



Eficacia y seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas como coadyuvante en timpanoplastia con cartílago vs timpanoplastia solo con cartílago

Efficacy and safety in the use of platelet rich plasma as an adjuvant in cartilage graft tympanoplasty vs cartilage graft-only tympanoplasty.

Emma Esther Reyes-Mercado,¹ Miguel Ángel Rico-Maldonado,¹ Sergio Adrián Mojica-Arce,² MA Hernández-González³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas como coadyuvante en el tratamiento de perforaciones timpánicas en timpanoplastia con cartílago en alas de mariposa vs timpanoplastia solo con cartílago.

MATERIALES Y MÉTODOS: Ensayo clínico, controlado, con distribución al azar, que incluyó pacientes con perforación de membrana timpánica, divididos en dos grupos. Al grupo 1 se le realizó timpanoplastia endomeatal con técnica de cartílago en alas de mariposa sin la aplicación de plasma rico en plaquetas y al grupo 2 se le realizó la misma técnica de timpanoplastia y se les aplicó plasma rico en plaquetas. Se valoró el tamaño de la perforación timpánica preoperatoria y su persistencia durante 8 semanas posoperatorias para ambos grupos.

RESULTADOS: Se incluyeron 60 pacientes, 30 en cada grupo. El índice de cicatrización de la membrana timpánica fue superior con la timpanoplastia con la aplicación de plasma rico en plaquetas comparado con el grupo control, con significación estadística ($p = 0.026$) al final del seguimiento (8 semanas). Los pacientes del grupo experimental tuvieron un periodo de evolución (cronicidad) de 18 a 24 meses desde su diagnóstico, con diferencia significativa ($p = 0.039$).

CONCLUSIONES: La cicatrización de la membrana timpánica es superior con la aplicación coadyuvante de plasma rico en plaquetas en timpanoplastia endomeatal con técnica de cartílago en alas de mariposa pese al tiempo de cronicidad; durante el seguimiento ningún paciente tuvo ningún efecto adverso derivado del procedimiento o la aplicación de plasma rico en plaquetas.

PALABRAS CLAVE: Timpanoplastía; plasma rico en plaquetas; membrana timpánica; cartílago.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the efficacy and safety of platelet rich plasma (PRP) as an adjuvant for tympanoplasty for perforations of the tympanic membrane with butterfly cartilage graft vs tympanoplasty with cartilage graft only.

MATERIALS AND METHODS: A randomized, controlled, clinical trial, including patients with tympanic membrane perforation, divided into two groups. Group 1 underwent

¹ Departamento de Otorrinolaringología.

² Departamento de Laboratorio.

³ Jefe de División de Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 1, Centro Médico Nacional Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.

Recibido: 11 de septiembre 2020

Aceptado: 14 de marzo 2021

Correspondencia

Emma Esther Reyes Mercado
emma_reyesmercado@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Reyes-Mercado EE, Rico-Maldonado MA, Mojica-Arce SA, Hernández-González MA. Eficacia y seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas como coadyuvante en timpanoplastia con cartílago vs timpanoplastia solo con cartílago. An Orl Mex. 2021; 66 (2): 110-118.

<https://doi.org/10.24245/aorl.v66i2.4751>



endomeatal tympanoplasty with butterfly cartilage graft without PRP and group 2 underwent same tympanoplasty technique and PRP was added. The size of the tympanic perforation was assessed preoperatively, and the follow up included persistence for 8 weeks postoperatively in both groups.

RESULTS: The index of healing of the tympanic membrane was higher with the tympanoplasty that used the PRP compared to the control group, with statistical significance ($p = 0.026$) at the end of the follow-up (8 weeks). The patients in the experimental group had an evolution period (chronicity) of 18-24 months since their diagnosis, with significant statistical difference ($p = 0.039$).

CONCLUSIONS: The healing of the tympanic membrane is superior with the use of PRP as adjuvant in endomeatal tympanoplasty with butterfly cartilage graft despite the time of chronicity; during the follow-up, no patient in the study presented with adverse effects derived from the procedure or to the application of PRP.

KEYWORDS: Tympanoplasty; Platelet-rich plasma; Tympanic membrane; Cartilage.

