

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ



*Tehnici de reparație a defectelor parietale și de părți moi
utilizând preparate autologe derivate sanguine*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. PĂTRAȘCU TRAIAN**

**Student-doctorand:
DR. POPESCU
VALENTIN**

2023

CUPRINS

INTRODUCERE	1
Lista cu lucrări științifice publicate	5
Lista cu abrevieri	7
I. PARTEA GENERALĂ: Stadiul actual al cunoașterii	9
1. Plasma, trombocitele și vindecarea	9
1.1. Derivate plasmaticice lichide.....	9
1.2. Derivate plasmaticice solide.. ..	10
2. Definierea conceptelor de PRP/PRF.....	12
2.1. PRP.....	13
2.2. PRF.....	16
3. Epidemiologie și extrapolarea conceptului de vindecare la integrarea.....	20
3.1. Epidemiologia plăgilor cronice.....	20
3.2. Epidemiologia defectelor parietale abdominale.....	31
4. Vindecarea defectelor de părți moi și integrarea protezelor parietale.....	36
4.1. Etapele vindecării.....	36
4.2. Îngrijirea plăgilor și modul de pansament.....	40
4.3. Patologia vindecării tisulare.....	44
4.4. Paralela dintre vindecare și integrarea corpurilor străine.....	45
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	50
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	51
6. Metodologia generală a cercetării.....	52
7. Studiul 1: <i>Utilizarea derivaților plasmatici în vindecarea plăgilor cronice</i>	53
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	53
7.2. Material și metodă.....	53
7.3. Rezultate.....	55
7.4. Discuții și Concluzii.....	88
8. Studiul 2: <i>Augmentarea integrării protezelor utilizate în herniologie pe baza derivaților plasmatici</i>	91
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	91
8.2. Material și metodă.....	103
8.3. Rezultate.....	111
8.4. Discuții și Concluzii.....	117
9. Concluzii și contribuții personale.....	130
Bibliografie	132
Anexe	143

Dezvoltarea acestei idei de repararea defectelor tisulare de părți moi și de integrare a materialelor protetice în reparația defectelor parietale a apărut în urma unei prezentări la un congres din anul 2010 pe tema biomaterialelor autologe, relativ ușor de obținut din sângele integral, care pot asigura mai multe funcții/roluri - fie de suport structural (aici, ele asigură matricea de creștere), fie de suport imunologic, prin creșterea locală a cantității de factori de creștere și a factorilor antimicrobieni (1). Derivatele plasmatică autologe sunt utilizate în acest moment în chirurgia buco-maxilo-facială (BMF) în acoperirea defectelor de țesut gingival după implanturi dentare sau în chirurgia ortopedică pentru reparația cartilajelor, tendoanelor și a ligamentelor, dar și în chirurgia plastică în augmentarea volumetrică a țesuturilor moi^{2,3,4}.

Prin acest studiu dezvolt ideea de reparație, prin utilizarea de factori autologi, a defectelor tisulare de părți moi și de integrare a materialelor protetice utilizate în reparația defectelor parietale. Actualmente, utilizarea de matrice biomimetice (sau biologice) a dus la o serie întreagă de terapii regenerative, fie că vorbim de gelurile de colagen, de bureții de colagen sau de matricea de colagen ori de culturi celulare. Preparatele autologe sanguine precum cele utilizate în acest studiu sunt relativ ușor de obținut din sângele integral.

Biomaterialele sunt definite ca substanțe fabricate pentru a interacționa cu sistemele biologice (în cazul de față, peretele abdominal) în scop terapeutic (tratament, augmentare, reparare sau înlocuire de țesuturi).

Plasma îmbogățită în fibrină (Platelet-rich fibrin sau PRF) este un derivat plasmatic solid, ce are rol structural prin asigurarea unor rețele de fibrină pe care să migreze celulele conjunctive printre care se regăsesc factori de creștere și leucocite pentru rolul antiinfecțios (2,3). Acest biomaterial încercăm să îl adaptăm pe suprafața plaselor polipropilenice utilizate în cura herniilor și eventrațiilor abdominale, prin fixare la suprafața acestora. În ceea ce privește leziunile de părți moi cu deficit de substanță precum escarele, plăgile traumatice cu defect de substanță, ulcerele de orice fel, PRF-ul va fi fixat în profunzimea leziunilor după avivarea marginilor, și numai după încetarea fenomenelor infecțioase.

Plasma îmbogățită în trombocite (PRP – Platelet-Rich Plasma) reprezintă un derivat plasmatic lichid, ce conține un amestec biologic activ de factori de creștere care produc regenerarea și vindecarea țesuturilor afectate (1,2,4). Ambele derivate plasmatică nu generează răspuns imun, fiind vorba de material autolog (2). Metoda de aplicare a acestui

derivat presupune infiltrarea tisulară cu PRP în zona afectată sau în care dorim să inducem procesul de regenerare.

Justificarea temei abordate:

Derivatele plasmatică de tipul PRP și PRF reprezintă o direcție de cercetare modernă în domeniul biomaterialelor și al medicinei regenerative. Deși beneficiile și mecanismele de acțiune sunt elucidate în mare parte, iar terapia există în domeniul medical de peste 20 ani (în domeniul stomatologic, ortopedic și al chirurgiei BMF), noi aplicații s-au dezvoltat greu. La nivel mondial încă nu există descris un procedeu ce utilizează derivate plasmatică pentru integrarea materialelor protetice. În ceea ce privește închiderea defectelor de părți moi, există date de utilizare clinică, aceasta fiind intens exploatată în clinicile din vestul Europei. Problemele semnalate în terapia defectelor de țesut conjunctiv sunt lipsa unui protocol unic și lipsa unei terminologii clare în ceea ce privește derivatul plasmatic utilizat (4).

Patologia parietală abdominală este una dintre cele mai frecvente patologii căreia i se adresează chirurgia generală (5–7) și, în mod special, clinicile unde se desfășoară proiectul. Defectele de părți moi sunt, de asemenea, o patologie destul de frecventă, ce necesită o cantitate mare de resurse sanitare pe o perioadă mare de timp, fiind astfel și foarte costisitoare. Utilizarea derivatelor plasmatică ar scădea dramatic numărul de zile de internare și timpul de vindecare, ceea ce, per total, ar duce la eficientizarea managementului cu creșterea cost-eficienței terapeutice. Deoarece se utilizează un preparat autolog, nu există reacții la locul de injecție sau fixare, el fiind perfect compatibil cu organismul gazdă (2,4,8,9).

Lucrarea de față, aduce ca noutate la nivel național un procedeu standardizat și un protocol de lucru cu derivatele plasmatică, dar și o clarificare a nomenclaturii derivatelor plasmatică cu indicațiile chirurgicale specifice. Totodată, propune o terapie personalizată, cost-eficientă, rapidă și sigură în tratamentul plăgilor cronice, dar și o perspectivă nouă în personalizarea și augmentarea integrării tisulare a protezelor parietale. La nivel mondial există studii ce utilizează diferite substraturi pentru a funcționaliza plase utilizate în cura defectelor parietale, dar încă nu a fost descrisă o tehnică de augmentare personalizată,

autologă, *in situ*. De aceea, procedeul de augmentare și funcționalizare a protezelor cu derivați plasmatici proprii pacientului vizat reprezintă o nouă perspectivă în domeniu.

Nota de originalitate vine prin descrierea primei tehnici de augmentare a procesului de integrare a materialului protetic (plasă polipropilenică) utilizat în cura alloplastică a herniilor și eventrațiilor abdominale utilizând derivate plasmatică autologe și prin descrierea unui protocol de lucru pentru repararea defectelor de părți moi utilizând derivatele plasmatică.

Se vor transfera și extinde cunoștințe dezvoltate anterior cu privire la tehnicile de alloplastie parietală și utilizarea de produse autologe sanguine de tip PRP (Plasmă îmbogățită cu plachete - Platelet Rich Plasma) și PRF (Fibrină bogată în plachete - Platelet Rich Fibrin), generând noi soluții de integrare rapidă a plaselor polipropilenice și de reparație a defectelor de părți moi *in vivo*.

