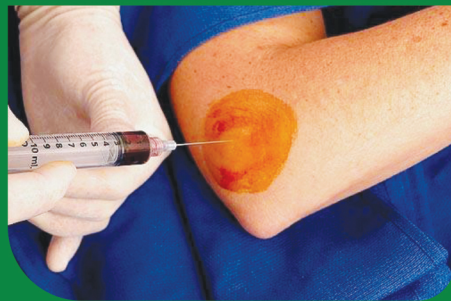
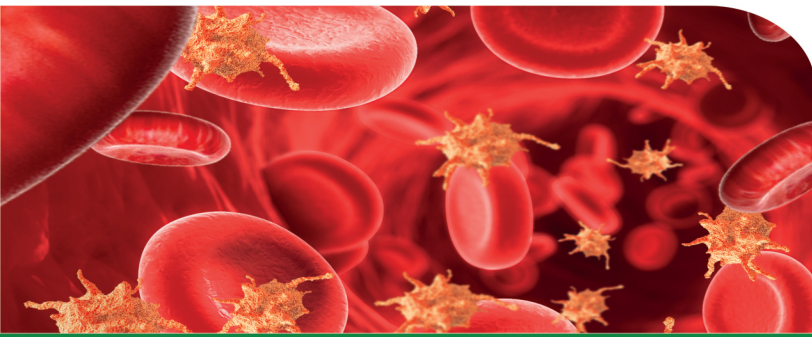


کتاب جامع پی آر پی

Platelet Rich Plasma



علی اصغر صفری فرد - محمد حسین ارژنگیان

زیر نظر: دکتر غلام رضا توگه - دکتر پیمان عشقی - دکتر محمد مهدی امام - دکتر سید احمد رئیس سادات - دکتر بشیر حاجی بیگی

مرکز تحقیقات ترومبوز و هموستاز دانشگاه علوم پزشکی تهران

مرکز تحقیقات بیماری های خونی مادرزادی کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



این کتاب با حمایت مالی شرکت نوآوران سلامت ارژنگ چاپ و منتشر شده است
www.Standardkit.com

صفری فرد ، علی اصغر، ۱۳۴۷-	: سر شناسه
کتاب جامع پی آر پی/علی اصغر صفری فرد، محمد حسین ارژنگیان؛ زیر نظر	: عنوان و نام پدید آور
غلام رضا توگه، پیمان عشقی، محمد مهدی امام، سید احمد رئیس سادات، بشیر حاجی بیگی	
تهران : علم و دانش، ۱۳۹۲.	: مشخصات نشر
۲۲۴ص.	: مشخصات ظاهری
978-600-6310-72-5	: شابک
فیپا	: وضعیت فهرست نویسی
خون- فرآورده خونی	: موضوع
پلاکت های خون	: موضوع
ارژنگیان، محمد حسین، ۱۳۳۸ -	: شناسه افزوده
توگه، غلام رضا، ۱۳۴۳-، ناظر	: شناسه افزوده
عشقی ، پیمان، ۱۳۴۳-، ناظر	: شناسه افزوده
امام ، محمد مهدی، ۱۳۴۴-، ناظر	: شناسه افزوده
رئیس سادات، سید احمد، ۱۳۵۱-، ناظر	: شناسه افزوده
حاجی بیگی ، بشیر، ۱۳۴۶-، ناظر	: شناسه افزوده
RM ۱۷۱/۴۵/ص۷ک۲ ۱۳۹۲	: رده بندی کنگره
۶۱۶/۱۵۰۶	: رده بندی دیویی
۳۱۰۵۵۴۴	: شماره کتابشناسی ملی

کتاب جامع پی آر پی

PRP(Platelet Rich Plasma)

علی اصغر صفری فرد - محمد حسین ارژنگیان

زیر نظر اساتید دانشگاه های علوم پزشکی کشور:

دکتر غلام رضا توگه، دکتر پیمان عشقی، دکتر محمد مهدی امام، دکتر سید احمد رئیس سادات، دکتر بشیر حاجی بیگی

خداوند
برای پلاکت ها، فاکتورهای رشد و قدرت ترمیم را قرار داده است،
اگر ما نتوانیم از این موهبت الهی استفاده نمایم باید اشکال کار را در خود جستجو کنیم.

محمد حسین ارژنگیان

۱۰

دییایچه

۱۴

فصل اول

۱۵

خون

۲۶

پلاکت

هموستاز

۳۸

فصل دوم

۴۶

PRP چیست ؟

۵۱

PRP چگونه تهیه می شود ؟

۵۱

پلازما

۵۲

گلبول های سفید خون

۵۳

ترومبین پروتازاد

۵۴

In vivo & In vitro

شرایط استاندارد جداسازی پلاکت و تهیه PRP

۷۲

فصل سوم

۸۲

اصول و تکنیک های خون گیری

فرم رضایت برای انجام خون گیری و تهیه PRP

۸۶

فصل چهارم

آموزش تهیه پلازمای غنی از پلاکت PRP

۱۰۰

فصل پنجم

استفاده درمانی از PRP

۱۱۰

فصل ششم

۱۱۹

کاربرد های PRP در طب زیبایی

استفاده از PRP در جراحی زیبایی

۱۴۲

فصل هفتم

کاربردهای PRP برای درمان زخم ها

۱۶۷

فصل هشتم

کاربردهای PRP در ارتوپدی

۲۱۳

فصل نهم

کاربردهای PRP در طب ورزشی

بسمه تعالی

PRP پلاسمای غنی از پلاکت است که از خود فرد تهیه می شود.

این فرآورده به واسطه‌ای تجمع مصنوعات پلاکتی درون خود، دارای فاکتورهای رشد متعدد و سایتوکین‌های مفید است که به عنوان محرک‌های ترمیم استخوان و نسج نرم در درمان‌های بالینی متعددی مورد استفاده قرار گرفته شده است. در آسیب‌های اعصاب، تاندونیت، استئوآرتریت، مشکلات عضلات قلبی، ترمیم استخوان، جراحی پلاستیک، جراحی دهان و نیز استفاده شایع از این فرآورده در ترمیم صدمات ورزشی گزارش شده است. گزارش‌های اثر بخشی در بهره‌مندی از این فرآورده متفاوت است که بدون شک یکی از علل اصلی آن استفاده از وسایل و کیت‌های غیر استاندارد است که موجب کاهش تعداد و سلامت پلاکت‌های موجود در این فرآورده می‌گردد و اثر بخشی بالینی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

جهت رفع مشکل فوق یکی از همکاران سازمان انتقال خون ایران، آقای محمد حسین ارژنگیان با استفاده از سال‌های تجربه در تهیه فرآورده‌های خونی که در حال حاضر دارای استانداردهای بالای بین‌المللی است، اقدام به طراحی و ساخت کیت استاندارد مناسب جهت تهیه این فرآورده نموده که این کیت از اداره تجهیزات وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی برای اولین بار مجوز تولید دریافت کرده است.

کتاب حاضر حاصل تلاش چند ساله همکاران گرانقدر سازمان انتقال خون ایران، آقای علی اصغر صفری فرد کارشناس ارشد خون‌شناسی و بانک خون و آقای محمد حسین ارژنگیان کارشناس انتقال خون می‌باشد. در این مجموعه در ابتدا توضیحات مهم درباره این فرآورده از نقطه نظر بیوشیمی و فیزیولوژی پلاکت‌ها و معرفی فاکتورهای رشد آن‌ها، همچنین طرز تهیه فرآورده PRP از ابتدا تا انتهای آن (خونگیری و استانداردهای جداسازی طبق اصول جهانی انتقال خون) و آموزش استحصال صحیح پلاکت که بخش اصلی و قابل توجه این مجموعه می‌باشد، آورده شده است. در پایان کتاب، موارد استفاده بالینی از این فرآورده در رشته‌های مختلف پزشکی ذکر شده است. این اطلاعات بدون شک برای علاقمندان و دست‌اندرکاران رشته‌های آزمایشگاهی و بالینی بسیار مفید می‌باشد.

در پایان توفیقات روز افزون برای نویسندگان کتاب، همکاران سازمان انتقال خون و کلیه فرهیختگان این کشور را در جهت اعتلای علمی از خداوند منان آرزومندیم.

دکتر غلامرضا توگه

فوق تخصص خون و سرطان بالینی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

بسمه تعالی

امروز کمتر اصطلاح یا واژه پزشکی مانند پلاکت و به ویژه پلاسمای غنی از پلاکت یا PRP در طیف وسیعی از جامعه اعم از مردم عادی تا رده های مختلف پزشکی، دندانپزشکی، جراحی و پیراپزشکی به گوش رسیده و در مورد آن پرس و جو می شود. هنگامی که با کلید واژه Platelet Rich Plasma در نمایه ای معتبر پزشکی جستجو می کنیم تنها در پایگاه Pubmed حدود ۷۰۰۰ مقاله معتبر یافت می شود که روند انتشار سالیانه آن ها در طی ۳۰ سال گذشته ۶ برابر شده است. کاربرد این فرآورده در عرصه های مختلف پزشکی، دندانپزشکی، جراحی ترمیمی، روماتولوژی، ارتوپدی و غیره سبب شده است سوالات زیادی در خصوص آن در جامعه مطرح شود. از طرف دیگر روش ها و تجهیزات مختلف فرآوری این فرآورده سردرگمی زیادی در جامعه پزشکی و سازمان های نظارتی مرتبط بوجود آمده است، از این رو نیاز مبرمی به یک مکتوب علمی جهت مرور کلیه نکات مرتبط با این موضوع به طور روز افزونی احساس می کردیم لذا جمعی از دوستان و همکاران بر آن شدند تا به جمع آوری و تالیف کتابی بپردازند که از مباحث پایه تا کاربردی ترین نکات مربوط به پلاسمای غنی از پلاکت را در خود گنجانیده و به ساده ترین زبان نیازها و پرسش های متداول جامعه پزشکی و حتی بیماران و مردم عادی را پاسخگو باشد. این کار جمعی و علمی با همت شرکت نوآوران سلامت ارژنگ و با لطف پروردگار به نتیجه رسید. و مجموعه حاضر نتیجه این فعالیت مشترک می باشد. هر چند با توجه به گستردگی حیطه مباحث مطروحه در این مجموعه، احتمال خطا در آن منتفی نمی باشد، لکن با توجه به دقت و جذابیت علمی و کاربردی این کتاب می توان استفاده آنرا بری طیف وسیعی از دانشجویان پزشکی، دندانپزشکی، متخصصین رشته های مختلف و حتی مردم عادی توصیه نمود.

در پایان از زحمات و پیگیری ها و حمایت های مدیر عامل شرکت نوآوران سلامت ارژنگ جناب آقای محمد حسین ارژنگیان که از پرسنل مجرب و خوش فکر سازمان انتقال خون ایران بوده و ابتکارات فنی ارزشمندی را در کارنامه حرفه ای خود به ثبت رسانده اند سپاس گذاری نموده و توفیق روز افزون ایشان و همکارانشان را در گسترش دانش و مهارت های مرتبط با خون و فرآورده های خونی از ایزد متعال خواهانم.

دکتر پیمان عشقی

فوق تخصص خون و سرطان کودکان

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بسمه تعالی

بدن انسان از زمان خلقت با بیماری های مختلفی درگیر بوده است . خداوند درمان بسیاری از آن ها را در داخل بدن انسان قرار داده است. به عنوان مثال نفوذ بسیاری از عوامل عفونی ساخت سلول های سرطانی و خود ایمن در بدن به طور اتوماتیک تشخیص و کنترل می شود. اما گاهی از اوقات به علت فاکتور های ژنتیکی ،ضعف ترمیم یا حجم زیاد عوامل مهاجم ،بدن توانایی مقابله با آن را ندارد و بیماری در خود عارض می شود .

از دیر باز نقش عناصر طبیعی در ترمیم بدن مشخص بده و این مبنای علمی به نام پروتروپایی (Prolotherapy) قرار گرفت. در این علم با استفاده از عناصر طبیعی هم چون دکستروز، خون و ترکیبات آن و سلول های بنیادی روند ترمیم و بهبودی در بدن تسریع می شود. سابقه این علم ریشه در تاریخ دارد و شاید اولین اثر مکتوب در زمینه پروتروپایی به زمان بقراط باز می گردد که برای اولین بار برای ترمیم آسیب تاندون ها از وارد کردن میله داغ در تاندون ها استفاده می کرده است.

امروزه از این علم در رشته های مختلف استفاده شده است یکی از شاخه های این علم استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در درمان بیماری ها است .

چرا که پلاکت ها به واسطه غنی بودن از فاکتورهای مختلف رشد سلولی می توانند سلول مناسبی در ترمیم بافتی باشند . امروز از PRP در رشته های مختلف طب هم چون جراحی قلب ، آسیب های تاندون ها، استخوان، مفاصل، عضلات، جراحی فک و صورت، تسریع ترمیم پوست و به طور کلی هر جایی که نیاز به ترمیم سریع تر و قوی تر می باشد به کار رفته و نتایج خوبی به صورت Case-Study گزارش شده است. اما نکته قابل تامل در PRP کمبود تحقیقات قوی در این زمینه می باشد. امید است با توجهات اخیر به این رشته، تحقیقات بیشتری را در این زمینه در آینده نزدیک شاهد باشیم.

دکتر محمد مهدی امام

فوق تخصص روماتولوژی

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پلاک پلاکتی و لخته منجر به هموستاز شده و سپس با ترشح پروتئین های خاصی، تکثیر و تمایز سلولی، حذف بافت آسیب دیده، ایجاد عروق و ماتریکس خارج سلولی، ترمیم و بازسازی بافت آسیب دیده را سبب می شوند.

مروری بر مقالات موجود درباره ترمیم زخم نشان می دهد، در دهه ۱۹۵۰ موضوع مهم دبریدمان زخم و بستن اولیه زخم ها، موجب پیشرفت قابل ملاحظه روند ترمیم زخم شد و هنوز هم مراقبت اساسی و استاندارد برای زخم ها محسوب می شود. در دهه ۱۹۶۰، علاقه بیشتر به سمت استفاده از آنتی بیوتیک ها متمرکز گردید. با کشف سفالوسپورین ها و آنتی بیوتیک های مشتق لینکومایسین (مانند کلیندامایسین)، جهت تکمیل اثرات پنی سیلین و داروهای سولفا (مانند سفالوسپورین) که از قبل استفاده می شدند، جراحان توانستند بر مشکل اساسی بر سر راه ترمیم زخم ها، یعنی باکتری ها غلبه کنند.

در دهه ۱۹۷۰ جراحان اهمیت ثابت زخم را دریافتند. صفحات محکم و وسایل فیکساسیون با محدود ساختن حرکات اندکی که ممکن است مویرگ های در حال تشکیل را پاره کنند و تکثیر سلولی را مهار نمایند، به رشد عروق و تکثیر سلولی و ترمیم بافت کمک می کنند. در دهه ۱۹۸۰ سه مطالعه برجسته که توسط ^۶Marx و ^۷Hunt, ^۸Kinghton و همکارانشان انجام شد، نقش کلیدی اکسیژن را در ترمیم زخم روشن ساخت. با شناخت نقش فاکتورهای رشد در پیشبرد ترمیم زخم، اولین بار این مطالعات، پاسخ ماکروفاژها به گرادیان اکسیژن را بعنوان یک عامل افزایش دهنده ترشح فاکتورهای رشد مطرح ساختند.^۹ این بررسی ها، الگوی تفکر در مورد ترمیم زخم را از توجه به رفع موانع به پیشبرد و فعالانه ترمیم زخم تغییر داد. با توجه به این یافته ها، انتقال عروق آزاد،^{۱۰} فلپ های بافتی^{۱۱} و استفاده از اکسیژن^{۱۲} پر فشار به تدریج بعنوان استانداردهای مراقبت از زخم امروزی بوجود آمدند.

از دهه ۱۹۹۰ تاکنون و احتمالاً تا چند دهه دیگر، فاکتورهای رشد بافتی به عنوان "هدف مقدس" نهایی در ترمیم زخم مطرح گردیده اند. در ابتدا فاکتور ترمیم زخم مشتق از پلاکت (PDWRF)^{۱۳} توسط Knighton از لحاظ بالینی معرفی

پلاکت ها، سلول های خونی دیسکی شکل و بدون هسته هستند که در عملکردهای حیاتی متعددی از جمله هموستاز (انعقاد خون)، التهاب، دفاع ضد میکروبی میزبان، رگ زایی و ترمیم زخم نقش دارند.^۱ اگر چه ابتدا تمرکز بر نقش پلاکت ها در انعقاد خون بیشتر بود اما بزودی مشخص گردید بیش از ۱۱۰۰ پروتئین در پلاکت ها وجود دارد، از جمله فاکتورهای رشد، پیامبرهای سیستم ایمنی، آنزیم ها و سایر ترکیبات زیستی که در مراحل مختلف روند ترمیم بافت نقش دارند.^{۴،۲۲}

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) یک فرآورده خونی است که طی فرآیند جداسازی از خون تازه و لخته نشده تهیه می شود. از سال ها پیش فرآورده تغلیظ شده ی پلاکتی در سازمان های انتقال خون، آماده شده و در بیمارستان ها و مراکز درمانی برای بند آوردن خونریزی یا جلوگیری از آن در بیماران مبتلا به کمبود تعداد یا اختلال در کارکرد پلاکتی استفاده می شود. همچنین به عنوان درمان پیشگیرانه در موارد کاهش تولید پلاکت در مغز استخوان، جراحی های تهاجمی، خونریزی های فعال و غیره مورد استفاده است.

تفکر بهره مندی از فرآورده پلاکتی در درمان های دیگر، بر پایه این تئوری شکل گرفت که ترمیم بافت سخت و نرم توسط پروتئین های خاص و پروسه ای از واکنش های داخل و خارج سلولی منظمی انجام می شود که در حال حاضر به طور کامل شناخته نشده اند، اما آنچه که مسلم است این است که پلاکت ها نقش برجسته و مهمی در فعال سازی فرایندها و تولید فاکتورهای رشد و پروتئین های خاص دارند. پلاکت ها در پاسخ به آسیب بافتی و پارگی عروق، با ایجاد

های فرآورده نهایی PRP اثر بگذارند.

گردید و سپس فاکتور رشد نو ترکیب مشتق از پلاکت انسانی (PDGF) و امروزه پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، پلاکتها را بعنوان سلول های دارای نقش اصلی در آغاز ترمیم زخم در انسان مطرح نمودند.

در سال های اخیر و با پیشرفت دانش پزشکی، از PRP در رشته های مختلف پزشکی مثل جراحی زیبایی، جراحی پلاستیک، جراحی های فک و صورت، جراحی دهان و دندان، جراحی قلب، جراحی های مغز و اعصاب، ارتوپدی، پزشکی ورزشی، گوش و حلق و بینی، دندانپزشکی، موارد سوختگی و پزشکی پوست، مو و زیبایی استفاده می شود. در این روش، با بکارگیری تکنیک فرآیند جداسازی پلاسمای تغلیظ پلاکت از خون خود فرد، از آن برای خود وی استفاده می شود و به عنوان روشی نوین و جدید وارد دنیای طب شده است.

امروزه بر کسی پوشیده نیست که پلاکتها باعث ایجاد و تسریع در بازسازی کلاژن، الاستین و ماتریکس بین سلولی شده و بالاخره باعث شادابی و ایجاد حس برتر جوانی در فرد می گردند. بدین علت از پلاکت تغلیظ شده برای درمان چین و چروک های صورت و گردن، درمان تیرگی و گودی زیر چشم، درمان چروک های پشت دست، برطرف کردن خطوط اخم یا خنده، کنترل و درمان طاسی و ریزش موی سر، درمان اسکار یا جوشگاه های جراحی و سوختگی، تسریع بهبودی در آسیب های فک و صورت، التیام آسیب های تاندونی و مفصلی، درمان کشیدگی ها و پیچ خوردگی ها به منظور باز گرداندن سریع تر ورزشکاران به میادین ورزشی و کم کردن دوره استراحت به خصوص در دنیای ورزش حرفه ای و قهرمانی استفاده می شود.

PRP به عنوان روشی برای وارد کردن غلظت بالای فاکتورهای رشد و سایر ملکول های زیستی به بافت آسیب دیده برای بهینه سازی محیط ترمیمی بافت، پذیرفته شده است. با این حال، همگی فرآورده های PRP مشابه نیستند. حجم خون کامل گرفته شده از بیمار، میزان کارایی روش استحصال پلاکتها، حجم نهایی پلاسمایی که در آن پلاکت معلق است، وجود یا عدم وجود گلبول های سفید یا قرمز خون و اضافه کردن ترومبین یا کلسیم کلراید برای فعال سازی همگی می توانند بر روی ویژگی

- 1 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 2 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37:2259-2272, 2009
- 3 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 4 Leslie M: Beyond clotting: The power of platelets. *Science* 328:562-564, 2010
- 5 Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981; 90:262-270
- 6 Hunt TK. The physiology of Wound healing . *Ann Emerg Med* 1988; 17:1265-127
- 7 Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral surg Oral med Oral Pathol* 1982; 64:379-390
- 8 Hunt TK. The physiology of Wound healing . *Ann Emerg Med* 1988; 17:1265-1273
- 9 Cordeiro Pc, Disa JJ Hidalgo AD, Hu QY. Reconstruction of the mandible with Osseous free flaps: A 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1314-1320
- 10 Marx RE, Smith BR. An improved technique for development of the pectoralis major myocutaneous flap. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1168-1180
- 11 Marx RE, Smith BR. An improved technique for development of the pectoralis major myocutaneous flap. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1168-118
- 12 knighton DR Hunt TK, Thakeral KK. Goodsen WH III. Role of Platelets and fibrin in the healing sequence: An in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann surg* 1982.196:379-388

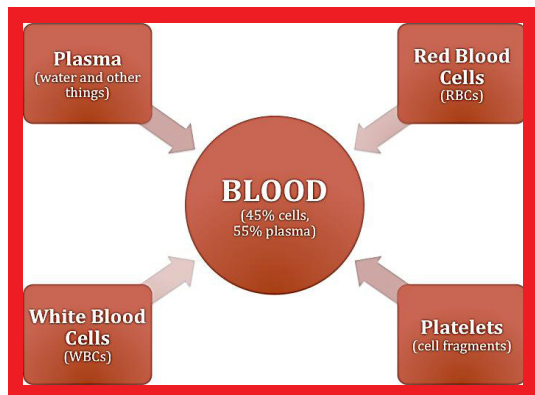
Blood

کتاب جامع پی آر پی

فصل اول

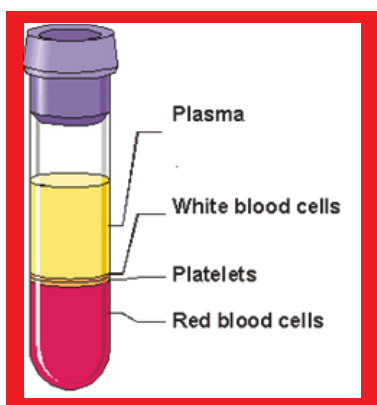
خون - پلاکت - هموستاز

همچنین گلوکز، چربی ها، هورمون ها، اسیدهای آمینه و عناصر معدنی مانند سدیم، پتاسیم و کلسیم تشکیل می‌دهد.^۲



"اجزای خون (سلولی و پلاسما)"

اگر یک مایع حاوی انواع جامد معلق، به صورت ساکن قرار گیرد بعد از مدتی مواد جامد معلق در آن، تحت نیروی جاذبه ته نشین شده و به ترتیب وزن مخصوص به صورت لایه لایه روی هم قرار خواهند گرفت. روند و زمان ته نشین شدن اجزای گوناگون خونی را می‌توان با نیروی گریز از مرکز (سانتریفوژ کردن) تسریع نمود. گلبول‌های خونی، پلاکت و پلاسما دارای وزن مخصوص متفاوت هستند. وزن مخصوص گلبول‌های قرمز ۱۰۰۹، وزن مخصوص گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها ۱۰۰۶ و وزن مخصوص پلاسما ۱۰۰۳ است.