ANTECEDENTES

Las perforaciones timpánicas resultan de múltiples causas, entre ellas infección y traumatismo, y su regeneración es un proceso complejo que incluye la proliferación epitelial, migración celular, proliferación de fibroblastos y angiogénesis que termina en remodelación tisular. Cuando éstas no se curan después de tres meses, pueden provocar complicaciones graves, como otitis media recurrente o incluso pérdida de la audición, por lo que existe la necesidad de cirugía y del uso de injertos para repararlas.^{1,2,3} El método usual de reparación de perforaciones timpánicas es la miringoplastia, también conocida como timpanoplastia tipo I en la clasificación de Zollen y Wullstein, con altos porcentajes de éxito según la bibliografía (88-95%), donde la membrana se reconstruye usando materiales de injerto, como fascia de músculo temporal, cartílago y tejido adiposo. Se ha sugerido como mejor opción el cartílago por su buena incorporación a la membrana timpánica, buen soporte para evitar retracciones y su tasa metabólica baja, además de recibir sus nutrientes a través de la difusión. La timpanoplastia con cartílago en alas de mariposa

se ha realizado en perforaciones pequeñas-medianas por vía transcanal y en perforaciones grandes por abordaje postauricular. La técnica tiene muchas ventajas y es bien tolerada por los pacientes por cursar con dolor mínimo, sin incisión postaural, sin necesidad de cuidado posoperatorio de la herida, mínimo riesgo de formación de queloides e inflamación.^{4,5,6}

En cuanto al plasma rico en plaquetas, éste tiene numerosas ventajas, como seguridad al ser un material autólogo, mayor deposición de plaquetas y factores de crecimiento en un área específica y corto tiempo de preparación, además de ofrecer protección inflamatoria y mecánica a los injertos y acelerar la proliferación celular, así como preparación y obtención fácil con manejo sencillo durante el procedimiento quirúrgico.⁷ Por todo esto, el plasma rico en plaquetas pudiera ser un excelente coadyuvante en timpanoplastias para con ello disminuir el riesgo de fracaso, reduciendo el número de reintervenciones y, por consiguiente, el costo de los tratamientos.

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de plasma rico en

plaquetas como coadyuvante para el cierre de la membrana timpánica con perforación crónica posterior a tratamiento quirúrgico con timpanoplastia endomeatal con cartílago en alas de mariposa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico, controlado, con distribución al azar, que incluyó pacientes con diagnóstico de perforación timpánica crónica recabados en un año (de enero de 2019 a enero de 2020), divididos en dos grupos de manera aleatoria. Todos fueron evaluados preoperatoriamente cumpliendo criterios de inclusión: mayores de 16 años, con perforación timpánica de más de 12 semanas de evolución, sin infección activa en los últimos tres meses, sin enfermedad colesteatomatosa y sin tratamiento quirúrgico previo con cartílago. Todos fueron informados del procedimiento y finalidad del estudio y se obtuvo su firma de consentimiento. En todos se identificó el tamaño de la perforación timpánica preoperatoriamente clasificándolos por cuadrantes, se obtuvieron grupos de porcentajes: < 25%, 25-50% y > 50%. En todos se usó la misma técnica quirúrgica de timpanoplastia endomeatal con cartílago tragal en alas de mariposa. Al grupo 1 se les realizó solo la técnica de timpanoplastia, mientras que al grupo 2 se le realizó la misma técnica con la aplicación coadyuvante del plasma rico en plaquetas. La muestra sanguínea para procesar el plasma rico en plaquetas se extrajo de cada paciente del grupo 2 y se utilizó de manera autóloga. La muestra siempre se extrajo previo al procedimiento quirúrgico (una a dos horas aproximadamente), para minimizar activación y lisis plaquetaria. En cada ocasión se recolectaron tres tubos con 3 mL de sangre, con cada uno se usaron tubos con citrato sódico para evitar su coagulación. Se usó un protocolo de centrifugado de 3 minutos a 1800 rpm para todas las muestras, obteniendo un total aproximado de 3 mL de plasma

rico en plaquetas en cada ocasión. Se separó el plasma rico en plaquetas de manera estéril con jeringa, colocándolo en tubo de plástico estéril sin anticoagulante, manteniéndolo en movimiento hasta el procedimiento quirúrgico sin ningún otro procedimiento adicional. Se activó el plasma rico en plaquetas con cloruro de calcio en una proporción de 50 µL por cada mililitro de plasma rico en plaquetas.

