica en plaquetas en paciente con periodontitis agresiva generalizada. Reporte de un caso. Rev. CES Odont 2021; 34(1): 125-135.

## Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.34.1.12>

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

## Resumen

Los concentrados de plaquetas son sustancias bioactivas autólogas, que tienen utilidad clínica en la regeneración tisular guiada. Este artículo muestra el caso de un paciente diagnosticado con periodontitis agresiva generalizada, quien fue medicado con doxiciclina e intervenido quirúrgicamente en dos tiempos, en la primera intervención se eliminó el tejido de granulación y agentes infecciosos locales a través de un raspaje y alisado radicular a campo abierto, en la segunda intervención, se realizó regeneración tisular guiada con aloinjerto y fibrina rica en plaquetas. En la reevaluación posquirúrgica, se valoró los cambios clínicos y radiográficos, observándose una disminución de la profundidad al sondaje, una mejoría en el nivel de inserción clínico y relleno óseo radiográfico cuando se compararon los datos basales y de seguimiento hasta por cuatro meses.

**Palabras clave:** Fibrina Rica En Plaquetas, Periodontitis Agresiva, Regeneración Tisular Guiada, Reporte De Un Caso (Desh Bireme).

## Abstrac

Platelet concentrates are autologous bioactive substances that have which has an important role clinical in the periodontal tissue regeneration. This article shows the case of a patient the patient had been diagnosed with aggressive periodontitis. The patient was treated by pharmacotherapy (doxycycline) and he underwent double surgeries. In the first surgical intervention was scaling and root planing with additional soft-tissue curettage. And the second surgical, tissue guided regeneration was performed using allograft and platelet rich plasma. Treatment generated satisfactory clinical

outcomes in terms of probing depth reduction, clinical attachment level gain and radiographic bone fill. The data were recorded at base line, reevaluation, and 4 months post-surgery.

**keywords:** Platelet Rich Fibrin, Aggressive Periodontitis, Bone Regeneration, case report (Desh Bireme)

## Resumo

Os concentrados de plaquetas são substâncias bioativas autólogas que têm utilidade clínica na regeneração do tecido periodontal. Este artigo mostra o caso de um paciente diagnosticado com periodontite agressiva generalizada, medicado com doxiciclina e submetido a duas cirurgias. Na primeira intervenção, o tecido de granulação e os agentes infecciosos locais foram eliminados por raspagem em campo aberto e, na segunda intervenção, foi realizada regeneração tecidual guiada com aloenxerto e fibrina rica em plaquetas. Na reavaliação pós-cirúrgica, as alterações clínicas e radiográficas foram avaliadas, observando-se redução da profundidade da bolsa, melhor nível de inserção e preenchimento ósseo radiográfico quando comparados os dados basais e de acompanhamento por até quatro meses.

**Palavras-chave:** Fibrina rica em plaquetas, Periodontite Agressiva, Regeneração tecidual, reporte de caso (Desh Bireme).

## Introducción

Una de las patologías periodontales con un pronóstico desfavorable para él paciente es la periodontitis agresiva (PA), caracterizada por una pérdida rápida del nivel de inserción, por no relacionarse con afecciones sistémicas y tener un grado de pérdida ósea incongruente con los factores locales (1). Algunos autores asocian la PA con componentes hereditarios, con la presencia de bacterias como *Porphyromonas gingivalis*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* y *Tannerella forsythia* y alteraciones inmunológicas, como es la hiperactividad de leucocitos, sin embargo, en la actualidad no hay un consenso sobre la etiología de esta enfermedad (2).

La prevalencia de la PA es alrededor de 2.5% en la población mundial y los principales grupos etarios que se ven afectados son adolescentes y adultos jóvenes, sin embargo, también puede presentarse en individuos de mayores edades (3). Dentro de las manifestaciones clínicas de la PA está la pérdida de inserción no asociada a la presencia de placa bacteriana, la disminución del soporte del hueso alveolar en forma vertical y / u horizontal, que se manifiesta inicialmente en los primeros molares e incisivos y puede extenderse al resto de la arcada de manera rápida, comprometiendo hasta la integridad de las raíces de los dientes afectados (4). El pronóstico de la PA es muy variable independiente del protocolo de atención instaurado, sin embargo, el diagnóstico oportuno puede limitar el daño causado por la enfermedad (5).