"اجزای مختلف خون، پس از سانتریفوژ"

به جرات می‌توان گفت که خون، اولین بافتی است که توسط بشر مورد توجه، بررسی و تحقیق گرفت. خون از دو جزء سلولی و پلاسمایی تشکیل شده است. گویچه‌های سرخ، گویچه‌های سفید و پلاکت‌ها جزء قسمت سلولی خون هستند و ۴۵ درصد حجم خون را شامل می‌شوند. گویچه‌های سرخ ۹۳ درصد، گلبول‌های سفید ۱ درصد و پلاکت‌ها ۶ درصد عناصر سلولی خون را شامل می‌شوند. در هر میلی‌متر مکعب از خون که چیزی معادل یک قطره خون می‌باشد، تقریباً ۵ تا ۶ میلیون گویچه سرخ، ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ گویچه سفید و ۲۵۰ تا ۴۰۰ هزار پلاکت جود دارد. عناصر سلولی در مایعی به نام "پلاسما" شناور می‌باشند. پلاسما حدود ۵۵ درصد خون را شامل می‌شود. ۹۱ درصد پلاسما را آب و بقیه را پروتئین‌هایی مانند آلبومین، فیبرینوژن، گلوبولین‌ها، فاکتورهای انعقادی، ویتامین‌ها،

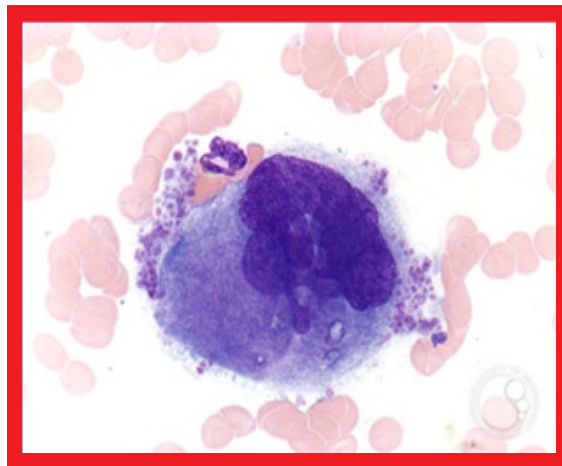
Cellular elements (45%)		
Cell type	Number per μL (mm^3) of blood	Functions
Erythrocytes (red blood cells)	5-6 million	Transport of oxygen (and carbon dioxide)
Leukocytes (white blood cells)	5,000-10,000	Defense and immunity
Basophil		Lymphocyte
Eosinophil		Neutrophil
Neutrophil		Monocyte
Platelets	250,000-400,000	Blood clotting

"اجزای تشکیل دهنده خون"

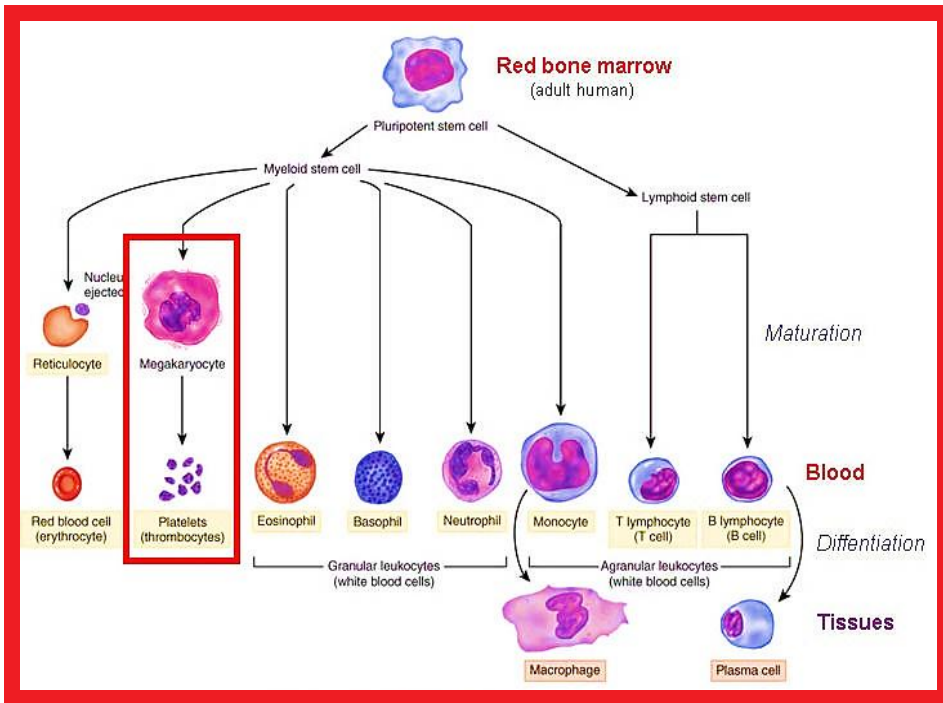
به دلیل وزن مخصوص متفاوت اجزای تشکیل دهنده خون، اگر خون منعقد نشده را سانتریفوژ نماییم، سه لایه تشکیل می شود. لایه تحتانی شامل گلبول های قرمز، لایه میانی شامل گلبول های سفید و پلاکت ها و لایه بالایی پلاسما است. با تنظیم سرعت و زمان مناسب سانتریفوژ، می توان پلاسمای حاوی پلاکت را جدا کند. سانتریفوژ مجدد این محصول با سرعت بالاتر امکان دست یابی به پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) را ممکن می سازد. با توجه به اینکه هر کدام از اجزای خون علاوه بر وزن مخصوص متفاوت، دارای شکل، اندازه و فرمول شیمیایی مختلفی هستند لذا می توان آن ها را با فیلتراسیون یا روش های دیگر هم جداسازی نمود.

پلاکت

پلاکت ها یا ترومبوسیت ها (واژه ای یونانی، به معنی سلول لخته ای)، ذرات کروی یا بیضوی شکل بدون هسته بوده و کوچک ترین جزء سلولی خون با قطر ۳-۲ میکرون می باشند. پلاکت ها از قطعه قطعه شدن سیتوپلاسم سلول های بزرگی به نام "مگاکاریوسیت" در مغز استخوان حاصل می شوند و بعد از آن به هیچ رده سلولی دیگری تمایز نمی یابند.^۲ هر مگاکاریوسیت مابین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پلاکت را تولید می کند. پلاکت ها به طور اولیه وارد طحال شده و حداقل دو روز در آن جا باقی می مانند تا کاملا رسیده شوند. بعد از این زمان، وارد گردش خون محیطی شده یا در ذخیره پلاکتی طحال به طور فعال باقی می مانند. تقریباً ۲/۳ پلاکت های بدن در گردش خون هستند و ۱/۳ بقیه در طحال ذخیره می شوند.



"مگاکاریوسیت و آزادسازی پلاکت ها در مغز استخوان"



"روند ساخت سلول های مختلف خونی و پلاکت ها در مغز استخوان"

عدد پلاکت در مغز استخوان ساخته می شود و به خون رها می گردد. تعداد پلاکت های خون محیطی در طول شبانه روز دارای نوساناتی است، به طوری که تعداد آن ها در طول روز زیاد و در شب کاهش می یابد. این روند احتمالاً به میزان کار و استراحت بستگی دارد. پس از کار سنگین بدنی و ورزش شدید و قدرتی تعداد پلاکت ها در خون انسان ۳ تا ۵ برابر بیشتر می گردد. همچنین مصرف قرص های پیشگیری کننده از بارداری باعث بالا رفتن تعداد پلاکت می شود. در دوره ماهیانه بانوان و استفاده از داروی استامینوفن تعداد پلاکت های خون کمی کاهش پیدا می کند.

طول عمر پلاکت ها فقط ۸ تا ۱۰ روز است و بعد از آن توسط ماکروفاژهای طحال و کبد از بین می روند. تولید پلاکت ها به تعداد پلاکت هایی که در طحال تخریب و نابود می شود، بستگی دارد. موادی که از پلاکت های تخریب شده آزاد می شود، خود باعث تحریک ساخته شدن پلاکت ها می گردد. اگر چه پلاکت ها هسته ندارند اما از نظر متابولیک، بسیار فعال هستند. پلاکت ها به طور فعال، فاکتورهای رشد را در سراسر طول عمرشان تولید می کنند و آن ها را در پاسخ به روند انعقاد ترشح می نمایند. تشکیل میخ پلاکتی، آزاد کردن مواد تنگ کننده رگ، کمک به انعقاد خون، جمع شدن لخته و ترمیم بافت پوششی آسیب دیده رگ از وظایف پلاکت ها است.

دامنه طبیعی تعداد پلاکت ها در هر میکرولیتر خون بین ۱۵۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ (به طور میانگین ۲۰۰۰۰۰) است که از نظر حجمی کمتر از ۰/۴ درصد هر میلی لیتر خون را تشکیل می دهد. در افراد سالم، روزانه به طور میانگین ۱۰^{۱۱}

کاهش تولید

مشخصه کاهش تولید پلاکت، کاهش یا فقدان مگاکاریوسیت ها در آسیبیره یا بیوپسی مغز استخوان است. درمان حمایتی برای بیماران مبتلا به تمام

انواع کاهش پلاکت ناشی از کاستی در تولید، بخصوص آن هائی که تحت شیمی درمانی القائی یا نگه دارنده برای بیماری های بدخیم هستند، تزریق پلاکت است. در صورت بروز عوارض یا در شرایطی که بیمار می خواهد تحت عمل قرار گیرد، اگر تعداد پلاکت از ۲۰۰۰۰ کمتر شود تزریق پلاکت بطور پیشگیرانه انجام می شود.

افزایش احتباس پلاکتی

در شرایطی که طحال بزرگ شده است، احتباس پلاکت در آن عضو روی می دهد، در نتیجه تعداد پلاکت ها کاهش پیدا می کند و به ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ می رسد. برای درمان بر حسب مورد، ممکن است طحال برداشته شود.

افزایش تخریب پلاکت ها در محیط

افزایش تخریب محیطی پلاکت ها (به علت مکانیسم های ایمنونولوژیک یا غیر ایمنونولوژیک) عموماً باعث کاهش تعداد پلاکت ها می شود. کاهش پلاکت خود ایمن می تواند بصورت یک اختلال ایمنی اولیه به طور انحصاری بر علیه پلاکت ها یا بصورت عارضه ثانوی یک بیماری خود ایمن دیگر، نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک خود را نشان دهد.

شمارش پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون، ترومبوسیتوپنی نامیده می شود. در ترومبوسیتوپنی تمایل به خونریزی به ویژه از عروق خونی کوچک تر وجود دارد. این امر باعث خونریزی غیر طبیعی در پوست و سایر قسمت های بدن می گردد. علائم شایع ترومبوسیتوپنی شامل پتشی (لکه های کوچک، گرد، بدون برجستگی و به رنگ قرمز مایل به ارغوانی در زیر پوست)، تمایل به کبودشدگی، خونریزی در دهان، خون دماغ، قاعدگی های شدید یا طولانی و وجود خون در ادرار است. علل ترومبوسیتوپنی می تواند مادرزادی، تولید کم یا ناقص پلاکت ها در مغز استخوان و در برخی موارد ناشناخته (ایدیوپاتیک) باشد. ترومبوسیتوپنی متوسط، شمارش پلاکت بین ۱۰۰۰۰۰-۵۰۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون است. در این حالت زمان سیلان طولانی شده و خونریزی بدنال ترومای شدید و یا سایر استرس ها رخ می دهد. شمارش پلاکت زیر ۵۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون را ترومبوسیتوپنی شدید می نامند. بیمار به راحتی دچار کبودی می شود که بصورت پورپورای پوستی و خونریزی پس از جراحی غشاهای مخاطی، بروز می کند. بیمارانی که پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ دارند استعداد زیادی برای خونریزی خود به خود دارند و معمولاً دارای پتشی هستند و ممکن است دچار خونریزی داخل جمجمه ای یا سایر خونریزی های داخلی شوند.

کاهش تولید، بزرگ شدن طحال و افزایش احتباس پلاکتی، خونریزی شدید و مصرف پلاکت، لوکمی یا سرطان خون، ترومبوسیتوپنی، انواع وراثتی کمبود پلاکت، افزایش تخریب، انعقاد منتشر خون در داخل رگ ها، شیمی درمانی بعد از سرطان، عفونت و نارسایی مغز استخوان باعث کاهش تعداد پلاکت ها می شوند.

چه چیزهایی تعداد پلاکت را افزایش می دهد؟

بیماری آرتریت روماتوئید، کم خونی فقر آهن، مشکلات بعد از برداشتن طحال، بعضی سرطان ها و بیماری های ژنتیکی خاص باعث افزایش تعداد پلاکت می شوند.

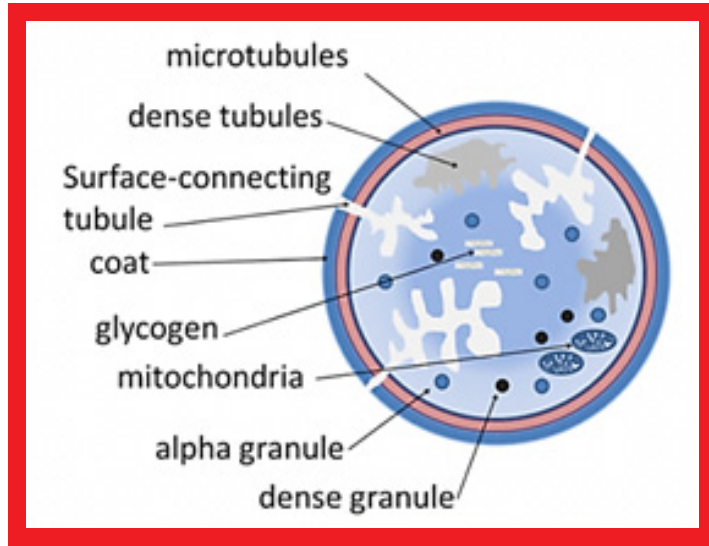
داروهایی که عملکرد پلاکت را مهار می کنند:

بسیاری از داروها بر عملکرد پلاکت تاثیر می گذارند. به دلیل استفاده گسترده از آسپرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، این داروها به عنوان یکی از مهمترین علل مهار عملکرد پلاکت در اعمال بالینی محسوب می شوند. مصرف آسپرین باعث مهار تجمع و ترشح پلاکت در پاسخ به تحریک با ADP، اپی نفرین و غلظت های پایین کالژن می شود. آسپرین به طور غیرقابل برگشت سیکلواکسیژناز پلاکتی را استیل و غیرفعال کرده، در نتیجه منجر به مهار تولید آندو پراکسیدها و TXA₂ می شود.

ساختار پلاکت

پلاکت ها دارای زوائد پای کاذب فراوان، تورفتگی های غشای سلولی و وزیکول های درون سلولی (گرانول های ذخیره ای) هستند. دیواره ی سلولی هر پلاکت دارای غشاء سه لایه شامل: لایه سطحی خارجی غنی از گلیکو پروتئین ها (گلیکو کالین) و دو لایه قابل نفوذ از فسفو لیپید و کلسترول است.

مهمترین گلیکو پروتئین های سطحی پلاکت شامل Ia/IIa, Ib/IX, IIb/IIIa می باشد. نوار زیر غشایی از میکروتوبول ها (پروتئین توبولین)، از شکل صفحه ای و طبیعی پلاکت حمایت می کند. میکرو فیلامنت ها (متشکل از پروتئین های اکتین و میوزین) هم در زیر غشاء حضور دارند. یک سیستم کانالیکولی باز (Canalicular Open System) از داخل پلاکت، به طور مستقیم با سطح پلاکت تماس دارد و در مجاورت آن، سیستم توبولی متراکم (Dense Tubular System) دیده می شود. سیستم توبولی متراکم محل انجام دو عملکرد اصلی پلاکت یعنی کاهش غلظت کلسیم سیتوپلاسم پلاکتی در حال استراحت و متابولیسم اسید آراشیدونیک در پلاکت فعال شده می باشد.



"نمای شماتیک پلاکت و گرانول های پلاکتی"

در نمونه‌های خونی رنگ آمیزی شده، پلاکت‌ها دارای یک ناحیه محیطی به رنگ آبی روشن به نام هیالومر و یک ناحیه بنفش مرکزی به نام گرانولومر می‌باشند. ناحیه هیالومر حاوی دسته‌ای از میکروتوبول‌ها در زیر غشاء و تعدادی میکروفیلیامنت است. اجزای اسکلت موجود در ناحیه هیالومر به تغییر شکل پلاکت و ترشح محتویات گرانول‌های آن کمک می‌کند. فرورفتگی‌های سطحی و وزیکول‌های درون سلولی باعث می‌شوند پلاکت‌ها ظاهری شبیه اسفنج دریایی یا پنیر سوئیسی پیدا کنند.



"فرورفتگی‌های سطح پلاکتی"

گرانول های پلاکتی

پلاکت ها فاقد هسته هستند، ولی دارای انکلوژیون های داخلی می باشند. انکلوژیون های داخل پلاکتی شامل میتوکندری، گلیکوژن، گرانول های دلتا (Dense یا متراکم)، گرانول های آلفا و گرانول های لیزوزومی می باشد.^۴ هرپلاکت به طور تقریبی دارای ۵۰ تا ۸۰ گرانول است و این گرانول ها حاوی پروتئین ها متعددی هستند.

گرانول های لیزوزومی یا گرانول های لاندا با قطر ۲۵۰-۷۵ نانومتر، به نظر می رسد به عنوان محل ذخیره آنزیم های هضم کننده لیزوزومی و هیدرولازها عمل می کنند. گرانول های Dense پلاکتی با قطر ۳۰۰-۲۵۰ نانومتر، حاوی ATP، ADP، کلسیم، یون ها، هیستامین، ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) و دوپامین می باشند که با آزاد شدن در روند تمایز و تکثیر سلولی و ترمیم بافت های آسیب دیده شرکت دارند. گرانول های آلفا با قطر ۵۰۰-۳۰۰ نانومتر، در انعقاد خون و ترمیم بافت آسیب دیده نقش اساسی دارند. گرانول های آلفا محل ذخیره فاکتورهای رشد پلاکتی هستند. در این گرانول ها، فاکتورهای رشد به شکل ناکامل و از لحاظ زیستی، غیر فعال می باشند.

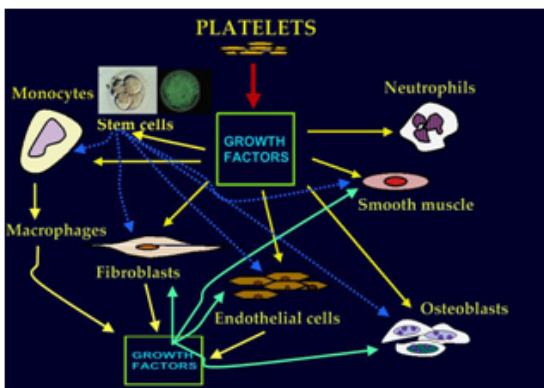
فاکتورهای رشد، سیتوکین هم نامیده می شوند. بیشتر فاکتورهای رشد یک یا چند فاز ساخت بافت مانند استخوان سازی را تحریک می کنند. فاکتورهای رشد که ثابت شده در این گرانول ها وجود دارند، عبارتند از: ایزومرهای فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF $\alpha\alpha$ ، PDGF $\beta\beta$)، دو ایزومر فاکتور رشد ترانسفورم کننده بتا (PDGF $\beta\beta$)، فاکتور رشد آندوتلیال عروق (TGF β ۱ و TGF β ۲)، فاکتور رشد اپی تلیال (EGF). مولکول چسبندگی سلولی ویترونکتین نیز به مقدار زیاد در گرانول های آلفا وجود دارد که برای هدایت رشد استخوانی و حفظ

تمامیت و سلامت استخوان ضروری است.

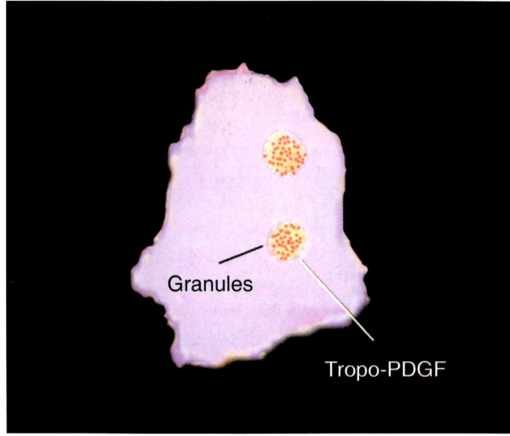
روند انعقادی موجب ترشح فاکتورهای رشد از پلاکت ها می شود. فعال شدن روند انعقاد خون با تغییرات ساختاری در غشای پلاکت همراه است که موجب ترشح فعال فاکتورهای رشد از گرانول های آلفا می شود. گرانول های آلفا به سمت غشای پلاکت حرکت کرده، با آن ادغام می شوند. غشای پلاکتی بر فاکتورهای رشد ناکامل اثر می گذارد (توجه کنید که همگی این فاکتور های رشد، پروتئین هستند). هیستون و زنجیره های جانبی کربوهیدراتی به فاکتورهای رشد افزوده می شوند و سپس، این فاکتورها از لحاظ زیستی فعال خواهند شد.

فاکتورهای رشد

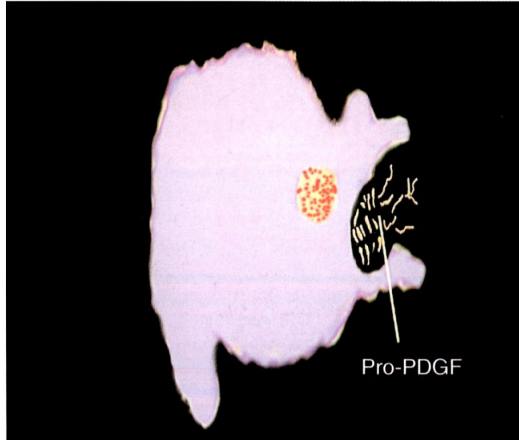
فاکتورهای رشد (Growth Factors)، پروتئین هایی هستند که موجب تکثیر و تمایز سلولی می شوند. فاکتورهای رشد آزاد شده از پلاکت به روش آگروسیتوزیس، محرک شیمیایی سلول های فیروبلاست بوده و آن ها را وادار به تکثیر می نمایند. فیروبلاست ها با تولید کلاژن، الاستین، فیبرونکتین و سایر پروتئین های بافت همبندی، در ترمیم بافت های آسیب دیده مشارکت دارند.



"تأثیر فاکتورهای رشد بر روی سلول های مختلف"



“گرانول های آلفا”



“حرکت گرانول های آلفا به سمت سطح سلول و ادغام با غشای پلاکت”

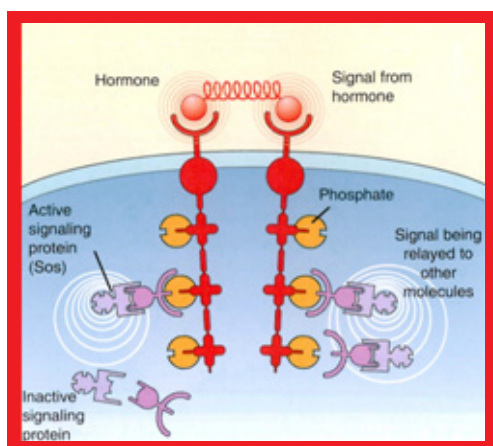


“فعال سازی فاکتورهای رشد”

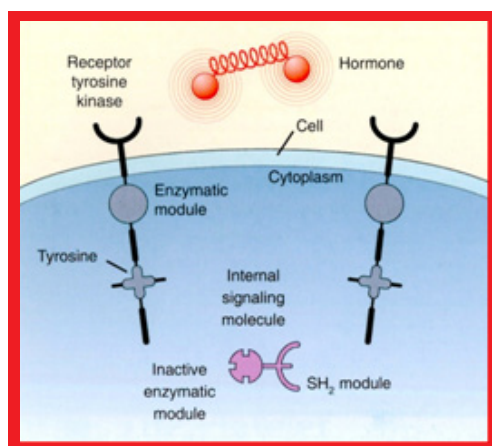
عامل رشد مشتق از پلاکت (Platelet-Derived Growth Factor-PDGF)

فاکتورهای رشدی که توسط پلاکت ها ترشح می شوند (PDGFaa ، PDGFab ، PPDFbb) معمولاً دو محل فعال دارند و بنابراین دimer نامیده می شوند. آن ها تنها به سلول هایی متصل می شوند که گیرنده مربوط به آن ها را دارند. این گیرنده ها بر سطح غشای سلول های هدف قرارداشته، به داخل سلول وارد نمی شوند، بلکه گیرنده غشایی را فعال می کنند. این گیرنده دارای یک بخش داخل سیتوپلاسمی است و بنابراین، این گیرنده ها را گیرنده های میان غشایی نیز می نامند.

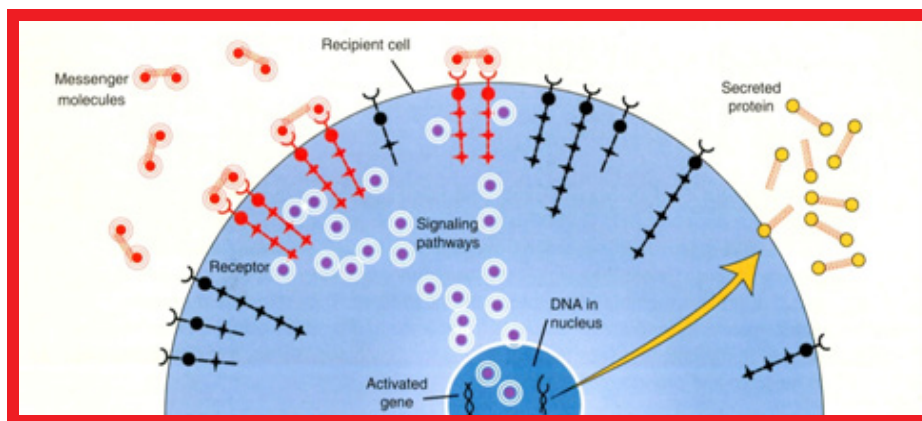
دو گیرنده میان غشایی در فاصله ای از یکدیگر قرار می گیرند تا پروتئین های انتقال پیام داخل سلولی را فعال سازند. فعال شدن قسمت خارجی گیرنده موجب ایجاد پیوند فسفات دریک پروتئین انتقال پیام داخل سیتوپلاسمی می شود. سپس پروتئین انتقال پیام فعال از گیرنده میان غشایی جدا شده، در سیتوپلاسم شناور می شود به سمت هسته حرکت می کند و در انتها پس از ورود به هسته ، بیان ژن های طبیعی را القا می کند.



"ایجاد پیوند فسفات دریک پروتئین انتقال پیام داخل سیتوپلاسمی"



"گیرنده های میان غشایی فاکتورهای رشد"



"ورود پروتئین انتقال پیام فعال به هسته و القاء بیان ژن های طبیعی"

پروتئین انتقال پیام در هسته موجب می شود یک توالی ژنی خاص برای یک عملکرد سلولی مانند میتوز، تولید کلاژن، شکل گیری ماتریکس، تولید استئوید و... فعال شود. اهمیت این روند این است که توضیح می دهد چرا تجویز فاکتورهای رشد برون زاد، حتی در غلظت های بالا نمی تواند موجب بروز واکنش مداوم و ایجاد هیپر پلازی، تومور خوش خیم یا بدخیم شود.

