

EFICACITATEA TERAPIEI CU FIBRINĂ BOGATĂ
ÎN TROMBOCITE (PRF): STUDIU DE CAZTHE EFFICACY OF PLATELET-RICH FIBRIN (PRF)
THERAPY: A CASE STUDY

ELIZA MIRCEA*, SMARANDA ȚĂREAN**, NICUȚA MANOLACHE***, GABRIELA STOLERIU*,***

Rezumat

Insuficiența venoasă cronică (IVC) este o afecțiune cronică, cu evoluție progresivă, asociată adesea cu ulcere recurente ale gambelor, persistente, care influențează semnificativ calitatea vieții unui pacient. Terapiile convenționale oferă adesea rezultate nesatisfăcătoare, fiind necesară explorarea tehnicilor regenerative, cum ar fi fibrina bogată în trombocite (PRF). Acest articol prezintă cazul unei paciente de 75 de ani cu ulcere trofice localizate la nivelul gambei drepte, cu evoluție de peste 30 de ani, care a fost tratată în cinci sesiuni de terapie cu PRF, cu o îmbunătățire semnificativă, documentată descriptiv și fotografic pe parcursul tratamentului. Acest studiu evidențiază potențialul PRF ca opțiune terapeutică eficientă pentru stadiul C6 al insuficienței venoase cronice.

Cuvinte cheie: insuficiența venoasă cronică, fibrină bogată în trombocite (PRF), ulcere venoase gambă, terapie regenerativă tisulară, vindecarea ulcerelor, matrice de fibrină, factori de creștere, tratament autolog.

Summary

Chronic venous insufficiency (CVI) is a progressive condition often associated with recurrent, non-healing leg ulcers that significantly impact a patient's quality of life. Conventional therapies often provide suboptimal results, leading to the exploration of regenerative approaches such as platelet-rich fibrin (PRF). This article presents the case of a 75-year-old female patient suffering from a right leg ulcer for over 30 years, who underwent five sessions of PRF therapy, with documented dramatic improvement over the course of treatment. This study highlights the potential of PRF as an effective therapeutic option for chronic venous ulcers.

Keywords: chronic venous insufficiency, Platelet-Rich Fibrin (PRF), venous leg ulcers, tissue regenerative therapy, wound healing, fibrin matrix, growth factors, autologous treatment.

Intrat în redacție: 20.11.2024

Acceptat: 12.12.2024

Received: 20.11.2024

Accepted: 12.12.2024

* Derma Clinique, Iași, Romania.

Derma Clinique, Iași, Romania.

** Spitalul Municipal, Făgăraș, România.

Municipal Hospital, Făgăraș, Romania.

*** Departamentul Clinic Medical, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați, România.

Clinical Medical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, "Dunărea de Jos" University in Galați, Romania.

Introducere

Insuficiența venoasă cronică (IVC) este o afecțiune vasculară larg răspândită, care afectează aproximativ 40% dintre persoanele cu vârsta de peste 70 de ani. Se caracterizează prin hipertensiune venoasă, incompetență valvulară și microcirculație deficitară, ceea ce duce, în cele din urmă, la modificări cutanate, durere și ulcere venoase ale membrelor inferioare (UVG). UVG reprezintă cea mai severă manifestare a IVC și este dificil de tratat, în special la pacienții vârstnici cu ulcerații persistente de lungă durată. [1-4]

Metodele standard de tratament includ terapia compresivă, debridarea plăgilor, pansamentele și agenții farmacologici. Cu toate acestea, mulți pacienți se confruntă cu ulcerații recurente sau care nu se vindecă, din cauza inflamației cronice și a regenerării tisulare deficitare. În ultimii ani, fibrina îmbogățită cu trombocite (PRF), un biomaterial autolog, concentrat în trombocite, a câștigat interes pentru proprietățile sale de vindecare a plăgilor, datorită eliberării factorilor de creștere (PDGF, VEGF, TGF- β), care stimulează angiogeneza, proliferarea fibroblastelor și remodelarea tisulară. [5-7]

Acest studiu prezintă vindecarea cu succes a unui ulcer venos cronic, vechi de 30 de ani, la o pacientă în vârstă de 75 de ani, care a urmat cinci sesiuni de terapie cu PRF, demonstrând o îmbunătățire clinică semnificativă.

Material și metodă

1. Profilul pacientului

O pacientă în vârstă de 75 de ani s-a prezentat cu un ulcer venos cronic, localizat la nivelul gambei drepte, cu un istoric de aproximativ 30 de ani. Pacienta avea antecedente de insuficiență venoasă cronică (IVC) și ulcerații recurente, iar tratamentele convenționale anterioare au oferit doar o ameliorare temporară.

Caracteristicile clinice la momentul inițial:

- Dimensiunea ulcerului: ~6 cm × 4 cm.
- Profunzimea ulcerului: Pătrunde în stratul dermic, cu țesut de granulație expus.
- Aspectul pielii perilezionale: Hiperpigmentare, lipodermatoscleroză, edem moderat.

Introduction

Chronic venous insufficiency (CVI) is a widespread vascular disorder affecting approximately 40% of individuals over the age of 70. It is characterized by venous hypertension, valvular incompetence, and impaired microcirculation, ultimately leading to skin changes, pain, and venous leg ulcers (VLUs). VLUs represent the severe end of CVI and are notoriously challenging to treat, particularly in elderly patients with longstanding ulcers. [1-4]

Standard treatment modalities include compression therapy, wound debridement, dressings, and pharmacological agents; however, many patients experience recurrent or non-healing wounds due to chronic inflammation and impaired tissue regeneration. Recently, platelet-rich fibrin (PRF), an autologous, platelet-concentrate biomaterial, has gained attention for its wound healing properties, as it releases growth factors (PDGF, VEGF, TGF- β) that promote angiogenesis, fibroblast proliferation, and tissue remodeling. [5-7]

This study presents the successful healing of a 30-year-old chronic venous ulcer in a 75-year-old female patient, who underwent five PRF therapy sessions, demonstrating significant clinical improvement.

Material and Methods

1. Patient Profile

A 75-year-old female patient presented with a non-healing venous leg ulcer located on the right lower leg, with an onset of approximately 30 years. The patient had a history of chronic venous insufficiency (CVI) and recurrent ulceration, with previous conventional treatments providing only temporary relief.

Clinical Characteristics at Baseline:

- Ulcer size: ~6 cm × 4 cm.
- Ulcer depth: Partial-thickness with exposed granulation tissue.
- Periwound skin: Hyperpigmentation, lipodermatosclerosis, moderate edema.
- Pain level (VAS scale 0-10): 7/10.
- Previous treatments: Compression therapy, topical dressings, and systemic antibiotics.

- Nivelul durerii (scala VAS 0-10): 7/10.
- Tratamente anterioare: Terapie compresivă, pansamente topice, antibiotice sistemice.