En los últimos años el uso de concentrado de plaquetas en la odontología ha generado grandes expectativas, sobre todo cuando se trata de la regeneración tisular guiada (RTG) en cirugías periodontales, debido a que la evidencia científica demuestra que este tipo de membranas favorecen la homeostasis, previenen la dehiscencia gingival y fomenta un ambiente de cicatrización propicio, que disminuye el edema, el dolor posoperatorio y acelera el proceso de curación, gracias a sus propiedades biológicas de inducir la angiogénesis, controlar las células inmunológicas e inducir la diferenciación celular de los tejidos periodontales (6). Algunos autores afirman que existe

una disminución en el tiempo de cierre de la herida con remodelación rápida del tejido cicatricial, disminución de infecciones por encima del 90% y menor reporte de sintomatologías dolorosas (7).

Los concentrados de plaquetas evolucionaron en el tiempo, clasificándose en concentrados de plaquetas de primera generación, que incluyen plasma rico en plaquetas (P-PRP) y plasma rico en factores de crecimiento (PGRF), los que incluían protocolos de obtención que exigían aditivos químicos como el cloruro de calcio, trombina bovina y batroxobina. Adicionalmente, los tubos colectores estaban recubiertos internamente con anticoagulantes. Por su parte, los concentrados de plaquetas de segunda generación (fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) y fibrina avanzada rica en plaquetas (A-PRF)), son 100% autólogos y manejan un proceso optimizado con tubos de ensayos al vacío y no requieren anticoagulantes o reactivos adicionales para su obtención (8).

Los concentrados de plaquetas se caracterizan por ser una matriz de fibrina que contienen células (leucocitos, células madres) y elementos sanguíneos (citocinas, plaquetas, factores de crecimientos (9). El gel formado, es producto de un proceso de polimerización biológica, que conforma arquitecturalmente la malla de fibrina, responsable por la liberación lenta de factores de crecimiento (TGF- $\beta$ , VEGF, PDGF-AB) y algunas glucoproteínas (trombospondina-1, fibronectina y vitronectina), garantes de la inducción de la regeneración tisular localizada actuando como sustancias quimiotácticas de leucocitos y otras células como los fibroblastos (10). En una primera etapa, la matriz de fibrina es un andamiaje para las células mesenquimales indiferenciadas, seguida por una etapa en la que la fibrina es capaz de expresar receptores CD11 que se une al antígeno CD18 formando el complejo CD11/CD18, esencial para la quimiotaxis de leucocitos, responsables por la liberación de citocinas y factores de crecimiento (11). Los monocitos se diferencian en macrófagos y estos a su vez producen enzimas (Colagenasas, elastasas) que se encargan de eliminar tejido residual necróticos y agentes infecciosos de la zona. Por su parte los leucocitos polimorfonucleares (Eosinófilos, basófilos y neutrófilos), secretan mediadores inflamatorios como LTB<sub>4</sub> (Leucotrienos B<sub>4</sub>), PAF (Factor activador de plaquetas), que inducen la vasodilatación local y median la producción de citocinas antiinflamatorias y proteolíticas. Durante la etapa de proliferación, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-1, factor de crecimiento fibroblástico y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , estimulan la producción de fibroblastos para producir colágeno (12). En cuanto al tejido óseo, la matriz plasmática, es capaz de estimular a las células osteoprogenitoras para que se diferencien en osteoblastos, se produzca el remodelado óseo y subsecuentemente la mineralización de la matriz osteoide. Las proteínas morfogenéticas óseas contenidas en la matriz de fibrina son liberadas paulatinamente y constituyen una fuente de osteoinductores. Durante la última etapa de cicatrización los linfocitos son capaces de liberar factores de crecimiento que estimula la modelación tisular (13).

Para la RGT los concentrados de plaquetas se utilizan mezclados con aloinjerto o xenoinjertos de origen bovino, que funcionan como andamiaje para neoformación tisular y estructura física para la angiogénesis y migración de pre-osteoblastos desde la periferia hacia el interior del defecto óseo. Luego de la formación del coagulo, inicia el crecimiento vascular, seguido de la formación de hueso y posterior remodelación (14).