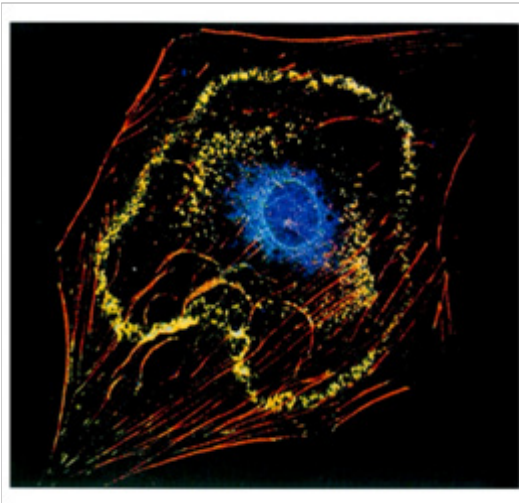
فاکتور های رشد، جهش زا نیستند بلکه پروتئین های طبیعی هستند که از طریق اثر بر تنظیم طبیعی

ژن ها و مکانیسم های کنترل ترمیم زخم عمل می کنند. به عبارت دیگر فاکتورهای رشد پلاکتی هرگز وارد

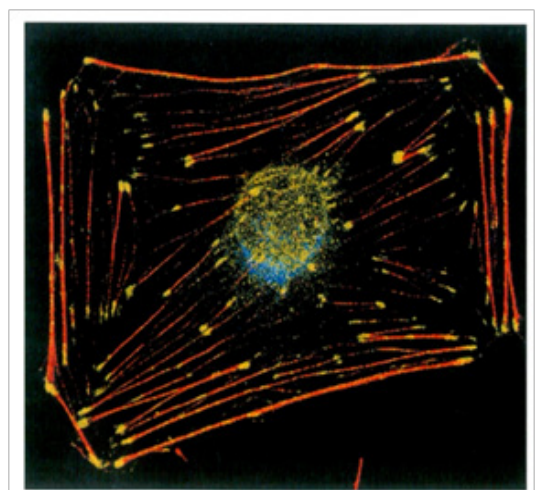
سلول ها یا هسته سلول ها نمی شوند، موثراژن یا عامل بیگانه نیستند و عملکرد آن ها از طریق تحریک مسیر بهبود زخم ها است.^۶ از این رو PRP قادر به القای شکل گیری تومور نیست.

پلاکت های فعال شده، استئوبلاست ها، سلول های اندوتلیال، ماکروفاژها، منوسیت ها و سلول های عضله صاف، تولید کننده های فاکتور رشد هستند. مطالعات نشان داده است سلول های بنیادی مزانشیمی، اوستئوبلاست، فیبروبلاست، سلول های اندوتلیالی و سلول های اپیدرمی، گیرنده های غشایی فاکتورهای رشد را دارا می باشند.

سه نوع ایزومر (PDEF (PDGFaa, PDGFab, PDGFbb)، هر یک تقریباً ۲۵۰۰۰ دالتون وزن دارند. هرایزومر، عملکردهای اندکی متفاوتی دارد، اما بسیاری از عملکردهای آن ها مشترک است. انواع PDGF، گسترده ترین فاکتورهای رشد موثر در ترمیم زخم هستند. این فاکتورها اساساً میتوزن بوده، موجب القای تکثیر سلولی در سلول های دارای گیرنده برای آن ها می شوند. تحریک تکثیر سلول های بنیادی مزانشیمی، تحریک تکثیر سلول های استئوبلاست^۸ و تولید استئوید، تنظیم تکثیر سلول های اندوتلیال، جذب شیمیایی و تکثیر سلول های فیبروبلاست، گلیال و عضله صاف، جذب شیمیایی سلول های ماکروفاژ و نوتروفیل، تنظیم ترشح کلاژناژ و تحریک تکثیر و تولید کلاژن در سلول های فیبروبلاست جزو فعالیت های این عوامل رشد می باشند.



“سلول هدف پس از اتصال فاکتور رشد به گیرنده های غشایی که نشان می دهد پروتئین انتقال پیام ایمونوفلوروسانس در سیتوپلاسم شناور است و غشای هسته، بزرگتر شده است”



“سلول هدف قبل از اتصال فاکتور رشد به گیرنده های غشایی”

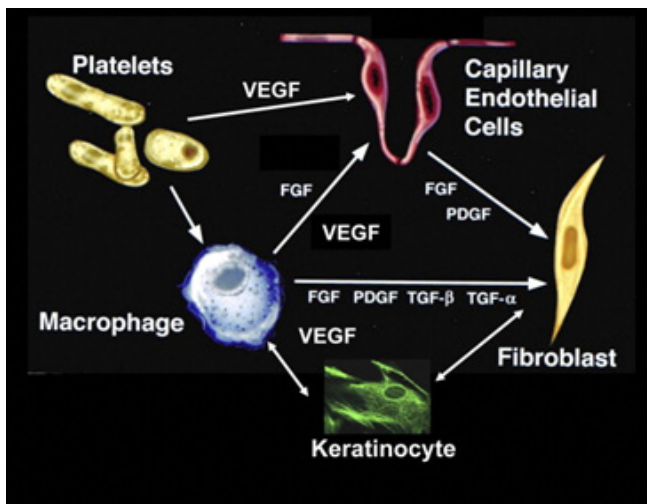
عامل رشد بافتی بتا ($TGF\beta$ – Transforming Growth Factor β)

$TGF\beta_1$ و $TGF\beta_2$ دو نوع فاکتور رشد در ابرخانواده $TGF\beta$ می باشند که حاوی حداقل ۴۷ فاکتور رشد شناخته شده هستند. فاکتورهای BMP نیز جزء این ابرخانواده هستند. فاکتورهای رشد $TGF\beta_1$ و $TGF\beta_2$ مانند PDGF باعث تولید ماتریکس بین سلولی و هدایت تمایز به سمت غضروف یا استخوان می شوند. بنابراین فاکتورهای $TGF\beta$ مورفوژن نیز می باشند.

پلاکت‌ها، ماتریکس خارج سلولی استخوان، ماتریکس غضروفی، سلول‌های TH_1 فعال شده، سلول کشنده طبیعی، ماکروفاژها، منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، سلول‌های تولید کننده عامل رشد بافتی بتا هستند. تحریک تکثیر سلول‌های مزانشیمی تمایز نیافته، تنظیم تکثیر سلول‌های آندوتلیال، فیبروبلاست و استئوبلاست‌ها، تنظیم تولید کلاژن و ترشح کلاژناز (آنزیم تخریب کننده کلاژن)، تنظیم فعالیت میتوژنتیک سایر فاکتورهای رشد، تحریک خواص جذب شیمیایی و رگ‌زایی، مهار تکثیر ماکروفاژ و لنفوسیت‌ها از عملکردهای عامل رشد بافتی بتا است.

عامل محرک فیبروبلاست (FGF – Fibroblast Growth Factor)

عامل محرک فیبروبلاست، توسط پلاکت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های مزانشیمی، کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها تولید می شود و عملکرد آن تحریک رشد و تمایز سلول‌های غضروفی و استخوانی، تحریک تکثیر سلول‌های استئوبلاست، تکثیر دهنده سلول‌های مزانشیمی، غضروفی و استخوانی، رگ‌زایی اولیه و ساخت مجدد عروق است.^۹



“آزادسازی فاکتورهای رشد از سلول‌های مختلف“

عامل رشد اپیدرمی (EGF- Epidermal Growth Factor)

پلاکت‌های فعال شده، ماکروفاژها و منوسیت‌ها تولید کننده عامل رشد اپیدرمی هستند. اثر فاکتور رشد اپیدرمی بر سلول‌های بازال پوست و غشای مخاطی محدود می‌باشد و باعث تحریک جذب شیمیایی سلول‌های اندوتلیال و رگ‌زایی، تنظیم ترشح کلاژن، تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های مزانشیمی و اپی‌تلیالی، مهاجرت سلول‌ها روی سطوح زیستی و تحریک تولید و ترشح اجزاء خاصی از غشای پایه می‌شود.

عامل رشد آندوتلیال عروق (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor)

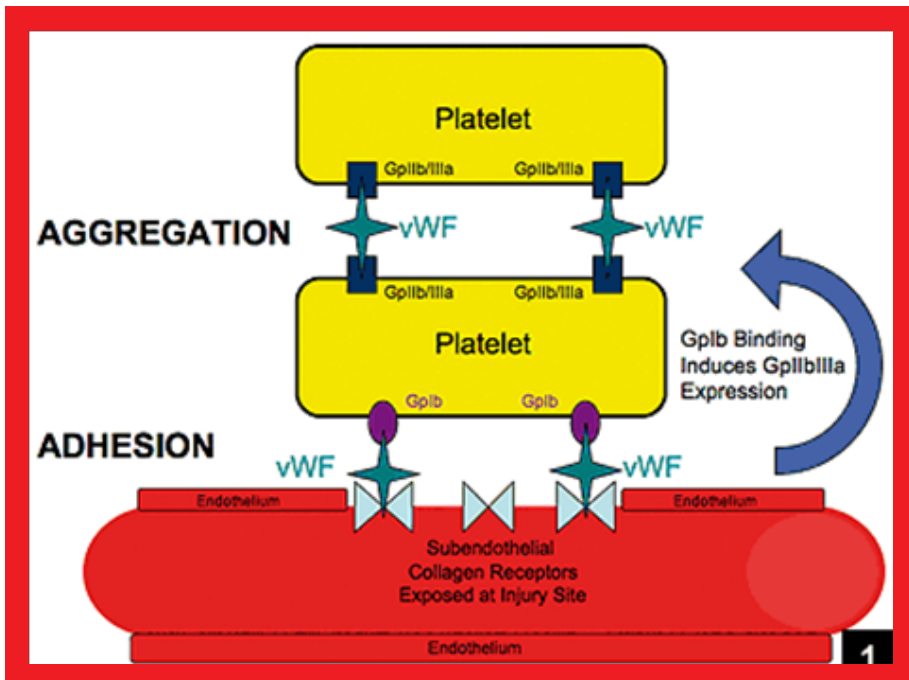
پلاکت‌ها و سلول‌های آندوتلیال منبع عامل رشد آندوتلیال عروق هستند. اثر فاکتور پروتئینی VEGF بر سلول‌های آندوتلیال محدود می‌باشد و موجب تحریک سنتز غشای پایه و فراخوانی پری‌سیت‌ها برای حمایت از عروق خونی، افزایش رگ‌زایی، افزایش نفوذپذیری عروق، تحریک تکثیر سلول‌های آندوتلیال، پیشرفت رگ‌زایی اولیه و ساخت مجدد عروق است.

عامل رشد بافت همبند (CTGF- Connective Tissue Growth Factor)

پلاکت‌ها طی اندوسیتوز از محیط خارج سلولی در مغز استخوان عامل رشد بافت همبند را ترشح می‌کنند. در تقویت رگ‌زایی، ترمیم غضروف، افزایش فیبروز و چسبندگی پلاکت‌ها موثر است. باید توجه داشت که غلظت فاکتورهای رشد هر نفر با فرد دیگری متفاوت است، اما با تعداد پلاکتی متناسب بوده و با افزایش تعداد پلاکت‌ها در PRP، میزان آن‌ها نیز زیاد می‌شود.^۱

هموستاز

هموستاز یا قطع فیزیولوژیک خونریزی به مجموعه عوامل، کنش ها و واکنش هایی اطلاق می گردد که نقش آن ها توقف خونریزی از محل بریدگی و آسیب های رگی است. عوامل تنظیم کننده، محدود کننده و هضم کننده لخته را نیز باید بعنوان اجزاء سیستم هموستاز تلقی نمود. برای تسهیل در تشریح و توضیح، سیستم هموستاز را به دو بخش عمده ی هموستاز اولیه و ثانویه تقسیم می کنند.



“مراحل هموستاز”

هموستاز اولیه (Primary Hemostasis)

به مجموعه عملکرد رگ و پلاکت، هموستاز اولیه گویند. هدف نهایی این فرآیند، ایجاد هر چه سریع تر پلاک یا میخ پلاکتی (Platelet Plug) در محل آسیب دیدگی رگ است. این فرآیند از اسپاسم شدید رگ در محل آسیب دیدگی و به دلیل رها سازی و تاثیر عوامل واسطه ای شروع و با چسبندگی (Adhesion) و تجمع (Aggregation) پلاکتی استمرار

می‌یابد. چسبندگی اولیه با واسطه ملکول ون ویلبراند Von Willebrand Protein و بر سطح گلیکوپروتئین غشایی پلاکت GpIb انجام می‌گیرد. در واقع ملکول‌های درشت VWP از طرفی به کلاژن زیر اندوتلیال و از طرف دیگر به GpIb سطح پلاکت اتصال می‌یابد و موجب چسبیدن پلاکت‌ها به ایلاف کلاژن بافت زیر اندوتلیال ناحیه آسیب دیده عروق شده و منجر به تجمع پلاکتی در محل می‌شود.

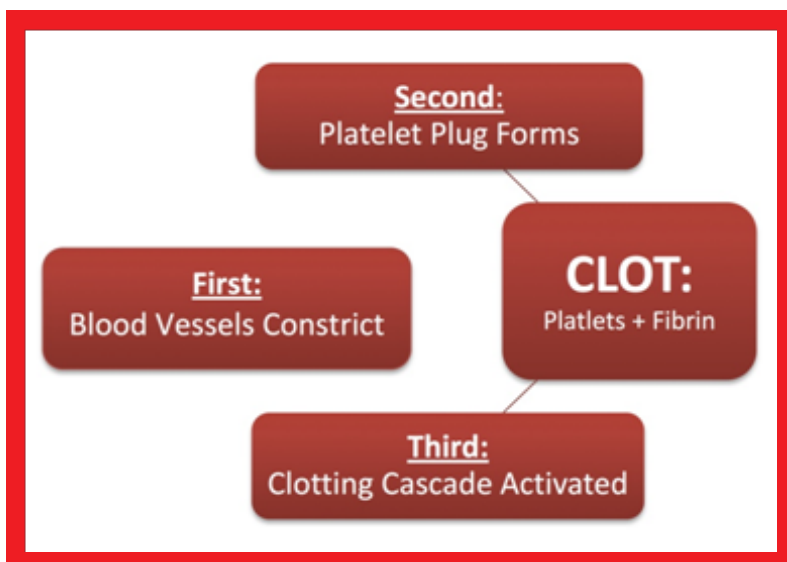
در اثر مجموعه واکنش‌های هموستاز اولیه اسپاسم شدید رگی، موجب کندی شدید جریان خونریزی می‌گردد، سرعت حرکت پلاکت‌ها در موضع آسیب کم می‌شود، ملکول VWP به محل آسیب دیده متصل شده و تعداد زیادی از پلاکت‌های مجاور را به خود جذب می‌کند. ملکول ون ویلبراند همچنین مقدار قابل توجهی از F VIII انعقادی را در موضع آسیب، مجتمع می‌کند. رهایی محتویات گرانول‌های پلاکتی در موضع آسیب، باعث ایجاد غلظت قابل توجهی از مواد انعقادی می‌گردد و گیرنده‌های سطحی از قبیل GpIIb - IIIa از حالت مخفی یا غیر فعال به شکل آشکار و فعال مبدل می‌گردند. این گیرنده‌ها سپس به عنوان ملکول‌های گیرنده فیبرینوژن، عمل نموده، در نهایت تعداد انبوهی از پلاکت‌ها به محوریت ملکول فیبرینوژن و با اتصال به این گیرنده، به یکدیگر متصل و مجتمع می‌شوند.

عملکرد سیستم هموستاز اولیه باعث شکل‌گیری یک پلاک پلاکتی در موضع می‌شود. در ضایعات عروقی کوچک، جلوگیری از خونریزی توسط پلاک‌های پلاکتی امکان‌پذیر است، لیکن در ضایعات بزرگ نیاز به تشکیل لخته خونی است. در اختلال عملکرد سیستم هموستاز اولیه اعم از اختلالات رگی، ترومبوسیتوپنی (تعداد کم پلاکت) و ترومبوسیتوپاتی (اختلال عملکرد پلاکتی) خود را به صورت خونریزی‌های پوستی مخاطی (ولی نه عمیق و احشایی) و عمدتاً از رگ‌های کوچک بدن نشان می‌دهد.

هموستاز ثانویه (Secondary Hemostasis)

به مجموعه عوامل و واکنش‌هایی اطلاق می‌گردد که هدف آن‌ها تشکیل لخته فیبرینی (Fibrin Clot) می‌باشد. لخته از تورینه‌ای از رشته‌های فیبرین تشکیل شده که در تمام جهات سیر می‌کنند و گویچه‌های قرمز خون، پلاکت‌ها و پلاسما را به دام می‌اندازند. رشته‌های فیبرین به سطوح آسیب دیده جدار رگ نیز می‌چسبند و بنابراین لخته خون به هر سوراخ رگ می‌چسبد و از این راه از خروج خون جلوگیری می‌کند. همین که یک لخته خون شروع به تشکیل شدن کرد، به طور طبیعی در ظرف چند دقیقه به اطراف گسترش می‌یابد. یعنی خود لخته موجب شروع یک فیدبک مثبت برای تولید لخته بیشتر می‌شود. بعد از آنکه ماده فعال‌کننده پروترومبین در نتیجه پارگی رگ خونی یا در نتیجه آسیب خود مواد فعال‌کننده در خون تشکیل شد، آنگاه فعال‌کننده پروترومبین می‌تواند در حضور مقادیر کافی یون کلسیم موجب تبدیل پروترومبین به ترومبین شود. ترومبین به نوبه خود موجب پلیمریزاسیون مولکول‌های فیبرینوژن و تبدیل آن‌ها به رشته‌های فیبرین نامحلول ظرف ۱۰ تا ۱۵ ثانیه می‌شود.

برای تبدیل شدن فیبرینوژن به فیبرین، چندین واکنش یکی پس از دیگری رخ می‌دهند. حداقل سیزده فاکتور انعقادی برای تحقق انعقاد خون به طور طبیعی مورد نیاز هستند. کمبود یا ناکارآمدی هر یک از آن‌ها می‌تواند به اختلال در لخته شدن طبیعی خون بیانجامد.



"جلوگیری از خونروش: از انقباض عروقی تا تشکیل لخته خون"

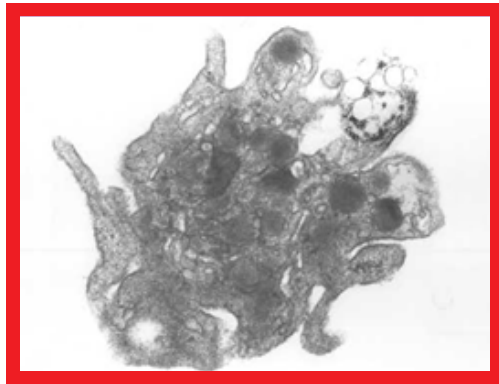
که قبلا به بافت آسیب دیده چسبیده‌اند، منتقل می‌شود. سپس این اتصال تشکیل ترومبین از پروترومبین را تسریع می‌کند و این عمل دقیقا در بافت، در جایی که لخته مورد نیاز است انجام می‌شود.

ترومبین به عنوان محرکی بسیار قوی در فعال کردن پلاکت ها عمل می‌کند. در اثر تحریک پلاکت ها با ترومبین، کلاژن یا عوامل مختلف دیگر، شکل پلاکت ها از حالت دیسکوئید به کروی تغییر یافته و پاهای کاذب به وجود می‌آیند. به دلیل انقباض درونی در پلاکت گرانول های آلفا و گرانول های دلتا با هسته متراکم در مرکز پلاکت تجمع یافته و در نهایت محتویات این گرانول ها از سلول ها ترشح می‌شود. در نتیجه فعال شدن پلاکت، شکل فضایی کمپلکس IIb/IIIa تغییر کرده و به موجب آن گیرنده هایی ایجاد می‌شوند که قادرند به چندین پروتئین پلاسمایی و از همه مهم تر فیبرینوژن متصل شوند.

فعالیت پلاکت ها در روند هموستاز

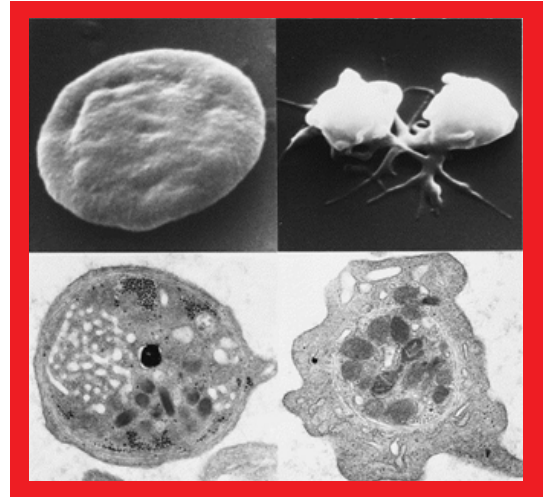
پلاکت ها به طور طبیعی در داخل عروق با جریان آزاد حرکت می‌کنند و نقش اصلی آن ها کنترل خونریزی است. برای این که انعقاد خون صورت پذیرد نه تنها تعداد پلاکت ها باید در حد طبیعی باشد، بلکه باید عملکرد طبیعی هم داشته باشد. به دنبال تخریب در آندوتلیوم عروق خونی، یک سری اتفاقاتی صورت می‌گیرد که شامل چسبیدن پلاکت (Adhesion) به عروق صدمه دیده، تغییر شکل و فعال شدن پلاکت (Activation)، تجمع پلاکت (Aggregation) و در انتها، ترشح موادی از پلاکت (Secretion) است. این تغییرات ساختمانی و عملکردی با یک سری واکنش های بیوشیمیایی همراه است که در روند فعال شدن پلاکت اتفاق می‌افتد.

پلاکت ها بازیگر اصلی و تامین کننده مواد مورد نیاز فرآیند هموستاز هستند. پلاکت ها نقش مهمی در تبدیل پروترومبین به ترومبین بازی می‌کنند، زیرا قسمت زیادی از ترومبین ابتدا به گیرنده‌های ترومبین بر روی پلاکت هایی



"آزاد سازی محتویات گرانول های پلاکتی در فرآیند ترمیم بافتی"

در واقع پلاکت ها هم در هموستاز و هم در شروع روند ترمیم زخم نقش دارند. این دو فرآیند غیر قابل تفکیک هستند. زیرا هم زمان با تکمیل روند هموستاز، روند ترمیم بافت نیز شروع می گردد. بنابراین می توان گفت مرحله ابتدایی ترمیم، هموستاز است. اگر به طور مصنوعی پلاکت ها را فعال و در محل مورد نظر تزریق کنیم موجب تحریک و شروع به بافت سازی می کند. بطور مثال اگر در استخوان یا غضروف تزریق کردند، باعث ترمیم شکستگی یا سائیدگی آن ها می شوند، در فولیکول مو باعث رویش مجدد و تقویت و در پوست باعث کلاژن سازی و رفع چین و چروک و جوان سازی پوست می گردند. در زخم های ناشی از بیماری دیابت، تزریق پلاکتی و به دنبال آن ترشح فاکتور های پلاکتی، سبب رگ زایی و افزایش تحویل اکسیژن به بافت آسیب دیده و در نتیجه بهبودی زخم می شود.^{۱۷}



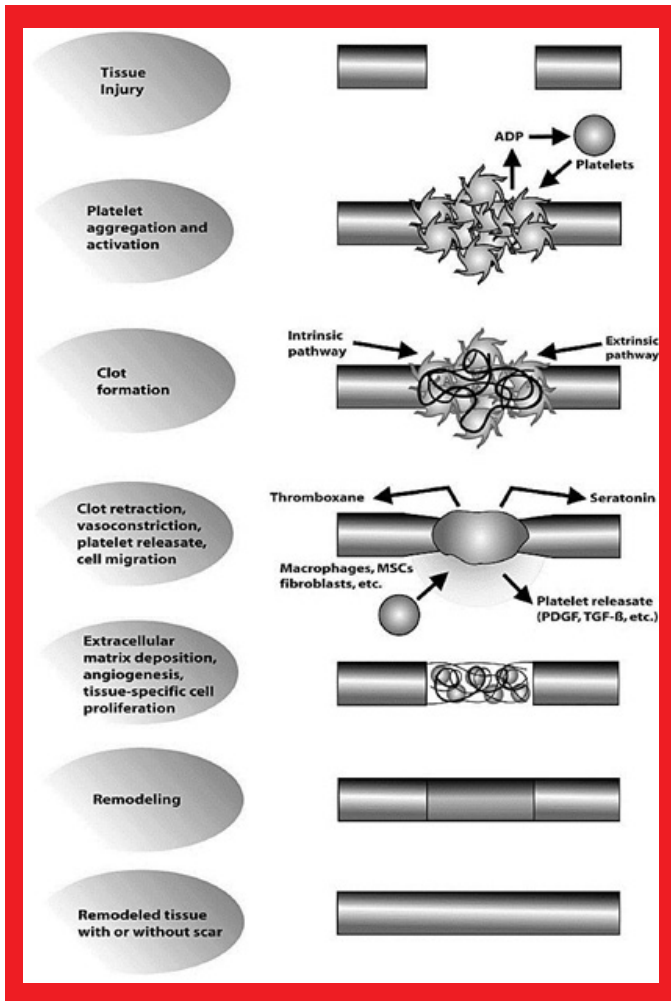
"مراحل فعال شدن پلاکت"

نقش پلاکت ها در روند ترمیم بافت آسیب دیده

پلاکت ها فعالیت های حیاتی متعددی شامل انعقاد خون، التهاب، دفاع ضد میکروبی، رگ زایی و بهبود و ترمیم زخم را بر عهده دارند.^{۱۲} اگرچه تمرکز اولیه پلاکت ها بر روی نقش انعقادی آن ها متمرکز است، مشخص شده که پلاکت ها حامل فاکتورهای رشد، پیام رسان های سیستم ایمنی، آنزیم ها و سایر ترکیبات فعال زیستی که در جنبه های گوناگون ترمیم بافتی دخالت دارند.^{۱۳ ۱۴}

هر پلاکت یک منبع بیوشیمیایی در بازبانی فاکتورهای ترمیم و نوسازی بافت در جراحات می باشد. پس از فعال سازی، تجمع و شرکت پلاکت ها در روند انعقادی، عوامل رشد موجود در گرانول های آن ها آزاد شده و در موضع ترشح می شوند که بدین ترتیب فرآیندهای التهابی، ترمیم و بهبودی را سبب می شوند.^{۱۵ ۱۶} فرآیند ترمیم شامل مراحل پی در پی کموتاکسی یا حرکت سلول ها به محل ضایعه، پرولیفراسیون و تمایز سلولی، حذف بافت آسیب دیده، ایجاد عروق و ماتریکس خارج سلولی و در پایان بازسازی بافت آسیب دیده است.