Scopul lucrării: Proiectul urmărește creșterea performanței tehnicii de alloplastie parietală (pentru hernia și eventrații) prin integrarea mai rapidă și scăderea timpului de reparație tisulară. În ceea ce privește defectele de părți moi (escare, ulcere, eroziuni tisulare, vechi traiecte fistuloase închise imperfect, etc), studiul aduce o matrice de creștere a țesutului utilizând sângele pacientului obținând astfel închiderea defectelor fără a mai fi necesară o grefare tisulară și cu scăderea riscului de suprainfecție și rejet.

Utilizarea plasmei ca sursă de concentrarea a factorilor de creștere nu este un concept nou fiind intens studiat în ultimele 4 decenii. Fuzionarea cu domeniul biomaterialelor și al medicinei regenerative în schimb aduce o abordare complexă a temei. Beneficiile compușilor de tipul PRP și PRF și mecanismele lor de acțiune au fost elucidate în mare parte, cel puțin la nivel teoretic și *in vitro* iar utilizarea clinică a rezistat probei timpului, urmând noi indicații dezvoltate ulterior. Lipsa unei standardizări de prelucrare la nivel mondial pentru a obține derivați standardizați face foarte dificilă evaluarea eficacității terapeutice reale. La momentul redactării acestei teze, nu există descris un procedeu ce utilizează derivate plasmatică pentru integrarea materialelor protetice de tipul plaselor herniare. Repararea defectelor de părți moi, pe de altă parte este tema cea mai abordată unde date de utilizare clinică sunt din ce în ce mai disponibile, fiind intens exploatată în clinicile din vestul Europei și nu numai. Și în cazul managementului defectelor de țesut conjunctiv există o lipsă de standardizare a terapiei și lipsa unei terminologii clare în ceea ce privește derivatul plasmatic utilizat(4).

Herniile și eventrațiile reprezintă patologia cea mai frecventă din sfera chirurgiei generale(5-7) și chiar dacă rata de recidivă a scăzut, probele legate de integrarea

tisulară a materialului protetic a rămas relativ constantă. Această patologie destul de frecventă, necesită o cantitate mare de resurse sanitare (legate de frecvența crescută a internărilor pentru reintervenție) pe o perioadă mare de timp fiind astfel și foarte costisitoare. De aceea ne propune ca prin utilizarea derivatelor plasmaticice să scădem semnificativ numărul de zile de internare și viteza de vindecare, ceea ce per total ar duce la obținerea unui tratament cost-eficient terapeutic, ușor de aplicat cu o investiție minimă de infrastructură comparativ cu tehnologiile de bioinginerie de tipul printării 3D sau dezvoltării de materiale sintetice biocompatibile funcționalizate. Folosind un preparat autolog, limităm la maxim apariția reacțiilor imunologice la locul de injectare sau fixare, astfel asigurând repararea cu un material propriu cu cel mai mare grad de compatibilitate posibil(2,4,8,9)

S-au făcut progrese considerabile în modul în care medicina a dezvoltat cunoașterea procesului de vindecare a plăgilor în ultimul deceniu, generând volume mari de publicații și dezvoltarea a sute de opțiuni de pansamente și terapii. Există numeroase studii asupra plăgilor cronice, dar acestea se concentrează în mare parte pe produse sau tehnologii specifice de vindecare precum terapii topice, antiseptice, pansamente, stări specifice de boală sau anumite aspecte ale îngrijirii, cum ar fi pregătirea pacientului/patul plăgii. Este nevoie de o imagine de ansamblu simplificată a criteriilor bazate pe dovezi, pentru a facilita managementul adecvat al rănilor cronice, dar și diagnosticarea precoce a complicațiilor în toate locațiile de îngrijire (spital, domiciliu, centre de îngrijire) a unui astfel de pacient. Scopul acestei lucrări este acela de a oferi un rezumat al ghidurilor de gestionare a plăgilor cronice de diferite etiologii, utilizând medicina bazată pe dovezi, care pot fi utilizate de către clinicienii de îngrijire a plăgilor în toate teatrele de îngrijire pentru a ajuta întregul ciclu de îngrijire a unui astfel de pacient (adică, diagnostic, pregătirea pacientului și a patului plăgii, tratament, dar și urmărirea evoluției) pentru tipurile majore de plăgi cronice. La aceasta se adaugă experiența personală cu introducerea în domeniul chirurgiei generale a produșilor derivați plasmatici autologi pentru accelerarea procesului de vindecare a leziunilor cu deficit tisular, dar și cu o aplicație în domeniul integrării tisulare a materialelor alloplastice, precum protezele parietale utilizate în reparația defectelor de la nivel abdominal.

Această lucrare este redactată în speranță că va exista o mai mare apreciere a componentelor care alcătuiesc întregul ciclu de îngrijire a plăgilor, în special în ceea ce privește adaptarea în dinamică a terapiei în funcție de etapa evolutivă a plăgii, dar, mai

ales, că va oferi instrumentele necesare închiderii unor defecte dificil de vindecat și obținerii unei integrări rapide și eficiente a protezelor parietale (și nu numai).

4. Metodologia generală a cercetării

S-a obținut avizul Comisiei de Etică din Spitalul Clinic Colentina în luna septembrie 2017 pentru derularea procedurilor de recoltare de derivați plasmatici și de utilizare a acestora în practica terapeutică, cu numărul de înregistrare și acordurile interdisciplinare.

În prima etapă, s-au selectat criteriile de eligibilitate a pacienților ce urmează acest tip de terapie (cu derivați plasmatici). Această etapă este urmată de *o perioadă de evaluare a comportamentului biofizic al derivaților plasmatici în funcție de tipul de protocol utilizat pentru obținerea lor și a modului cum se poate îmbunătăți fiecare tip de produs plasmatic astfel încât să avem resursa optimă pentru tratamentele planificate.*

Pe baza analizei literaturii de specialitate și a experienței dobândite în urma evaluărilor *in vitro* a unor probe de derivați plasmatici, am selectat protocoalele de lucru în scopul personalizării terapiei la patologia fiecărui pacient. Aceasta etapă se completează cu datele obținute în cadrul proiectului BioWALL și BioMesh (etapă cu o durată de 4 luni, finalizată în luna octombrie 2017).

Etapa a II-a presupune obținerea derivațiilor sanguini și caracterizarea lor cu stabilirea protocoalelor optime de obținere (etapă programată să dureze 3 luni și finalizată în luna decembrie 2017), urmată de protocolul operator și utilizarea biomaterialelor generate din plasmă (etapă care a durat 3 luni și a fost finalizată în februarie 2018).

Etapa a III-a presupune evaluarea *in vivo* a produșilor cu optimizarea procedurilor de obținere și generarea unor protocoale standard, evaluarea clinică a terapiei, bioumorală și imagistică (ecografică) a pacienților până la rezoluția patologiei (etapă ce a fost gândită pentru 2 ani, dar pentru care a fost necesară extinderea perioadei, respectiv, la patru ani, din cauza sistării activității chirurgicale temporare pe perioada pandemiei COVID-19, regândirea protocoalelor de lucru pentru a putea fi folosite în context pandemic și reluarea evaluărilor pe finalul pandemiei).

Testarea și analiza *in vitro* s-au realizat în colaborare cu Catedra de master Biofizica a UMF „Carol Davila”, prin bunăvoința d-nei prof. Mihaela Moisescu și la

laboratoarele Facultății de Inginerie Chimică și Biotehnologii, Departamentul de Biomateriale și Știința Polimerilor din cadrul Universității Politehnica București, cu ajutorul dnei prof. dr. ing. Izabela Cristina Stancu, utilizând infrastructura pusă la dispoziție de aceste instituții, de asemenea, cu acordul în Anexa prezentei lucrări cu nr. 4, cu sporirea necesităților de consumabile (vacutainere și kituri de recoltare, Kit-uri de PRP, mănuși sterile etc.), acoperite din fonduri proprii.