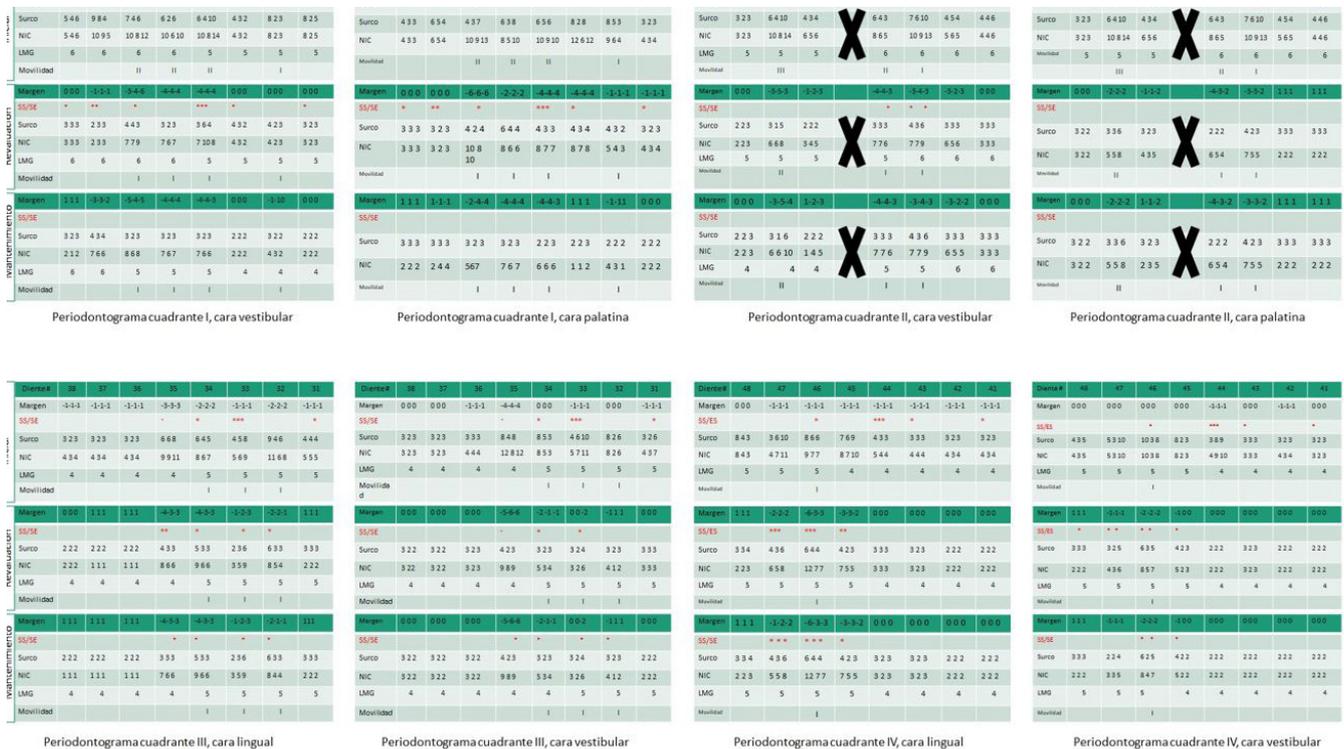
El tratamiento de la PA generalizada con RTG, mezclando L-PRF con aloinjertos óseos, representa ventajas por ser el L-PRF un material autólogo que tiene un comportamiento fisiológico, disminuyendo así, el riesgo de reacciones de hipersensibilidad in-

deseadas. Además, el L-PRF posee propiedades moleculares favorables permitiendo la liberación de factores de crecimiento durante un tiempo prolongado (15).