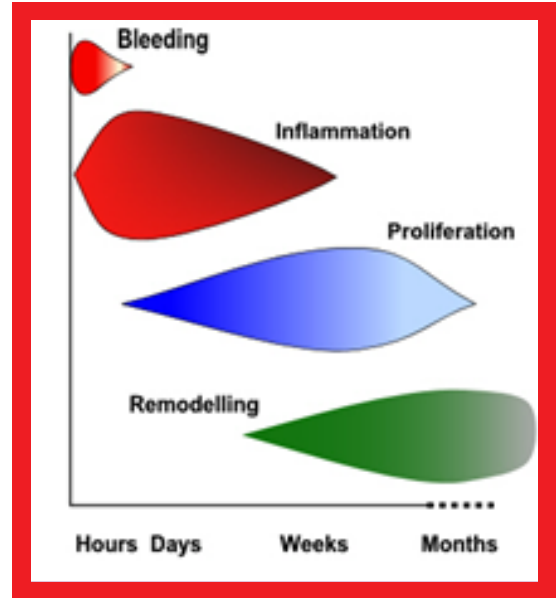
از طرفی روند فرسودگی در سلول های بنیادی به دو دلیل عمده کوتاه شدن تلومر و ورود به فاز ایستایی یا سکون اتفاق می افتد. در مورد حالت اول تاکنون هیچ راه کاری برای پیشگیری از آن یافت نشده است. به طور مثال در سلول های بنیادی فیبروبلاست در پوست، بعد از انجام هر تقسیم سلولی، تلومر کوتاه شده و توان تقسیم های بعدی کاهش می یابد. در مورد دوم یعنی خارج شدن از فاز سکون، اگر سلول ها را در معرض دوزهای بالای فاکتور های رشد قرار دهیم این سلول ها مجددا تحریک می شوند و در نتیجه این تحریک، هم تقسیم می شوند و هم پروتئین های بافت هم بند (عمدتا کلاژن) را ترشح می کنند و به اصطلاح از فاز سکون خارج می گردند. در فرآیند ترمیم، فاکتورهای رشد و سیتوکین هایی که توسط پلاکت های فعال و سایر سلول ها آزاد می شوند، منجر به مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول ها و سنتز ماتریکس لازم برای ترمیم بافت می شوند. رشته های فیبرین تشکیل شده در مرحله هموستاز نیز، به عنوان یک کالبد و چهارچوب برای سلول های مهاجر و تکثیر آن ها عمل می کند. مطالعات متعدد نشان داده است که ارتباط پاسخ-دوز ما بین کموتاکتیک، میتوژنیک و تحریک سنتز ایجاد شده بوسیله فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها و بافت های پیوندی و سلول های عروقی وجود دارد.^{۱۸}



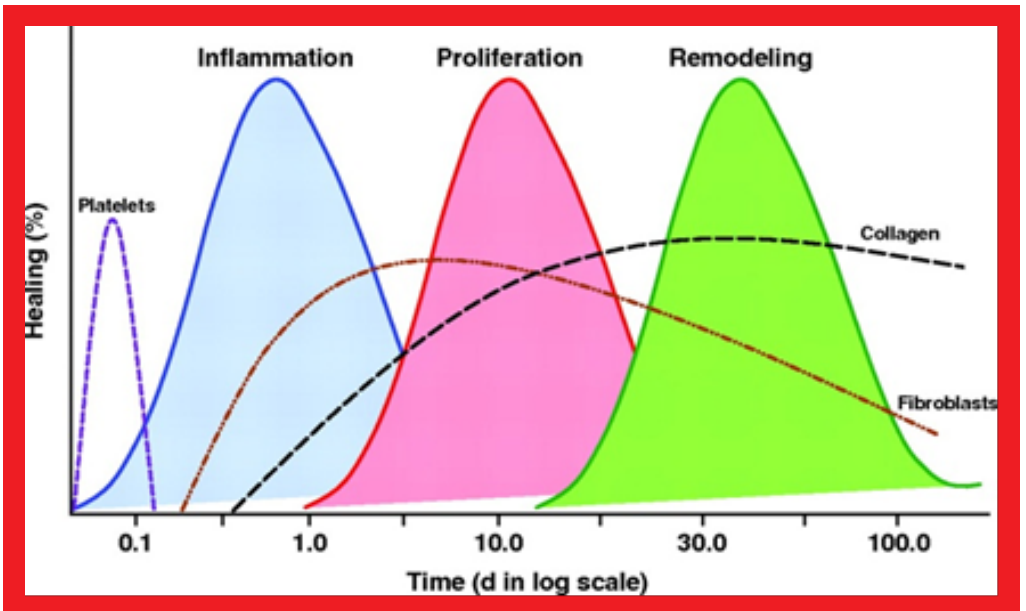
" نقش پلاکت ها در ترمیم بافتی "

فصل اول

خون



“مراحل سه گانه ترمیم بافتی“

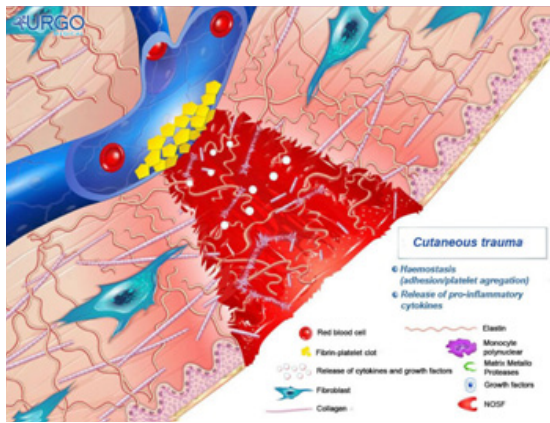


“هم پوشانی مراحل سه گانه ترمیم بافتی، التهاب بافتی، تکثیر سلولی و تجدید ساختار“

به طور کلی موقعی که به بافت آسیب می رسد بعد از هموستاز و قطع خونریزی، هم زمان فرآیند ترمیم شروع می شود که شامل سه مرحله در هم تنیده التهاب، تکثیر و بازسازی یا تجدید ساختار است که از لحاظ زمانی همدیگر را پوشش می دهند.^{۱۹}

۱) مرحله التهاب (Inflammatory Phase)

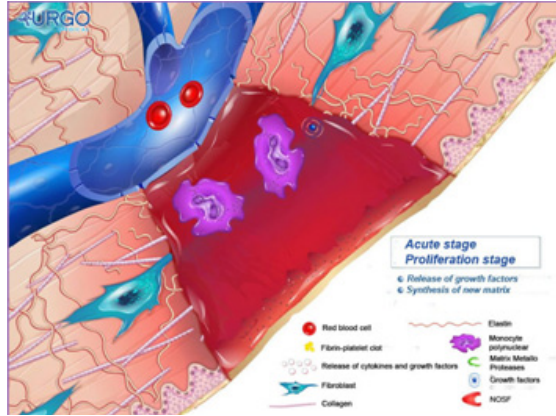
وقتی یک قسمت از پوست بریده می شود، نوعی التهاب به وجود می آید که اولین مرحله ترمیم زخم است. این مرحله یک هفته طول می کشد و پرخونی و هجوم سلول های ایمنی را موجب می شود. در واقع اولین پاسخ بدن به هرگونه آسیبی، التهاب است. نوتروفیل ها (که جزو گلبول های سفید هستند)، نخستین سلول های التهابی اند که سریعا به محل می رسند. بعد از آن، سلول هایی که اجسام بیگانه را نابود می سازند (منوسیت ها که به ماکروفاژ تبدیل می شوند) و سلول هایی که کلاژن را برای ترمیم پوست تولید می کنند، وارد صحنه می شوند. سپس سلول های بنیادی مزانشیمال که مسئول تشکیل استخوان، غضروف، بافت فیبری، عروق و سایر بافت ها می باشند و نیز فیبروبلاست ها که ماتریکس خارج سلولی را تولید می کنند، به منطقه آسیب دیده وارد می شوند. فاز التهابی سه الی چهار روز طول می کشد.



“مرحله التهاب”

۲) مرحله تکثیر (Proliferative Phase)

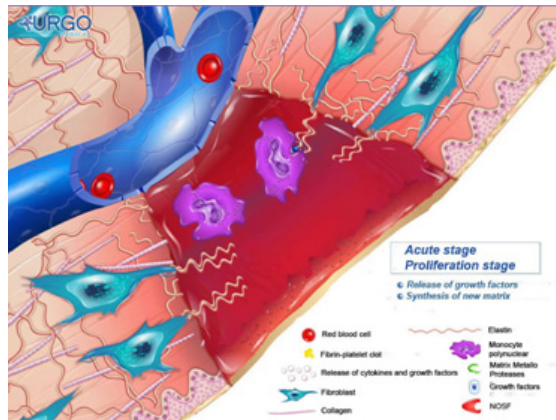
از روز سوم آسیب شروع می شود. در طول این مرحله، ترشح فاکتورهای مختلفی از پلاکت ها، نظیر فاکتور رشد و سیتوکین به همراه سایر عوامل محیطی نظیر مواد مغذی، یون ها، اکسیژن و هورمون ها باعث می شود که سلول های بنیادی مزانشیمال تکثیر و به سایر سلول های که جهت بازسازی محل آسیب بافتی مورد نیاز است، مانند استئوبلاست ها، فیبروبلاست ها، کندروسیت ها و نظیر این ها، تبدیل شوند.



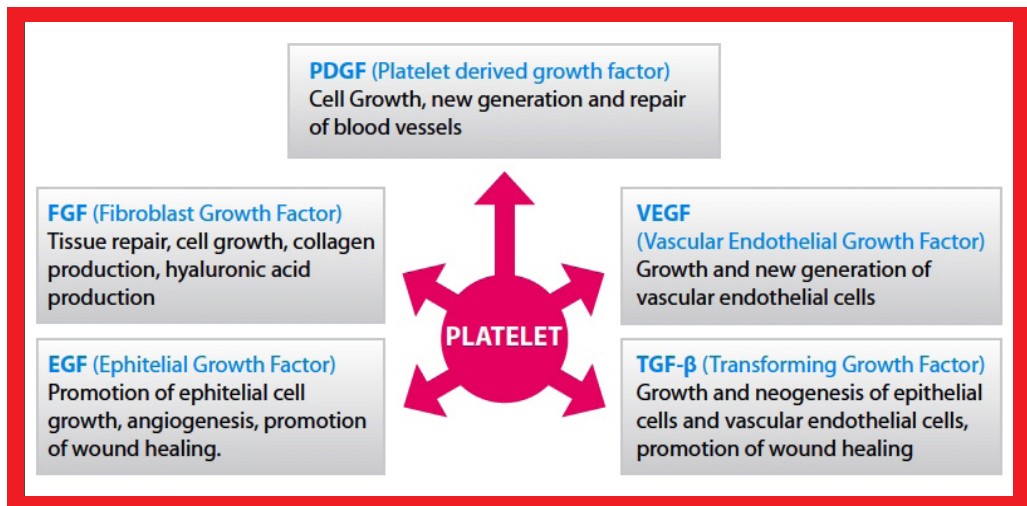
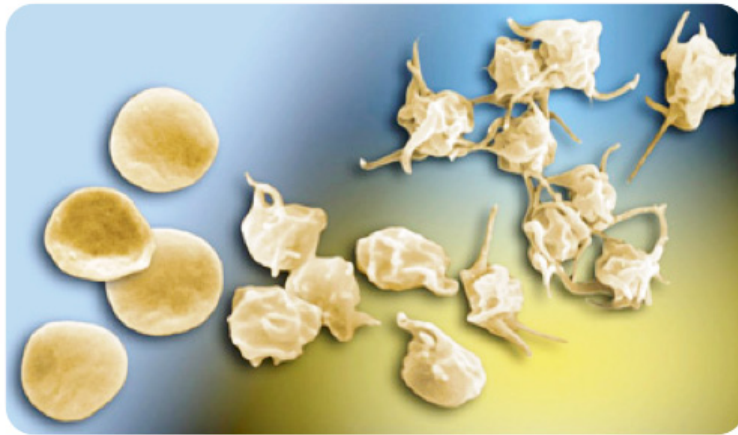
”مرحله تکثیر“

۳) مرحله بازسازی یا تجدید ساختار (Remodeling Phase)

در این مرحله که سه هفته به طول می‌انجامد، لبه‌های زخم به هم نزدیک می‌شوند و قدرت بافت ترمیمی افزایش می‌یابد. بتدریج بازسازی زخم صورت می‌گیرد و کلاژن‌های ترمیمی که در مرحله اول ساخته شده بود، شکسته می‌شود و جای خود را به کلاژن‌های جدید می‌دهد. این مرحله ممکن است سال‌ها طول بکشد و زخم، به طور دائم در حال بازسازی و شکل‌پذیری مجدد باشد و به همین علت هم زخمی که دو سال پیش ترمیم یافته، امروز شکل دیگری دارد. در ترمیم استخوان، بافت اسکار یا جوشگاهی تشکیل نمی‌شود و بافت ترمیمی تقریباً از بافت اصلی قابل افتراق نیست. برعکس بافت‌های نرم نظیر پوست، به طور کلی به وسیله بافت جوشگاهی ترمیم می‌شوند. بافت جوشگاهی با تغییراتی مانند کاهش دانسیته سلول‌ها و عروق، تولید فیبرهای کلاژن در ماتریکس و جابجایی ماتریکس قبلی و غیره به بافت اصلی تبدیل می‌گردد.



”مرحله بازسازی یا تجدید ساختار“



- 1 Marx RE, Garg AKDMD. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. 2005; Chicago, IL; London: Quintessence Pub. Co. ix, 154 p
- 2 James M. Saucedo, Mark A. Yaffe, John C, et al. Platelet-Rich Plasma, 2012 ASSH, Published by Elsevier, Inc, 587-589
- 3 Campbell, Neil A. (2008). Biology (8th ed.). London: .Pearson Education. p. 912
- 4 White JG. Electron microscopy methods for studying platelet structure and function. *Methods Mol Biol* .2004;272:47-63
- 5 Nagumo A, Yasuda K, Numazaki H, et al. Effects of separate application of three growth factors (TGF-beta 1, EGF, and PDGF-BB) on mechanical properties of the in situ frozen-thawed anterior cruciate ligament. *Clin Biomech*. 2005;20(3):283-290
- 6 Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6):1502-1508
- 7 Caplan AI. Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin Orthop* 2000;379(suppl):s67-s70
- 8 Rai B, Oest ME, Dupont KM, et all: Combination of platelet-rich plasma with polycaprolactone-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair. *J Biomed Mater Res A* 2007;81:888-899
- 9 Rai B, Oest ME, Dupont KM, et all: Combination of platelet-rich plasma with polycaprolactone-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair. *J Biomed Mater Res A* 2007;81:888-899
- 10 Eppley BL, Woodall JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* .2004;114: 1502-8
- 11 Campbell NAB. Biology. International ed., 8th ed. / Neil A. Campbell ... [et al.]. ed. 2008, San Francisco; London: (Pearson/Benjamin Cummings. 1 v. (various pagings
- 12 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet _granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 13 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet _granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 14 Leslie M: Beyond clotting: The power of platelets. *Science* 328:562- 564, 2010
- 15 Richard A.Mcpherson, Mattheww R.Pincus. Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods. Edition .22.2011 patr 5, chapter 39-42
- 16 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 Dec;1(3-4):165-74
- 17 Christy L, Scimeca, Manish Bharara, timothy K. fisher et al. Novel Use of platelet-Rich Plasma. *Augment Curative Diabetes Science and Technology* Volume 4, Issue5, September 2010
- 18 Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al: Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immune-compromised mice. *J Bone Joint Surg Am* 87:2052-2064, 2005
- 19 Weyrich AS, Zimmerman GA (2004). "Platelets: signaling cells in the immune continuum". *Trends Immunol*. 25 (9): .489-95

PRP

کتاب جامع پی آر پی

فصل دوم

PRP چیست ؟

PRP چگونه تهیه می شود؟

پلازما

گلبول های سفید خون

ترومبین برونزاد

In vivo & In vitro

شرایط استاندارد جداسازی پلاکت و تهیه PRP



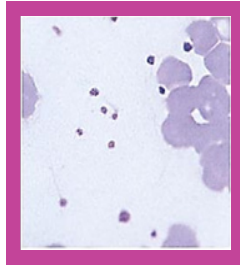
پلاکت‌ها قطعات سیتوپلاسمی بدون هسته از مگا کاربوسیت‌ها هستند که بطور شایع مسئول هموستاز شناخته می‌شوند. میانگین غلظت پلاکت در خون کامل، $200/000$ پلاکت در هر میکرولیتر است.^۱ اگر چه پلاکت نقش مرکزی در روند انعقاد خون دارد اما جزئی ضروری در ترمیم بافت‌ها نیز می‌باشد. اولین مرحله از روند ترمیم بافتی، تولید لخته خون و فعال شدن پلاکت‌ها می‌باشد.^۲ پس از فعال شدن پلاکت‌ها، چندین فاکتور رشد و تمایز از گرانول‌های آلفا (واحد‌های ذخیره‌ای پلاکت‌ها) رها می‌شوند.^۳

پلاسمای غنی از پلاکت (Platelet Rich Plasma- PRP) چیزی نیست جز حجمی از پلاسمای خود فرد (اتولوگ یا مشتق از خود) که غلظت پلاکت آن بالاتر از حد پایه در خون کامل است.^۴ به عبارت دیگر PRP، مخلوطی خالص از پلاسمای (قسمت مایع و بدون سلول خون که حاوی پروتئین‌هایی است که در روند انعقاد خون نقش دارند و ملکول‌های زیستی که در ترمیم زخم، نقش عمده‌ای ایفا می‌نمایند) و پلاکت‌ها (و سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مربوط به آن‌ها) است.

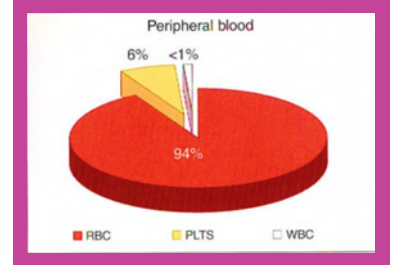
PRP طی یک فرآیند جداسازی از خون تازه و لخته نشده تهیه می‌شود و تزریق آن همراه ایجاد تغییرات قابل توجهی در محل تزریق شده می‌باشد. به محض تزریق PRP، روند فعال شدن رخ می‌دهد. رها سازی عوامل رشد که آغاز یک واکنش التهابی است در حدود ۳ روز به طول می‌انجامد. فیبروبلاست‌ها در محل تزریق تجمع می‌یابند که نشانه‌ای از آغاز مرحله تکثیر است و چند هفته به طول می‌انجامد. پس از آن، مرحله بازسازی رخ می‌دهد و به منتهی به تشکیل بافت ماتریکس می‌شود. این مرحله بازسازی که منجر به شکل‌گیری بافت‌های بالغ است، حدود ۶ ماه به طول می‌انجامد. تمام سه فاز برای تشکیل بافت‌های جدید لازم است تا پایداری دراز مدت بافت را تامین کند.

تکنیک PRP، جداسازی، تغلیظ و تزریق مجدد پلاکت‌ها به محل مورد نیاز در خود فرد تحت درمان می‌باشد. در روش PRP ابتدا خون فرد به حجم مورد نیاز توسط کیت‌های ویژه از وریدهای سطحی او خارج شده و پس از سانتریفوژ کردن آن با سرعت دور و زمان متناسب، پلاکت‌ها از پلاسمای جدا می‌شوند. سپس توسط سانتریفوژ مجدد با سرعت بالا، غلظت پلاکت‌ها به چند برابر افزایش می‌یابد و با افزودن ماده‌ی فعال‌کننده، عوامل رشد متعددی از آن‌ها آزاد می‌شود.

لخته خون طبیعی حاوی ۹۴ درصد گلبول های قرمز ، ۶ درصد پلاکت و کمتر از ۱ درصد گلبول سفید است. اما PRP حاوی ۹۴ درصد پلاکت، تنها ۵ درصد گلبول قرمز و ۱ درصد گلبول سفید می باشد. البته درصد اجزای سلولی موجود در PRP به نوع کیت مورد استفاده و روش اجرایی بستگی دارد.

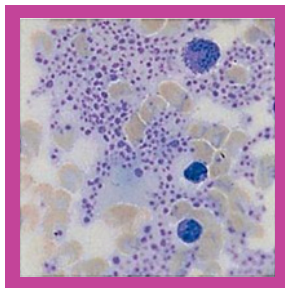


"پلاکت ها در گستره خون طبیعی"

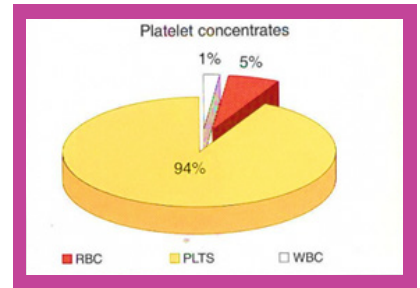


"نمودار درصد اجزای خونی در خون طبیعی"

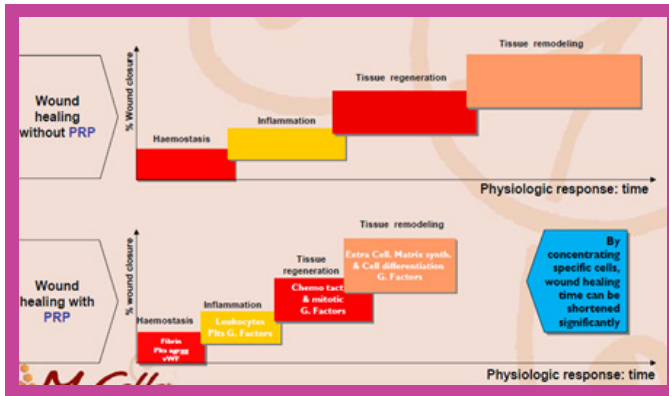
با توجه به این تغییر که نسبت سلولی در خون لخته شده در محل زخم، از سلول هایی که روند ترمیم را تحریک نمی کنند (گلبول های قرمز) به سلول های تحریک کننده تمامی مراحل ترمیم (پلاکت ها) تغییر یافته اند، توانایی PRP در تسهیل ترمیم زخم توجیه می شود. این موضوع همچنین کارایی و مزایای PRP را بصورت ساده بیان می کند که با افزایش اثرات فاکتورهای رشد بر ترمیم زخم و استخوان از طریق افزایش تعداد پلاکت ها در محل آسیب عمل می کند. به علت غنی بودن PRP از پلاکت های حاوی فاکتورهای رشد و کارایی فاکتورهای رشد پلاکتی در بهبودی بافت های آسیب دیده، پایه تئوری استفاده از پلاکت ها در ترمیم بافت های آسیب دیده و بهبود روند های درمانی گوناگون گردید.^{۸۷} بدین معنی که اگر پلاکت ها به صورت مصنوعی فعال و در موضعی از بدن تزریق شوند، موجب تحریک و شروع پروسه بافت سازی در آن خواهد شد. به طور مثال اگر در کنار فولیکول مو تزریق شوند باعث رویش مجدد و طبیعی مو می گردند و در پوست باعث تجدید ساختار آن و رفع چین و چروک، خطوط و غیره و در استخوان یا غضروف باعث ترمیم شکستگی یا کندیگی یا سائیدگی آن ها می شود و دوره زمانی مراحل سه گانه ترمیم بافتی و آبشار بهبودی زخم (فاز التهاب، فاز تکثیر و فاز تجدید ساختار) با استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت کاهش می یابد.