Partea de prelucrare și implantare a PRP și PRF s-a realizat în blocul operator din cadrul Clinicii de Chirurgie Generală, iar protocolul mobil de lucru, în secția COVID-19. Urmărirea clinică, fotografică și imagistică s-a desfășurat în cadrul spitalului Clinic Colentina, în spațiile ce deservesc Clinica de Chirurgie Generală.

Studiul 1: *Utilizarea derivaților plasmatici în vindecarea plăgilor cronice*

Prima etapă de studiere a comportamentului biofizic al derivaților plasmatici studiați (PRP și PRF) este un studiu observațional, *in vitro*, ce urmărește optimizarea protocoalelor de obținere a derivaților plasmatici și acomodarea protocoalelor de lucru pentru teatrul chirurgical din spital. PRF este un biomaterial natural pe bază de fibrină utilizat în vindecarea tisulară. Este obținut din sângele pacientului și conține citokine și factori de creștere ca factor de creștere transformator (TGF)- β , factor de creștere derivat din trombocite (PDGF), factor de creștere a fibroblastelor (FGF) și factor de creștere epidermică (EGF). Rolurile PRF în vindecarea plăgilor sunt: eliberarea prelungită a factorilor de creștere la locul plăgii, proliferarea fibroblastelor și osteoblastelor, promovarea angiogenezei și inducerea collagenogenezei, aderența mecanică prin fibrină și captarea celulelor stem circulante.

Scopul acestei etape a fost de a analiza caracteristicile biofizice ale cheagurilor PRF și de a investiga posibilitatea obținerii unui cheag de PRF mai mare din aceeași cantitate de sânge. Scopul final al etapei este de a concluziona care protocol este capabil să acopere defecte tisulare mai mari și de a optimiza siguranța, eficiența și fezabilitatea tratamentului.

MATERIALE ȘI METODĂ

S-au obținut probe de sânge venos de la doi donatori sănătoși. De la fiecare donator au fost colectate șase probe de sânge în vacutainere sterile fără anticoagulant, de 6ml. Probele au fost împărțite în două subseturi egale. Primul subset a fost cel standard care conținea doar sânge (6 ml). Al doilea subset a conținut 5 ml de sânge și 1 ml de gluconat

de calciu 94 mg/ml . Ambele subseturi au fost imediat centrifugate prin protocol (LW Portafuge E8, 1100 G) timp de 12 minute la 23 de grade Celsius. Supernatatul obținut după centrifugare este îndepărtat din vacutainere și partea galbenă a gelului de fibrină este separat de partea roșie (trombul hematic), folosind foarfece sterile din oțel inoxidabil. PRF-ul separat este pus pe o tavă din oțel inoxidabil și este disponibil pentru măsurători suplimentare (greutate, dimensiuni, culoare, pH) imediat. Apoi, acestea sunt așezate pe o compresă sterilă de bumbac și lăsate la deshidratare naturală timp de 15 minute. Am măsurat dimensiunile cheagurilor și am calculat volumele înainte și după deshidratare, pentru ambele subgrupuri. Mai departe, au fost pregătite probe din cheagurile de PRF care au fost înglobate în parafină și secționare apoi la microtom, urmate de colorarea cu Hematoxilină și Eozină și fixarea pe lamă pentru observare la microscopul optic (Nikon Eclipse E800).

La evaluările macroscopice dublate de măsurătorile efectuate constatăm că adăugarea calciului gluconic îmbunătățește volumul coagulului de PRF atunci când este adăugat la proba de sânge înainte de centrifugare.

S-a observat că subgrupul tratat cu calciu gluconic a avut o rată de deshidratare mai mică (în medie 64,6% din volum păstrat) la 15 minute, comparativ cu cele standard (doar 24,6% din volumul inițial), ceea ce confirmă existența unei structuri de fibrină mai bogate.

Prezumția conform căreia calciul care are rol în formarea trombului fiziologic ar putea promova formarea unui coagulum de PRF mai bogat din punct de vedere volumetric a fost confirmată atât de măsurători, cât și de analiza microscopică.

Din punct de vedere arhitectural, coagulul PRF tratat cu calciu gluconic este mai bine organizat generând o matrice extracelulară compactă, mai robustă, cu un volum ce se menține la peste 60% după procesul de deshidratare.

În etapa clinică, am evaluat ce patologii asociate pot interfera major cu mecanismul de acțiune al derivaților plasmatici, ce indicații și contraindicații au aceste terapii, ce medicație interferează cu efectele derivaților plasmatici. Astfel, am stabilit ca fiind eligibili pacienții cu vârste între 18 și 90 ani, fără patologii respiratorii sau cardiace care să genereze hipoxemie, cu status nutrițional stabil (se exclud cei deficienți proteic-caloric de orice fel), pacienți cu patologii hematologice ce afectează statusul trombocitar (trombocitopenii de orice fel), cu plăgi cronice de peste 6 luni.

De asemenea, există o limită impusă de conduita secției pentru cantitatea maximă de sânge pe care o putem prelucra (90 ml), din care se pot obține cca 10 coaguli PRF (2,5/1cm) (aproximativ 25cm²). O evaluare a strategiei de acoperire a protezei efectuată în această fază a fost de a utiliza coagulii de PRF spațiați la maxim 1 cm distanță unul de celălalt până se acoperă plasa, pentru tehnica cu injectarea de PRP s-a stabilit injectarea a 0,5 ml la 2cm² de țesut aflat sub proteză (datorită contactului intim cu plasa). Tehnica denumită mixtă (PRF și PRP) încearcă să „umple” spațiile libere dintre coagulii de PRF cu zone infiltrate cu 0,5ml la fiecare 2cm² de țesut subprotetic. Statusul bioumoral ce poate interfera cu evoluția tratamentului este de asemenea analizat, fără a se identifica criterii suplimentare de excludere. Contraindicația absolută pentru utilizarea derivaților plasmatici rămâne și în acest studiu prezența sau suspiciunea înaltă de malignitate, din cauza riscului de diseminare tumorală prin concentrarea factorilor de creștere și a celulelor tumorale circulante.

După stabilirea protocoalelor de obținere a PRP și PRF, am trecut la un studiu clinic prospectiv pe un lot de 42 de pacienți din Spitalul Clinic Colentina internați pe secția de Chirurgie I și Chirurgie II, în perioada 01.03.2018-30.08.2020, diagnosticați cu plăgi chirurgicale cronice de etiologii variabile.

Criterii de includere în studiu:

Pacienții înrolați au fost diagnosticați cu următoarele patologii: diabet zaharat cu ulceratie, arteriopatie diabetică, arteriopatie non-diabetică, neuropatie diabetică, leziune de decubit.

Se poate observa că rata de contracție a plăgilor tratate cu plasmă bogată în fibrină (87,24%) este mai mare decât rata de contracție a plăgilor tratate standard (70,96%). Acest aspect este face necesară o discuție referitoare la diferența de diametru între leziunile tratate cu PRF și cele netratate în balanță cu aportul factorilor de creștere și a matricei extracelulare generate de PRF. Contractia unei plăgi este influențată de mai mulți factori, inclusiv dimensiunea plăgii și a țesutului subiacent, prezența infecției, răspunsul imunologic la rană, starea de sănătate a pacientului, tipul de pansament utilizat și utilizarea terapiilor de contractare a rănilor, cum ar fi terapia cu fibrină bogată în trombocite (PRF). Având în vedere că starea de sănătate a pacienților, statusul infecțios, cât și pansamentele utilizate în cadrul studiului sunt similare atât pentru lotul tratat cu PRF, cât și pentru lotul tratat standard, singurele variabile rămân dimensiunea plăgii, substratul tisular și

modularea răspunsului imunologic. Aceste elemente putând genera BIAS-uri datelor obținute. Conform datelor noastre, terapia PRF este eficientă în accelerarea vindecării și contracției rănilor, deoarece declanșează activarea migrării celulelor și sintezei de colagen și astfel creează un mediu propice pentru contracția lezională. Terapia cu PRF a dus la o reducere cu 34,2% a suprafeței lezionale, în comparație cu doar 16,6% doar cu pansamentul convențional. Alte studii au arătat, de asemenea, că terapia PRF poate accelera rata de contracție a plăgii și poate oferi rezultate mai bune de recuperare, în comparație cu pansamentele convenționale (12,14,19,117).