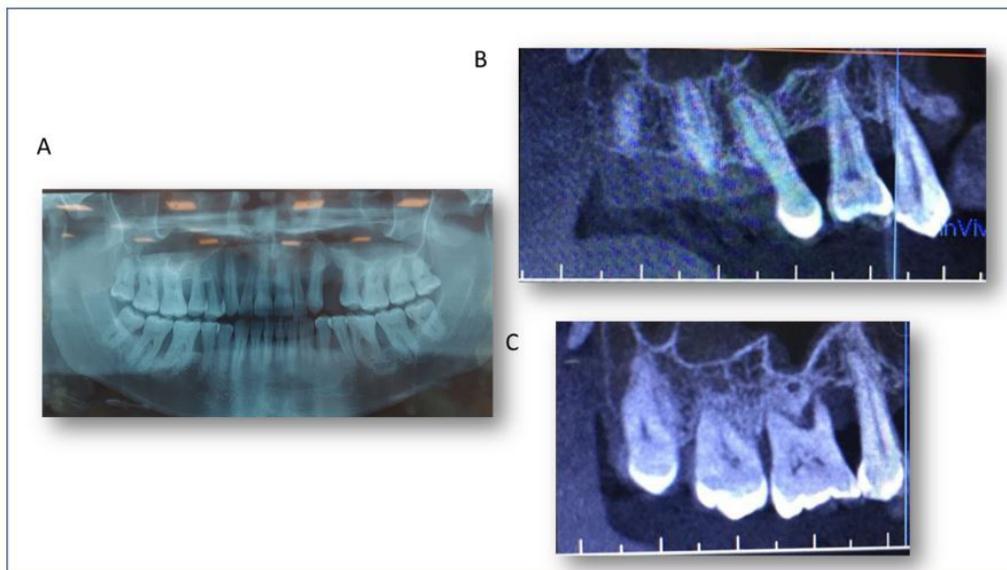
### Presentación del caso clínico

Paciente de sexo masculino de 31 años, oriundo de Venezuela, sin alteraciones hemáticas ni patologías sistémicas de importancia. Asiste a consulta odontológica a la Clínica Universitaria, Juan Manuel Méndez Bechara de la Universidad del Sinú, por presentar movilidad generalizada en varios de sus dientes. Clínicamente se evidencia, inflamación marginal y sangrado al sondaje generalizado, pérdida de inserción entre 8 a 14 mm, bolsas periodontales entre 6 y 10 mm, movilidad grado II en la mayoría de los dientes, el índice de placa fue de 16.4% (O'Leary) (Figura 1).

En la radiografía se aprecia pérdida ósea horizontal a nivel del primer tercio en los dientes: 11,21,31,32,41,42,43,44, a nivel de tercio medio en los dientes: 12, 13,14,16,17,22,23,27,28,48, a nivel de tercio apical en los dientes,15, 26,36,37,46, ensanchamiento del ligamento periodontal generalizado, lamina dura discontinua. Relación corona-raíz: 1:2 a nivel de los dientes: 11,21,31,32,41,42,43,44; 1:1 a nivel de los dientes: 12,13,14,15,16,17,22,23,24,26,27,28,33,34,35,36,37,38,45,46,47,48. (Figura 2).



**Figura 1.** Periodontograma, observar los cambios positivos en el nivel de inserción logrados después de la regeneración tisular guiada.

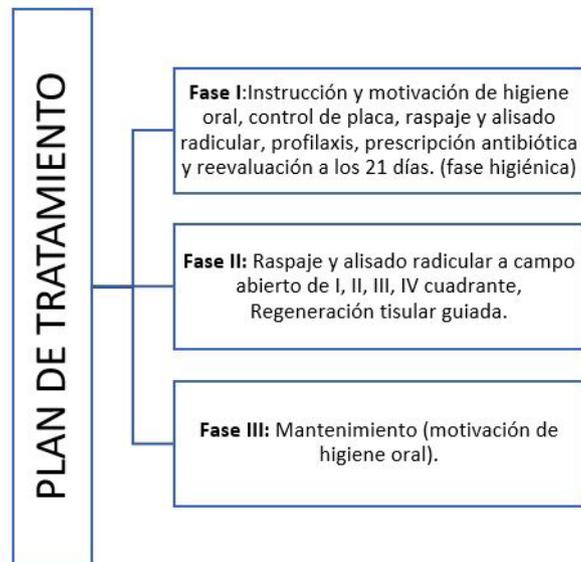


**Figura 2.** Estudió Radiográfico. **A.** Radiografía panorámica inicial, evidencia pérdida ósea horizontal y vertical generalizada. **B y C.** Tomografía del cuadrante uno: evidencia la pérdida ósea horizontal y vertical a nivel del tercio medio y apical y ausencia de tabla vestibular.