"پلاکت ها در گستره پلاسمای غنی از پلاکت-PRP"



"نمودار درصد اجزای خونی در پلاسمای غنی از پلاکت - PRP"

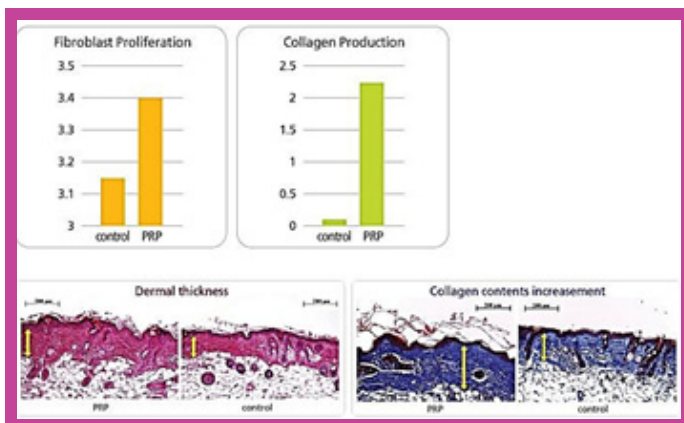


“کاهش زمان فازهای سه گانه ترمیم زخم با استفاده از PRP در مقایسه با نمونه شاهد”

در تکنیک PRP با تزریق پلاکت های تغلیظ شده در محل مورد نظر، دوز بالایی از فاکتور رشد به فیبروبلاست ها رسانده شده و سبب تحریک آن ها به خروج از فاز سکون می گردد. به طور مثال فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها با تحریک سلول های بنیادی در فولیکول های مو سبب فعال شدن مجدد فولیکول های غیر فعال می شوند. با استفاده از فاکتورهای رشد، پلاکت های خونی، فیبروبلاست ها و سایر سلول های بنیادی تحریک شده و با فعالیت کلاژن سازی، پوست به سال های جوانی باز می گردد.

عوامل رشد پلاکتی در رشد و تکثیر سلول های مزانشیمی، استئوبلاستی و فیبروبلاستی^{۹، ۱۱، ۱۲} نقش دارند و تولید کلاژن را به مقدار زیاد افزایش می دهند!^{۱۳}

استفاده از PRP روند ترمیم زخم را سریع تر نموده و دوران نقاهت بعد از جراحی را به طور مشخصی کم می کند.^{۱۴} در روند ترمیم زخم، پروسه ی فیزیولوژیک بهبودی و درصد بسته شدن زخم در مواردی که از PRP استفاده می شود در مقایسه با نمونه های کنترل افزایش را نشان می دهد. میزان درد نیز با استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت کاهش می یابد.^{۱۵}



“مقایسه تکثیر فیبروبلاست ها و تولید کلاژن، با استفاده از PRP و نمونه شاهد”

باز زایی سلولی خودی (Autologous cell regeneration) تحریک زیستی سلول ها با استفاده از فن آوری تزریق PRP فعال شده است. هدف از تزریق، تحریک و باز زایش بافت پیر و تخریب شده و تولید بافت جدید است.

PRP علاوه بر دارا بودن پلاکت های تغلیظ شده، حاوی گلبول های سفید یا لکوسیت ها است که در هر مرحله از روند بهبودی و باز زایی بافتی مهم هستند. گلبول های سفید و پلاکت های فعال شده، سیتوکین ها و پروتئین های اطلاع دهنده (proteins signalization) را آزاد می کنند که مهاجرت

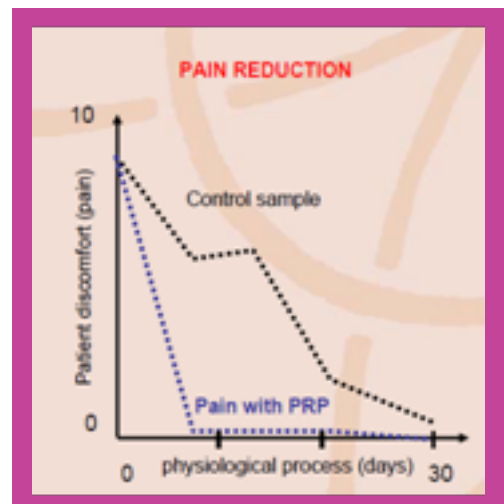
ماکروفاژها را از بافت پیوندی تهییج می کند. ماکروفاژها شروع به پاک سازی می کنند تا فرآیند باز زایش بافتی و بهبودی آغاز شود. گرانول های آلفای پلاکت های فعال شده، فاکتورهای بیشتر و بیشتری را آزاد می کنند که مهاجرت و تکثیر سلول های مزانشیمال تمایز نیافته را تحریک و القا می کند. این سلول های بنیادین (stem cell) تبدیل به سلول های تخصصی با عملکرد اختصاصی می شوند.

پس از بروز آسیب بافتی، همتوم در محل آسیب تشکیل می شود، پلاکت ها به کلاژن در معرض می چسبند و لخته تشکیل می شود و با فعال شدن پلاکت ها و رها سازی فاکتورهای رشد، هموستاز و فعالیت زیستی مرحله التهاب بافتی آغاز می گردد.^{۱۶} طی چند روز مرحله تکثیر سلولی شروع می شود که با رگ زایی، رسوب کلاژن، تشکیل بافت، گرانولاسیون، اپی تلیالیزاسیون و انقباض محل زخم مشخص می گردد. در نهایت چند هفته تا چند ماه پس از آسیب، مرحله تجدید ساختار آغاز می شود که بلوغ کلاژن و آپوپتوزیس سلول های اضافی در این مرحله انجام می شود.^{۱۷، ۱۸}

تصور می شود مزایای PRP به ویژگی های درون آن و تعامل فاکتورهای رشد تغلیظ شده، ارتباط داشته باشد.^{۱۹، ۲۰، ۲۱} تعامل پیچده فاکتورهای رشد و تمایز با یکدیگر و پروتئین های چسبندگی مانند فیبرونکتین و ویترونکتین، مسئول پاسخ بافتی و ترمیم زخم و تسهیل فرآیندهای ترمیمی ماند کموتاکسی، تکثیر سلولی، برداشت بقایای زاید بافتی، رگ زایی، تولید ماتریکس خارج سلولی و تولید استوئید و کلاژن می باشد.



“روند بهبودی زخم”



“کاهش میزان درد”

تقریباً تمام اتفاقات مهم فرآیند ترمیم نظیر تجمع نوتروفیل ها و منوسیت ها، مهاجرت سلول های بنیادی و فیبروبلاست ها و تکثیر و تمایز آن ها، پدیده رگ زایی و غیره، تحت تاثیر مواد مترشحه از پلاکت ها ی فعال شده، شروع و ادامه می یابند. بنابر این در فرآیند ترمیم، پلاکت ها بازیگر و تامین کننده اصلی فاکتورهای مورد نیاز هستند. کلیه مواد مترشحه پلاکت ها از خانواده پروتئین های فاکتورهای رشد، سیتوکین ها و کموکین ها هستند که فعال سازی، شروع و مدیریت پروسه بهبود و ترمیم را بر عهده دارند. نبود برخی از این عوامل منجر به عدم بهبود زخم می گردد.

مواد مترشحه از پلاکت ها با گیرنده های غشای سلول های هدف مانند سلول های اپی درم، آندوتلیال، فیبروبلاست، استئوبلاست، سلول های بنیادی مزانشیمال و غیره باند شده و موجب فعال شدن یکسری از پروتئینهای داخل سلولی خاص می شوند که نتیجه آن ایجاد واکنش هایی است که به طور مستقیم منجر به پرولیفراسیون سلولی

و شکل گیری ماتریکس، تولید استوئید، سنتز کلاژن و نظیر این ها می گردد.

پلاکت ها و محتویات آن ها، می توانند مانند یک داروی بیولوژیک برای تحریک و شروع فرآیند طبیعی ترمیم بکار گرفته شوند. بدین ترتیب که در شرایط طبیعی، شروع و ادامه فرآیند طبیعی ترمیم در بافت ها، مستلزم تجمع پلاکتی، فعال شدن و رها سازی مواد داخل آن ها است. تهیه فرآورده تغلیظ شده پلاکتی، که ساختار و محتویات پلاکتی آن، شرایط طبیعی خود را حفظ کرده اند و به عبارتی زنده و فعال هستند و قرار دادن آن ها در ناحیه آسیب دیده که منجر به فعال شدن آن ها و رها سازی مواد داخل آن ها است. تهیه فرآورده تغلیظ شده پلاکتی، که ساختار و محتویات پلاکتی آن، شرایط طبیعی خود را حفظ کرده اند و به عبارتی زنده و فعال هستند و قرار دادن آن ها در ناحیه آسیب دیده که منجر به فعال شدن آن ها و رها سازی مواد داخل آن ها خواهد شد، در واقع جبران کاری است که می بایست به طور طبیعی در بافت آسیب دیده رخ می دهد، ولی به دلایل گوناگون در بافت آسیب دیده بروز و یا امکان بروز نیافته است. همچنین قرار دادن کنسانتره پلاکتی در محل جراحت بافت آسیب دیده ای که روند طبیعی فرآیند ترمیم و بهبود را طی می کند، می تواند منجر به تجمع پلاکتی بیشتر و آزاد سازی بیشتر فاکتورهای موثر در فرآیند بهبود و در نهایت تسریع در تکمیل مراحل بهبود شود.

استفاده از PRP به عنوان یک درمان غیر جراحی برای درمان های گوناگون مدت ها است که رایج شده است.^{۲۲ ۲۳} تکنیک درمانی استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت، در ابتدا در جراحی های ترمیمی و زیبایی ناحیه ی چشم و صورت و جراحی های زیبایی، قلب و سوختگی ها به کار رفت. هم اکنون روش درمانی استفاده از پلاسمای سرشار از پلاکت که روشی ۱۰۰ درصد طبیعی است، برای تحریک و نوسازی بافت های آسیب دیده در مناطق صورت، گردن، سر و سینه، دست ها و بدن، ترمیم هر چه سریع تر زخم ها مخصوصاً زخم های مزمن ایجاد شده در افراد دیابتیک که نیاز به ترمیم سریع تر زخم ها برای جلوگیری از ایجاد عفونت دارند و همچنین برش های استخوانی، به صورت ژل پلاکتی که از پلاسمای غنی از پلاکت تهیه می شود، مورد استفاده قرار می گیرد و رو به افزایش است.^{۲۴ ۲۵ ۲۶ ۲۷}

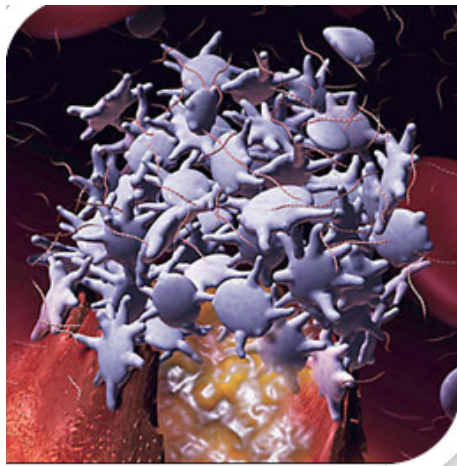
PRP جزو درمان های نسبتاً نوین می باشد که در رشته های مختلف پزشکی مانند جراحی، پوست، مو و زیبایی، فک و صورت، جراحی قلب، ارولوژی و ارتوپدی مورد استفاده و به طور فزاینده در حال گسترش است.^{۲۸} علاقه روزافزون به استفاده از PRP جهت بهینه سازی پاسخ ترمیم بافتی باعث شده است انواعی از فرآورده های تجاری تولید و روانه بازار شوند که برای تغلیظ و غوطه ور سازی پلاکت ها در پلاسمای فرآورده های فیبرین با غلظت های مختلف

طراحی و ساخته شده‌اند.^{۲۹، ۳۰، ۳۱} اگر چه این تکنیک‌ها و فرآورده‌های آن‌ها مجموعاً تحت عنوان PRP گروه‌بندی می‌شوند، روش دقیق تولید و در نتیجه، کارایی بالقوه آن‌ها بشدت متنوع است. به عنوان مثال، برخی فرآورده‌های PRP حاوی گلبول‌های سفید خون هستند و برخی فاقد این سلول‌ها می‌باشند. در برخی تکنیک‌ها، ترومبین یا کلراید کلسیم جهت فعال سازی پلاکت‌ها یا آغاز روند انعقاد خون به فرآورده اضافه می‌شوند. دریافت، تنوع در حجم آغازین خون کامل مورد استفاده و همچنین میزان کارایی جداسازی

پلاکت‌ها نیز در میان تکنیک‌های متفاوت، بشدت متغیر می‌باشد و بنابراین تنوع زیادی از نظر غلظت فاکتورهای رشد موجود در فرآورده وجود دارد.^{۳۲} به طور کلی از آنجایی که همه فرآورده‌های PRP یکسان نیستند، موفقیت یا عدم موفقیت یک فرآورده PRP برای یک اندیکاسیون پزشکی خاص را نمی‌توان به تمام فرآورده‌های PRP تعمیم داد. تنوع فرآورده‌های PRP موجود در بازار باعث شده است ارزیابی فواید بالینی بالقوه این فرآورده‌ها در کاربردهای مختلف و بررسی ادعای مربوطه به تاثیر هر فرآورده، دشوار گردد. بر خلاف داروها که استانداردهای کیفیت، خلوص، اثر و قدرت اثر آن‌ها توسط فارماکوپه کنترل می‌شود، بر فرآورده‌های PRP چنین نظارتی وجود نداشته، در نتیجه هیچ تضمینی در مورد آن‌ها وجود ندارد. بنابراین، هر شخصی که از یک فرآورده خاص PRP استفاده می‌کند، باید در مورد فرمولاسیون دقیق آن، نحوه تهیه و علت استفاده از تکنیک‌های خاص آگاهی داشته باشد.

برداشت نادرست

یک تصور اشتباه که شاید ناشی از تبلیغات غیرعلمی باشد این است که PRP یک روش درمانی با استفاده از تزریق سلول‌های بنیادی (stem cell therapy) است. همانطور که می‌دانیم پلاکت‌ها اجسام کوچکی هستند که از قطعه قطعه شدن سیتوپلاسم سلول‌های بزرگی به نام مگاکاریوسیت در مغز استخوان حاصل می‌شوند و بعد از آن به هیچ رده سلولی دیگری تمایز نمی‌یابند. پلاکت‌ها از لحاظ این که فاقد هسته هستند، جزء تشکیلات غیر سلولی به حساب می‌آیند و سلول نامیده نمی‌شوند، بنابراین نمی‌توانند سلول بنیادی محسوب شوند. ترشح فاکتورهای رشد توسط پلاکت‌ها سبب می‌شود که سلول‌های بنیادی در موجود در ناحیه آسیب دیده با تزریق PRP از حالت غیرفعال به حالت فعال در آیند.



مزایای PRP درمانی نسبت به روش های درمانی دیگر

- از سلول های خود فرد استفاده می شود (Autologous PRP).
- یک روش غیرتهاجمی بوده، عوارض آن بسیار ناچیز است.
- اثر و ماندگاری طولانی دارد.
- عوارض احتمالی انتقال بیماری، ابتلا به بیماری های واگیر، پس زدن و عفونت وجود ندارد.^{۳۳}
- با توجه به کیت های مخصوص، روند کاری بسیار ساده و کاملاً استریل است.
- نسبت به روش های مشابه (مثل جراحی های زیبایی) هزینه زیادی ندارد.
- هم در زنان و هم در مردان موثر بوده و هیچ نوع محدودیت سنی و جنسیتی ندارد.
- این درمان تقریباً بی درد است و بیمار به راحتی آن را تحمل می کند.
- تقریباً در همه نواحی بدن قابل استفاده بوده و محدودیتی در این زمینه ندارد.
- نگرانی خاصی در مورد غیر استاندارد بودن یا ناشناخته بودن محصول وجود ندارد.
- پذیرش بسیار زیادی از سوی بیمار دارد.
- بیمار نیازی به بستری و استراحت ندارد.
- کم یا زیاد بودن مقدار تزریق خطرناک نیست.
- به روش های مختلف تزریقی، موضعی و غیره، قابل استفاده است.
- به عنوان یک ماده طبیعی عمل می کند.
- عدم بروز کانسرو و موتاژن بودن^{۳۴ ۳۵}
- با توجه به وجود آنتی بادی ها در پلاسما به عنوان یک آنتی بیوتیک طبیعی عمل می کند.
- از نظر ایمنولوژی خنثی است و هیچگونه حساسیت یا آلرژی ایجاد نمی کند.
- به صورت کاملاً استریل و از وسایل یک بار مصرف و به صورت بسته انجام می شود، پس خون با هوای آزاد در تماس نیست.
- در اغلب موارد فقط یک بار انجام می شود، پس استرس، درد، رفت و آمد، پی گیری و در نتیجه هزینه به شدت کاهش می یابد.
- کم یا زیاد بودن مقدار تزریق کم اثر یا خطرناک نیست. در بدترین حالت تاثیر نمی کند و مشکل دیگری ایجاد نمی شود.
- به غیر از محلول ضد انعقاد، هیچگونه ماده ی دیگری برای تهیه PRP مورد استفاده قرار نمی گیرد.
- برای سیستم ایمنی بدن عامل پاتوژن محسوب نمی شود و عاری از بیماری های قابل انتقالی نظیر HIV و هپاتیت است.

۳۸ ۳۷ ۳۶



- کیفیت و کمیت نتایج آن قابل پیش بینی نیست. پس از انجام درمان، دیگر همه چیز بستگی به واکنش های سلولی دارد که به وسیله خود شخص یا پزشک معالج قابل کنترل یا تنظیم نمی باشد. بنابر این ممکن است در بیماران مشابه به نتایج متفاوتی دست یافت.
- برای شروع اثر باید حوصله زیادی داشت. اصولاً ترمیم بافت استخوانی و غضروف در بهترین شرایط نیز بسیار وقت گیر بوده و به ماه ها زمان نیاز دارد. گرچه این روش روند ترمیم را سرعت می بخشد ولی برای دستیابی به اثرات قابل مشاهده باید صبر و تحمل داشت.
- ممکن است به علت های ناشناخته، پاسخ به درمان دیده نشود و حتی تکرار آن نیز بی ثمر باشد.
- این روش با تزریق همراه است پس در حین انجام کار نیز درد مختصر و قابل تحملی وجود دارد.
- امکان آسیب احتمالی و صدمه به اعصاب یا عروق خونی، تشکیل جوشگاه بافتی (scar) و کلسیفیکاسیون در ناحیه تزریق وجود دارد.
- فرآیند فعال شدن سلول های بنیادی تا ترمیم بافتی فرآیندی کند و طولانی است تا اثرات درمانی مشاهده شود.
- با توجه به اینکه در این روش درمانی از سلول های خود فرد استفاده می شود هیچ گونه عارضه جدی و آلرژی ایجاد نخواهد گردید، ولی عوارض جانبی احتمالی شامل قرمزی، تورم و کبودی مختصر ممکن است دیده شود که به طور کامل طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت برگشت پذیر است.

بهتر است در موارد زیر PRP درمانی انجام نشود، یا با نظر پزشک متخصص و احتیاطات لازم انجام گیرد

- کانسره های پوستی و سیستمیک
- بیماری های مزمن، دیابت درمان نشده و ایدز
- مصرف داروهای ضد انعقادی مثل آسپرین، وارفارین یا هپارین
- مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی
- در طول شیمی درمانی
- بیماری های خونی حاد یا مزمن مانند سرطان خون
- مبتلایان به اختلالات انعقادی مانند هموفیلی
- بیماری های پوستی مانند پورفیری
- بیماران دارای اختلالات عملکرد پلاکتی و کاهش تعداد پلاکت
- وجود عفونت در محلی که قرار است مورد درمان قرار گیرد.
- افراد مبتلا به بیماری اتوایمیون
- مبتلا بودن فرد به بیماری تب دار یا بیماری هایی که منجر به تب می شوند.
- بیماران کیدی حاد
- خانم های باردار یا شیرده
- بیماران مبتلا به عفونت حاد یا مزمن
- بیماران با بیماری های سیستمیک پیشرفته
- معتادین به سیگار، مواد مخدر و الکل (تار - Tar موجود در دود سیگار، مهار کننده تولید فاکتورهای رشد است)
- کمبود فیبرینوژن خون
- حساسیت و آلرژی به دارو، بیهوشی با تجهیزات درمانی خاص



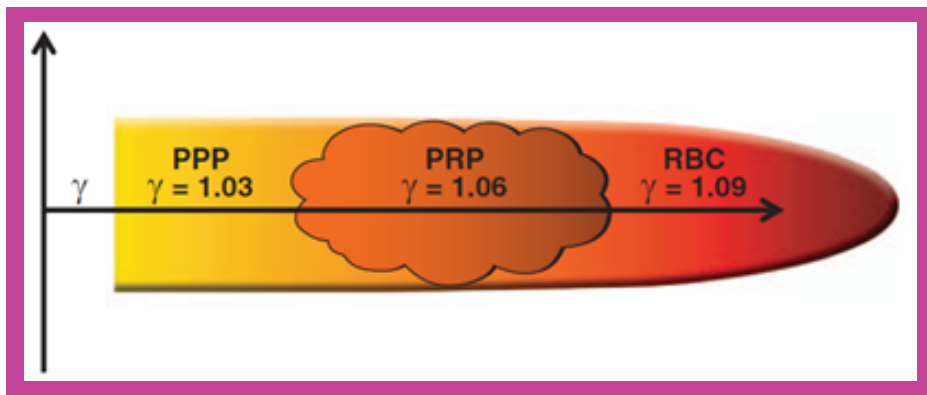
PRP چگونه تهیه می شود؟

قبل از تزریق PRP، مانند سایر روش‌های درمانی باید در مورد روش کار و مزایا و خطرات بالقوه آن به بیمار اطلاع داده شود. خطرات مرتبط با این روش درمانی عبارت از عفونت، خونریزی و آسیب بافت نرم می باشند. استفاده از روش استریل توصیه می‌شود. بطور کلی در شرایطی که نشانه‌های عفونت یا التهاب موضعی یا سابقه‌ای بدخیمی وجود دارد از PRP استفاده نمی‌شود. همچنین انتظارات کوتاه مدت و دراز مدت درمانی به بیمار گوشزد می‌گردد. از آنجایی که تزریق PRP باعث التهاب موضعی می‌شود، باید پس از انجام تزریق، بروز درد را انتظار داشت. همچنین طی ۲ هفته قبل تا حداقل ۲ هفته پس از انجام تزریق، نباید از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی استفاده نمود تا اثرات فاکتورهای رشد و پاسخ ترمیم بافت مهار نگردد.

تعریف کاری PRP، تعداد $1000/000$ در هر میکرولیتر است که ۵ برابر میزان طبیعی پلاکت در خون کامل می‌باشد.^{۴۳} PRP بطور شایع در آزمایشگاه، مطب پزشک، کلینیک پزشکی و اتاق عمل جراحی تولید می‌شود. روش جداسازی پلاکت تنها به یک دستگاه سانتریفوژ رومیتری نیاز دارد^{۴۳} و کمتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد.^{۴۵} دستگاه‌های سانتریفوژ ممکن است از نظر توانایی جداسازی گلبول‌های قرمز خون از پلاکت‌ها که بر غلظت پلاکت‌ها اثر می‌گذارد، همچنین توانایی جدا سازی لکوسیت‌ها از پلاکت‌ها یا میزان خرد شدن پلاکت‌ها طی روند سانتریفیوژ که به فعال شدن زودرس پلاکت‌ها و دگرانولاسیون آن‌ها منجر می‌گردد، با هم تفاوت داشته باشند.^{۴۶} استاندارد سازی غلظت و مقدار فرآورده PRP با توجه به این متغیرها دشوار است.

بر اساس قانون فیزیکی Stoke، سرعت رسوب هر ذره در محیط مایع در پاسخ به نیروی جاذبه زمین، تقریباً با قطر آن متناسب است.^{۴۷} بنابراین، یک پلاکت (با قطر تقریبی ۲ میکرومتر) نسبت به گلبول قرمز (با قطر تقریبی ۷ میکرومتر) و گلبول سفید خون با قطر تقریبی (۷-۱۵ میکرومتر) در اثر نیروی جاذبه زمین، آهسته‌تر رسوب می‌کند. این پدیده باعث می‌شود در حالی که اجزاء جامد (گلبول قرمز و سفید خون) سریع‌تر رسوب می‌کنند، پلاکت‌ها در مایع بصورت انتخابی معلق باقی بمانند و بنابراین از سایر سلول‌ها جدا می‌شوند.

تهیه PRP با رگ‌گیری و جمع‌آوری حجم خاصی از خون کامل اتولوگ در یک سرنگ یا کیسه حاوی ماده ضد انعقادی بر بالین بیمار آغاز می‌شود. با انجام سانتریفوژ، خون کامل به سه لایه تقسیم می‌شود: گلبول‌های قرمز خون (لایه زیرین، با ضریب مخصوص جاذبه $1/0.9$)، پلاسما با پلاکت اندک (لایه بالا، با ضریب مخصوص جاذبه $1/0.2$) و فرآورده پلاکت تغلیظ شده که حاوی گلبول‌های سفید خون است (لایه میانی با ضریب مخصوص جاذبه $1/0.6$)^{۴۹}



خون کامل بر اساس ضریب جاذبه مخصوص (محور Y) به سه لایه تقسیم می‌شود: گلبول‌های قرمز (لایه زیرین)، پلاسما با پلاکت اندک - PPP (لایه بالایی) و پلاکت تغلیظ یافته که حاوی لکوسیت‌ها می‌باشد - PRP (لایه میانی)

بطور تپیک، لایه RBC پس از سانتریفیوژ اول دور ریخته می‌شود و در سانتریفیوژ دوم لایه پلاکت تغلیظ می‌گردد. مقدار PRP تقریباً معادل ۱۰ درصد از حجم خون کامل ابتدایی می‌باشد. تقریباً ۳ میلی لیتر PRP از ۳۰ میلی لیتر خون کامل پس از ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه حاصل می‌شود.^{۵۰} فرآورده PRP پس از تهیه، در شرایط استریل نگه داری می‌گردد و طی جراحی یا در مطب برای اعمال سرپایی، بلافاصله مصرف می‌شود.