2. Protocolul de tratament cu PRF

Pacienta a urmat cinci sesiuni de terapie cu PRF, cu o frecvență de o sesiune pe lună, iar fiecare procedură a fost documentată fotografic înainte de aplicare.

Pregătirea și aplicarea PRF

Recoltarea sângelui: S-au prelevat 10 mL de sânge autolog din vena antecubitală în tuburi speciale pentru I-PRF (injectabil) și L-PRF (solid), fără anticoagulanți.

Centrifugarea sângelui:

- I-PRF: Sângele a fost centrifugat la o viteză redusă, permițând separarea stratului de i-PRF, păstrând leucocitele, trombocitele și factorii de creștere.
- L-PRF: Sângele a fost centrifugat la o viteză mai mare și pentru o perioadă mai lungă de timp, determinând separarea trombocitelor și fibrinei, formând un cheag bogat în factori de creștere.

Aplicarea PRF: I-PRF (injectabil): Strat superior colectat cu o seringă înainte de coagulare și injectat subdermal sau intradermal folosind ace fine (27-30G) la fiecare 5 mm în jurul marginilor ulcerului venos.

L-PRF (membrană solidă): Strat superior extras și aplicat direct pe patul ulcerului, acoperind complet zona afectată. Pansament neaderent (Grassolind) a fost plasat peste membrana L-PRF pentru a proteja leziunea. Terapie compresivă a fost continuată post-aplicare (Fig. 1).

Tipuri de PRF: PRF injectabil și PRF sub formă de cheag de fibrină

1. PRF injectabil (i-PRF):

- **Compoziție:** PRF injectabil este o formă lichidă de fibrină îmbogățită în trombocite, obținută prin centrifugarea sângelui integral, fără anticoagulanți. Conține o concentrație ridicată de trombocite, leucocite, factori de creștere și fibrinogen.
- **Preparare:** se obține printr-un protocol de centrifugare la viteză redusă, păstrând

2. PRF Treatment Protocol

The patient underwent five sessions of PRF therapy, one per month, with photographic documentation before each session.

PRF Preparation and Application

Blood Collection: 10 mL of autologous blood was drawn from the antecubital vein into I-PRF and L-PRF (solid PRF) tubes without anticoagulants.

Centrifugation the blood:

- I-PRF - the blood was centrifuged at a lower speed to separate the i-PRF layer while preserving leukocytes, platelets and growth factors.
- L-PRF - the blood was centrifuged at a higher speed for a longer period of time, allowing platelets and fibrin to separate into a fibrin clot containing a high concentration of growth factors.

PRF Application: The upper layer of the I-PRF was collected using a syringe before it coagulated. I-PRF was injected subdermally or intradermally using fine needles (27-30G) around the margins of the venous ulcer every 5 mm.

The upper layer of the the L-PRF membrane was extracted and applied directly to the ulcer bed, ensuring full coverage of the affected area. A non-adherent dressing was placed over the PRF membrane (Grassolind). Compression therapy was continued post-application (Figure 1).

Types of PRF: injectable PRF and PRF in the form of a fibrin clot

1. Injectable PRF (i-PRF):

- **Composition:** injectable PRF is a liquid form of platelet-rich fibrin derived from the centrifugation of whole blood without anticoagulants. It contains a high concentration of platelets, leukocytes, growth factors, and fibrinogen.
- **Preparation:** prepared using a low-speed centrifugation protocol to preserve cell viability and fibrinogen in a liquid state.
- **Application:** i-PRF is injected directly into the affected area, such as chronic wounds, to stimulate tissue repair and regeneration. The liquid consistency allows it to penetrate deep into the wound bed,

viabilitatea celulară și fibrinogenul într-o stare lichidă.

- *Aplicare:* i-PRF este injectat direct în zona afectată, cum ar fi ulcerele cronice, pentru a stimula repararea și regenerarea țesuturilor. Consistența sa lichidă permite pătrunderea profundă în patul plăgii, promovând angiogeneza și formarea țesutului de granulație.
- *Avantaje:* asigură livrarea țintită a factorilor bioactivi, este minim invaziv și sprijină migrarea și proliferarea celulară.

2. PRF sub formă de cheag de fibrină (L-PRF):

- *Compoziție:* această formă solidă de PRF se obține prin centrifugarea sângelui integral la viteze și durate specifice, ducând la formarea unei matrici de fibrină îmbogățită cu trombocite, leucocite și factori de creștere.
- *Preparare:* după centrifugare, cheagul de fibrină este separat de stratul de celule roșii și modelat într-o dimensiune optimă pentru aplicare. Această matrice de fibrină asigură o eliberare prelungită a factorilor de creștere în timp.
- *Aplicare:* L-PRF este plasat direct pe ulcere cronice, plăgi chirurgicale sau zone care necesită regenerare tisulară. Acționează ca un suport biologic, facilitând aderența și migrarea celulară, menținând în același timp un mediu umed pentru vindecare.
- *Avantaje:* oferă o eliberare susținută a moleculelor bioactive, susține integrarea tisulară și este deosebit de util în acoperirea plăgilor extinse sau în stabilizarea zonelor de vindecare.

Analiză comparativă:

- *Flexibilitate:* PRF injectabil oferă adaptabilitate pentru diverse localizări anatomice, inclusiv ulceratii profunde sau ne-regulate, în timp ce cheagul de fibrină este mai potrivit pentru aplicări la suprafață sau ca suport pentru regenerarea tisulară.
- *Eliberarea factorilor de creștere:* Ambele forme conțin factori de creștere, însă cheagul de fibrină îi eliberează pe o perioadă mai lungă de timp, în timp ce i-PRF asigură o distribuție imediată și uniformă.

enhancing angiogenesis and promoting granulation tissue formation.

- *Advantages:* provides targeted delivery of bioactive factors, is minimally invasive, and supports cell migration and proliferation.

2. PRF in the Form of a Fibrin Clot:

- *Composition:* this solid form of PRF is created by centrifuging whole blood at specific speeds and durations, leading to the formation of a fibrin matrix enriched with platelets, leukocytes, and growth factors.
- *Preparation:* after centrifugation, the fibrin clot is separated from the red blood cell layer and trimmed to a manageable size for application. This matrix provides a sustained release of growth factors over time.
- *Application:* the fibrin clot is placed directly on chronic wounds, surgical sites, or areas requiring tissue regeneration. It acts as a scaffold, supporting cell adhesion and migration while maintaining a moist wound environment.
- *Advantages:* offers a sustained release of bioactive molecules, supports tissue integration, and is particularly useful in covering larger wound areas or stabilizing healing sites.