Técnica quirúrgica

Se realizó limpieza de conducto auditivo externo previo al procedimiento quirúrgico junto con infiltración de anestesia local en el conducto auditivo externo y en la región del trago ipsilateral. Bajo observación con microscopio se retiró la capa epitelial del remanente timpánico de la perforación y se reavivaron bordes. Se hizo toma de injerto de trago ipsilateral y se modeló de acuerdo con la técnica de alas de mariposa (**Figura 1**). En el grupo 2 (con aplicación de plasma rico en plaquetas), una vez obtenido y activado el plasma rico en plaquetas, se impregnó el injerto en el plasma y se colocó en el sitio de perforación de la membrana timpánica y posterior a ello, el coágulo restante de plasma rico en plaquetas se colocó encima cubriendo la totalidad de la membrana timpánica (**Figura 2**). En el grupo 1 se realizó la misma técnica sin hacer uso de plasma rico en plaquetas en ningún paso. En ninguno de los grupos se utilizó ningún material de curación adicional en el conducto auditivo externo.

A todos los pacientes de ambos grupos se les realizó la cirugía por única ocasión y una vez terminado el procedimiento el paciente regresó a su domicilio con indicaciones y cuidados de oído seco, se dieron citas consecutivas en la primera, cuarta y octava semanas posoperatorias registrando el cierre o persistencia de la perforación mientras duró el estudio. **Figuras 3 y 4**



Figura 1. Injerto de cartílago tragal modelado con técnica en alas de mariposa.



Figura 3. Membrana timpánica a una semana del posoperatorio con aplicación de plasma rico en plaquetas.



Figura 2. Coágulo de plasma rico en plaquetas.

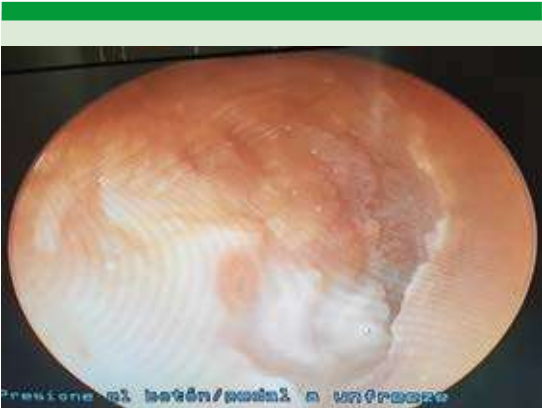


Figura 4. Membrana timpánica a cuatro semanas del posoperatorio con aplicación de plasma rico en plaquetas.

Aspectos éticos

Este estudio fue autorizado por el comité de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y se realizó bajo normas éticas y de confidencialidad, que fueron explicadas y referidas en el formato de consentimiento informado por escrito que fue firmado por cada uno de los participantes previo al procedimiento.

Estadística

Para el análisis estadístico, la comparación de las variables se realizó mediante χ^2 y t de Student para muestras independientes asumiendo un poder de 0.80 y 20% de probabilidad de pérdidas. Para todos se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes; de los que 16 eran hombres. Se distribuyeron al azar en dos grupos con 30 pacientes cada uno. Hubo 18 de 60 pacientes con perforación timpánica menor de 25% (perforación chica), 37 de 60 con perforación timpánica entre 25 y 50% (perforación mediana) y 5 de 60 con perforación timpánica mayor del 50% (perforación grande). Si bien este estudio no se centra en la causa de la perforación, sino en su cronicidad y el manejo de ésta, observamos que en ambos grupos estudiados la causa principal de perforación fue otitis media crónica (grupo 1: 28 de 30 y grupo 2: 29 de 30) y solo algunos tenían origen traumático (grupo 1: 2 de 30 y grupo 2: 1 de 30).

En el análisis comparativo de variables entre los grupos estudiados, no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) respecto a las variables de sexo, edad, lado afectado, alergias, existencia de enfermedades agregadas o tamaño de la perforación en la evaluación prequirúrgica.

En la variable de tiempo de evolución, sí hubo diferencia significativa con el grupo 2, en quienes se dio tratamiento quirúrgico principalmente en un periodo de 18 a 24 meses ($n = 16$) posterior al diagnóstico respecto al grupo 1 ($n = 6$) obteniendo un valor de p de 0.039, que se consideró significativo. **Cuadro 1**

En cuanto al índice de cicatrización de la membrana timpánica, en el análisis comparativo entre los grupos estudiados, éste fue

Cuadro 1. Comparación entre los grupos (con y sin plasma)