am analizat cum au evoluat o serie de plăgi cronice măsurate cu ajutorul *software*-ului IC Measure, în urma tratamentului cu plasmă bogată în fibrină. Acest program este o aplicație versatilă și performantă pentru măsurarea lungimilor, suprafețelor și unghiurilor. Interfața simplă oferă, de asemenea, funcționalitate de achiziție și îmbunătățire a imaginii. Calibrarea măsurătorilor se realizează folosind un reper fix din poză, ceea ce poate fi un dezavantaj deoarece este dependentă de aprecierea operatorului. Am măsurat aria și perimetrul la diferite intervale de timp pentru fiecare plagă și am observat o reducere semnificativă a ariei plăgilor, precum și schimbări în tipul de țesut, ceea ce indică vindecarea. Scăderea dimensiunii plăgii este un indicator important al vindecării, deși ratele de vindecarea nu sunt întotdeauna constante. S-a putut observa în plăgile descrise faptul că plasma bogată în fibrină a ajutat mai mult în acoperirea volumului, aria contractându-se într-o măsura mai mică.

În plus, s-a demonstrat că plasma bogată în fibrină poate avea succes în tratamentul plăgilor care nu s-au vindecat utilizând alte modalități de tratament. Convenabile și ieftine, dispozitivele bazate pe *software* ajută la îmbunătățirea preciziei a măsurătorilor plăgii și a asigură clinic informații relevante care ar putea demonstra modificări ale dimensiunii plăgii în timp. Pentru a evalua mai corect rezultate tratamentului cu plasmă bogată în fibrină, pe viitor ar fi util și un *software* de evaluare volumetrică.

Ulterior, am realizat o analiză a lotului în funcție de caracteristicile plăgilor: culoare, arie, perimetru, rata de contracție.

În primul rând, am analizat evoluția plăgilor necrotice și a celor cu infecție și am constatat ca la 48 de ore s-au epitelizat 33,33% din cele 15 plăgi, în timp ce la o săptămână procentul de plăgi epitelizate era 73,33%.

În continuare, am comparat evoluția plăgilor în funcție de culoare (inițială, la 48 de ore și la o săptămână) la pacienții cu o arie a plăgii <2500 mm² versus pacienții cu o

arie >2500 mm². Am constatat că la pacienții cu o arie inițială a plăgii <2500 mm², cele mai multe plăgi se aflau în faza de inflamație (9 plăgi) și granulație (6 plăgi) și doar un pacient prezenta plagă necrotică. La pacienții cu o arie inițială >2500 mm², cele mai multe se găsesc în faza de inflamație (9 plăgi) și foarte puține plăgi în faza de granulație (3 plăgi). Cele mai multe dintre plăgile necrotice și cu infecție aveau o arie >2500 mm².

Am analizat și evoluția culorii plăgilor în funcție de arie la 48 de ore și am constatat că foarte multe dintre plăgile cu o arie <2500 mm² s-au epitelizat (16 plăgi), în timp ce plăgile cu arie >2500 mm² se aflau în faza de inflamație (8 plăgi) și granulație (6 plăgi) și doar 6 plăgi s-au epitelizat.

La o săptămână, am constatat că majoritatea plăgilor cu arie < 2500 mm² s-au epitelizat (23 de plăgi), doar 4 plăgi se mai aflau în faza de inflamație. În contrast, la pacienții cu o arie >2500 mm², doar 5 plăgi s-au epitelizat complet, în timp ce 4 plăgi se aflau în faza de inflamație și plăgi erau ischemice.

Am comparat apoi gradul de contracție a plăgilor necrotice cu gradul de contracție a plăgilor aflate în faza de granulație și am observat o rata de contracție mai mare la plăgile necrotice (79,56%), față de cele aflate în faza de granulație (67,56%). După îndepărtarea escarei, dacă este bine vascularizată și manageriată, plaga necrotică se contractă mai repede decât o plagă care e roșie și care are o evoluție mai trenantă fiind blocată în etapa de producere de fibrină netrecând la epitelizare finală.

Studiul 2: Augmentarea integrării protezelor utilizate în herniologie pe baza derivaților plasmatici

În această etapă, am evaluat ce patologii asociate pot interfera major cu mecanismul de acțiune al derivaților plasmatici, ce indicații și contraindicații au aceste terapii, ce medicație interferează cu efectele derivaților plasmatici. Astfel, am stabilit ca fiind eligibili pacienții cu vârste între 18 și 90 ani, fără patologii respiratorii sau cardiace care să genereze hipoxemie, cu status nutrițional stabil (se exclud cei cu deficite protein-calorice de orice fel), pacienți cu patologii hematologice ce afectează statusul trombocitar (trombocitopenii de orice fel), cu defecte parietale la nivelul peretelui abdominal de maxim 2,5 cm (și o suprafață maximă estimată de plasă polipropilenică de maxim 51 cm²). De asemenea, există o limită impusă de conduita secției pentru cantitatea maximă de sânge pe care o putem prelucra (90 ml), din care se pot obține cca 10 coaguli PRF (2,5/1cm) (aproximativ 25cm²). O evaluare a strategiei de acoperire a protezei efectuată în această

fază a fost de a utiliza coagulii de PRF spațiați la maxim 1 cm distanță unul de celălalt până se acoperă plasa. Pentru tehnica cu injectarea de PRP s-a stabilit injectarea a 0,5 ml la 2cm² de țesut aflat sub proteză (datorită contactului intim cu plasa). *Tehnica denumită mixtă (PRF și PRP) încearcă să „umple” spațiile libere dintre coagulii de PRF cu zone infiltrate cu 0,5ml la fiecare 2cm² de țesut subprotetic.* Statusul bioumoral ce poate interfera cu evoluția tratamentului este, de asemenea, analizat, fără a se identifica criterii suplimentare de excludere. Contraindicația absolută pentru utilizarea derivaților plasmatici rămâne și în acest studiu prezența sau suspiciunea înaltă de malignitate, din cauza riscului de diseminare tumorală prin concentrarea factorilor de creștere și a celulelor tumorale circulante.

Etapa de planificare și evaluare *in vitro* s-a desfășurat în perioada 2017-2018, având o primă etapă ce s-a desfășurat în cadrul laboratoarelor catedrei de Biofizica Master a U.M.F. „Carol Davila” București, unde s-au efectuat măsurători ale parametrilor fizici (greutate, volum, densitate celulară, arhitectura matriceală) ai derivaților plasmatici (PRP și PRF), în raport cu protocolul de prelucrare (tehnica de recoltare, timpii de la recoltare la centrifugare, protocolul de centrifugare). Am utilizat probe de sânge venos integral, recoltate de la voluntari sănătoși (3 probe de 6 ml de la fiecare voluntar), în vacutainere de plasmă fără gel separator Vacutest (Kima) și s-au prelucrat prin centrifugare Alegra XR 12 (Bechman Coulter), după protocolul de L-PRF (centrifugare 12 minute la 2700 RPM), I-PRF (5 min, 60G), I-PRF (6 min, 700 RPM (200G)), A- PRF (14 min, 1300 RPM), PRF (15min, 3300 RPM). După separarea cheagurilor de PRF, s-au determinat greutatea cu ajutorul unei balanțe analitice digitale, volumul prin comprimarea cheagului în cilindri gradați cu greutate de 10 g și arhitectura microscopică utilizând microscopul inversat (Axiovision) cu magnificație 63x.