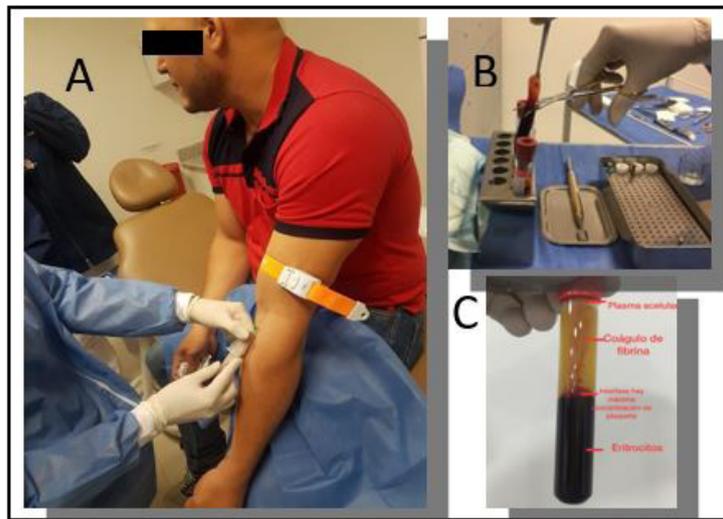
El paciente fue diagnosticado con PA generalizada (Clasificación enfermedad periodontal 1999) (16), Periodontitis estadio IV, grado C (Clasificación enfermedad periodontal 2017) (17). Se diseñó el plan de tratamiento del paciente y se solicitó el apoyo de empresas privadas regionales para auspiciar parte de los procedimientos periodontales instaurados (figura 3). Se le explicó el plan de tratamiento al paciente quien da su consentimiento por escrito y verbalmente para iniciar con las terapias medicamentosas y quirúrgicas. Previa a la regeneración tisular guiada el paciente fue medicado con doxiciclina 100 mg, 1 cápsula vía oral, cada 24h por 10 días. Seguido, fue intervenido quirúrgicamente, realizando raspaje y alisado radicular a campo abierto y desbridamiento del tejido de granulación en los cuatro cuadrantes.

### **Obtención de Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF)**

10 mL de sangre obtenida de la vena antecubital del paciente es depositada en un tubo de ensayo sin anticoagulante (vacutainer®), se centrifugó a 1300 r/min por 8 minutos para obtener un coágulo de L-PRF optimizado (Centrifuga Process for PRF®), se colectó el sobrenadante del tubo, que corresponde al plasma acelular y posteriormente, la porción media y superior del tubo, que corresponde al coágulo de fibrina, leucocitos y plaquetas también fue extraída. El coágulo de fibrina y plaquetas se comprimió en una plancha estéril (kit PRFBOX®) para obtener una membrana de 1 mm de espesor (Figura 4).



**Figura 3.** Plan de tratamiento basado en el diagnóstico de PA generalizadas.

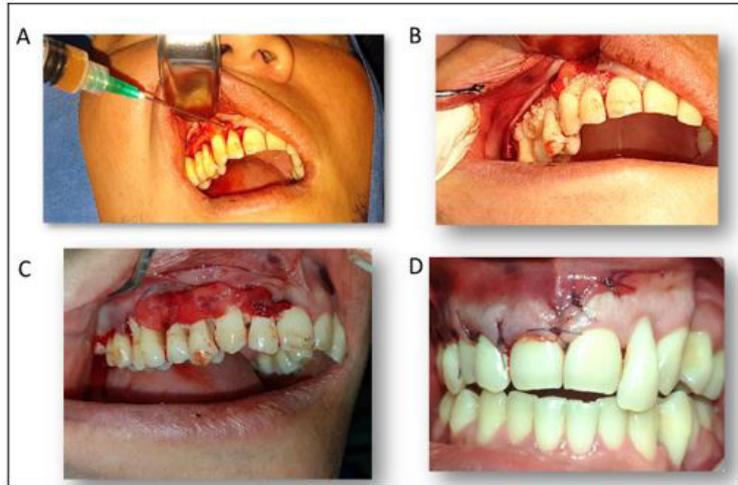


**Figura 4.** Flebotomía. **A.** Extracción de sangre de la vena antecubital. **B.** Obtención del plasma rico en L-PRF. **C.** Tubo de ensayo seco vacu-tainer® (BD Dickinson®), mostrando todas las estructuras contenidas después del procesamiento de la sangre.