Variable	Grupo 1 (sin plasma)	Grupo 2 (con plasma)	Valor de p
Sexo			0.771
Femenino	21	7	
Masculino	9	23	
Edad			0.351
18-40 años	11	6	
40-60 años	17	21	
Más de 60 años	2	3	
Enfermedades agregadas			
Sí	6	8	
No	24	22	0.761
Alergias			0.299
Sí	3	7	
No	27	23	
Oído afectado			0.500
Derecho	17	18	
Izquierdo	17	12	
Tiempo de evolución			0.039*
Menos de 6 meses	1	2	
6-12 meses	13	8	
12-18 meses	2	2	
18-24 meses	6*	16*	
Más de 24 meses	8	2	

*Hubo diferencia significativa entre los grupos con un valor de $p < 0.05$.



superior con la timpanoplastia endomeatal con técnica de cartílago tragal en alas de mariposa con la aplicación coadyuvante de plasma rico en plaquetas comparado con el grupo control; en el grupo 1 se obtuvo cierre en 25 de 30 y en el grupo 2 en 30 de 30, con significación estadística ($p = 0.026^*$) al final del seguimiento a las ocho semanas, tiempo esperado de cicatrización según la bibliografía.⁸ **Cuadro 2**

En ninguno de los pacientes de ningún grupo estudiado hubo infección o algún otro efecto adverso tras la técnica usada de timpanoplastia endomeatal con cartílago en alas de mariposa ni con la aplicación de plasma rico en plaquetas como coadyuvante.

Cuadro 2. Comparación de la respuesta terapéutica durante el seguimiento entre los grupos (con y sin plasma)

Variable	Grupo 1 (sin plasma)	Grupo 2 (con plasma)	Valor de p
Tamaño de la perforación inicial			0.257
Menos de 25%	11	7	
25-50%	18	19	
Más de 50%	1	4	
Resultado al seguimiento			0.500
<i>Primera semana</i>			
Abierto	1	0	
Cerrado	29	30	
<i>Cuarta semana</i>			0.500
Abierto	1	0	
Cerrado	29	30	
<i>Octava semana</i>			0.026*
Abierto	5*	0*	
Cerrado	25*	30*	

*Hubo diferencia significativa entre los grupos con un valor de $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

La perforación de la membrana timpánica afecta aproximadamente al 1% de la población en el mundo y su regeneración, independientemente de su causa, es un proceso complejo que implica proliferación epitelial y migración celular que termina en remodelación tisular. Cuando una perforación no se cura después de tres meses existe la necesidad de cirugía y de utilizar injertos para repararlas.^{1,2,3} La realización de timpanoplastia tipo I con cartílago en alas de mariposa con técnica endomeatal como método de reparación de perforaciones timpánicas se ha preferido por autores como Hosam y su grupo,⁴ entre otros, reportando éxito de alrededor del 80% con esta técnica, además de sus múltiples ventajas, como ausencia de incisión postaural, no hay necesidad de cuidado posoperatorio de la herida, el riesgo de inflamación o formación de queloides es mínimo, además de que es bien tolerado por los pacientes con dolor mínimo en la mayoría de los casos. En nuestro estudio, se aplicó esta técnica prefiriendo el uso de cartílago de trago por su cercanía al campo operatorio y su fácil disponibilidad durante el procedimiento y observamos que, aun sin la aplicación de plasma rico en plaquetas, el éxito de esta técnica en nuestro medio, documentado en 83.3%, es equiparable a lo reportado en la bibliografía.^{4,5,6} Respecto al plasma rico en plaquetas, Alcaraz y colaboradores, entre otros, hacen referencia a que es un material novedoso y seguro al ser autólogo, de fácil obtención, que necesita corto tiempo de preparación y que requiere un manejo sencillo.⁷

El plasma rico en plaquetas ofrece múltiples factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFb1), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factores de

angiogénesis que favorecen la síntesis de proteínas y matriz extracelular, así como la proliferación celular, funciones microbicidas y moduladoras de la inflamación que promueven la cicatrización y la reparación de lesiones tisulares.^{7,8}