Pentru evaluarea PRP am utilizat probe recoltate de la voluntari sănătoși – 2 vacutainere de 4,5 ml cu citrat de sodiu 0,109M (BD Vacutainer)/ recoltare ce s-au prelucrat prin centrifugare la centrifuga Alegra XR 12 (Bechman Coulter), după următoarele protocoale: PRP1 (5min la 300G), PRP2 (8 min la 240G), PRP3 (17min la 700G), PRP4 (12 min, 2000G), PRP5 (15min, 250G), PRP6 (7 min la 3300 RPM). După prima centrifugare, se transferă cu acul lung de 21G și seringă de 5ml plasma separată obținută în tubul de re-suspensie de 6ml Vacutest (Kima). Se recentrifughează probele de 5ml de PRP la 2.500 × g timp de 7 minute și se separă PRP-ul concentrat în tub cu citrat de sodiu 0,109M(BD Vacutainer) de 2,7ml. S-a determinat cu analizorul automat numărul de

trombocite din sângele integral și din probele de PRP. De asemenea, am evaluat aspectul protezelor de PP tratate cu PRP pe suprafață din perspectiva celularității la 12 ore. S-a practicat numărarea trombocitelor pe 1 mm^2 , utilizând același microscop inversat utilizând colorație cu violet de gențiană.

Cea de-a doua etapă a presupus colaborarea cu specialiștii în domeniul biomaterialelor și al polimerilor din Departamentul de Bioresurse și Știința Polimerilor al Facultății de Inginerie Chimică și Biotehnologii, din cadrul Universității Politehnica București, unde am validat ipoteza conform căreia derivații plasmatici contribuie la acoperirea tisulară mai rapidă a protezelor polipropilenice prin imagini de microscopie electronică efectuate pe probele de plase tratate cu PRP și puse în culturi celulare de fibroblaste murine.

Această analiză din practică susține teoria integrării protezelor utilizate în herniologie pe baza derivaților plasmatici – respectiv, în cazul PRP pentru fiecare protocol utilizat, față de standardul definiției de PRP, s-au obținut între 11,24% și 53% mai multe trombocite/probă utilizată, iar în cazul PRF, PRF, s-a constatat că la macroscopice se observă densitatea crescută a fibrinei, respectiv, componenta celulară bogată. De asemenea, la magnificație 20x a arhitecturii coagulului de PRF în colorație hematoxilina-eozină (HE), în marginea coagulului se observă un strat mai bogat de trombocite, precum și o rețea fibrilară mai densă (în care se găsesc și leucocite).

În practica chirurgicală modernă ar fi de util de aplicat pentru că beneficiile sunt clar superioare, iar componentele de reparație tisulară, de suport al matricei celulare, precum și scăderea răspunsului inflamator prin care se generează o încorporare tisulară a protezei ce poate îndeplini funcțiile în mod fiziologic, se constată de la primele aplicări/intervenții. Sunt necesare mai multe intervenții în acest sens – pentru a putea genera concluzii cu putere statistică mare. Pacienții care beneficiază de această strategie terapeutică – complexă, personalizată și fără riscuri suplimentare, dar eficientă și cu rezultate vizibile și rapide au un risc foarte mic de efecte adverse tocmai datorită materialului autolog.

Atât PRP, cât și PRF s-au dovedit a fi utile și rentabile pentru integrarea protezelor herniare în țesuturi. Presupunem că efectul pozitiv al PRP și PRF asupra procesului de vindecare și potențialul de a reduce riscul de infecție și de a minimiza cicatricile funcționează similar în cazul plăgilor cronice și în cazul protezelor herniare. În plus, PRP

și PRF pot fi utilizate pentru a promova angiogeneza, care este formarea de noi vase de sânge, și pot ajuta la reducerea inflamației.

Studiul *in vivo* s-a desfășurat în perioada 2017-2021 în cadrul Spitalului Clinic Colentina, Secția Clinică Chirurgie Generală. Dintr-un total de 329 de pacienți cu defecte parietale abdominale, au fost selectați 270 de pacienți cu defecte parietale au fost inghinale, ombilicale sau eventrații mici sub 2,5cm din care 42 de pacienți cu defecte parietale mai mici de 2,5cm (hernii inghinale, ombilicale și eventrații) eligibili pentru terapia cu derivați plasmatici (26 PRF, 8 PRP, 4 PRP și PRF toți cu hernii inghinale - 2 terapii PRF pentru hernii ombilicale – 2 terapii PRF pentru eventrații mediene de trocar) care au și beneficiat de procedeele de augmentare. Pentru a simplifica evaluarea, am analizat doar defectele parietale inghinale. Astfel, avem un lot de studiu de 216 pacienți cu hernii inghinale. Distribuția pe sexe bărbați : femei →193:23, cu vârsta medie de 61 ani. Dintre aceștia, 191 pacienți înrolați au fost supuși intervenției de montare de proteze polipropilenice în manieră supraaponevrotică (*on-lay*) și 25 de pacienți operați laparoscopic manieră TAPP.

În acest studiu au fost utilizate proteze de polipropilenă (PP) disponibile (HERNI PRO, tip P3,P4 Biosintex, Paha mesh - POLYPROPYLENE MESH și DiproMed model Evolution), ancorate cu suturi separate din polipropilenă datorită rezistenței sale bune la tracțiune, bunei integrări tisulare și riscului scăzut de infecție [1].

Derivații plasmatici au fost prelucrați intraoperator din sânge venos proaspăt, folosind centrifugă Portafuge model E8 la 3300rpm, și utilizați imediat după obținere. Pentru PRP am folosit vacutainere cu citrat de 4,5 ml (BD Vacutainer), iar pentru PRF, vacutainere Clot activator de 9 ml (Vacutest Kima). După ce plasa a fost fixată cu suturi, am aplicat fie PRF-ul pe suprafața plasei folosind sutură chirurgicală multifilament, sintetică, absorbabilă cu acid poliglicolic, dimensiunea 0 (Bicril, BioSintex), fie am infiltrat țesuturile ce vin în contact intim cu plasa cu PRP uniform distribuit.

Din descrierea celor 2 loturi (cel cu tratament standard și cel cu PRP), observăm că populațiile sunt foarte asemănătoare în ceea ce privește media de vârstă (61 ani versus 62 ani) și distribuția pe sexe (11% femei versus 7,9%).

Vindecarea post-chirurgicală a herniei inghinale la pacienții cu patologie cardiacă poate fi afectată negativ din cauza riscului de complicații asociate cu potențialul de stop

cardiac. Pacienții cu diabet pot necesita abordări chirurgicale mai precaute din cauza riscului de afectare a vindecării plăgii și a unui risc crescut de infecție postoperatorie. Pacienții cu aderențe viscerale pot necesita o intervenție chirurgicală mai extinsă, dar în funcție de dimensiunea și severitatea aderențelor, operația de hernie se poate prelungii cu timpi suplimentari. Obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea herniilor și poate crește riscul de complicații postoperatorii. Hepatita virală cronică B poate interfera cu procesul de vindecare după operația de hernie, necesitând perioade prelungite de monitorizare atentă și îngrijire suplimentară de susținere. Lotul studiat prezintă o distribuție similară cu populația generală astfel încât nu ar trebui să fie diferențe semnificative între modelele evolutive analizate.

În ceea ce privește durata de internare, se poate observa o modificare destul de mare de cca 14% mai multe externări sub medie și cu 17% mai puține externări peste medie. Pentru a evalua biostatistic dacă nivelul durerii pe NRS la 2, 4, 12 săptămâni după intervenție chirurgicală ar scădea cu în comparație cu terapia standard la 2, 4, 12 săptămâni, ar trebui efectuat un test statistic. Mai exact, un test t cu două eșantioane ar putea fi utilizat pentru a evalua dacă scorurile medii NRS la două 2, 4, 12 după intervenție sunt semnificativ diferite de scorurile medii NRS observate cu terapia standard la 2, 4, 12 săptămâni. Ipoteza nulă ar fi că scorurile medii NRS cu intervenția nu sunt semnificativ diferite de scorurile NRS observate cu terapia standard. Ipoteza alternativă ar fi că scorurile medii NRS cu augmentare sunt semnificativ mai mici decât scorurile NRS observate cu terapia standard. Valoarea p din această analiză ar trebui utilizată pentru a determina dacă modificarea observată a scorurilor NRS este semnificativă statistic sau nu. Această evaluare pe un lot atât de mic nu poate genera valoare statistică așa că studiul va necesita extindere pentru a putea stabili puterea statistică a corelațiilor deduse.