از آنجایی که حجم آغازین خون کامل مورد نیاز برای تولید PRP در سیستم‌های مختلف، متفاوت است (همچنین وجود یا نبود گلبول‌های سفید در فرآورده، کیت‌ها و سانتریفیوژهای مخصوص هر تکنیک)، لازم است تا از نیروی g صحیح و مدت زمان سانتریفیوژ مناسب برای تولید فرآورده خاص، اطمینان حاصل گردد. با این حال، حتی هنگامی که پروتکل‌های خاص PRP نیز استفاده می‌شود (کیت و دستگاه سانتریفیوژ)، غلظت پلاکت در فرآورده‌های نهایی PRP بین تکنیک‌های متفاوت یا حتی دفعات مختلف استاندارد یک تکنیک، تفاوت زیادی دارد.^{۵۱ ۵۲ ۵۳ ۵۴} یک مطالعه جدید نشان داد فرآورده PRP حاصل از یک تکنیک تولید PRP می‌تواند تا ۵۰ درصد از نظر غلظت پلاکت تنوع داشته باشد.^{۵۵} این تنوع ممکن است عدم یک نواختی در نتایج بالینی حاصل از برخی فرآورده‌های PRP را توضیح دهد.^{۵۶ ۵۷}

در موارد درمان های ارتوپدی، PRP با یک سرنگ دارای سر سوزن شماره ۲۰ یا ۲۲ تحت هدایت اولتراسوند یا با استفاده از شاخص های آناتومیک تزریق می گردد. خونریزی درمحل تزریق، ترومبین لازم برای فعال شدن پلاکت ها را فراهم می کند. قبل از تزریق می توان از سوراخ کردن تاندون با سوزن نیز استفاده کرد. در معرض قرار گرفتن کلاژن در بافت ها نیز به فعال شدن پلاکت کمک می کند. از ترومبین گاوی، کلسیم یا کلاژن نوع I محلول نیز برای فعال سازی پلاکت ها استفاده شده است. البته معمولاً در شرایط جراحی از کاربرد بی حسی موضعی در ناحیه تزریق PRP اجتناب می گردد زیرا اثر آن بر میزان موفقیت مشخص نمی باشد.

چهار گروه از فرآورده های پلاکت تلغیظ یافته پلاکتی معرفی شده اند:

- * فرآورده با لکوسیت اندک یا پلاسمای غنی از پلاکت خالص
- * پلاسمای غنی از پلاکت و لکوسیت
- * لخته فیبرین غنی از پلاکت خالص
- * لخته فیبرین غنی از پلاکت و لکوسیت^{۵۸}

عواملی مانند سانتریفیوژ و مدت آن می تواند بر غلظت پلاکت و ترکیب فرآورده اثر بگذارد. البته هر نوع فرآورده، اثرات زیستی و کاربرد متفاوتی دارد.

PRP در اتاق عمل در دمای اتاق روی یک دستگاه Shaker نگه داری می شود. PRP در زمان مناسب طی جراحی به اتاق عمل جراحی منتقل می گردد. برای رها ساختن فاکتورهای رشد پلاکت، باید PRP را فعال نمود. پس از اثر فعال کننده های پلاکت (مانند ترومبین) بر PRP، یک ژل پلاکتی PG چسبنده تولید می شود. در این مرحله PG نیمه جامد را می توان به زخم وارد نمود یا در زمان بستن زخم جراحی استفاده کرد.

از آنجایی که جدا کردن پلاکت ها به راحتی امکان پذیر نیست بنابراین با توجه به گستره استفاده از پلاکت ها در تخصص های پزشکی، کیت های گوناگونی ساخته شده است. این کیت ها به طور کلی در دو شکل لوله ای و ظرفی موجود می باشند.

به طور کلی برای جداسازی پلاکت ها چهار مرحله وجود دارد.

- ۱- خون گیری: در این مرحله خون، به میزان اشاره شده در کیت از بیمار اخذ می گردد و با ضد انعقاد مناسب مخلوط می شود.
- ۲- سانتریفیوژ: خون گرفته شده سانتریفیوژ می شود تا پلاکت ها و پلاسما از گلبول ها جدا شوند.
- ۳- جداسازی: پلاکت ها و پلاسما از گلبول های خون جدا می شوند.
- ۴- فعال سازی و تزریق: با توجه به اینکه خون در مرحله خونگیری با ماده ی ضد انعقاد مخلوط شده و بدین طریق با اتصال سیترات به کلسیم، از فعال شدن پلاکت ها و شروع فرآیند لخته شدن جلوگیری می شود، لذا متخصصین معتقدند قبل از تزریق پلاکت ها، باید آن ها را فعال نمود تا ضمن تشکیل لخته، فاکتورهای رشد نیز آزاد شوند. از گلوکونات کلسیم (به نسبت یک به ده) به عنوان فعال کننده استفاده می شود.^{۵۹}

فعال سازی سبب آزاد سازی ۷۰ درصد فاکتورهای رشد ذخیره شده ی پلاکتی در عرض ده دقیقه و نزدیک به ۱۰۰ درصد در مدت یک ساعت می شود. مقدار کمی نیز در طول مدت زندگی پلاکت ها آزاد می شود: ۶ پس از این ترشح ناگهانی پلاکت ها شروع به سنتز پروتئین های مورد نیاز خود می نمایند. PRP فعال شده ظرف مدت کوتاهی (شش تا ده دقیقه) لخته می شود و تزریق آن با سرنگ سخت است. تحقیقات جدید نشان داده اند که در صورت تزریق پلاکت بدون فعال سازی، ترشحات بافت مورد تزریق (مانند کلاژن تیپ I) به عنوان ماده فعال کننده عمل نموده و موجب فعال شدن پلاکت ها می شود.

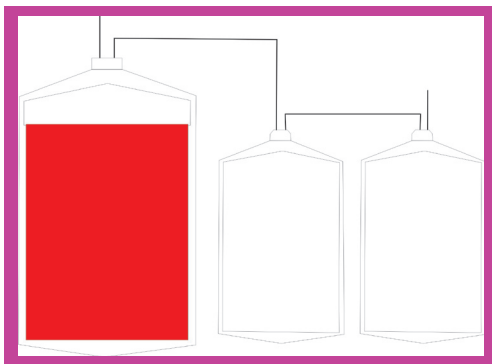
بسیاری از فاکتورهای رشد، نیمه عمر کوتاهی دارند و بیشترین اثر خود را در ناحیه تزریق به جا می گذارند. پلاکت ها در طول مدت عمر خود پس از تزریق، کلیه فاکتورهای رشد مورد نیاز را برای ترمیم بافت ساخته و در موضع درمان ترشح می کنند، فازهای سه گانه ترمیم بافتی یعنی التهاب، تکثیر و تمایز فرآیند ترمیم را شروع نموده و ظرف شش ماه، موضع تزریق را به طور کامل با بافت های بالغ بازسازی می کنند.

بهتر است تهیه PRP از بانک های خون از طریق روش های پلاسما فرزیس منقطع به علت هزینه بالا و تاخیر در استفاده از PRP تولیدی (نسبت به تولید آن در کنار بالین بیمار) متوقف گردد. بعلاوه، PRP تهیه شده در بانک خون در دسترس پزشکان بالینی نیست و یک سیستم دقیق و بشدت کنترل شده برای انتقال آن به کلینیک نیاز است تا از انتقال PRP غیر مناسب به بیماران جلوگیری شود.

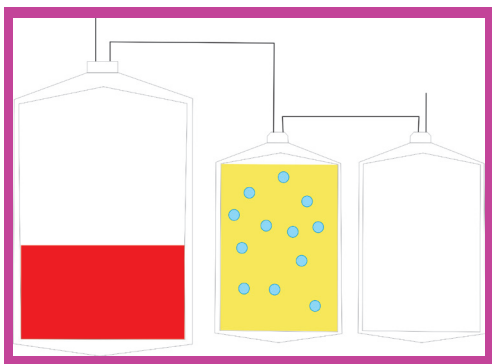
PRP تهیه شده در سازمان انتقال خون به عنوان پلاسمای غنی از پلاکت همولوگ (مشتق از دیگران) شناخته می شود و برای درمان بیماران نیازمند به این فرآورده مورد استفاده قرار می گیرد. فرآورده پلاکتی در بیماران نیازمند، مانند مبتلایان به لوکمی، سرطان و بدخیمی، افراد فاقد پلاکت کافی یا دچار اختلال عملکردی پلاکت، افراد تحت شیمی درمانی، بیماران تحت پیوند مغز استخوان و مواردی که کمبود پلاکت سبب بروز بحران حیاتی می شود، مورد استفاده قرار می گیرد.

در مراکز انتقال خون علاوه بر روش تهیه پلاکت از خون کامل اهدا کنندگان، آن را از طریق فرآیند آفرزیس (Apheresis) هم تهیه می کنند. در این روش، خون اهداکننده، وارد دستگاه خاصی می شود. این دستگاه با استفاده مکانیسم سانتریفیوژ، خون را به اجزاء تشکیل دهنده آن تجزیه کرده و سپس پلاکت ها را جمع آوری و بقیه اجزاء را به اهداکننده بر می گرداند. فرآورده تهیه شده از این طریق، شش برابر فرآورده تهیه شده از یک واحد خون کامل، پلاکت دارد. مراحل تهیه پلاسمای غنی از پلاکت-PRP در مراکز انتقال خون و با استفاده از سانتریفیوژ در دیاگرام های صفحه بعد نشان داده شده است:

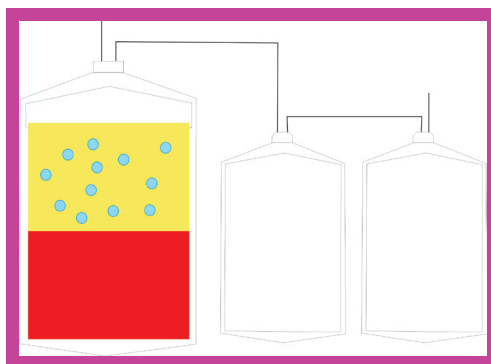
مراحل تهیه پلاسمای غنی از پلاکت-PRP در مراکز انتقال خون



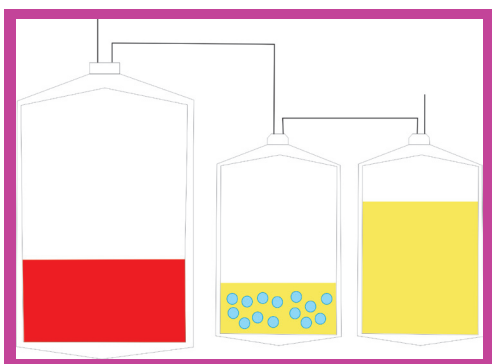
۱- تهیه خون کامل از داوطلب اهدای خون"



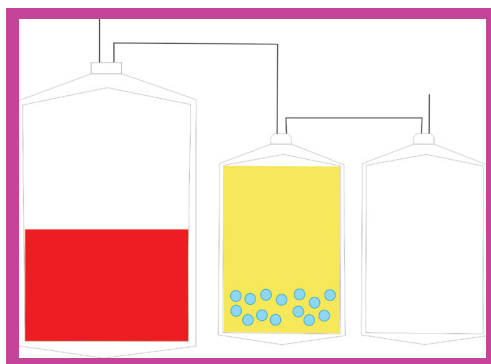
۳ - انتقال پلاسمای حاوی پلاکت به کیسه جانبی اول"



۳- سانتریفیوژ خون کامل در دور پایین و رسوب گلبول های قرمز"



۵- انتقال پلاسمای فاقد پلاکت-PPP به کیسه جانبی دوم و باقی ماندن PRP در کیسه جانبی اول"



۴ - سانتریفیوژ پلاسمای حاوی پلاکت در دور بالا و رسوب پلاکت ها"

احتمالا پلازما ثابت‌ترین جزء بسیاری از فرآورده‌های PRP می‌باشد. پلازما جزء مایع خون، مایعی قابل توجه است که حاوی یون ها، ملکول‌های غیر آلی و آلی^{۶۱} و بسیاری از پروتئین‌های موجود در پلاکت می‌باشد.^{۶۲} پروتئین‌های پلازما نیز جزء ضروری برای مکانیسم‌های ترمیم بافت هستند. پلازما از این جهت با سرم متفاوت است که پلازما حاوی فیبرینوژن و گروهی از فاکتورهای انعقادی است.^{۶۳} بنابراین وقتی پلازما با ترومبین مواجه می‌شود (با اضافه کردن ترومبین برونزاد یا تماس با ترومبوپلاستین بافتی) روند انعقاد آغاز و پلاکت‌ها فعال می‌گردند. تشکیل لخته فیبرین باعث ایجاد داربستی^{۶۴} برای مهاجرت سلول‌ها می‌شود و به عنوان مخزنی برای فاکتورهای رشد عمل می‌کند. این روند مشابه آن چیزی است که پس از ایجاد لخته در هنگام خونریزی روی می‌دهد. اگر چه نتایج آزمایش‌ها حاکی از تفاوت قابل توجه بین فعال‌سازی سلول‌ها در پلازمای غنی از پلاکت - PRP و فرآورده‌های با پلاکت - PPP اندک است. احتمالاً پلازمای موجود در PRP^{۶۸} در ایجاد محیط موضعی مناسب برای ترمیم بافتی، نقش مهمتری ایفا می‌کند.

گلبول‌های سفید خون

برخی از فرآورده‌های PRP در بازار حاوی گلبول‌های سفید خون هستند.^{۶۹} اگر چه گلبول‌های سفید خون نقش کلیدی در فاز اولیه التهاب ایفا می‌کنند (برداشتن باکتری‌ها و بقایای سلولی) اما در مورد فواید احتمالی یا ممنوعیت وجود آن‌ها در فرآورده‌های PRP، تردید قابل توجهی وجود دارد.^{۷۰} بصورت معمول وقتی محققین از فرآورده PRP با لکوسیت اندک صحبت می‌کنند، فرآورده ای را توصیف می‌کنند که لکوسیت‌های آن عمدتاً برداشته شده و بنام PRP-خالص یا P-PRP نامیده می‌شود.^{۷۱}

PRP غنی از لکوسیت (چه بصورت عمدی تولید شود یا به علت عدم حساسیت روش تولید نتوان بین پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها در لایه Butty Coat افتراق قائل شد) به عنوان L-PRP یا PRP-لکوسیت نامیده می‌شود.^{۷۲} از آنجایی که مطالعات اندکی، غلظت لکوسیت را در فرآورده مورد استفاده‌شان اعلام کرده‌اند، نمی‌توان اثرات غلظت لکوسیت در کارایی PRP را بطور مشخص بررسی نمود. مطلب چالش برانگیزی دیگر در این زمینه، تنوع روش‌های تولید فرآورده‌های PRP است که از نظر وسایل، کیت‌ها، پروتکل‌ها و روش‌های سانتریفیوژ با هم تفاوت دارند. مشخص شده است که فرآورده L-PRP می‌تواند در محیط آزمایشگاه، باکتری‌های اشرشیاکولی و استافیلوکوک طلایی را مهار کند اما در همان مطالعه اعلام

شده است که این فرآورده اثری بر رشد کلبسیلا پنومونیه و انتروکوک فکالیس نداشته و فعالیت پسودو موناس آئروژینوزا را در واقع، افزایش داده است.^{۷۳} مطالعه جدید دیگری گزارش کرده ژل پلاکت - لکوسیت (ترکیبی غنی از لکوسیت و پلاکت) اثر ضد میکروبی قوی تری بر استافیلوکوک طلائی نسبت به PRP دارد^{۷۴} که نشان می‌دهد لکوسیت‌ها ممکن است اثرات ضد باکتریال PRP را افزایش دهند. در یک مطالعه آینده‌نگر، تصادفی و دو سوکور مشخص شد ژل پلاکت - لکوسیت باعث بی‌دردی بهتر و بهبود عملکرد عضو پس از جراحی باز نسبت به گروه کنترل می‌شود.^{۷۵} علی‌رغم این گزارش‌های مثبت، مشخص گردیده که لکوسیت‌ها، متالوپروتئینازهای ماتریکس و رادیکال‌های آزاد اکسیژن را رها می‌سازند که می‌توانند در فاز حاد التهاب، آسیب عضلانی پس از ضربه را افزایش دهند.^{۷۶} بنابراین نگرانی در مورد اثر مهار لکوسیت‌های موجود در PRP بر روی ترمیم بافت، حداقل در برخی بافت‌ها و یا در بعضی مراحل ترمیم بافت وجود دارد.^{۷۷، ۷۸، ۷۹} برخی محققین نیز ادعا کرده‌اند برخی

فاکتورهای L-PRP ممکن است نسبت به PRP خالص، درد بیشتری ایجاد کنند.^{۸۰} اثرات مثبت یا منفی فرآورده‌ها را نمی‌توان به همه بافت‌ها و همه شرایط بالینی، تعمیم داد و فرآورده‌های L-PRP ممکن است در برخی شرایط، مفیدتر باشند و فرآورده‌های P-PRP یا P-PRF در شرایط دیگری تاثیر بیشتری داشته باشند. البته در مورد وجود لکوسیت‌ها در فرآورده‌های PRP، دلایل منطقی و علمی وجود ندارد و وجود آن‌ها به علت آن است که فناوری مورد استفاده نمی‌تواند به طور کامل این سلول‌ها از فرآورده PRP جدا سازد.^{۸۱، ۸۲، ۸۳}

ترومبین برونزاد

محتوی سیتوکین پلاکت‌ها درون گرانول‌هایشان است تا آنکه پدیده‌ای باعث فعال شدن پلاکت و ترشح این فاکتورها شود.^{۸۴} فعال‌سازی پلاکت ممکن است به روش‌های مختلف مانند نیروهای فشاری ناشی از جریان مایع، تماس با موادی مانند کلاژن رشته‌ای و غشای پایه سلول‌ها و ترومبین آغاز شود.^{۸۵، ۸۶} ترومبین نوعی سرین پروتئاز است که از پروترومبین در اثر فاکتور Xa و Va بوجود می‌آید. ترومبین غیر از تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، پلاکت‌ها را نیز فعال می‌کند و موجب رهاسازی گرانول‌های آلفا از آن‌ها می‌شود.^{۸۷}

در اکثر پروتکل‌های جدید تهیه PRP، از ترومبین اتولوگ یا گاوی با یا بدون کلراید کلسیم استفاده می‌شود تا پلاکت‌ها فعال گردند. ژله‌ای شدن محلول PRP برای قرار دادن آن در محل مورد نظر بدون ریخته شدن در بافت‌های اطراف، ضروری است. با این حال، ترومبین گاوی نیز بدون عارضه نیست. واکنش‌های مضر نسبت به ترومبین گاوی عبارتند از: خونریزی، ترومبوز و واکنش ایمنی. اکثریت بیماران پس از تماس با این ترکیب، بر علیه پروتئین‌های انسانی آنتی‌بادی می‌سازند.^{۸۸، ۸۹، ۹۰} استفاده از ترومبین گاوی در موش سبب ایجاد واکنش شبه لوپوس و تولید آنتی‌بادی بر ضد ترومبین، پروترومبین، فاکتور V و کاردیولپین شده است.^{۹۱}

سطح بالای ترومبین می‌تواند باعث فعال‌سازی و پلیمریزاسیون سریع شود و ممکن است شبکه فیبرینی به وجود آورد که نسبت به شبکه فیبرین به وجود آمده در وضعیت فیزیولوژیک، سخت‌تر بوده، کمتر می‌تواند از مهاجرت سلول‌ها حمایت کند و

سیتوکین‌ها را در خود به دام اندازد.^{۹۲، ۹۳} برای به حداقل رساندن خطر واکنش ایمنی با استفاده از ترومبین، برخی محققین تنها از کلراید کلسیم برای فعال‌سازی استفاده می‌کنند.^{۹۴} فعال‌کننده دیگری که اخیراً گزارش شده است کلاژن انسانی تیپ I است.^{۹۵} استفاده از کلاژن تیپ I باعث می‌شود جمع شدن لخته کمتر گردد، ولی میزان رها سازی فاکتورهای رشد پلاکتی - ab و فاکتور رشد آندوتلیال عروق با استفاده از کلاژن نسبت به ترومبین، تفاوتی نمی‌کند.

میزان جمع شدن لخته از نظر تولید داربست برای ترمیم زخم اهمیت دارد.^{۹۶} در یک مطالعه بالینی مشخص گردید فعال‌سازی پلاکت‌ها با کلاژن، باعث رها سازی مداوم‌تر فاکتورهای رشد در محیط آزمایشگاه نسبت به ترومبین می‌شود.^{۹۷} زمانی که PRP به بافت همبند تزریق می‌شود با ترومبوپلاستین تماس پیدا می‌کند و پلاکت‌های فعال شده، تشکیل داربست فیبرینی آغاز می‌گردد.^{۹۸} بنابراین نیاز به فعال‌سازی پلاکت با ترومبین برونزاد قبل از تزریق، مشخص نیست. در واقع یک مطالعه جدید نشان داده است فعال‌سازی PRP با ترومبین برونزاد ممکن است اثر تخریبی بر فعالیت زیستی فاکتورهای رشد داشته باشد. مطالعه دیگر در بدن موجود زنده نشان داد فعال‌سازی پلاکت با ترومبین برونزاد موجب رها سازی مقدار زیادی ترومبین از فرآورده PRP می‌شود که به نوبه خود اثرات زیستی PRP فعال شده با ترومبین را نسبت به PRP فعال نشده، کاهش می‌دهد.^{۹۹}

آگاهی از این موضوع حائز اهمیت است که به محض فعال شدن پلاکت‌ها، بلافاصله ترشح فاکتورهای رشد آن‌ها آغاز می‌شود.^{۱۰۰} تقریباً ۷۰ درصد فاکتورهای رشد پلاکتی طی ۱۰ دقیقه پس فعال شدن پلاکت ترشح می‌شود و تقریباً ۱۰۰ درصد آن‌ها طی یک ساعت ترشح شده‌اند.^{۱۰۱} از آنجایی که نیمه عمر اکثر فاکتورهای رشد در حد دقیقه تا ساعت می‌باشد، فعال‌سازی PRP برونزاد ممکن است مواجهه سلول‌های هدف با این فاکتورها را نسبت به PRP فعال نشده با ترومبین، کاهش دهد. با این حال نتایج زیستی نهایی فعال‌سازی PRP با ترومبین در ترمیم بافت همبندی هنوز مشخص نشده است.

In Vivo و In Vitro

بی شک همه گروه‌های علوم پزشکی به معنای اصطلاحات In Vitro و In Vivo در تحقیقات پزشکی برخورد کرده‌اند. تحقیقات In Vitro یعنی تحقیقات آزمایشگاهی و تحقیقات In Vivo یعنی تحقیقات کلینیکی. In Vitro در لاتین یعنی داخل شیشه یا داخل موجود غیر زنده. این موضوع در کاتالوگ و نیز برچسب لوله‌های آزمایشگاهی، با عنوان (IVD) یا For In Vitro Diagnostic Use یعنی کاربرد برای تشخیص آزمایشگاهی به صراحت نوشته شده است، زیرا جنس و محتویات این لوله‌ها ممکن است باعث تولید مواد سمی در محصولات آن‌ها گردد. لوله‌های سیترا ته و حاوی ضد انعقاد‌های آزمایشگاهی و انواع دیگر لوله‌های مورد استفاده در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی، دارای مجوز استفاده In Vitro بوده و تزریق محصولات تولید شده توسط آن‌ها در انسان مضر و ممنوع است در تولید تجهیزات و کالاهای پزشکی، کالایی که دارای مجوز In Vitro است یعنی فقط کاربرد آزمایشگاهی دارد و محصول

حاصل از آن ها را نمی توان بصورت بالینی در موجودات زنده از جمله انسان تزریق و استفاده کرد. کالایی که دارای مجوز *In Vivo* است یعنی کاربرد بالینی دارد و محصول حاصل از آن ها را می توان بصورت کلینیکی در موجودات زنده از جمله انسان تزریق و استفاده نمود.

تعداد زیادی از کیت های تهیه PRP، که در بازار ارائه شده اند، حاوی لوله های آزمایشگاهی معمولی (ژل دار یا بدون ژل)، هستند که صرفا دارای مجوز استفاده *In Vitro* است. در ضمن ژل ممکن است در واکنش با پلاسمای بیمار باعث تولید مواد سمی در PRP شود.



شرایط استاندارد جداسازی پلاکت و تهیه PRP

• ترکیب PRP با تکنیک تهیه آن تغییر می کند. اگرچه همه فرآورده های PRP واجد یک سری از فاکتورهای رشد هستند، اما غلظت نسبی هر فاکتور می تواند در فرآورده های مختلف متفاوت باشد.^{۱۲} حتی با پروتکل های اختصاصی تهیه PRP مورد استفاده غلظت پلاکتی در فرآورده نهایی PRP نه تنها در بین تکنیک های مختلف تفاوت دارد، بلکه در یک تکنیک مشخص هم متفاوت است.^{۱۳} یک مطالعه اخیر نشان داده که با استفاده از یک تکنیک خاص، غلظت پلاکتی در فرآورده PRP نهایی می تواند حتی تا ۵۰ درصد متفاوت باشد.^{۱۵} این تفاوت ها ممکن است نتایج بالینی متضاد را بعد از استفاده بالینی از فرآورده های PRP توضیح دهد.^{۱۶}

• برای تهیه PRP پیروی از اصول علمی و استفاده از کیت استاندارد الزامی است. کیت های استحصال پلاسمای غنی از پلاکت، گوناگون می باشند ولی انتخاب صحیح کیت استاندارد، همراه با رعایت شرایط استاندارد جداسازی و تغلیظ پلاکت، برای دستیابی به منافع حداکثر درمان بسیار حائز اهمیت است. همچنین تهیه PRP باید به گونه ای باشد که پلاکت ها آسیبی نبینند تا وقتی که تزریق شدند پلاکت های سالمی باشند.