Los métodos para su preparación han sido múltiples sin tener un consenso en la bibliografía, por lo que en este estudio los autores, basados en modelos previos reportados por Rodríguez y su grupo,⁹ idearon un protocolo de obtención de plasma rico en plaquetas que requiere un solo ciclo de centrifugado de 3 minutos a 1800 rpm que obtiene hasta un 41.3% más cantidad de plaquetas que en los modelos comparativos, lo que hace de éste un procedimiento más fácil y rápido. La activación del plasma rico en plaquetas con cloruro de calcio propicia la liberación de factores de crecimiento plaquetarios y forma un producto similar a un gel o coágulo con 5-8 veces la concentración de plaquetas de sangre periférica, además de servir de vehículo para contener las proteínas secretoras y mantenerlas en el lugar de la herida,¹⁰ razón por la que se hace uso de este coágulo durante la técnica quirúrgica (**Figura 2**). El plasma rico en plaquetas se ha utilizado para fomentar la cicatrización de la membrana timpánica con perforaciones de diferentes tiempos de evolución con resultados favorables independientemente de la causa, como lo han reportado Gür y su grupo¹¹ y Soumekh y colaboradores,¹² entre otros. Si bien este estudio no se centra en la causa de la perforación, sino en su cronicidad y el manejo de ésta, observamos que en ambos grupos estudiados la causa principal de perforación fue la otitis media crónica (grupo 1: 28 de 30 grupo 2: 29 de 30) y solo algunos con causa traumática (grupo 1: 2 de 30 y grupo 2: 1 de 30), todos cumplieron los criterios de cronicidad y ausencia de infección al momento del evento, y pese a su causa, el resultado favorable de la aplicación de plasma rico en plaquetas no se vio modificado, lo que coincide con la bibliografía consultada. **Cuadro 2**

Las cualidades del plasma rico en plaquetas en procedimientos de timpanoplastias las confirman autores como Mandour y su grupo, quienes reportan aumento en la tasa de éxito con injerto de grasa al agregarle plasma rico en plaquetas, o Nair y colaboradores, que reportan mayor porcentaje de éxito en timpanoplastia con fascia con técnica medial (*underlay*) junto con plasma rico en plaquetas en comparación con su grupo control aun en perforaciones timpánicas que implican más de tres cuadrantes.¹³⁻¹⁷

En nuestro estudio tuvimos el 100% en el cierre de las perforaciones timpánicas en las que se aplicó el plasma rico en plaquetas como coadyuvante tanto en perforaciones timpánicas pequeñas (menores de 25%), medianas (de 25 a 50%) y grandes (mayores de 50%), con disminución también del tiempo de curación con la aplicación de plasma rico en plaquetas (**Cuadro 2**). Si bien no se ha reportado que un mayor tiempo de evolución de una perforación timpánica clasificada como crónica *per se* (mayor de tres meses) aumente la complejidad quirúrgica, los pacientes tratados en este estudio con plasma rico en plaquetas tenían cronicidad en cuanto a la perforación de 18 a 24 meses aproximadamente con diferencia significativa respecto al grupo control. Esto pudiera ser relevante pensando en pacientes con más tiempo de espera para tratamiento quirúrgico pudiendo proporcionar un factor adicional de seguridad de éxito del procedimiento con disminución del riesgo de reintervención y, por ende, menor costo hospitalario.

La mayoría de los pacientes (38 de 60) incluidos en este estudio tenían entre 40 y 60 años de edad; sin embargo, esto no impidió el resultado favorable del uso de la técnica ni del plasma rico en plaquetas para su tratamiento, pues no hubo diferencia significativa entre los grupos respecto a esta variable, descartando factores como menor circulación *in situ* por cambios



vasculares propios de la edad como predisponente a persistencia de la perforación timpánica.

En cuanto a los casos reportados con persistencia de la perforación en el grupo sin plasma rico en plaquetas, en ninguno se reportaron enfermedades agregadas, alergias o dificultad durante el procedimiento quirúrgico, por lo que la causa del fallo puede considerarse dentro del índice de falla documentado en la bibliografía.¹⁸

CONCLUSIONES

La timpanoplastia endomeatal con técnica de cartílago tragal en alas de mariposa es una técnica que debe seguirse utilizando por su adecuado porcentaje de éxito en la reparación de perforaciones timpánicas crónicas y la aplicación de plasma rico en plaquetas como coadyuvante da resultados superiores en el proceso de cicatrización de membranas timpánicas posttimpanoplastia en comparación con aquéllos en los que no se aplicó el plasma rico en plaquetas incluso en perforaciones medianas-grandes con tiempos de evolución prolongados (más de 18 meses) y sin interferencia respecto a los grupos etarios, con fácil y rápida obtención, fácil manipulación durante el procedimiento quirúrgico, además de ser accesible considerando que es un material autólogo, lo que a su vez favorece la ausencia de reacciones adversas con su aplicación.