Limitările studiului experimental de față au ținut de cantitatea redusă de sânge integral ce poate fi prelucrată, precum și de lipsa unei evaluări anatomopatologice – ce nu se poate face, din considerente etice, decât la pacienții care prezintă complicații ce necesită prelevarea sau explantarea protezei parțial sau integral.

9. Concluzii și contribuții personale

Fiindcă nu este vorba despre asocieri sau corelații între variabile, ci despre evaluarea și aplicarea tratamentelor autologe pe plăgile cronice, această lucrare se axează pe demonstrarea unui principiu tehnic. Consider că această tehnică chirurgicală aflată la granița mai multor științe se pretează la mai multe studii clinice, precum și introducerea acestora în practica curentă – fiind vorba de utilizarea unor materiale de natură autologă ce au în spate multiple studii care atestă rolul incontestabil în vindecare cu posibilități minime de a dezvolta reacții adverse.

Obiectivele tezei au fost realizate cu succes, astfel că am reușit să utilizăm în siguranță derivați plasmatici a căror preparare am reușit să o optimizăm în funcție de necesarul terapeutic. Pe toată durata desfășurării studiului nu au fost întâlnite reacții adverse ale PRP sau PRF. Dacă în domeniul vindecării plăgilor cronice PRP și PRF își fac tot mai simțită prezența în studii, în domeniul integrării protetice din herniologie este un pionierat care atestă capacitatea sporită de integrare la pacienții tratați cu aceste derivate. Îndeosebi PRF-ul este derivatul de elecție atât în acoperirea defectelor de părți moi, cât și în integrarea plaselor de herniorafie. Acesta, datorită faptului că vine și cu suportul structural pe care să prolifereze țesutul de neoformație, nu doar cu amalgamul de factori de creștere, și accelerează semnificativ procesele de vindecare / integrare.

PRF reprezintă o opțiune de tratament promițătoare pentru vindecarea plăgilor cronice cu rezultate excelente asupra pacientului. Acești derivați plasmatici sunt produse biologice naturale de vindecare obținute prin prelucrarea sângelui integral prin centrifugare, ce au fost studiate pe larg în comunitatea medicală și au demonstrat potențialul de a accelera vindecarea și regenerarea țesuturilor. Proprietățile PRF-ului de coagulare opresc sângerarea și îmbunătățesc vindecarea, oferind în același timp o componentă structurală la nivelul plăgii, și favorizează migrarea celulelor necesare pentru repararea leziunilor. În plus, PRF poate proteja plaga de infecție, poate regenera țesutul și poate reduce edemul și durerile cauzate de intervenția chirurgicală. De asemenea, s-a dovedit că reduce timpul necesar pentru vindecarea leziunilor, eliminând necesitatea îngrijirii medicale suplimentare în unele cazuri. Pe de altă parte, PRF are unele potențiale dezavantaje: are riscuri de reacții inflamatorii exacerbate (în special L-PRF, prin componenta leucocitară), mai ales dacă pacientul are un status inflamator exacerb. Aceste fenomene se remit în 24-48 ore de la terapie.

Avantajul major în ambele situații este cost-eficiența acestei terapii. În cazul plăgilor cronice, derivatele plasmaticice nu numai că scutesc bani prin timpul rapid de vindecare față de pansamente, dar și comparativ cu costurile intervențiilor de chirurgie plastică (crearea de lambouri sau grefele). Dacă pentru a recrea o barieră biologică la nivelul plăgii prin tehnici chirurgicale este necesară internarea de cel puțin câteva zile și utilizarea unei săli de operație, pentru grefarea unor cheaguri de PRF este necesară doar o sală de mici intervenții sau o sală de pansament, de cele mai multe ori intervenția realizându-se sub anestezie locală. Singurul dispozitiv dedicat acestei terapii este centrifuga. Astfel, utilizarea derivaților plasmatici se poate realiza facil, fără costuri tehnice majore, cu o curbă de învățare mică ușor de parcurs și cu rezultate superioare terapiilor standard actuale.

Dezavantajele tehnicii sunt legate de faptul că este necesar ca un om pregătit în acest sens să prepare derivatele plasmaticice, întrucât nu se pot face în același timp și intervenția chirurgicală, și prepararea PRP sau PRF. De asemenea, un alt posibil dezavantaj este timpul foarte scurt de lucru cu sângele prelevat și faptul că nu se pot stoca probe de PRF sau PRP pentru o utilizare ulterioară. În cazul pacienților oncologici cu răni cronice, utilizarea derivaților plasmatici este prohibită, datorită riscului mare de diseminare tumorală.

Ar fi de cercetat pe viitor dacă probele de sânge prelevate pentru tratarea pacienților oncologici nu pot fi „filtrate” de celulele tumorale circulante și dacă prezența locală a factorilor de creștere nu determină și creșterea țesutului tumoral adiacent, având în vedere că vindecarea și oncogeneza au foarte multe etape comune.

O problemă ce încă a rămas nerezolvată este cea a generării unei cantități suficiente pentru a putea trata plăgi și defecte parietale mai mari, dintr-o singură ședință. Personal, extind cercetarea dincolo de această teză încercând să fixeze factorii de creștere lichizi obținuți autolog pe substraturi de matrice extracelulară sintetică precum membranele hemostatice de colagen sau bureții de colagen utilizați în scop hemostatic în chirurgie.

Este necesară cuantificarea vitezei de vindecare și a calității țesuturilor prin cercetări ulterioare cu putere statistică mai mare. Acest proiect a demarat ca un studiu experimental care a fost alimentat de rezultatele foarte bune pentru a ajunge un studiu descriptiv al unor tehnici moderne, cu noi perspective. Sunt necesare studii complexe pe loturi semnificative statistic, din care să se poată calcula eficiența terapeutică. Continuarea aplicării la scară largă a terapii cu PRP și PRF în herniologie, ca procedură standard, ar putea duce la o scădere semnificativă a ratei de insucces a reparațiilor cu proteze sintetice.

Contribuția proprie constă în faptul că am găsit metode de a obține coaguli PRF cantitativ și calitativ mai buni decât cei descriși în literatura de specialitate și de a folosi derivații plasmatici în procesul de integrare a corpurilor străine plecând de la premisele vindecării fiziologice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ, Mullett H. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2018 Feb 21;036354651775139.
2. Badade P, Mahale S, Panjwani A, Vaidya P, Warang A. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin. *Indian Journal of Dental Research [Internet].* 2016 [cited 2018 Mar 4];27(3):300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411660>
3. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev [Internet].* 2017 Feb [cited 2018 Mar 4];23(1):83–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672729>
4. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9).
5. F. G, J. P, M. BS, F. C, A. S, S. T, et al. The influence of differing pore sizes on the biocompatibility of two polypropylene meshes in the repair of abdominal defects. *Vol. 5, Hernia.* 2001. p. 59–64.
6. Mastalier BSM, Popescu V, Petrutescu MS, Serafim A, Stancu IC. Evaluations of implanted polypropylene mesh after surgical removal due to eventration or mesh rejection. *Materiale Plastice.* 2017;54(1):49–52.
7. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia.* 2015;19(1):1–24.
8. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *J Conserv Dent [Internet].* 2013 Jul [cited 2018 Mar 4];16(4):284–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956527>
9. Junge K, Binnebösel M, Rosch R, Otto J, Kämmer D, Schumpelick V, et al. Impact of proinflammatory cytokine knockout on mesh integration. *Journal of Investigative Surgery.* 2009;22(4):256–62.
10. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Trandafilovic M, Stojanovic P. Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine [Internet].* 2021 Jan 1 [cited 2023 Mar 13];16(1):446. Available from: [/pmc/articles/PMC7985567/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3985567/)
11. Arora S, Kotwal U, Dogra M, Doda V. Growth Factor Variation in Two Types of Autologous Platelet Biomaterials: PRP Versus PRF. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion [Internet].* 2017 Jun 6 [cited 2018 Mar 4];33(2):288–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596670>
12. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing.