Comparative Insights:

- *Flexibility:* injectable PRF offers the advantage of adaptability for diverse anatomical locations, including deep or irregular wounds. Fibrin clots are more suited for surface applications or as a scaffold for tissue regeneration.
- *Release of Growth Factors:* Both forms provide growth factors, but fibrin clots release them over an extended period, whereas i-PRF ensures an immediate and uniform distribution.
- *Clinical Use:* the choice between i-PRF and fibrin clot depends on the wound type, location, and the desired therapeutic outcome. In chronic venous ulcers, combining both forms may offer synergistic effects.

- *Utilizare clinică:* Alegerea dintre i-PRF și cheagul de fibrină depinde de tipul plăgii, localizare și obiectivele terapeutice. În cazul ulcerelor venoase cronice, utilizarea combinată a ambelor forme poate oferi efecte sinergice.

Monitorizare și documentare: evaluări clinice lunare au fost efectuate, incluzând măsurarea ulcerului, evaluarea durerii și documentarea fotografică înainte de fiecare sesiune.

Rezultate

Pacienta, o femeie în vârstă de 75 de ani, diagnosticată cu insuficiență venoasă cronică și ulcer venos persistent de 30 de ani, a urmat cinci sesiuni de terapie cu fibrină îmbogățită în trombocite (PRF), la interval de o lună între sesiuni, cu documentare fotografică sistematică înainte de fiecare procedură. Condiția pacientei, agravată de ani de stat prelungit în picioare, s-a îmbunătățit semnificativ după tratament. Înainte de tratament, ulcerul gambei drepte prezentau margini neregulate, denivelate, fiind înconjurate de tegument eritematos și hiperpigmentat, caracteristice pentru staza venoasă cronică. Pacienta a urmat un regim terapeutic sistemic format din: Detralex 1000 mg/zi, Pentoxifilin R 2 comprimate/zi, Vessel Due F 250 mg, 2 comprimate/zi. Aplicarea locală alternativă a cremei Hyalo 4 pe pielea adiacentă, împreună cu pansamente Sorbalgon și Atrauman Ag, schimbate la 2-3 zile. La debut, ulcerul prezentau exsudat fibrinos, cu zone de țesut subcutanat expus și inflamație moderată.

Evoluția clinică după fiecare sesiune

1. *Prima sesiune:* s-a efectuat debridare inițială pentru eliminarea țesutului necrotic, iar PRF a fost aplicat direct pe patul plăgii. A fost realizată injectare perilezională de i-PRF. După o săptămână, au fost observate primele semne de epitelizare, cu reducerea inflamației și a exsudatului.
2. *A doua sesiune:* ulcerul a început să se contracte progresiv, iar țesutul de granulație s-a evidențiat din ce în ce mai bine. Eritemul și hiperemia din jurul ulcerului s-au redus semnificativ.

Follow-Up and Documentation: monthly clinical assessments were performed, including ulcer measurement, pain evaluation, and photographic documentation before each session.

Results

The patient, a 75-year-old female diagnosed with chronic venous insufficiency and long-standing venous ulcers (30 years), underwent five sessions of platelet-rich fibrin (PRF) therapy, spaced at one-month intervals, with systematic photographic documentation before each session. Her condition, exacerbated by years of prolonged standing, improved significantly following treatment. Before PRF treatment, the ulcers on the patient's right leg presented with irregular, undermined edges and were surrounded by erythematous, hyperpigmented skin consistent with chronic venous stasis. Her systemic management included Detralex 1000 mg/day, Pentoxifylline R 2 tablets/day, Vessel Due F 250 2 tablets/day, Hyalo 4 skin cream applied to the adjacent skin alternately with Sorbalgon and Atrauman Ag dressings, with changes performed at intervals of 2-3 days from each other. The wounds exhibited fibrinous exudate, with areas of exposed subcutaneous tissue and moderate inflammation. A significant and gradual improvement was observed, with notable reductions in ulcer size, wound exudate, periwound inflammation, and pain levels.

Sessional Improvements

1. *First Session:* initial debridement removed necrotic tissue, and PRF was applied directly to the wound bed. Perilesional I-PRF was also performed. One week post-session, the wound showed early signs of epithelialization with reduced inflammation and exudate.
2. *Second Session:* progressive wound contraction was observed, with granulation tissue becoming prominent. Hyperemia surrounding the ulcer decreased significantly.
3. *Third Session:* the wound bed exhibited robust granulation tissue, and the epithelial margins advanced further. Skin pigmentation around the ulcer started normalizing, and adjacent skin appeared

3. *A treia sesiune:* patul plăgii a prezentat granulație evidentă, iar marginile epiteliale au avansat progresiv. Pigmentarea pielii în jurul ulcerului a început să se normalizeze, iar pielea adiacentă a devenit mai puțin iritată. Pacienta a raportat o reducere semnificativă a durerii la nivelul membrului inferior.
4. *A patra sesiune:* majoritatea suprafeței ulcerului a fost acoperită de țesut epitelial nou. Granulația a început să scadă, pe măsură ce epitelizarea a devenit procesul dominant de vindecare. Pacienta a menționat că durerea a devenit minimă la nivelul gambei drepte.
5. *A cincea sesiune:* la finalul tratamentului, plaga era aproape închisă, rămânând doar hiperpigmentare reziduală și cicatrizare minimă. Pielea adiacentă era intactă, și nu au fost observate infecții secundare.

1. Reducerea dimensiunii ulcerului

Pe parcursul celor cinci luni de tratament, s-a observat o epitelizare progresivă și o formare activă de țesut de granulație.

Până la ultima sesiune de PRF, ulcerul a prezentat o vindecare progresivă, contractându-se cu peste 90%. Pacienta a raportat durere minimă și disconfort redus, cu doar o hiperpigmentare reziduală rămasă.

2. Reducerea durerii

- ameliorare semnificativă a durerii, de la 7/10 la debut la 1/10 după cinci luni.
- îmbunătățirea mobilității și scăderea necesității de analgezice.

3. Evoluția vindecării plăgii

Fotografiile clinice au confirmat îmbunătățiri constante pe parcursul fiecărei sesiuni.

Impactul Tratatamentului Sistemic și Local

Contribuția Tratatamentului Sistemic

Pacienta a urmat o terapie sistemică complexă, care a contribuit la îmbunătățirea microcirculației, reducerea inflamației și optimizarea întoarcerii venoase:

- Detralex 1000 mg/zi: a îmbunătățit tonusul venos, funcția microvasculară și a redus hiperpermeabilitatea capilară.
- Pentoxifilin R 2 comprimate/zi: a stimulat fluxul sanguin, reducând agregarea eritrocitelor și îmbunătățind perfuzia microvasculară.

less irritated. The pain in the leg was significantly reduced.