REFERENCIAS

- Karataylı-Özgürsoy S, Tunçkaşık ME, Tunçkaşık F, Akincioğlu E, et al. Platelet-rich plasma application for acute tympanic membrane perforations. *J Int Adv Otol* 2017; 13: 195-9. doi. 10.5152/iao.2016.2533.
- Aksoy MA, Açıklın MF, Gürbüz MK, Özudoğru EN, et al. Efficacy of platelet-rich plasma on fat grafts in the repair of tympanic membrane perforations: an experimental study. *J Int Adv Otol* 2018; 14: 58-62. doi. 10.5152/iao.2017.3845.
- Alhabiba S, Saliba I. Hyaluronic acid fat graft myringoplasty versus autologous platelet rich plasma. *J Clin Med Res* 2017; 9 (1): 30-34. doi. 10.14740/jocmr2800w.
- Hosam M, Shaker M, Aboulwafa A. Effect of topical use of platelet-rich fibrin in repairing central tympanic membrane perforation using the endoscopic inlay butterfly cartilage myringoplasty technique. *Egypt J Otolaryngol* 2017; 3: 557-563.
- Ayala-Montes de Oca A, Alla SN, Lopez-Valdez JC. Effectiveness of topical phenytoin therapy versus platelet-rich plasma for tympanic perforations closure: Comparative study. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2016; 79 (4): 183-188. DOI. 10.1016/j.hgmx.2016.05.006.
- Gómez E, Lugo J, Calderón C. Ganancia auditiva en timpanoplastía tipo I, Hospital de Especialidades Nº 2 del Centro Médico Nacional del Noroeste "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta". *Horiz Med (Lima)* 2016; 16 (2): 33-39.
- Alcaraz J, Oliver A, Sánchez J. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol Mex* 2015; 16: 128-142.
- Brackmann D, Shelton C, Arriaga M. *Otologic Surgery*. 4th ed, Elsevier, 2016.
- Rodríguez J, Palomar M, Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012; 34 (1): 8-17.
- Stavrakas M, Karkos PD, Markou K, Grigoriadis N. Platelet-rich plasma in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 2016; 130 (12): 1098-1102. doi. 10.1017/S0022215116009403.
- Gür Ö, Ensari N, Öztürk M, Boztepe O, et al. Use of a platelet-rich fibrin membrane to repair traumatic tympanic membrane perforations: a comparative study. *Acta Otolaryngol* 2016; 136 (10): 1017-23. doi. 10.1080/00016489.2016.1183042.
- Soumekh B, Hom D, Levine S, Juhn S, et al. Treatment of chronic tympanic-membrane perforations with a platelet-derived releasate. *Am J Otol* 1996; 17: 506-11.
- Mandour M, Elsheikh M, Khalil M. Platelet-rich plasma fat graft versus cartilage perichondrium for repair of medium-size tympanic membrane perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 160 (1): 116-121. doi. 10.1177/0194599818789146.
- Nair N, Alexander A, Abhishekh B, Hegde J, et al. Safety and efficacy of autologous platelet-rich fibrin on graft uptake in myringoplasty: a randomized controlled trial. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019; 23 (1): 77-82. doi. 10.1055/s-0038-1649495.
- Jayakumar JK, Reghunathan D, Edacherian B, Divakaran B, et al. Closure of small central perforations of tympanic membrane with Gelfilm patch and application of platelet rich plasma versus chemical cauterization: a comparative study. *J Evolution Med Dent Sci* 2016;5(20):1004-1008.
- Navarrete A, Ortiz N, Rodriguez L, Boemo R, et al. Pilot study on the efficiency of the biostimulation with autologous plasma rich in platelet growth factors in otorhinolaryngology: otologic surgery (tympanoplasty type I). *ISRN Surg* 2011; 2011: 451020. doi. 10.5402/2011/451020.

17. Ensari N, Gür O, Öztürk M, Süren D, et al. The effect of platelet-rich fibrin membrane on the repair of perforated tympanic membrane: an experimental study, *Acta Otolaryngologica*. 2017 Jul; 137 (7): 695-699. doi. 10.1080 / 00016489.2017.1282169.
18. Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, Sahin-Yilmaz A, et al. Platelet-rich fibrin plays a role on healing of acute-traumatic ear drum perforation. *J Craniofac Surg* 2014; 25: 2056-2058. doi. 10.1097/SCS.0000000000001140.