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Mar 4];101(3):e56–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504852>

13. M. Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun 12;13(7):1145–52.
14. 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. Vol. 24, *Clinical Oral Investigations*. Springer; 2020. p. 569–84.
15. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 14];7(4):189. Available from: [/pmc/articles/PMC4338460/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338460/)
16. Eren G, Gürkan A, Atmaca H, Dönmez A, Atilla G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets* [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2018 Mar 4];27(5):427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830681>
17. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2018 Mar 4];2(1):19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27747711>
18. Bai MY, Wang CW, Wang JY, Lin MF, Chan WP. Three-dimensional structure and cytokine distribution of platelet-rich fibrin. *Clinics*. 2017;72(2):116.
19. Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, et al. Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2011 Feb 1;17(3–4):349–59.
20. El Bagdadi K, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orłowska A, Dias A, et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017.
21. Lundquist R, Dziegiel MH, Ågren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2008 May [cited 2018 Mar 4];16(3):356–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282265>
22. Shah R, M G T, Thomas R, Mehta DS. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Mar 14];25(2):64–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590091/>

23. Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Zhang Y. Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 13];20(1):1–13. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-020-01299-w>
24. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? 2063;
25. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. *National Health Service Int Wound J*. 2016;
26. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy: PERSPECTIVE ARTICLE. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Apr 9];17(6):763–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903300/>
27. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2023 Mar 22];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609108/>
28. Brownrigg JRW, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Mar 22];45(6):673–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540807/>
29. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 9];5(12):9283. Available from: </pmc/articles/PMC4679939/>
30. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. [Internet]. Vol. 18, *Journal of wound care*. J Wound Care; 2009 [cited 2021 Apr 9]. p. 154–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349935/>
31. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Apr 8];27(1):114–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362646/>
32. Schreml S, Berneburg M. The global burden of diabetic wounds. Vol. 176, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 845–6.
33. Gupta S, Andersen C, Black J, de Leon J, Fife C, Lantis JC, et al. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Apr 10];29(9):S19–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862980/>
34. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments [Internet]. Vol. 34, *Advances in Therapy*. Springer Healthcare; 2017 [cited 2021 Mar 12]. p. 599–610. Available from: </pmc/articles/PMC5350204/>

35. Hingorani A, Lamuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016 Feb 1;63(2):3S-21S.
36. Georgescu DE, Mustața P, Mihalache O, Bobircă F, Agache A, Georgescu TF, et al. Surgical management of diabetic neuropathy foot complications. *Chirurgia (Romania)*. 2018 Sep 1;113(5):634–43.
37. Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. Vol. 18, *Current Diabetes Reports*. 2018.
38. Yazdanpanah L. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 2015;
39. Fife CE, Horn SD. The Wound Healing Index for Predicting Venous Leg Ulcer Outcome. *Adv Wound Care (New Rochelle)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Aug 20];9(2):68–77. Available from: [/pmc/articles/PMC6940587/?report=abstract](#)
40. Yu JH, Hwang JY, Shin MS, Jung CH, Kim EH, Lee SA, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with type 2 diabetes mellitus attending a University Hospital. *Diabetes Metab J*. 2011;
41. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *New England Journal of Medicine*. 2017;
42. Jellinger KA. Diabetic Foot - A Clinical Atlas. *Eur J Neurol*. 2004;
43. Fejfarová V, Jirkovská A, Dubský M, Game F, Vydáková J, Sekerková A, et al. An Alteration of Lymphocytes Subpopulations and Immunoglobulins Levels in Patients with Diabetic Foot Ulcers Infected Particularly by Resistant Pathogens. *J Diabetes Res*. 2016;
44. Mendes JJ, Leandro C, Corte-Real S, Barbosa R, Cavaco-Silva P, Melo-Cristino J, et al. Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2013;
45. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, Tentolouris N. Diabetic Foot Infections: an Update in Diagnosis and Management. *Current Diabetes Reports*. 2017.
46. Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microbial Ecology*. 2017.
47. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer - A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2015.
48. Levin ME. Classification of diabetic foot wounds. *Diabetes Care*. 1998.
49. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. 2017;

50. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes*. 2009.
51. Gefen A. Reswick and Rogers pressure-time curve for pressure ulcer risk. Part 2. *Nurs Stand*. 2009;
52. Krouskop TA, Reddy NP, Spencer WA, Secor JW. Mechanisms of decubitus ulcer formation - An hypothesis. *Med Hypotheses*. 1978;
53. Analysis AE based. Management of Chronic Pressure Ulcers. Ontario Health Technology Assessment Series. 2009.
54. Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2006.
55. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing* [Internet]. 2016 Nov 28 [cited 2023 Mar 26];43(6):585. Available from: [/pmc/articles/PMC5098472/](#)
56. Grey JE, Enoch S, Harding KG. Venous and arterial leg ulcers. *British Medical Journal*. 2006.
57. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;
58. Hopf HW, Ueno C, Aslam R, Burnand K, Fife C, Grant L, et al. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2006.
59. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg*. 1997;
60. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954;
61. Fowkes FGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001.
62. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
63. Agale SV. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management. *Ulcers*. 2013;
64. Fernandes Abbade LP, Lastória S. Venous ulcer: Epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *International Journal of Dermatology*. 2005.
65. Werchek S. Diagnosis and treatment of venous leg ulcers. *Nurse Practitioner*. 2010;
66. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: The cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J*. 1982;

67. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol.* 1999;
68. Julie Brittenden, Paul Baker, Jane Bray, Alison Coull, Barry Gibson-Smith, Farida Hamza-Mohamed, Kenneth MacDonald, Alan Milne, Marie Milton, Susan Morley, Jane Renton-Freida Shaffrali, Lynne Smith, Wesley Stuart, Lorna Thompson GY. Management of chronic venous leg ulcers: A national clinical guideline. NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010.
69. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: Clinical history and appearance in a population study. *British Journal of Surgery.* 1994;
70. Popescu V, Pătrașcu T, Andraș D, Petruțescu MS, Cecoltan S, Stancu IC, et al. Plasma Derived Products for Polypropylene Mesh Integration in Abdominal Wall Defects: Procedure Description and Partial Results. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];116(5):599–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749856/>
71. Stelian B, Manolescu M, Popescu V, Septimiu Petrutescu M, Serafim A, Stancu IC. Evaluations of Implanted Polypropylene Mesh After Surgical Removal Due to Eventration or Mesh Rejection. [cited 2023 Mar 23]; Available from: <http://www.revmaterialeplastice.ro>
72. Sur MD, MD L BK. Evolution of Incisional and Ventral Hernia Repair. In: *The SAGES Manual of Hernia Repair.* Springer New York; 2013. p. 243–52.
73. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Vol. 13, *Hernia.* Springer; 2009. p. 343–403.
74. Abrahamson J. Etiology and pathophysiology of primary and recurrent groin hernia formation. *Surgical Clinics of North America.* 1998;78(6):953–72.
75. McDonnell D, Wakefield C. Adult groin hernias: acute and elective. Vol. 36, *Surgery (United Kingdom).* 2018.
76. Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, Phillips EH, editors. *Abdominal Wall Hernias* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001 [cited 2019 Jan 14]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8574-3>
77. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Ågren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Dec 21];98(2):210–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21104706>
78. Brown CN, Finch JG. Which mesh for hernia repair? Vol. 92, *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2010. p. 272–8.
79. Mavrodin CI, Antoniac VI, Pariza G. Relationship between Biomaterials Structure Used in Hernia Mesh Fixation and Chronic Infection. *Adv Mat Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2018 May 4];1114:278–82. Available from: <http://www.scientific.net/AMR.1114.278>