• انتخاب رگ مناسب که بتوان به اندازه کافی و مناسب و بدون ایجاد فشار خون گیری نمود، حائز اهمیت فراوان است و در این زمینه برای تهیه پلاکت باید رگی را انتخاب نمود که بتوان خون کافی را برای تهیه PRP تامین نماید.

• نمونه گیری از بیمار بایستی در شرایط مناسب و بدور از استرس، در مدت زمان مناسب صورت پذیرد. بدین معنا که همواره از ایجاد حتی کوچکترین لخته در نمونه بایستی اجتناب گردد. در ضمن هرچه طول زمان خون گیری کوتاه باشد، آسیب و تحریک پلاکتی کمتر رخ می دهد.^{۱۰۷}

• تنها یک سوزن برای خونگیری استفاده شود، تا احتمال فعال شدن پلاکت ها کاهش یابد. اگر خونگیری یکنواخت نیست و یا لازم است سوزن در رگ چرخانده شود از محل دیگری برای خونگیری استفاده گردد. اگر خونگیری بیمار دشوار است، برای هدایت سوزن باید از سونوگرافی کمک گرفت. با کاربرد روش استریل، خون وریدی در سیستم بسته در سانتیفیوژ گذاشته شود. بهتر است این کار در دمای اتاق بوده و کمترین دستکاری صورت گیرد.

• اگر چند PRP برای بیماران بطور هم زمان آماده شده باشد، برچسب مناسب زده شود تا امکان تزریق اشتباه وجود نداشته باشد.

• پلاکت ها به استرس بسیار حساس بوده و اگر در حین جداسازی درست جدا نشوند، قبل از تزریق، گرانول های حاوی فاکتورهای رشد را به داخل پلاسما رها می کنند. تزریق چنین محصولی، تزریق پلاسمای فاقد عوامل مفید و درمان کننده است. گر چه در ابتدا به دلیل ادم حاصله ممکن است بعلت تورم در ناحیه چروک باعث بهتر شدن چروک و یا از بین رفتن تیرگی زیر چشم شود ولی در حقیقت، پروسه درمان و تحریک دائمی فیبروبلاست ها اتفاق نمی افتد.^{۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰}

• جهت جلوگیری از رخداد آسیب و مرگ سلولی پلاکتی و همین طور ممانعت از بروز همولیز، استفاده از سر سوزن استاندارد با قطر بزرگ (۱۹^G) که جهت تهیه فرآورده های خونی بکار می رود الزامی است. خون گیری با سوزن ریزتر، خطر همولیز و تخریب پلاکتی را در زمان خون گیری افزایش می دهد.^{۱۱۱، ۱۱۲}

• تهیه خون باید بدون ایجاد فشار منفی و فقط با نیروی جریان طبیعی خون و جاذبه صورت گیرد که این امر با استفاده از کیسه های استاندارد تهیه پلاکت امکان پذیر است. گرفتن خون با فشار مکش (مانند آنچه که در هنگام خون گیری با سرنگ پیش می آید) و نیز استفاده از سر سوزن معمولی و با قطر کم، مرگ سلولی و تخریب پلاکت ها را به دنبال خواهد داشت.

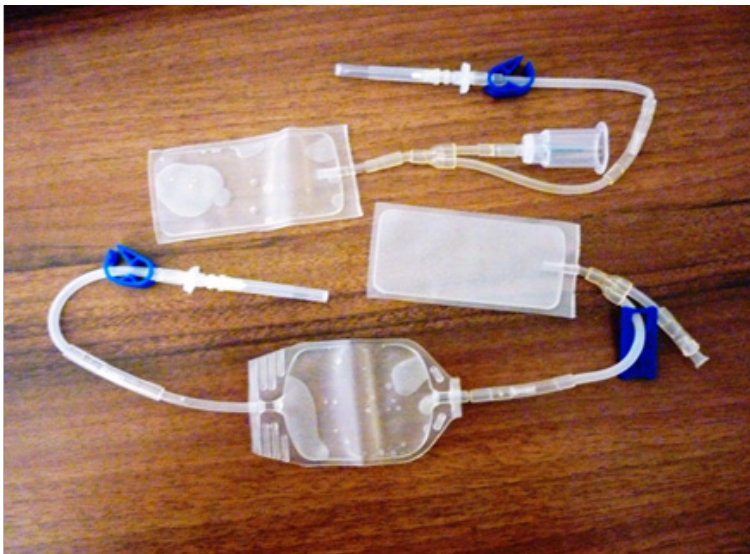
• موج دار بودن سطح داخلی کیسه های تهیه پلاکت استاندارد باعث حرکت آرام و لغزیدن گلبول های قرمز و پلاکت ها در داخل کیسه شده و سدی در برابر ورود پر سرعت خون به درون کیسه است. ورود آرام خون از تخریب سلولی جلوگیری می کند و حداقل همولیز را سبب می گردد.^{۱۱۳}

• استفاده از سدیم سیترات به عنوان ضد انعقاد سبب کاهش pH و اسیدی شدن محیط می گردد. این ضد انعقاد فقط مصرف آزمایشگاهی (in vitro) دارد و جهت کاربری انسانی ممنوع است.^{۱۱۴} همچنین ضد انعقاد مصرفی جهت تهیه PRP بر روی میزان پلاکت استحصالی و شکل پلاکت های بدست آمده نیز تاثیر فراوانی دارد.

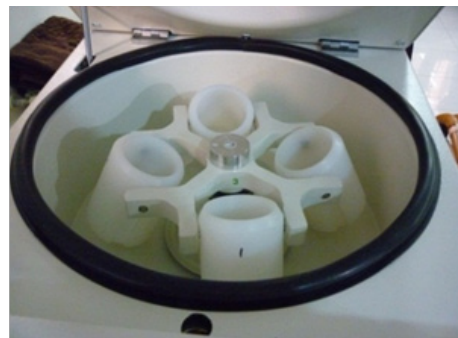
• ضد انعقاد موجود در کیسه های تهیه پلاکت استاندارد، CPD-A₁ است و محلولی تزریقی (مورد استفاده انسانی) می باشد.^{۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸}

• ضد انعقاد CPD-A₁ حاوی دکستروز، فسفات و آدنین است. سیترات از طریق جمع کردن کلسیم از محیط از انعقاد جلوگیری به عمل می آورد و دکستروز برای متابولیسم انرژی پلاکت در طی دوره نگه داری ضروری است و از تخلیه گلوکز و به دنبال آن کاهش مشخص نوکلئوتیدی های آدنین که همراه با از دست رفتن حیات پلاکتی است، ممانعت می کند.^{۱۱۹، ۱۲۰} از

- اسید آمینه آدنین در CPDA₁ جهت تولید مولکول آدنوزین تری فسفات (ATP) استفاده می شود.^{۱۲۱}
- به علت اینکه محلول ضد انعقاد نباید به مدت طولانی در معرض نور قرار گیرد، کیسه های انتقال خون قبل از خون گیری داخل بسته بندی فویل آلومینیومی هستند. کیسه های کیت استاندارد تهیه پلاکت نیز در کیسه های فویل آلومینیومی می باشند.
- سانتریفیوژ مورد استفاده جهت استحصال و تغلیظ پلاکتی باید استاندارد و کالیبر باشد و تعداد دور آن در دقیقه (rpm) باید همان دوری باشد که مانیتور دستگاه آن را نشان می دهد.^{۱۲۲} بالانس نبودن لوله ها و ایجاد لرزش در سانتریفیوژ، نوسانات دور و کم شدن تدریجی سرعت سانتریفیوژ باعث می گردند پلاکت ها به طور کامل جدا نشوند. برای نتیجه بهتر بایستی از سانتریفیوژی استفاده نمود که بازوهایش به صورت ۱۸۰ درجه باز شوند. رعایت شرایط استاندارد سبب دستیابی به تعداد حداکثر ممکن پلاکت ها خواهد شد.



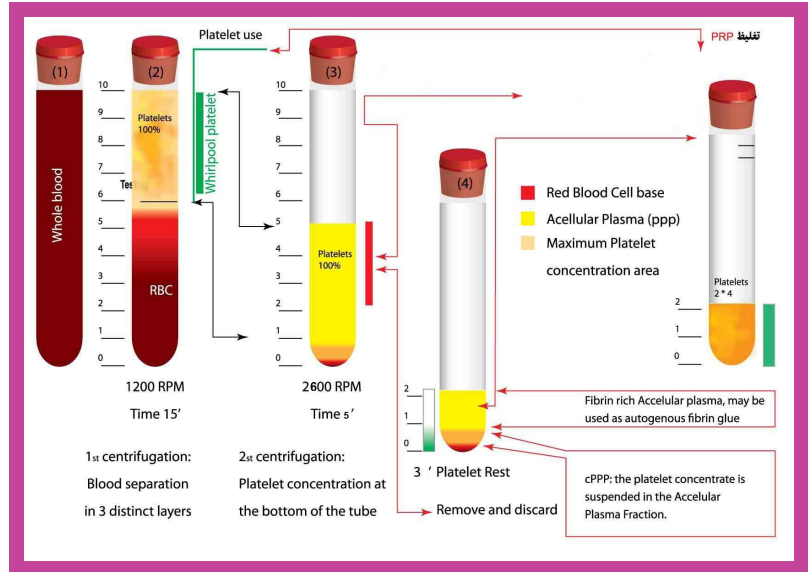
"کیت استاندارد جداسازی پلاسمای غنی از پلاکت - PRP"



"سانتریفیوژ ویژه کیت جداسازی کیسه ای"

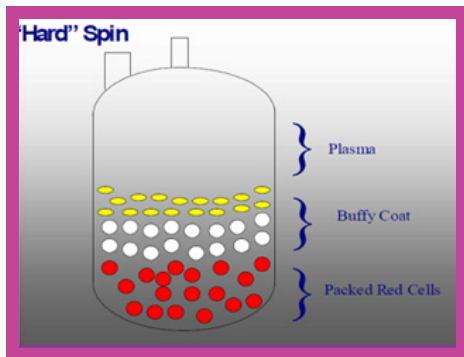
فصل دوم

PRP

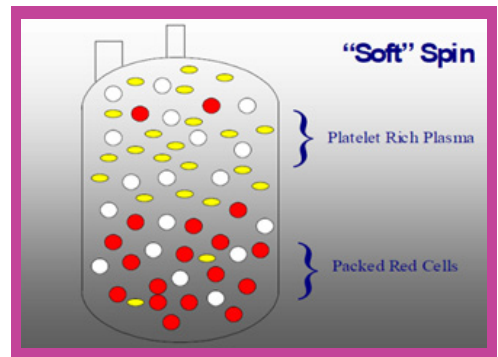


"جداسازی پلاسمای غنی از پلاکت-PRP با سانتریفیوژ دو مرحله ای"

- جداسازی اولیه پلاسمای حاوی پلاکت با سرعت ۱۲۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه (soft spin) صورت می گیرد. تغلیظ بیشتر این فرآورده با سرعت ۲۶۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه (hard spin) خواهد بود.^{۱۳۳، ۱۳۴}



"سانتریفیوژ با سرعت تند"



"سانتریفیوژ با سرعت آرام"

• جدا سازی پلاکت باید در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی گراد باشد. برای همین انتظار حداقل ده دقیقه ای بعد از خون گیری تا شروع سانتریفیوژ (برای رسیدن دمای خون ۳۷ درجه سانتی گراد به به دمای اتاق ۲۲ درجه سانتی گراد) باید رعایت شود. بعد از جداسازی پلاکت ها، دادن زمان استراحت (rest time) به پلاکت ها الزامی است^{۱۲۵ ۱۲۶ ۱۲۷} تا پلاکت هایی که در طی فرآیند سانتریفیوژ دچار تجمع (aggregation) شده اند، مجدداً به حالت سوسپانسیون یکنواخت درآیند.

• به علت حساسیت پلاکتی، باید سانتریفیوژ کردن خون و تغلیظ پلاکتی در دور پایین و زمان طولانی باشد. این حالت ضمن حفظ بهتر پلاکت ها، از تشکیل بافی کوت حتی الامکان جلوگیری می کند. پلاکت های حاصل در داخل پلاسما شناور بوده و با چشم غیر مسلح در محلول پلاسما به صورت "ابر پلاکتی" یا "گرداب پلاکتی" (swirling) قابل مشاهده اند.^{۱۲۸}



" ابر یا گرداب پلاکتی "

• یکی از آسان ترین راه ها برای تشخیص کیفیت پلاکت های استحصالی، بررسی گرداب پلاکتی است. هنگامی که پلاکت ها به صورت معلق در آیند باید در مقابل نور، حالت ابری و گردابی را نشان دهند. وجود این حالت، بیانگر حالت دیسکوئیدی پلاکت و کیفیت بالای پلاکت های جدا شده است. مزیت این تست، این است که به راحتی در مطب، در بخش بیمارستانی یا در کنار تخت بیمار، قبل از تزریق PRP قابل انجام است. همچنین آموزش افراد دخیل در درمان با PRP جهت مقایسه پلاکت های با کیفیت و سالم با پلاکت های بدون عملکرد و پلاکت هایی که در حین خون گیری یا سانتریفیوژ تخریب شده اند، بسهولت امکان پذیر است. این گونه پلاکت ها از شکل دیسکوئید و قرص مانند به شکل کروی در آمده اند و نمی توانند نور را منعکس کرده، حالت گردابی را نشان دهند.^{۱۲۹ ۱۳۰}

• تمامی فعل و انفعالات تهیه پلاکت در درون کیسه کیت استاندارد انجام می گیرد و فقط لوله های استریل و فاقد فعال کننده جهت جداسازی استفاده می شوند.

• استفاده از لوله های ژل دار (Gel Base) جهت جداسازی سلول های خونی از یکدیگر، نیاز به سانتریفیوژ با سرعت بالا دارد که مغایر با اصل جداسازی پلاکت ها در شرایط آرام و با سرعت پایین است. همچنین امکان آلوده شدن پلاکت ها به ژل در هنگام کشیدن پلاسمای حاوی پلاکت وجود دارد.

• کمبود اکسیژن بر متابولیسم پلاکت ها موثر است. بنابراین تولید کنندگان کیسه های پلاکتی، این کیسه ها را از پلاستیک ویژه و با رعایت نسبت سطح به حجم مناسب (in vivo Grade) می سازند که امکان تبادل گازی بین داخل و خارج کیسه امکان پذیر باشد.^{۱۳۱ ۱۳۲ ۱۳۳}

- استریل بودن پروسه کاری و لوازم مورد استفاده برای تهیه PRP خیلی مهم است. لوازم مصرفی و مایعات مورد نیاز مانند محلول ضد انعقاد (CPD-A1) و فعال کننده پلاکتی باید در بخار 121°C توسط اتوکلاو استریل و ضد عفونی شوند. تزریق مایعات غیر استریل که با روش های غیر استاندارد آماده شده اند، سبب بروز عفونت در محل تزریق می گردد. (استریلیزاسیون بخار استریل در 121°C برای کلیه مایعات تزریقی الزامی است)^{۱۳۴ ۱۳۵}
- پلاکت تهیه شده توسط کیسه های استاندارد را می توان قبل از فعال سازی (اضافه کردن اکتیواتور- گلوکونات کلسیم) به مدت سه روز در دمای اتاق و با استفاده از روتاتور نگه داری نمود. در طول مدت نگهداری، لازم است پلاکت ها چرخانده شوند تا تبادل گازها تسهیل شده و از تجمع پلاکت جلوگیری شود.
- فعال سازی و لخته شدن PRP باید فقط در هنگام مصرف آن انجام شود. لخته شدن سبب آغاز ترشح فاکتور های پلاکتی می شود.^{۱۳۷}
- تعداد و کیفیت پلاکت های تهیه شده با استفاده از کیسه های استاندارد به حدی است که تعداد مورد نیاز در اعمال زیبایی، جراحی فک و صورت، روماتولوژی، ترمیم زخم ها و سوختگی و تهیه ژل حاوی کلاژن و پروتئین را به راحتی پوشش داده و از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه است.

چند نکته مهم



- به نظر می رسد که هر چه تعداد پلاکت بالاتر باشد، عملکرد عوامل رشد و نتایج بالینی بهتر است، با این حال این امر هنوز به طور کامل مشخص نشده است. Graziani و همکارانش نشان دادند که شمارش PRP ۲/۵ برابر پایه مناسب بوده و شمارش پلاکت بالاتر از این ممکن است اثر مهاری داشته باشد و در این زمینه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.^{۱۳۸} البته که برخی مقالات ذکر شده است که تغلیظ پلاکت باید به میزان ۴-۶ برابر باشد تا دست یابی به تعداد کافی پلاکت ممکن شود.^{۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱}
- برخی محققین ادعا کرده اند، مشخصه PRP، غلظت پلاکتی ۱ میلیون پلاکت در هر میکرولیتر است.^{۱۴۲، ۱۴۳} از آنجایی که محدوده طبیعی تعداد پلاکت ها در خون کامل افراد سالم بین ۱۵۰/۰۰۰ تا ۳۵۰/۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر متغیر است، بر اساس این تعریف غلظت پلاکت در PRP بین ۳ تا ۵ برابر پایه در خون کامل خواهد بود.^{۱۴۴} این تعریف عمدتاً بر اساس تجربیات انجام شده در بدن موجودات زنده مشخص گردیده است که اثرات زیستی مفید با استفاده از PRP حاوی ۱ میلیون پلاکت در هر میکرولیتر حاصل می شود.^{۱۴۵} همچنین نشان داده شده است غلظت پلاکتی پایین تر، باعث پاسخ کمتر می شود و غلظت های بالاتر می تواند اثرات مهاری داشته باشد. با این حال، برخی مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند تحریک فیبروبلاست ها جهت افزایش تکثیر می تواند در غلظت های پلاکتی پایین تر (۲/۵×) بصورت بهینه انجام شود.^{۱۴۶، ۱۴۷} تنوع بین پروتکل های مورد استفاده (یعنی نوع فاکتورهای رشد مورد استفاده و حساسیت نسبت به آن ها) می تواند این تفاوت بین نتایج را توضیح دهد.^{۱۴۸} یک مطالعه جدید نیز کاهش بیان گیرنده های فاکتور رشد را در فیبروبلاست های لیگامان ها با افزایش سن مشخص نمود.^{۱۴۹} بنابراین، تنها وجود فاکتورهای رشد، سطح ترمیم بافتی را معین نمی کند، بلکه وجود سلول های هدف و توانایی آن ها در استفاده از این فاکتورها نیز تعیین کنند می باشد.
- بر اساس نظر صلیب سرخ آمریکا، تعداد پلاکت در PRP باید مساوی یا بیشتر از $10^6 \times 5/5$ پلاکت در هر ۵۰ میلی لیتر باشد، یعنی غلظت پلاکت نسبت به خون کامل ۲ تا ۷ برابر بیشتر است.^{۱۵۰، ۱۵۱} بر اساس برخی گزارش ها، فواید بالینی پلاکت تغلیظ شده با غلظت چهار برابر خون کامل، بطور قابل پیش بینی بدست می آید،^{۱۵۲} اما شواهد علمی زیادی در این زمینه وجود ندارد و فرآورده های با غلظت پایین تر هم ممکن است فایده بالینی داشته باشند.
- مطالعات *in vitro* نشان می دهد که منحنی دوز- پاسخ بیشتر فاکتورهای رشد خطی نیستند و سرانجام به سطح بدون پاسخ می رسند و این مرحله ای است که گیرنده های سطح سلولی برای یک فاکتور رشد به خصوص به طور کامل اشغال شده است. این افزایش غلظت فاکتورهای رشد هیچگونه تاثیر اضافی ندارد.^{۱۵۳} از طرف دیگر برخی فاکتورهای رشد می توانند در

واقع تولید اثر مهاری نمایند بر روی عملکرد سلولی هنگامی که به غلظت بیش از حد مورد نیاز می‌رسند.^{۱۵۴}

- فرآورده‌های PRP از نظر مقدار پلاکت‌ها (فاکتورهای رشد) متنوع هستند. غلظت نهایی پلاکت‌ها در هر فرآورده PRP بر حسب حجم آغازین خون کامل گرفته شده، کارایی جداسازی پلاکت‌ها و حجم پلاسمای نهایی مورد استفاده جهت معلق ساختن پلاکت‌ها، متفاوت خواهد بود. مثالی از این تفاوت، با جمع‌آوری ۴۰ml خون کامل از فردی با تعداد پلاکت طبیعی $250,000/\mu\text{l}$ با استفاده از تکنیکی با ۷۰ درصد کارایی جدا سازی پلاکت‌ها و سپس معلق ساختن پلاکت‌ها در ۴ml پلازما بدین صورت خواهد بود:

$$40\text{ml خون کامل} \times \mu\text{l} / \text{پلاکت} = 250,000 = 10 \text{ بیلیون پلاکت}$$

$$70 \text{ درصد کارایی جدا سازی} \times 10 \text{ بیلیون پلاکت} = 7 \text{ بیلیون پلاکت}$$

$$7 \text{ بیلیون پلاکت معلق در } 4\text{ml پلازما} = \mu\text{l} / \text{پلاکت} = 1,750,000$$

این فرآورده PRP یعنی هفت برابر افزایش غلظت پلاکت‌ها در فرآورده ی حاصله نسبت به خون کامل.

واضح است تغییر یکی از سه متغیر فوق (یعنی حجم خون گرفته شده در ابتدا، کارایی جداسازی پلاکت‌ها و حجم نهایی پلاسمای مورد استفاده جهت معلق سازی پلاکت‌ها) می‌تواند به نسبت، غلظت پلاکتی نهایی را تغییر دهد. همچنین، تغییرات طبیعی در غلظت پلاکت‌ها در افراد مختلف و تغییر پارامترهای پلاکتی طی شبانه روز نیز می‌تواند بر کیفیت فرآورده نهایی اثر بگذارد. حتی تعیین تعداد پلاکت‌ها در فرآورده‌های نهایی نیز نمی‌تواند ویژگی دقیق فرآورده تجویز شده را تضمین نماید. زیرا مطالعاتی نشان داده‌اند ارتباط ضعیفی بین غلظت پلاکت و غلظت فاکتورهای رشد در برخی فرآورده‌های PRP وجود دارد.^{۱۵۵ ۱۵۶ ۱۵۷}

- توانایی استفاده از پلاکت‌های اتولوگ بر رساندن غلظت بالای فاکتورهای رشد به یک محل، دلیل استفاده و تهیه PRP برای تسهیل ترمیم بافت همبند بود.^{۱۵۸ ۱۵۹} چندین مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند پاسخی وابسته به دوز بین تحریک کموتاتیک، میتوزنیک و سنتتیک ناشی از فاکتورهای رشد موجود در پلاکت و انواع سلول‌های عروقی و بافت همبند وجود دارد: ۱۶۱ ۱۶۲ ۱۶۳ با این حال چندین مطالعه آزمایشگاهی نیز نشان دادند منحنی‌های دوز - پاسخ در مورد اکثر فاکتورهای رشد، خطی نیست و در نهایت به سطح بدون پاسخ می‌رسد و این مرحله ای است که گیرنده‌های سطح سلولی برای یک فاکتور رشد به خصوص به طور کامل اشغال شده است. در این زمان، افزایش غلظت فاکتورهای رشد، دیگر اثری نخواهد داشت.^{۱۶۴ ۱۶۳} افزایش غلظت برخی فاکتورهای رشد نیز اثرات مهاری بر عملکرد سلول‌ها دارند.^{۱۶۵ ۱۶۶ ۱۶۷} از آنجایی که ارتباط بین دوز-پاسخ به نوع فاکتور رشد و نوع سلول وابسته است، غلظت دقیق پلاکت‌ها (و فاکتورهای رشد آن‌ها) برای بهینه‌سازی روند ترمیم بافتی هنوز مشخص نشده است.