4. *Fourth Session:* most of the ulcer's surface was covered with new epithelial tissue. Granulation tissue decreased as re-epithelialization dominated the healing process. The patient experienced minimal pain in the right calf.
5. *Fifth Session:* at the conclusion of treatment, the wound had nearly closed, with residual hyperpigmentation and minimal scarring. The adjacent skin was intact, and no secondary infections occurred.

1. Ulcer size reduction

Over the five-month period, progressive re-epithelialization and granulation tissue formation were observed.

By the final PRF session, the ulcer showed progressive healing and contracted by more than 90%. The patient reported minimal pain and discomfort, with only residual hyperpigmentation remaining.

2. Pain reduction

- Significant pain relief, from 7/10 at baseline to 1/10 after five months.
- Improved mobility and reduced need for analgesics.

3. Wound Healing Progress

Photographic evidence confirmed consistent improvement across all sessions.

Impact of systemic and local treatment

Systemic Treatment Contribution

The patient followed a comprehensive systemic therapy regimen, which likely contributed to the improved microcirculation, reduced inflammation, and enhanced venous return:

- Detralex 1000 mg/day: improved venous tone, microvascular function, and reduced capillary hyperpermeability.
- Pentoxifylline R 2 tablets/day: increased blood flow by reducing erythrocyte aggregation and improving microvascular perfusion.
- Vessel Due F 250 2 tablets/day: reduces blood clot formation by inhibiting platelet aggregation and enhancing fibrinolysis, protects the endothelium and also improves capillary function decreasing edema.

Tabel 1

Sesiune	Dimensiunea ulcerului (cm)	Scorul durerii (VAS 0-10)	Observații
Inițial	6 × 4 cm	7/10	Ulcer profund cu țesut de granulație, piele perilezională hiperpigmentată, lipodermatoscleroză și edem moderat.
Sesiunea 1	5 × 3.5 cm	6/10	Epitelizare ușoară, exsudat redus, eritem diminuat.
Sesiunea 2	4 × 3 cm	5/10	Țesut de granulație îmbunătățit, ulcer mai superficial, piele perilezională mai puțin inflamată.
Sesiunea 3	3 × 2 cm	3/10	Acoperire epitelială crescută, reducere suplimentară a exsudatului și hiperpigmentării.
Sesiunea 4	2 × 1 cm	2/10	Contractie semnificativă a plăgii, epitelizare aproape completă.
Sesiunea 5	0.5 × 0.5 cm	1/10	Ulcer aproape închis, hiperpigmentare reziduală minimă și atrofie perilezională ușoară.

Table 1

Session	Ulcer Size (cm)	Pain Score (VAS 0-10)	Observations
Baseline	6 × 4 cm	7/10	Deep ulcer with granulation tissue, hyperpigmented periwound skin, lipodermatosclerosis, and moderate edema.
Session 1	5 × 3.5 cm	6/10	Mild re-epithelialization, decreased exudate, reduced erythema.
Session 2	4 × 3 cm	5/10	Improved granulation tissue, shallower ulcer bed, periwound skin less inflamed.
Session 3	3 × 2 cm	3/10	Increased epithelial coverage, further reduction in exudate and hyperpigmentation.
Session 4	2 × 1 cm	2/10	Significant wound contraction, re-epithelialization nearly complete.
Session 5	0.5 × 0.5 cm	1/10	Ulcer almost closed, minimal residual pigmentation and mild periwound atrophy.

- Vessel Due F 250 mg, 2 comprimate/zi: a scăzut riscul de formare a cheagurilor, prin inhibarea agregării plachetare și stimularea fibrinolizei, protejând endoteliul și reducând edemul capilar.

Contribuția tratamentului local

Cremă Hyalo 4 aplicată pe pielea adiacentă: a menținut hidratarea și integritatea barierei cutanate, a redus hiperplazia keratinocitelor și fibroza și a favorizat reepitelizarea în combinație cu PRF.

Topical Treatment Contribution

Hyalo 4 Skin Cream applied to the adjacent skin helped: maintain hydration and barrier integrity, reduce keratinocyte hyperplasia and fibrosis, promote reepithelialization in combination with PRF.

Sorbalgon dressing – absorbs and removes the excess exudate, inflammatory mediators and bacterial toxins from the ulcer bed. By managing wound exudate effectively, Sorbalgon helps

Pansament Sorbalgon: a absorbit și îndepărtat excesul de exsudat, mediatorii inflamatori și toxinele bacteriene din patul ulcerului și a menținut un nivel optim de umiditate pentru vindecarea ulcerăției.

Pansament Atrauman Ag: a avut acțiune antibacteriană, datorită impregnării cu ioni de argint și a controlat contaminarea microbiană, reducând inflamația și accelerând vindecarea.

Îmbunătățiri funcționale și creșterea calității vieții

Schimbările în stilul de viață al pacientei au contribuit, de asemenea, la rezultate mai bune:

- obiceiuri anterioare: pacienta obișnuia să petreacă ore îndelungate în picioare, ceea ce exacerba congestia venoasă.
- stil de viață actual (pensionare și alternarea pozițiilor): a fost capabilă să alterneze între statul jos, statul în picioare și repaus, reducând staza venoasă. Îmbunătățirea circulației la nivelul membrelor inferioare a favorizat vindecarea ulcerului. Ridicarea picioarelor a ajutat la reducerea hipertensiunii venoase și a edemului.
- utilizarea ciorapilor compresivi: a îmbunătățit circulația venoasă, crescând întoarcerea venoasă din membrele inferioare și a redus staza venoasă și edemul.

Documentație fotografică a procesului de vindecare

Reducerea progresivă a dimensiunii și profunzimii ulcerului a fost clar evidențiată prin fotografii lunare, demonstrând:

1. Condiția inițială: ulcer mare și alte patru leziuni mai mici, cu edem, hiperpigmentare perilezională și inflamație (Fig. 2).
2. După sesiunea 1 PRF: micșorare ușoară a ulcerului, început de formare a țesutului de granulație (Fig. 3).
3. După sesiunea 2 PRF: creșterea epiteliizării, reducerea exsudatului și îmbunătățirea aspectului pielii perilezionale (Fig. 4).
4. După sesiunile 3-4 PRF: micșorare vizibilă a plăgii, închiderea completă a ulcerelor mici, reducere semnificativă a durerii (Fig. 5, Fig. 6).
5. După sesiunea 5 PRF: închidere aproape completă, cu doar hiperpigmentare minoră reziduală (Fig 7).

maintain an optimal level of moisture at the wound site.

Atrauman Ag dressing – has an antibacterial action due to the impregnation of the product with silver ions. By controlling microbial contamination and reducing infection-related inflammation, the dressing indirectly contributes to a decrease in local inflammatory responses, which can accelerate the healing process.