### Procedimiento quirúrgico

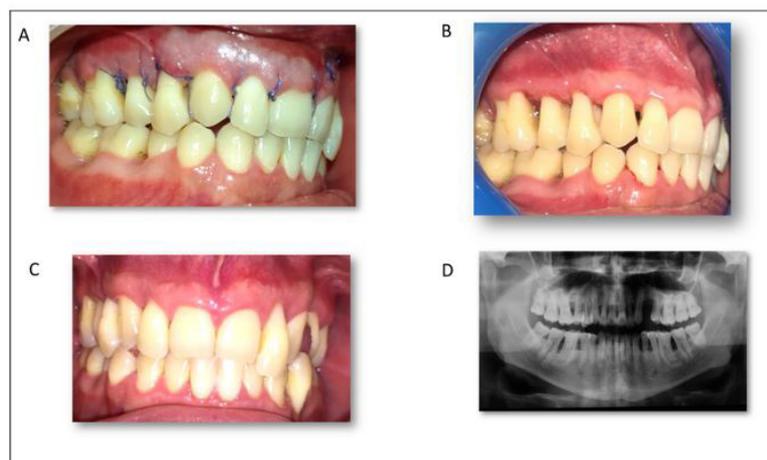
Se decide iniciar el plan de tratamiento por el primer cuadrante, debido a que se encuentra en peores condiciones periodontales. Luego de realizar la asepsia del campo quirúrgico, se realizó un colgajo trapezoidal, de espesor total, con dos libera-trices a nivel de los dientes 11 y 17. Se procede a eliminar el tejido de granulación presente y se realiza, raspado y alisado radicular. Se lavó el área con solución salina y se preparó el lecho receptor irrigando con 1cc de plasma acelular. El aloinjerto óseo Mineross cortical (Biohorizons®), se mezcló con el plasma acelular restante

hasta obtener un biomaterial de consistencia pastosa y de fácil manipulación (*sticky bone*). Se compactó el aloinjerto en el defecto óseo y se cubrió con la membrana de L-PRF, el colgajo se reposicionó y se utilizó puntos de sutura suspensorias (Vicryl 4.0 y 5.0) (Figura 5).



**Figura 5.** Regeneración tisular guiada. **A.** Levantamiento de colgajo trapezoidal de espesor total e irrigación de la zona con plasma acelular. **B.** Posicionamiento del aloinjerto en el defecto óseo. **C.** Posicionamiento de la matriz de plasma rica en plaquetas. **D.** Reposicionamiento del colgajo y suturas.

A la semana se realizó control quirúrgico, a los 15 días se retiró la sutura, al mes se realizó la reevaluación y a los cuatro meses se realizó la fase de mantenimiento. En el sondaje de control se evidenció una reducción de las bolsas periodontales y mejoras en el nivel de inserción (figura 6), lo que contribuyó a una disminución de la movilidad dental. El paciente es programado para una segunda intervención quirúrgica en el segundo cuadrante.



**Figura 6.** Seguimiento del posoperatorio. **A.** Control 8 días. **B.** Control 15 días. **C.** Control y mantenimiento a los 4 meses. **D.** Radiografía panorámica de control.

## Discusión

Para el tratamiento de la PA se han instaurados diferentes protocolos, dentro los que se incluye la terapia antibiótica, es conocido que esta patología es asociada a diferentes microorganismos como la *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* y *Porphyromonas gingivalis* y por eso se ha discutido ampliamente cual es el mejor protocolo antibiótico para tratar la patología. El metronidazol y la amoxicilina podrían ser usadas concomitantemente con resultados excelentes, el metaanálisis realizado por Rabelo CC et al en el 2015 demuestra su efectividad contra la flora bacteriana presente, eliminando todos los posibles patógenos involucrados en el desorden inmunológico local (18). En el presente reporte clínico se tomó la decisión de prescribir doxiciclina 100 mg, 1 capsula vía oral, cada 24h por 10 días, porque según la historia clínica, el paciente se automedicaba con amoxicilina y justificado en que la doxiciclina presenta resultados favorables adicionales a la eliminación de las bacterias patógenas en enfermedades periodontales, como lo es no inducir cambios en el microbiota normal de la cavidad oral, proporcionar una inhibición efectiva de enzimas, citocinas y osteoclastos, controlando las colagenasas de origen bacteriano e inhibiendo metaloproteinasas de matriz (familia de enzimas proteolíticas liberadas por macrófagos, fibroblastos, células epiteliales y neutrófilos) que tienen la capacidad de escindir el colágeno, principal componente de los tejidos periodontales (19).