80. Elango S, Perumalsamy S, Ramachandran K, Vadodaria K. Mesh materials and hernia repair. *Biomedicine (Taipei)* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Jan 14];7(3):16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28840830>
81. Oleynikov D, Goede M. Polyester, Polypropylene, ePTFE for Inguinal Hernias: Does It Really Matter? In: *The SAGES Manual of Hernia Repair*. Springer New York; 2013. p. 231–9.
82. Mancini GJ, Alexander AM. Tissue Ingrowth: The Mesh–Tissue Interface: What Do We Know So Far? In: *The SAGES Manual of Hernia Repair*. Springer New York; 2013. p. 253–69.
83. Singh S, Young A, McNaught CE. *The physiology of wound healing*. Vol. 35, *Surgery* (United Kingdom). 2017.
84. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1).
85. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Sep;4(9):560–82.
86. Singh S, Young A, McNaught CE. *The physiology of wound healing*. Vol. 35, *Surgery* (United Kingdom). Elsevier Ltd; 2017. p. 473–7.
87. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. 2016.
88. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. Vol. 91, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016.
89. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. Vol. 20, *Chinese Journal of Traumatology - English Edition*. 2017.
90. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: A comprehensive review. Vol. 2019, *International Journal of Inflammation*. 2019.
91. Gottrup F. Oxygen therapies for wound healing: EWMA findings and recommendations. *Wounds International* [Internet]. 2017;8(4):18–22. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=126765123&site=ehost-live>
92. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, Keast DH. Best Practice Recommendations for Preparing the Wound Bed. *Adv Skin Wound Care*. 2007;
93. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J*. 2016;
94. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*. 2003.
95. Gwynne B, Newton M. An overview of the common methods of wound debridement. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2006.

96. Kirshen C, Woo K, Ayello EA, Sibbald RG. Debridement: a vital component of wound bed preparation. *Advances in skin & wound care*. 2006.
97. Smith RG. Enzymatic debriding agents: An evaluation of the medical literature. *Ostomy Wound Management*. 2008.
98. Hunter S, Langemo D, Thompson P, Hanson D, Anderson J. Maggot therapy for wound management. *Advances in skin & wound care*. 2009.
99. Enoch S, Grey JE, Harding KG. ABC of wound healing. Non-surgical and drug treatments. *BMJ*. 2006;
100. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008.
101. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;
102. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* [Internet]. 2015 Sep 9 [cited 2023 Feb 5];4(9):560. Available from: [/pmc/articles/PMC4528992/](http://pmc/articles/PMC4528992/)
103. Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising 'hard-to-heal' wounds [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/2006/december/Troxler/Integrating-Adjunctive-Therapy-Into-Practice.html>
104. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Apr 8];13:5–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460943/>
105. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review [Internet]. Vol. 5, *BioMedicine (Netherlands)*. China Medical University; 2015 [cited 2020 Aug 18]. p. 24–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4662938/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4662938/?report=abstract)
106. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds [Internet]. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016 [cited 2021 Apr 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27973441/>
107. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(2).
108. Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach SJ. Effectiveness of Advanced versus Conventional Wound Dressings on Healing of Chronic Wounds: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 3];226(2):172–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711429>

109. Toy LW, Macera L. Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds. *J Am Acad Nurse Pract* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 Oct 3];23(4):183–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1745-7599.2011.00600.x>
110. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2019 Oct 8];5(1):152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609108>
111. Chujo S, Shirasaki F, Kondo-Miyazaki M, Ikawa Y, Takehara K. Role of connective tissue growth factor and its interaction with basic fibroblast growth factor and macrophage chemoattractant protein-1 in skin fibrosis. *J Cell Physiol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Mar 21];220(1):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277979/>
112. Sadava EE, Alemán H, Gao Y, Novitsky Y. Wound healing process and mediators: Implications for modulations for hernia repair and mesh integration *Comprehensive Hernia Surgery Textbook View project Nano, Polymer, Delivery Systems View project*. Article in *Journal of Biomedical Materials Research Part A* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/236581475>
113. Pillay V, Kumar P, Choonara YE. Integrated biomaterial composites for accelerated wound healing. In: *Biomaterials in Regenerative Medicine and the Immune System*. Springer International Publishing; 2015. p. 209–23.
114. Adrales GL, Honigsberg E. Biologic Prosthetics: What Are They and How Do They Interact with the Body? In: *The SAGES Manual of Hernia Repair*. Springer New York; 2013. p. 311–21.
115. Sadtler K, Housseau F, Pardoll D, Elisseff JH. Integrating tissue microenvironment with scaffold design to promote immune-mediated regeneration. In: *Biomaterials in Regenerative Medicine and the Immune System*. Springer International Publishing; 2015. p. 35–51.
116. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: AMeta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Dec 9 [cited 2021 Apr 9];173(22):2039–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999949/>
117. Bai M, Wang C, Wang J, Lin M, Chan W. Three-dimensional structure and cytokine distribution of platelet-rich fibrin. *Clinics*. 2017;72(2).
118. Serafim A, Cecoltan S, Olăreț E, Dragusin DM, Vasile E, Popescu V, et al. Bioinspired Hydrogel Coating Based on Methacryloyl Gelatin Bioactivates Polypropylene Meshes for Abdominal Wall Repair. *Polymers* 2020, Vol 12, Page 1677 [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2023 Mar 23];12(8):1677. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/8/1677/htm>
119. Zogbi L. The Use of Biomaterials to Treat Abdominal Hernias. In: *Biomaterials Applications for Nanomedicine*. InTech; 2011.
120. Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. Publicly Reported Wound Healing Rates: The Fantasy and the Reality. Vol. 7, *Advances in Wound Care*. 2018.

121. Baylón K, Rodríguez-Camarillo P, Elías-Zúñiga A, Díaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano K. Past, present and future of surgical meshes: A review. Vol. 7, Membranes. MDPI AG; 2017.
122. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001 Aug 28;31(1):81–110.
123. Yu T, Tutwiler VJ, Spiller K. The role of macrophages in the foreign body response to implanted biomaterials. In: *Biomaterials in Regenerative Medicine and the Immune System*. Springer International Publishing; 2015. p. 17–34.
124. Busuttill SJ, Ploplis VA, Castellino FJ, Tang L, Eaton JW, Plow EF. A central role for plasminogen in the inflammatory response to biomaterials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Oct;2(10):1798–805.
125. Earle DB, Mark LA. Prosthetic Material in Inguinal Hernia Repair: How Do I Choose? Vol. 88, *Surgical Clinics of North America*. Surg Clin North Am; 2008. p. 179–201.
126. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3).
127. Schumpelick V. FRJ. *Hernia Repair Sequelae*. 1st Editio. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2010. 138–140 p.
128. Socea B, Socea LI, Bratu OG, Mastalier B, Dimitriu M, Carap A, et al. Recurrence Rates and Mesh Shrinkage After Polypropylene vs . Polyester Mesh Hernia Repair in Complicated Hernias. :79–81.
129. Mastalier B, Botezatu C. TYPES OF ALLOPLASTIC MATERIALS USED FOR TREATMENT OF ABDOMINAL WALL HERNIA. *Metalurgia international*. 2012;17(2):143–6.
130. Ciechańska D, Kazimierczak J, Wietecha J, Rom M. Surface Biomodification of Surgical Meshes Intended for Hernia Repair. 2012;(96):107–14.
131. Emans PJ, Schreinemacher MHF, Gijbels MJJ, Beets GL, Greve JWM, Koole LH, et al. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term? *Ann Biomed Eng*. 2009 Feb;37(2):410–8.
132. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun’s Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):546–55.
133. Medical Market - UTILIZAREA DERIVAȚILOR PLASMATICI ÎN REPARAREA DEFECTELOR PARIETALE ȘI A DEFECTELOR DE PĂRȚI MOI [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: <http://revistamedicalmarket.ro/articol/utilizarea-derivailor-plasmatici-n-repararea-defectelor-parietale-i-a-defectelor-de-pri-moi>