Functional and Quality of Life Improvements

The patient's lifestyle adjustments also contributed to improved outcomes:

- previous standing habits: the patient used to spend long hours standing, exacerbating venous congestion
- current lifestyle (retirement and position alternation): able to alternate between sitting, standing, and resting, reduced venous stasis, leading to better lower limb circulation and ulcer healing, enhanced leg elevation further assisted in reducing venous hypertension and edema.
- wearing compression stockings improved venous circulation by enhancing venous return from the lower extremities, reducing venous stasis and decreasing edema.

Photographic documentation of healing

The progressive reduction of ulcer size and depth was clearly evident in the serial monthly photographs, demonstrating:

1. Initial condition: large ulcer and 4 other smaller wounds, with edema, periwound hyperpigmentation, and inflammation (Figure 2).
2. After PRF session 1: mild contraction of ulcer size, early granulation tissue formation (Figure 3).
3. After PRF session 2: increased epithelialization, reduced exudate, and improved periwound skin condition (Figure 4).
4. After PRF session 3-4: noticeable wound contraction, complete closure of the small ulcers, pain significantly reduced (Figure 5, Figure 6).
5. After PRF session 5: nearly complete closure, with only minor residual pigmentation (Figure 7).

No infection or adverse effects were noted throughout the treatment.

Nu s-au observat infecții sau efecte adverse pe parcursul tratamentului.

Combinarea PRF cu terapia sistemică a facilitat o vindecare rapidă a plăgii. S-au remarcat îmbunătățiri semnificative, incluzând reducerea dimensiunii ulcerului, oprirea exsudatului și refacerea integrității pielii. Complanța pacientei la tratamentul sistemic și gestionarea poziției corporale (alternarea statului în picioare și a repausului după pensionare) a contribuit suplimentar la rezultate favorabile.

Aceste rezultate confirmă eficacitatea PRF în stimularea vindecării ulcerelor venoase cronice, evidențiind potențialul său ca metodă terapeutică principală. Documentarea fotografică lunară a ilustrat progresul treptat al închiderii plăgii, demonstrând succesul clinic al tratamentului.

Rezumatul principalelor rezultate

1. *Vindecare rapidă* – reducere semnificativă a dimensiunii ulcerului și închidere completă după cinci sesiuni de PRF.
2. *Epitelizare îmbunătățită* – avans progresiv al țesutului epitelial care a acoperit patul ulcerului.
3. *Formare robustă a țesutului de granulație* – PRF a promovat dezvoltarea unui țesut de granulație sănătos.
4. *Reducerea inflamației* – eritemul și hiperemia perilezională s-au diminuat semnificativ pe durata tratamentului.
5. *Restaurarea integrității pielii* – tegumentul adiacent ulcerului a devenit mai puțin iritat și a prezentat semne de normalizare.
6. *Fără infecții secundare* – tratamentul nu a fost complicat de infecții.
7. *Complanță la terapia sistemică* – pacienta a urmat tratamentul cu Detralex, Vessel Due F și Pentoxifilină, ceea ce a contribuit la succesul terapeutic.
8. *Evoluție constantă a vindecării* – fotografiile lunare au documentat îmbunătățiri treptate și cuantificabile.
9. *Cicatrizare minimă* – ulcerația s-a închis cu cicatrice reziduală redusă și hiperpigmentare minimă.
10. *Îmbunătățire holistică* – combinarea PRF cu terapia sistemică a optimizat rezultatele clinice.

The combination of PRF with systemic therapy facilitated rapid wound healing. Notable improvements included a reduction in wound size, complete cessation of exudate, and reconstitution of skin integrity. The patient's compliance with systemic medication and position management (alternating standing and sitting post-retirement) further enhanced healing outcomes.

These outcomes underscore the effectiveness of PRF in promoting wound healing in chronic venous ulcers, emphasizing its potential as a pivotal treatment modality. Visual documentation provided monthly highlights the progressive stages of wound closure, demonstrating the treatment's clinical success.

Summary of Key Outcomes

1. *Rapid wound healing*: significant reduction in wound size and closure achieved after five PRF sessions.
2. *Enhanced epithelialization*: progressive advancement of epithelial tissue covering the ulcer bed.
3. *Robust granulation tissue formation*: PRF promoted the development of healthy granulation tissue.
4. *Reduction in inflammation*: surrounding erythema and hyperemia diminished significantly during treatment.
5. *Improved skin integrity*: adjacent skin showed reduced irritation and signs of normalization.
6. *No secondary infections*: the treatment course was free from complications such as infections.
7. *Adherence to systemic therapy*: compliance with Detralex, Vessel Due F and Pentoxifylline contributed to therapeutic success.
8. *Sustained progression across sessions*: monthly photographs documented steady and measurable improvements.
9. *Minimized scarring*: the wound closed with minimal residual scarring and hyperpigmentation.
10. *Holistic improvement*: the combination of local PRF application and systemic treatment optimized clinical outcomes.



Figura 1: Tehnica PRF.
Figure 1: PRF technique.



Figura 2: IVC cu ulcere cronice de gambă înainte de tratament
Figure 2: CVI with chronic leg ulcers before treatment



Figura 3: IVC cu ulcere cronice de gambă la 1 lună după prima ședință PRF
Figure 3: IVC with chronic leg ulcers 1 month after the first PRF session



Figura 4: IVC cu ulcere cronice de gambă la 1 lună după a doua ședință PRF
Figure 4: IVC with chronic leg ulcers 1 month after the second PRF session



Figura 5: IVC cu ulcere cronice de gambă la 1 lună după a treia ședință PRF
Figure 5: IVC with chronic leg ulcers 1 month after the third PRF session



Figura 6: IVC cu ulcere cronice de gambă la 1 lună după a patra ședință PRF
Figure 6: IVC with chronic leg ulcers 1 month after the fourth PRF session

Figura 7: IVC cu ulcere cronice de gambă la 1 lună după a cincea ședință PRF
Figure 7: IVC with chronic leg ulcers 1 month after the fifth PRF session



Discuții

Acest caz evidențiază potențialul PRF ca tratament adjuvant în ulcerale venoase cronice, în special la pacienții vârstnici cu leziuni persistente. Îmbunătățirea dramatică observată după cinci sesiuni sugerează mai multe mecanisme prin care PRF contribuie la vindecarea plăgilor:

1. PRF ca suport bioactiv

PRF oferă o matrice de fibrină naturală, care acționează ca suport biologic pentru migrarea și proliferarea celulară. Această structură prelungește eliberarea factorilor de creștere, facilitând regenerarea tisulară. [8-10]

2. Angiogenează îmbunătățită și remodelare tisulară

Eliberarea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) stimulează formarea capilarelor, îmbunătățind aportul de oxigen și nutrienți către patul ulcerului. Stimularea fibroblastelor prin factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) accelerează depunerea colagenului și epitelizarea. [11-15]

3. Proprietăți antiinflamatorii și antimicrobiene

PRF conține leucocite, care contribuie la modularea imună locală, reducând inflamația cronică. Studiile sugerează că PRF prezintă efecte antimicrobiene, scăzând riscul de infecții secundare. [16-20]

4. Implicații clinice

Rezultatul favorabil în acest caz susține utilizarea PRF la pacienții cu ulcere venoase refractare, mai ales când tratamentele convenționale eșuează. Fiind un tratament autolog, eficient din punct de vedere al costurilor și sigur, PRF reprezintă o alternativă promițătoare la terapiile scumpe bazate pe factori de creștere.