Miller et al. en 2017 estudió la efectividad del uso de antibióticos como es el metronidazol y amoxicilina acompañado de una terapia no quirúrgica de remoción de agentes locales a través del raspado y alisado radicular, concluyendo que el desbridamiento mecánico, el uso de antibióticos sistémicos durante una semana junto con un mantenimiento periodontal adecuado es eficaz en el tratamiento y el mantenimiento exitoso de los dientes de pacientes que padecen de PA localizada durante 4 años (20). Sin embargo, en el caso del tratamiento de la PA generalizada los estudios determinan que la intervención quirúrgica es necesaria, debido a que se debe reparar tejidos duros y blandos. Por otra parte, la cirugía periodontal proporciona al profesional acceso directo a las superficies radiculares y a las furcas, lo que facilita un desbridamiento del tejido de granulación completo. Es pertinente mencionar que la *A. actinomycetemcomitans*, tiene la capacidad de invadir el epitelio del surco gingival, colocándose fuera de alcance del raspado y alisado radicular convencional, por lo que la eliminación de este epitelio por medio de técnicas quirúrgicas facilita la recuperación de la encía y los defectos intraóseos pueden abordarse mediante técnicas de RTG (21). En el presente caso, se realizó un raspado y alisado radicular a campo abierto un mes antes de la cirugía de RTG, eliminando cuidadosamente el tejido de granulación y los posibles agentes bacterianos, proporcionando un ambiente adecuado para la recepción del aloinjerto. A pesar del riesgo que existió de perderse inserción clínica, se tomó la decisión de realizar la segunda intervención quirúrgica sólo 30 días después, por aspectos personales del paciente, quien no residía en la ciudad de atención y no tenía otra posibilidad factible para realizar su tratamiento con los tiempos adecuados, en condiciones ideales es necesario esperar mínimo tres meses después de un raspado y alisado radicular a campo abierto antes de realizar la generación tisular guiada.

Para realizar la RTG, el diseño de colgajos predilectos es de espesor total, porque permiten una mejor visualización del campo operatorio y una mejor manipulación de los tejidos, como documentan muy bien los autores, Gupta G 2014, Aggour RL 2017 y Thorat M et al 2019 (5,22,23) y como se realizó en el presente caso clínico, diseñando un colgajo traapezoidal que abarcara todo el defecto periodontal en el

primer cuadrante de la cavidad bucal. La elección del injerto se basó en la biocompatibilidad de estos materiales, teniendo en cuenta que, un injerto autólogo era poco factible por la falta de un buen lecho donante óseo, se prefirió un aloinjerto Mineross cortical (Biohorizons®), en la literatura se reportan con buenos resultados la utilización de xenoinjertos y aloplásticos en regeneraciones tisulares guiadas coadyuvadas con concentrados plaquetarios, sin embargo, la estadística también muestra un nivel de rechazo menor de los aloinjertos en comparación con otro tipo de injertos comerciales (24).

En cuanto el uso de concentrados plaquetarios se eligió el L-PRF, por ser un concentrado plaquetario de segunda generación, que no necesita de agentes químicos externos para su preparación, lo que favorece a la biocompatibilidad, además la presencia de leucocitos, especialmente los neutrófilos, hacen que la malla de fibrina actúe como un centro de regulación inmunitaria, disminuyendo la posibilidad de procesos infecciosos posoperatorios, por lo que actualmente el L-PRF es el concentrado plaquetario predilecto en la regeneración tisular guiada como es reportado en la literatura (25). En este caso, los resultados favorecieron a una disminución de la profundidad de la bolsa y menor pérdida de inserción, caso semejante, ocurrió con los autores Gupta G 2014, Aggour RL 2017 y Thorat M et al 2019 (5,22,23).

Por último, Uno de los factores que más influyen en el éxito del tratamiento de la PA es la motivación al paciente y su seguimiento clínico. Por esto, en este caso los controles fueron, a la semana, a los quince días para retiro de suturas, al mes se realizó la reevaluación y a los 4 mes se realizó la fase de mantenimiento y siempre se reforzó en las técnicas de cepillado y el uso correcto de los aditamentos de higiene oral (6).

A pesar de que el tratamiento de la PA es exigente tanto para el paciente como para el periodoncista, es posible lograr muy buenos resultados si se realiza la planificación exhaustiva del tratamiento y se logra una buena motivación y compromiso del paciente para su cumplimiento.

## Conclusión

En la terapia periodontal moderna, la L-PRF es un coadyuvante útil en la regeneración tisular guiada en pacientes con PA generalizada y podría acompañar los protocolos tradicionales, potencializando los efectos benéficos en el paciente.