Sunt necesare studii clinice controlate randomizate pentru a stabili protocoale standardizate de utilizare a PRF, compararea eficacității sale cu tratamentele existente și explorarea utilizării sale în managementul plăgilor vasculare.

Gestionarea IVC și a ulcerelor venoase asociate rămâne o provocare majoră în practica clinică, mai ales la pacienții cu leziuni de lungă durată și recurente. Utilizarea fibrinei îmbogățite în trombocite (PRF) în acest caz demonstrează o abordare inovatoare și regenerativă, care valorifică resursele biologice ale pacientului pentru a îmbunătăți vindecarea plăgilor.

Discussion

This case highlights the potential of PRF therapy as an adjunctive treatment for chronic venous ulcers, particularly in elderly patients with longstanding wounds. The dramatic improvement observed over five sessions suggests several key mechanisms by which PRF contributes to wound healing:

1. PRF as a Bioactive Scaffold

PRF provides a natural fibrin matrix, which acts as a biological scaffold supporting cell migration and proliferation. This structure prolongs the release of growth factors, facilitating tissue regeneration.[8-10]

2. Enhanced Angiogenesis and Tissue Remodeling

The release of vascular endothelial growth factor (VEGF) promotes capillary formation, improving oxygen and nutrient delivery to the ulcer bed. Fibroblast stimulation by platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates collagen deposition and epithelialization.[11-15]

3. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Properties

PRF contains leukocytes, which contribute to localized immune modulation, reducing chronic inflammation. Studies suggest PRF exhibits antimicrobial effects, lowering the risk of secondary infections.[16-20]

4. Clinical Implications

The successful outcome in this case supports the use of PRF therapy in patients with refractory venous ulcers, especially when conventional therapies fail. Given its autologous nature, cost-effectiveness, and safety, PRF represents a promising alternative to expensive growth factor therapies.

Further randomized controlled trials (RCTs) are warranted to establish standardized PRF protocols, compare efficacy with existing treatments, and explore its potential for broader vascular wound management.

The management of chronic venous insufficiency (CVI) and associated venous leg ulcers (VLUs) remains a significant challenge in clinical practice, particularly in patients with longstanding conditions and recurrent ulcerations. The use of platelet-rich fibrin (PRF) in this case represents an innovative and regenerative approach that capitalizes on the patient's own

Mecanismele PRF în vindecarea ulcerelor

PRF este un concentrat de trombocite de generație a doua, diferit de plasma îmbogățită în trombocite (PRP), datorită matricei sale tridimensionale de fibrină, care servește drept suport pentru eliberarea susținută a factorilor de creștere și citokinelor. Molecule bioactive precum VEGF, PDGF și TGF- β promovează angiogeneza, regenerarea tisulară și proliferarea celulară. Spre deosebire de PRP, care necesită anticoagulanți, PRF formează un cheag natural, oferind o eliberare controlată a factorilor de creștere pe o perioadă îndelungată. [21-23]

În acest caz, au fost utilizate atât cheaguri de fibrină PRF injectabile, cât și L-PRF, permițând aplicarea țintită pe patul ulcerului și țesutul din jur. PRF injectabil a facilitat administrarea factorilor de creștere către straturile de țesut mai profunde, sporind neovascularizarea și sinteza colagenului, în timp ce cheagul de fibrină a oferit o barieră fizică și a stimulat în continuare epitelizarea. Această abordare dublă subliniază versatilitatea PRF ca agent terapeutic în gestionarea ulcerelor cronice.

Evoluția clinică și impactul tratamentului PRF

Pacienta a prezentat o îmbunătățire remarcabilă pe parcursul celor cinci sesiuni de PRF, evidențiind o reducere semnificativă a dimensiunii și profunzimii ulcerului, rezolvarea infecției și refacerea integrității pielii. Fotografiile seriate au demonstrat formarea progresivă a țesutului de granulație și re-epitelizarea, sugerând că PRF nu doar accelerează procesul de vindecare, ci contribuie și la calitatea țesutului regenerat. Reducerea markerilor inflamatori și a durerii, raportată de pacientă, este în concordanță cu proprietățile antiinflamatorii ale PRF, mediate de interleukina-4 (IL-4) și interleukina-10 (IL-10). [24,25]

Terapia sistemică cu Detralex, Tarosin și Pentoxifilină a avut un rol esențial în complementarea efectelor PRF la nivel local. Aceste medicamente au contribuit la: îmbunătățirea tonusului venos, facilitând întoarcerea venoasă, reducerea vâscozității sanguine, îmbunătățind fluxul microcirculator și optimizarea mediului fiziologic pentru vindecare, prevenind stagnarea sângelui și inflamația prelungită. Utilizarea adjuvantă a cremei Hyalo 4 pe pielea adiacentă a susținut refacerea barierei epiteliale și procesul

biological resources to enhance wound healing. This discussion focuses on the mechanisms, outcomes, and broader implications of PRF therapy, based on the presented case and supporting literature.

Mechanisms of PRF in wound healing

PRF is a second-generation platelet concentrate that differs from traditional platelet-rich plasma (PRP) due to its three-dimensional fibrin matrix, which serves as a scaffold for the sustained release of growth factors and cytokines. These bioactive molecules, including vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), and transforming growth factor-beta (TGF- β), are pivotal in promoting angiogenesis, tissue regeneration, and cellular proliferation. Unlike PRP, which requires anticoagulants, PRF forms a natural clot, providing a sustained delivery system for these factors over an extended period.[21-23]

In this case, both injectable PRF and PRF fibrin clots were used, allowing for targeted application to the ulcer bed and surrounding tissue. Injectable PRF facilitated the delivery of growth factors to deeper tissue layers, enhancing neovascularization and collagen synthesis, while the fibrin clot provided a physical barrier and further stimulated epithelialization. This dual approach underscores the versatility of PRF as a therapeutic agent in managing chronic wounds.

Clinical Outcomes

The patient exhibited remarkable improvement over the course of five PRF sessions, with evident reduction in ulcer size and depth, resolution of infection, and restoration of skin integrity. Serial photographs demonstrated progressive granulation tissue formation and re-epithelialization, suggesting that PRF not only accelerates healing but also contributes to the quality of the regenerated tissue. The reduction in inflammatory markers and pain, as reported by the patient, aligns with PRF's known anti-inflammatory properties mediated by interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10).[24,25]

The patient's systemic treatment with Detralex, Tarosin, and Pentoxifylline likely complemented the localized PRF therapy. These agents improve venous tone, reduce blood viscosity, and enhance microcirculatory perfu-

de regenerare tisulară, evidențiind importanța unei abordări multimodale în gestionarea IVC.

Compararea PRF cu tratamentele convenționale

Tratamentul tradițional al IVC și ulcerelor venoase cronice (UVG), incluzând terapia compresivă, debridarea plăgilor și agenții topici, oferă rezultate variabile, mai ales în cazurile rezistente. Metode avansate precum grefele cutanate și terapia cu presiune negativă implică riscuri suplimentare și nu sunt întotdeauna fezabile la pacienții vârstnici. PRF oferă o alternativă mai sigură și mai accesibilă, cu un risc minim de reacții imunologice sau efecte adverse, datorită utilizării produselor biologice autologe. Acest caz susține potențialul PRF de a umple un gol terapeutic esențial în tratamentul ulcerelor cronice. [26-29]

Limitări și provocări

Deși rezultatele PRF în acest caz sunt promițătoare, trebuie luate în considerare câteva limitări. Succesul terapiei PRF depinde de standardizarea tehnicii de preparare, inclusiv parametrii de centrifugare, care influențează compoziția și eficacitatea matricei de fibrină. Răspunsul pacientului la tratament poate varia, subliniind necesitatea unui plan terapeutic individualizat, bazat pe caracteristicile plăgii și starea generală de sănătate. [30-34]

Absența studiilor clinice randomizate care să compare PRF cu alte terapii avansate de îngrijire a ulcerărilor limitează aplicabilitatea generalizată a acestor rezultate. Viitoarele cercetări ar trebui să se axeze pe optimizarea protocoalelor de aplicare, durata terapiei și eficacitatea sa pe termen lung în prevenirea recurenței ulcerelor.

Implicații pentru practica clinică

Rezultatele acestui caz sugerează că PRF are un dublu rol: promovarea vindecării ulcerelor prin stimularea angiogenezei și regenerării tisulare și prevenirea recurențelor, prin combaterea inflamației cronice și îmbunătățirea microcirculației locale. PRF poate fi deosebit de benefic în medii cu resurse limitate, având costuri reduse și utilizând materiale autologe, fiind astfel o alternativă viabilă la terapiile mai scumpe. Totuși, pentru integrarea PRF în practica medicală standardizată, este necesară validarea sa prin studii clinice solide și ghiduri de consens internaționale. [24,35-38]

sion, creating an optimal physiological environment for wound healing. The adjunctive use of Hyalo 4 cream on adjacent skin further supported epithelial repair and barrier restoration, highlighting the importance of a multimodal approach in CVI management.

Comparison with conventional treatments

Traditional treatments for CVI and VLU, such as compression therapy, debridement, and topical agents, often yield variable outcomes, particularly in recalcitrant cases. Advanced modalities, including skin grafting and negative pressure wound therapy, carry additional risks and are not always feasible in elderly patients. PRF offers a safer, cost-effective alternative with minimal risk of immunological reactions or adverse events, as it utilizes autologous blood products. This case reinforces PRF's potential to fill a critical gap in the therapeutic arsenal for chronic wounds. [26-29]

Limitations and Challenges

While the outcomes of PRF in this case are promising, several limitations must be considered. The success of PRF therapy depends on standardized preparation techniques, including centrifugation parameters, which influence the composition and efficacy of the fibrin matrix. Moreover, the variability in patient response underscores the need for individualized treatment plans based on wound characteristics and systemic health factors. [30-34]

The absence of randomized controlled trials (RCTs) comparing PRF with other advanced wound care modalities limits the generalizability of findings. Future studies should focus on elucidating the optimal protocols for PRF application, the duration of therapy, and its long-term efficacy in preventing ulcer recurrence.

Implications for clinical practice

The results of this case suggest that PRF has a dual role in promoting wound healing and preventing recurrence by addressing both local and systemic factors. PRF may also be particularly beneficial in resource-limited settings, given its low-cost preparation and reliance on autologous materials. However, its integration into standard practice requires further validation through robust clinical trials and consensus guidelines. [24,35-38]

Impact mai larg asupra tratamentului ulcerelor cronice

Acest caz subliniază importanța unei abordări holistice în gestionarea ulcerărilor cronice. Factori precum: alternarea pozițiilor după pensionare, reducând staza venoasă, terapia sistemică susținută, modificările stilului de viață și educația pacientului au fost factori esențiali în succesul terapeutic. Monitorizarea pe termen lung și prevenția recurenței sunt componente cheie în menținerea rezultatelor favorabile. Utilizarea PRF ar putea fi extinsă și pentru alte tipuri de ulcere cronice, precum ulcerul diabetic sau escarele, deschizând noi perspective în medicina regenerativă.

Concluzii

Aplicarea fibrinei îmbogățite în trombocite (PRF) a demonstrat vindecare remarcabilă la această pacientă în vârstă de 75 de ani, cu un ulcer venos cronic vechi de 30 de ani, ducând la închiderea ulcerului în proporție de 90% și reducerea semnificativă a durerii pe parcursul a cinci luni. Rezultatele clinice observate confirmă potențialul PRF ca terapie biologică eficientă pentru IVC și ulcerul asociat. PRF oferă o metodă sigură, biologic activă și eficientă, care stimulează angiogeneza, reduce inflamația și accelerează regenerarea tisulară. Fiind o opțiune autologă, cu cost redus și bine tolerată de pacienți, PRF ar trebui luat în considerare ca terapie adjuvantă pentru ulcerul venos care nu se vindecă prin metode convenționale. Cercetări suplimentare sunt esențiale pentru a optimiza aplicarea sa și pentru a stabili protocoale bazate pe dovezi pentru utilizarea sa în diferite scenarii clinice.

Broader impacts

This case highlights the importance of adopting a holistic approach to managing chronic wounds. The patient's ability to alternate positions after retirement, coupled with systemic therapy, likely contributed to the successful outcome. Addressing lifestyle modifications, patient education, and long-term follow-up are critical components of a comprehensive care strategy. Additionally, the use of PRF in other chronic wound etiologies, such as diabetic foot ulcers and pressure sores, warrants exploration to expand its therapeutic potential.