## Agradecimientos

Jully Ordoñez Lopez, Camilo Andrés Villalba Palomo, Natalia Escudero Pertuz, Wendy Coava Caldas, Ana María Sierra Benítez, Luis Alberto Estrella Padilla, Lilibeth Méndez Lozano, Camilo Olascoaga Tenorio por contribuir en la atención del paciente. Doctores Yina Panzza y Alex Panzza, por suministra y realizar el protocolo de obtención del plasma rico en fibrina a través de su empresa Regeneris® y a la empresa Maxiscan® por donar la toma de radiografías y tomografías para este caso.

## Referencias

1. Ramich T, Asendorf A, Nickles K, et al. Inflammatory serum markers up to 5 years after comprehensive periodontal therapy. *Clin Oral Investig*. 2018;27(10):18–2398.
2. Taiete T, Monteiro MF, Casati MZ, do Vale HF, Ambosano GMB, Nociti FH, et al. Local IL-10 level as a predictive factor in generalized aggressive periodontitis treatment response. *Scand J Immunol*. 2019;90(6):e12816.

3. Bäumer A, Kappesz D, Ozga AK, Mertens C, Eickholz P, Pretzl B. Oral health-related quality of life and standard of treatment in aggressive periodontitis patients more than 5 years after therapy. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1347–1355.
4. Albandar JM. Aggressive periodontitis: Case definition and diagnostic criteria. *Periodontol 2000*. 2014;65(1):13-26.
5. Gupta G. Clinical and radiographic evaluation of intra-bony defects in localized aggressive periodontitis patients with platelet rich plasma/hydroxyapatite graft: A comparative controlled clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(4):445-451.
6. Corbella S, Weinstein R, Francetti L, Taschieri S, Del Fabbro M. Periodontal regeneration in aggressive periodontitis patients: A systematic review of the literature. *J Investig Clin Dent*. 2017;8(4):1–8.
7. Stähli A, Strauss FJ, Gruber R. The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 Suppl 18(Suppl Suppl 18):20-36.
8. 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(2):280–286.
9. 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.
10. Strauss FJ, Nasirzade J, Kargarpoor Z, Stähli A, Gruber R. Effect of platelet-rich fibrin on cell proliferation, migration, differentiation, inflammation, and osteoclastogenesis: a systematic review of in vitro studies. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):569-584.
11. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *Saudi Journal for Dental Research*. 2014; 5( 2):117-122.
12. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(3):e51-e55.
13. Medikeri R, Meharwade V, Sinha K. Effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 compared to other biomaterials in the treatment of intrabony defects in periodontitis patients: A systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019;23(4):311-315.
14. Utomo DN, Hernugrahanto KD, Edward M, Widhiyanto L, Mahyudin F. Combination of bone marrow aspirate, cancellous bone allograft, and platelet-rich plasma as an alternative solution to critical-sized diaphyseal bone defect: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 58:178-185.

15. Pappalardo S, Guarnieri R. Efficacy of Platelet-Rich-Plasma (PRP) and Highly Purified Bovine Xenograft (Laddec®) Combination in Bone Regeneration after Cyst Enucleation: Radiological and Histological Evaluation. *J Oral Maxillofac Res.* 2013; 4(3).
16. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology.* 1999;4(1):1-6.
17. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
18. Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(7):647-657.
19. Spasovski S, Belazelkoska Z, Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, Radojkova-Nikolovska V, Muratovska I, et al. Clinical therapeutic effects of the application of doxycycline in the treatment of periodontal disease. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):152-157.
20. Miller KAFS, Branco-de-Almeida LS, Wolf S, Hovencamp N, Treloar T, Harrison P, et al. Long-term clinical response to treatment and maintenance of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *J Clin Periodontol.* 2017;44(2):158-168.
21. Hamasni FM, Hajj F El, Abdallah R. Single sitting surgical treatment of generalized aggressive periodontitis using gtr technique and immediate implant placement with 10-year follow-up. *Case Rep Dent.* 2018;2018:1-5.
22. Aggour RL, Abd El-Hady HMG. Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Intra-bony Periodontal Defects in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Study. *J Int Acad Periodontol [Internet].* 2017;19(1):28-34.
23. Thorat M, Baghele O, PS R. Adjunctive Effect of Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Intra-bony Defects in Localized Aggressive Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Split-Mouth Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(6):e302-309.
24. Almutairi AS. A descriptive analysis of patient's preferences in bone graft therapy in dentistry. *Int J Health Sci (Qassim) [Internet].* 2019;13(3):24-28.
25. Muñoz F, Jiménez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(2):e119-124.