Conclusions

The application of platelet-rich fibrin (PRF) demonstrated remarkable healing in this 75-year-old female patient with a 30-year-old chronic venous ulcer, leading to 90% ulcer closure and significant pain relief over five months. The significant clinical improvement observed in this case underscores PRF's potential as an effective, biologically driven therapy for chronic venous insufficiency and associated leg ulcers. PRF offers a safe, biologically active, and effective treatment modality that stimulates angiogenesis, reduces inflammation, and accelerates tissue regeneration. By harnessing the body's regenerative capacity, PRF offers a promising avenue for improving patient outcomes while reducing the burden of chronic wound care on healthcare systems. Given its cost-effectiveness, ease of preparation, and patient tolerability, PRF should be considered as an adjunct therapy for non-healing venous ulcers. Further research is essential to optimize its application and establish evidence-based guidelines for its use in diverse clinical scenarios.

Bibliografie/Bibliography

1. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med.* 2020;10(1):29.
2. Nicolaides AN; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Society of Vascular Surgery; The International Angiology Scientific Activity Congress Organization; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation.* 2000;102(20):E126-E163.
3. Mayrovitz HN, Wong S, Mancuso C. Venous, Arterial, and Neuropathic Leg Ulcers With Emphasis on the Geriatric Population. *Cureus.* 2023;15(4):e38123.
4. Stanek A, Mosti G, Nematillaevich TS, et al. No More Venous Ulcers-What More Can We Do?. *J Clin Med.* 2023;12(19):6153.

5. Saboia-Dantas CJ, Dechichi P, Fech RL, de Carvalho Furst RV, Raimundo RD, Correa JA. Progressive Platelet Rich Fibrin tissue regeneration matrix: Description of a novel, low cost and effective method for the treatment of chronic diabetic ulcers-Pilot study. *PLoS One*. 2023;18(5):e0284701.
6. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022;11(15):2439.
7. Popescu V, Cauni V, Petrucescu MS, Rustin MM, Bocai R, Turculet CR, Doran H, Patrascu T, Lazar AM, Cretoiu D, et al. Chronic Wound Management: From Gauze to Homologous Cellular Matrix. *Biomedicines*. 2023; 11(9):2457.
8. Jia K, You J, Zhu Y, et al. Platelet-rich fibrin as an autologous biomaterial for bone regeneration: mechanisms, applications, optimization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1286035.
9. de Lima Barbosa R, Stellet Lourenço E, de Azevedo Dos Santos JV, Rodrigues Santiago Rocha N, Mourão CF, Alves GG. The Effects of Platelet-Rich Fibrin in the Behavior of Mineralizing Cells Related to Bone Tissue Regeneration-A Scoping Review of In Vitro Evidence. *J Funct Biomater*. 2023;14(10):503.
10. Dohle E, Schmeinek L, Parkhoo K, Sader R, Ghanaati S. Platelet rich fibrin as a bioactive matrix with proosteogenic and proangiogenic properties on human healthy primary cells in vitro. *Platelets*. 2024;35(1):2316744.
11. Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:97-125.
12. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647-661.
13. Zheng SY, Wan XX, Kambey PA, et al. Therapeutic role of growth factors in treating diabetic wound. *World J Diabetes*. 2023;14(4):364-395.
14. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-3885.
15. Everts PA, Lana JF, Onishi K, Buford D, Peng J, Mahmood A, Fonseca LF, van Zundert A, Podesta L. Angiogenesis and Tissue Repair Depend on Platelet Dosing and Bioformulation Strategies Following Orthobiological Platelet-Rich Plasma Procedures: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023; 11(7):1922.
16. Zhang W, Guo Y, Kuss M, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tissue Infection: Preparation and Clinical Evaluation. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(3):225-236.
17. Sindhusa VB, Ramamurthy J. Comparison of Antimicrobial Activity of Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) and Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (l-PRF) Against Oral Microbes: An In Vitro Study. *Cureus*. 2023;15(9):e46196.
18. Buret AG. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can J Vet Res*. 2010;74(1):1-10.
19. Schilreff P, Alexiev U. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4928.
20. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):349-361.
21. Inbarajan A, Veeravalli PT, Seenivasan MK, et al. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin as a Regenerative Tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 2):S1266-S1267.
22. Ding Z, Tan Y, Peng Q, Zuo J and Li N: Novel applications of platelet concentrates in tissue regeneration (Review). *Exp Ther Med* 2021;21:226.
23. 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.
24. Yuvasri G, Rai R. Comparison of Efficacy of Autologous Platelet-Rich Fibrin versus Unna's Paste Dressing in Chronic Venous Leg Ulcers: A Comparative Study. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):58-61.
25. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):e132-e173.
26. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-582.
27. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012583.
28. Ren SY, Liu YS, Zhu GJ, et al. Strategies and challenges in the treatment of chronic venous leg ulcers. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5070-5085.
29. Yang CK, Alcantara S, Goss S, Lantis JC 2nd. Cost analysis of negative-pressure wound therapy with instillation for wound bed preparation preceding split-thickness skin grafts for massive (>100 cm(2)) chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):995-999.

30. Al-Maawi S, Dohle E, Sader R, Ghanaati S. Three Milliliters of Peripheral Blood Is Sufficient for Preparing Liquid Platelet-Rich Fibrin (PRF): *An In Vitro Study. Bioengineering (Basel)*. 2024;11(3):253.
31. Dashore S, Chouhan K, Nanda S, Sharma A. Platelet-Rich Fibrin, Preparation and Use in Dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(Suppl 1):S55-S65.
32. Bains VK, Mahendra J, Mittal M, Bedi M, Mahendra L. Technical considerations in obtaining platelet rich fibrin for clinical and periodontal research. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023;13(6):714-719.
33. Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, et al. Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health* 2020;20:310.
34. Ci K, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Khanna M, Yadav S. Antimicrobial Effects of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin: *A Scoping Review. Cureus*. 2023;15(12):e51360.
35. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *J Conserv Dent*. 2013;16(4):284-293.
36. Vasilikos I, Roelz R, Scholz C, et al. Autologous platelet-rich fibrin (PRF) augmentation as an add-on therapy in deep surgical site infections (dSSIs) after instrumented spinal surgery: preliminary results of a single institution case series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(10):2761-2767.
37. Santos LC, Lana GL, Santos GS, Visoni SBC, Brigagão RJ, Santos N, Sobreiro R, da Cruz Silva Reis A, Rodrigues BL, Ferrari S, et al. The Biological Role of Platelet Derivatives in Regenerative Aesthetics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(11):5604.
38. Ozer K, Colak O. Leucocyte- and platelet-rich fibrin as a rescue therapy for small-to-medium-sized complex wounds of the lower extremities. *Burns Trauma*. 2019;7:11.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Smaranda Tărean
Spitalul Municipal Făgăraș
Strada Ghiocilor 1, Făgăraș 505200, Județul Brașov
E-mail: oanta_smaranda@yahoo.com

Correspondance address: Smaranda Tărean
Municipal Hospital Făgăraș
Strada Ghiocilor 1, Făgăraș 505200, Județul Brașov
E-mail: oanta_smaranda@yahoo.com