- پروتکل‌های درمانی برای استفاده از PRP متفاوت است. استفاده مستقیم از آن، تزریق یک بار یا چند باره ی آن، استفاده به صورت ژل و یا به صورت اسفنج کلاژن، روند‌های درمانی متعدد استفاده از آن هستند.^{۱۶۸}
- PRP تقریباً بی‌درد است و بیمار به راحتی آن را تحمل می‌کند لیکن در صورت حساس بودن بیمار، می‌توان نیم ساعت تا ۴۵ دقیقه قبل از درمان، از کرم‌های بی‌حسی موضعی بهره برد.
- بیمار نباید ۳۶ ساعت قبل از خونگیری اسپرین یا محصولات حاوی اسپرین را دریافت کنند، زیرا اسپرین از برخی از داروهای دیگر می‌تواند باعث اختلال مولکولی برگشت ناپذیر پلاکت شوند.^{۱۶۹}
- جداسازی پلاکت‌ها و تهیه PRP باید سریعاً بعد از خون‌گیری صورت گیرد تا از انتشار فاکتورهای پلاکتی به داخل پلاسمای فاقد پلاکت-PPP جلوگیری شود.^{۱۷۰ ۱۷۱}

- PRP را نباید مدت زمان زیادی نگه داشت زیرا سوخت و ساز پلاکت ها در بیرون از بدن نیز ادامه دارد و در صورت عدم استفاده از کیسه های استاندارد خون گیری، فقدان اکسیژن موجب می شود پلاکت ها رو به سوخت و ساز غیر هوازای بیاورند. این کار موجب تجمع اسید لاکتیک و افت سریع pH می شود و چنانچه pH به کمتر از ۶ برسد، پلاکت ها به طور غیر قابل برگشت از حالت دیسکی شکل خارج شده و به شکل کروی همراه با پاهای کاذب در می آیند. این پدیده باعث تخلیه شدن گرانول های پلاکت ها شده و عملاً آن ها را غیر قابل مصرف می سازد. استانداردهای pH، AABB را حد ۶/۲ یا بیشتر لازم می داند.^{۱۷۲}
- تاثیر PRP در ترمیم زخم ها وابسته به متغیرهایی نظیر غلظت پلاسمما، حجم PRP تولیدی، وسعت و نوع جراحی و مهمتر از این ها شرایط بالینی بیمار است.
- در صورت استفاده از PRP در جراحی، لازم است خون مورد نیاز برای تهیه آن، قبل از عمل از بیمار گرفته شود، زیرا در طول جراحی پلاکت ها در موضع تحت جراحی تجمع می یابند. در نتیجه حجم پلاکت داخل خون تا اندازه ای کاهش می یابد.
- اگرچه PRP روشی موثر در جوان سازی پوست است ولی نباید انتظار اثرات معجزه آسا بر چروک خیلی قدیمی و عمیق داشت. این روش درمانی جایگزین دیگر روش های درمانی نیست، بلکه یک روش درمانی مکمل و کمک کننده همراه با دیگر روش ها است.
- تزریق PRP در عروق خونی ممنوع و خطر آفرین است.
- پس از انجام PRP درمانی، پاسخ درمانی بستگی به واکنش های سلولی دارد. این واکنش ها توسط پزشک یا خود فرد قابل کنترل یا تنظیم نیست.
- PRP درمانی باید در مراکز معتبر درمانی و کلینیک های مجهز زیر نظر پزشکان متخصص انجام شود تا خطری متوجه بیمار نباشد.
- خوشبختانه روند تهیه PRP ساده است. بدین منظور به بیماران توصیه می شود از یک تا دو هفته قبل از تزریق PRP مصرف ویتامین هایی که فیبروپلاست ها را تحریک کرده و موجب تولید بیشتر کلاژن می شوند را شروع نمایند. بدین منظور استفاده از ویتامین C و D سودمند است.
- PRP را می توان توسط ترومبین، کلرید/گلوکونات کلسیم یا آسیب ترومایی به صورت خارجی فعال کرد. پس از اینکه PRP فعال شد، تشکیل شبکه فیبرینی آغاز می گردد که سبب جامد شدن پلاسمما و ایجاد لخته فیبرینی می شود. اگر PRP بیشتر از حالت فیزیولوژیک فعال شود هر چند ممکن است برای اعمال جراحی مفید باشد، اما به علت غلظت زیاد PRP در هنگام تزریق به بافت نرم مطلوب نیست.
- بسیاری از فاکتورهای رشد نیمه عمر کوتاهی دارند، بنابراین بیشترین اثر زمانی است که درست قبل از تزریق فعال شوند، تا بیشترین اثر را داشته باشند. نیمه عمر متفاوت فاکتور های رشد تعیین کننده آن است که PRP با چه سرعتی پس از فعال سازی تزریق شود.^{۱۷۴}
- کلاژن فعال کننده طبیعی PRP است، بنابراین زمانی که PRP در بافت نرم مورد استفاده قرار می گیرد، نیازی نیست که PRP به طور خارجی قبل از تزریق فعال شود.^{۱۷۵}
- تفاوت در فرآورده های PRP موجود در بازار سبب گیجی زیادی در جامعه شده است که نه تنها شامل ارزیابی فواید بالقوه

بالینی با استفاده از آن شده بلکه سبب گردیده در مورد ادعاهای مطرحه شده در مورد هر فرآورده شک شود. بر خلاف تجویز دارویی که استانداردها برای کیفیت، خلوص، قدرت، ثبات بوسیله فارماکوپه ها ارائه شده است، در مورد PRP و فرآورده های مرتبط با آن چنین نگاهی و بنابراین چنین تضمینی وجود ندارد. • به خاطر اینکه همه فرآورده های PRP مشابه هم نیستند، موفقیت یا عدم موفقیت یک فرآورده PRP برای یک مورد پاتولوژیکی خاص در مورد سایر فرآورده های PRP قابل تعمیم نیست.^{۱۷۶} • اگر پزشک از مواد بی حس کننده ی موضعی در محل تزریق PRP استفاده می کند، ممکن است در

برخی افراد عوارض و واکنش هایی دیده شود. در این موارد بهتر است از بیمار در مورد داشتن سابقه حساسیت یا آلرژی به دارو یا ماده ی خاص پرسش گردد.



- 19 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 20 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:638–646
- 21 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 22 Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. (1990). "Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula". *Surg Gynecol Obstet* 170 (1): 56–60
- 23 Rosenthal AR, Harbury C, Egbert PR. Use of a platelet-fibrinogenthrbin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1975; 14(11): 872–5
- 24 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, goergeff KR, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol* 1998, .85(6):638-46
- 25 Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and .Wound healing. *Prog Retinal Eye Res* 2002; 21: 75-89
- 26 Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in repair of bone-biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg-America* 2002; 84: .1032-44
- 27 Anitua E, Andia I, Ardanza B. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2001; 91(1): 4-15
- 28 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskeletal .Med*. 2008 Dec;1(3-4):165-74
- 29 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: . Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37:2259- 2272, 2009
- 30 Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, et al: The use of plateletrich plasma in arthroscopy and sports medicine: Optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 26:269-278, 2010
- 31 Arnoczky SP, Caballero O: Platelet-rich plasma to augment connective tissue healing: Making sense of it all. *J Am Acad Orthop Surg* 18:444- 445, 2010
- 32 Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N: Platelet-rich plasma: Any substance to it? *Br J Sports Med* 44:618-619, 2010
- 33 Marx RE: Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:489-.96

- 1 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 2 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 3 Marx R. Platelet-function: assays and events—introduction. *Suppl Thromb Haemost* 1978; 63: 65–80
- 4 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 5 Zafar Ahmad, Daniel Howard, Roger A Brooks, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *J R Soc Med Sh Rep* 2012;3:40. DOI 10.1258/shorts.2011.011148
- 6 Borrione P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. "Platelet-rich plasma in muscle healing". *Am J Phys .Med Rehabil* 89 (10): 854–61
- 7 Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118: 147e–59e
- 8 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and .what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225–8
- 9 Deuel TF, Huang JS. Platelet - derived growth factor. Structure, function, and roles in normal and trans-formed cells. *J Clin Invest* 1984; 74(3): 669-76
- 10 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiology .Revs* 1999; 79: 1283-316
- 11 Canalis E. Insuline-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83: 60-5
- 12 Kilian O, Flesch I, Wenisch S, Taborski B, Jork A, Schnettler R. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells .in vitro. *Eur J Med Res* 2004; 9: 337-44
- 13 Jeone Mok Cho et al. Effect of platelet-rich plasma 39 on ultraviolet b-indhced skin wrinkles in nude mice. *Jornal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*(2011)64,e31-e39
- 14 *Journal of oral & maxillofacial surgery*, 2000; 58:45 Marx, University of Miami
- 15 *Journal of oral & maxillofacial surgery*, 2000; 58:45 Marx, University of Miami
- 16 Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Plateletrich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006; 38:174–187
- 17 Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot Ankle Int* 2009; 30:1101–1106
- 18 Smith SE, Roukis TS. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma. *Clin Podiatr Med Surg* 2009; 26:559–588

- 52 Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, et al: Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasmas: A technical report. *J Oral Maxillofac Implants* 20:118-123, 2005
- 53 Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, et al: Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: A comparison of four different systems. *Vox Sang* 91:135-139, 2006
- 54 Mazucco L, Balbo V, Cattana E, et al: Not every PRP-gel is born equal: Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet®, RegenPRP-Kit®, Plateltex®, and one manual procedure. *Vox Sang* 97:110-118, 2009
- 55 Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, et al: Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 39:266-271, 2011
- 56 Mishra A, Woodall J, Vieira A: Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med* 28:113-125, 2009
- 57 deVos RJ, Weir A, van Schie H, et al: Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: A randomized controlled trial. *JAMA* 303:144-149, 2010
- 58 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyteand platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 59 Zafar Ahmad, Daniel Howard, Roger A Brooks, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *J R Soc Med Sh Rep* 2012;3:40. DOI 10.1258/shorts.2011.011148
- 60 Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993;165:728–37
- 61 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999
- 62 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 63 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999
- 64 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999
- 65 Clark RAF: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (ed 2), New York, NY, Plenum Press, 1996
- 66 Clark RAF: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (ed 2), New York, NY, Plenum Press, 1996
- 67 Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, et al: Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 122:1352-1360, 2008

- 34 Robert E. Marx, (2001), "Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". *Implant Dentistry*, Vol. 10 No. 4(225-228
- 35 Everts P, Knape J, Weirich G, Schonberger J, Hoffman J, Overvest E, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT*. 2006;38:174–87
- 36 *IMPLANT DENTISTRY*, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 37 Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:693-699
- 38 Robert E. Marx, (2001), "Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". *Implant Dentistry*, Vol. 10 No. 4(225-228
- 39 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 .Dec;1(3-4):165-74
- 40 <https://www.healthtap.com/#topics/platelet-rich-plasma>
- 41 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225–228

- 42 Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30:97–102
- 43 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 44 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyteand platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 45 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 46 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyteand platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 47 Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, et al: The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: Optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 26:269-278, 2010
- 48 Bird RB, Stewart W, Lightfoot EN: *Transport Phenomena* (ed 2). Hoboken, NJ, John Wiley and Sons, 2007
- 49 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyteand platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 50 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 51 Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N: Platelet-rich plasma: Any substance to it? *Br J Sports Med* 44:618-619, 2010

- 87 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999
- 88 Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, et al: Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg* 233:88-96, 2001
- 89 Sands JJ, Nudo SA, Ashford RG, et al: Antibodies to topical bovine thrombin correlate with access thrombosis. *Am J Kidney Dis* 35:796- 801, 2000
- 90 Lawson JH: The clinical use and immunologic impact of thrombin in surgery. *Semin Thromb Hemost* 32:98-110, 2006 (suppl 1)
- 91 Schoenecker JG, Johnson RK, Leshner AP, et al: Exposure of mice to topical bovine thrombin induces systemic autoimmunity. *Am J Pathol* 159:1957-1969, 2001
- 92 van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P: Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 936:426-437, 2001
- 93 Dohan Ehrenfest DM, Rasmuson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. LPRF). *Trends Biotechnol* 27:158-167,2009
- 94 Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al: New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 24: 227-234, 2006
- 95 Fufa D, Shealy B, Jacobson M, et al: Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg* 66:684-690, 2008
- 96 Fufa D, Shealy B, Jacobson M, et al: Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg* 66:684-690, 2008
- 97 Schoenecker JG, Johnson RK, Leshner AP, et al: Exposure of mice to topical bovine thrombin induces systemic autoimmunity. *Am J Pathol* 159:1957-1969, 2001
- 98 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999
- 99 Han B, Woodell-May J, Ponticciello M, et al: The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoconductivity. *J Bone Joint Surg Am* 91:1459-1770, 2009
- 100 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 101 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 102 Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: A technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:118-123
- 103 Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, et al: Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: A comparison of four different systems. *Vox Sang* 91:135-139, 2006
- 104 Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, et al: Not every PRP-gel is born equal: Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet®, RegenPRP-Kit®, Plateltex®, and one manual procedure. *Vox Sang* 97:110-118, 2009

- 68 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, et al: The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. *Bone Joint Surg* 91B:987-996, 2009
- 69 Dohan Ehrenfest DM, Rasmuson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. LPRF). *Trends Biotechnol* 27:158-167, 2009
- 70 Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N: Platelet-rich plasma: Any substance to it? *Br J Sports Med* 44:618-619, 2010
- 71 Dohan Ehrenfest DM, Rasmuson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. LPRF). *Trends Biotechnol* 27:158-167, 2009
- 72 Dohan Ehrenfest DM, Rasmuson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. LPRF). *Trends Biotechnol* 27:158-167, 2009
- 73 Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, et al: Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 89:417-420, 2007
- 74 Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, et al: Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res* 26:404-410, 2008
- 75 Everts PA, Devilee RJ, Brown-Mahoney C, et al: Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *Eur Surg Res* 40:203-210, 2008
- 76 Tidball JG: Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R345-R353, 2005
- 77 Tidball JG: Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R345-R353, 2005
- 78 Martin P, Leibovich SJ: Inflammatory cells during wound healing: The good, the bad, and the ugly. *Trends Cell Biol* 15:599-607, 2005
- Schneider BS, Tiidus PM: Neutrophil infiltration in exercise-injured muscle: How do we solve the controversy? *Sports Med* 37:837-856, 2007
- 80 Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N: Platelet-rich plasma: Any substance to it? *Br J Sports Med* 44:618-619, 2010
- 81 Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N: Platelet-rich plasma: Any substance to it? *Br J Sports Med* 44:618-619, 2010
- 82 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 83 Dohan Ehrenfest DM, Rasmuson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. LPRF). *Trends Biotechnol* 27:158-167, 2009
- 84 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 85 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23:177-189, 2009
- 86 Mann KG: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 82:165-174, 1999

- 126 Mourad N. Studies on release of certain enzymes .from human platelets. *Transfusion* 1968;8:363–367
- 127 SJ Slichter, LA Harker, Preparation and storage of platelet concentrates. I. Factors influencing the harvest of viable platelets from whole blood, *Br J Haematol* 34(3):395-402 (1976)
- 128 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 129 Murphy S, Kahn RA, Holme S, et al. Improved storage of platelets for transfusion in a new container. *Blood* .1982; 60: 194–200
- 130 Slichter SJ, Harker LA. Preparation and storage of platelet concentrates II—storage variables influencing platelet viability and function. *Br J Haematol* 1976; 34: 403–19
- 131 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and .Transfusion Medicine. 2007. 4th edition
- 132 Murphy S, Kahn RA, Holme S, et al. Improved storage of platelets for transfusion in a new container. *Blood* .1982; 60: 194–200
- 133 Slichter SJ, Harker LA. Preparation and storage of platelet concentrates II—storage variables influencing platelet viability and function. *Br J Haematol* 1976; 34: 403–19
- 134 PHARMACEUTICAL MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, Sterilization Methods and Principles, Yashmin Sultana, New Delhi-110062, 2007
- 135 Moore HC, Mollison PL. Use of a lowionic-strength medium in manual tests for antibody detection. *Transfusion*. 1976;16:291
- 136 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and .Transfusion Medicine. 2007. 4th edition
- 137 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 138 Graziani et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin .Oral Implants Res*. 2006 Apr;17(2):212-9
- 138 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 139 Marx R, Garg A. Dental and craniofacial applications of platelet- rich plasma. Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2005
- 140 Marx RE (2004). "Platelet-rich plasma: evidence to support its use". *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62 (4): 489–96
- 141 Weibrich G, Hansen T, Kleis W, et al: Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 34:665-671, 2004
- 142 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 143 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001

- 105 Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, et al: Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 39:266-271, 2011
- 106 Mishra A, Woodall J, Vieira A: Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med* 28:113-125, 2009
- 107 Richard A. Mcpherson, Mattheww R. Pincus. *Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods*. Edition 22. 2011 patr 5, chapter 39-42
- 108 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr;62(4):489-96
- 109 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 110 Rappl LM. Effect of platelet rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury. *Int Wound J*. 2011 Apr; 8(2):187-95
- 111 Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, Kim Harmon, Ron Hanson, Jay Bowen, and et al. Version 1.0, Presented by The International Cellular Medical Society
- 112 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 113 <http://www.suru.com/bloodbag.htm>
- 114 Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, Kim Harmon, Ron Hanson, Jay Bowen, and et al. Version 1.0, Presented by The International Cellular Medical Society
- 115 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 116 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 117 Robert E. Marx, (2001),"Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". *Implant Dentistry*, Vol. 10 No. 4(225-228)
- 118 SJ Slichter, LA Harker, Preparation and storage of platelet concentrates. I. Factors influencing the harvest of viable platelets from whole blood, *Br J Haematol* 34(3):395-402 (1976)
- 119 Holme S. Effect of additive solutions on platelet biochemistry. *Blood Cells* 1992;18:421-30
- 120 Gulliksson H, Sallander S, Pedajas I, Christenson M, Wiechel B. Storage of platelets in additive solutions: a new method for storage using sodium chloride solution. *Transfusion* 1992;32:435-40
- 121 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 122 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 123 Kahn RA, Cossette I, Friedman LI. Optimum centrifugation conditions for the preparation of platelet and plasma products. *Transfusion* 1976;16:162-165
- 124 Bird RB, Stewart W, Lightfoot EN: *Transport Phenomena* (ed 2). Hoboken, NJ, John Wiley and Sons, 2007
- 125 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition

- 162 Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al: Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immune-compromised mice. *J Bone Joint Surg Am* 87:2052-2064, 2005
- 163 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell* (ed 3). New York, NY, Garland Publishing, 1994
- 164 Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al: Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immune-compromised mice. *J Bone Joint Surg Am* 87:2052-2064, 2005
- 165 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell* (ed 3). New York, NY, Garland Publishing, 1994
- 166 Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al: Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immune-compromised mice. *J Bone Joint Surg Am* 87:2052-2064, 2005
- 167 Han B, Woodell-May J, Ponticciello M, et al: The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoconductivity. *J Bone Joint Surg Am* 91:1459-1770, 2009
- 168 Zafar Ahmad, Daniel Howard, Roger A Brooks, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *J R Soc Med Sh Rep* 2012;3:40. DOI 10.1258/shorts.2011.011148
- 169 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 170 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4(2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA
- 171 Robert E. Marx, (2001), "Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". *Implant (Dentistry, Vol. 10 No. 4(225-228*
- 172 Sally Rudmann. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2007. 4th edition
- 173 Dohan et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). 2009. *Trends in Biotechnology*. 27(3): 158–67
- 174 Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, Kim Harmon, Ron Hanson, Jay Bowen, and et al. Version 1.0, Presented by The International Cellular Medical Society
- 175 Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, Kim Harmon, Ron Hanson, Jay Bowen, and et al. Version 1.0, Presented by The International Cellular Medical Society
- 176 Arnoczky SP, Caballero O: Platelet-rich plasma to augment connective tissue healing: Making sense of it all. *J Am Acad Orthop Surg* 18:444- 445, 2010

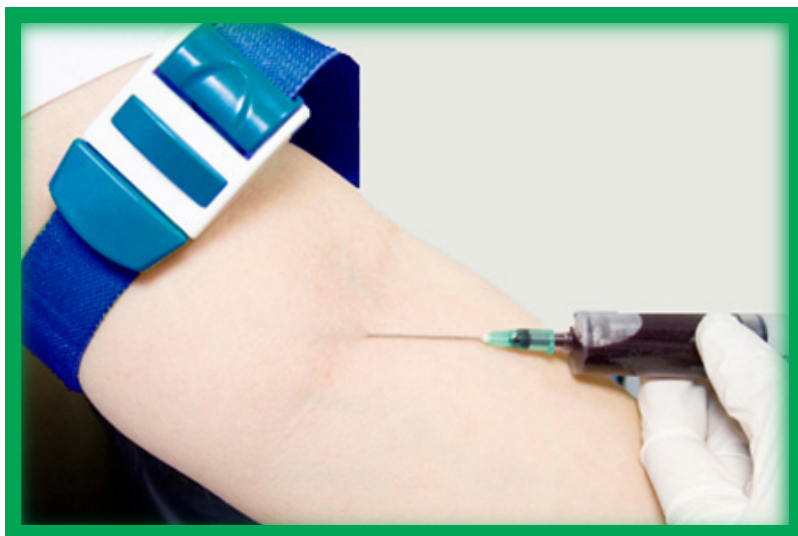
- 144 Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implants Dental* 10:225-228, 2001
- 145 Weibrich G, Hansen T, Kleis W, et al: Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 34:665- 671, 2004
- 146 Graziani F, Ivanovski S, Cei S, et al: The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 17:212-219, 2006
- 147 de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, et al: Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 36:1171- 1178, 2008
- 148 Mooren R, Hendriks EJ, van der Beuken J, et al: The effect of platelet-rich plasma in vitro on primary cells: Rat osteoblast-like cells and human endothelial cells. *Tissue Eng* 16:3159-3172, 2010
- 149 Vavaken P, Saad FA, Murray MM: Age dependence of expression of growth factor receptors in porcine ACL fibroblasts. *J Orthop Res* 28: 1107-1112, 2010
- 150 Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. *Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation From Recent Peer-Reviewed Literature*. Washington, DC: .American Red Cross, 2007
- 151 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* .2009;27(3):158-167
- 152 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and .what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-228
- 153 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell* (ed 3). New York, NY, Garland Publishing, 1994
- 154 Han B, Woodell-May J, Ponticiello M, et al: The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoconductivity
- 155 Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, et al: Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasmas: A technical report. *J Oral Maxillofac Implants* 20:118-123, 2005
- 156 Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, et al: Not every PRP-gel is born equal: Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet®, RegenPRP-Kit®, Plateltex®, and one manual procedure. *Vox Sang* 97:110-118, 2009
- 157 Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, et al: Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 30:97-102, 2002
- 158 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37:2259- 2272, 2009
- 159 Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, et al: The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: Optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 26:269-278, 2010
- 160 Mooren R, Hendriks EJ, van der Beuken J, et al: The effect of platelet-rich plasma in vitro on primary cells: Rat osteoblast-like cells and human endothelial cells. *Tissue Eng* 16:3159-3172, 2010
- 161 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell* (ed 3). New York, NY, Garland Publishing, 1994

Phelbotomy

کتاب جامع پی آر پی

فصل سوم

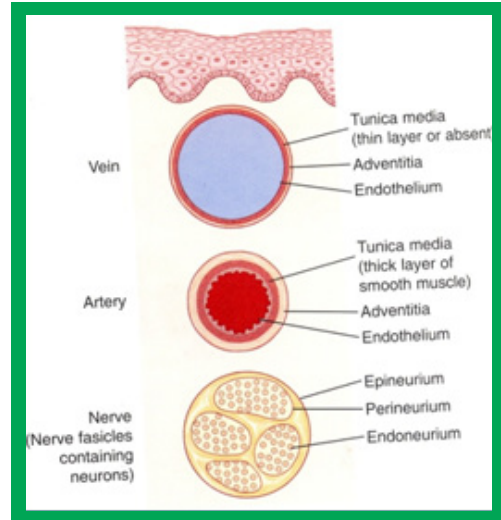
اصول و تکنیک های خون گیری
فردم رضایت برای انجام خون گیری و تهیه PRP



در یک کنفرانس بین‌المللی معتبر جراحی دهان و بافت دندان در سال ۲۰۰۴، از یک جراح بالینی برجسته پرسیده شد چرا وی از PRP برای بیمارانش استفاده نمی‌کند و وی جواب داد: نمی‌داند چگونه از بیمار خون گیری نماید. خون گیری به روش استریل، تکنیکی پایه، با ارزش و ساده برای یادگیری است. این تکنیک نه تنها برای تهیه PRP، بلکه برای تجویز آنتی‌بیوتیک و داروهای بی‌هوشی داخل وریدی یا در برخی شرایط اورژانس تهدید کننده حیات کاربرد دارد. دانشجویان پزشکی، پیراپزشکی و پرستاری طی دوره آموزشی، خون گیری را می‌آموزند. امروزه دیگر دلیل موجهی برای پزشکان نیست که فقط به دلیل ندانستن روش خون گیری، بیمار خود را از فوائد واضح تجویز داخلی وریدی داروها و اکنون، استفاده از اجزای جزای خون اتولوگ مانند PRP محروم کنند.

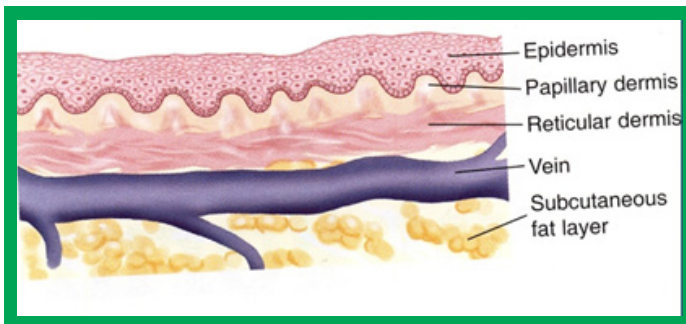
مانند هر تکنیک پزشکی دیگر، یادگیری روش خون گیری به آموزش دقیق، انجام روش تحت هدایت و تمرین بستگی دارد. پس از خواندن این مطلب مختصر، مهارت‌های خون گیری باعث می‌شود حوزه مهارت‌های بالینی پزشک افزایش یابد، ایمنی روش‌های درمانی او بیشتر شود و بتواند استفاده از فاکتورهای رشد را به بیمار خود پیشنهاد کند.

سوزن یا کانتر پلاستیکی مورد استفاده برای خون گیری یا تجویز دارو، باید از پوست و دیواره ورید عبور کند. وریدهایی که طی خون گیری از آن ها استفاده می شود، از لایه زیر جلدی پوست عبور می کنند.



"وریدها در سطح پوست، زیر ناحیه رتیکولر درم و در قسمت بالایی بافت زیر جلدی قرار دارند"

غدد چربی، عروق و اعصاب پوست و فولیکول های مو از لایه زیرجلدی عبور می کنند و به درم می رسند. موها و غدد عروق نیز از اپی درم به سطح پوست می رسند. بنابراین پوست روی وریدها، پوشش سخت تشکیل داده، مقاومتی در برابر خون گیری ایجاد می کند. زمانی که سوزن به لایه زیرجلدی وارد می شود، کاهش این مقاومت احساس می گردد. لایه زیر جلدی عمدتاً از چربی تشکیل شده، بنابراین مقاومت اندکی دارد و اگر توسط فرد خون گیر محل ورید تثبیت نشود، اجازه می دهد ورید حرکت کند. وریدها دیواره نازکی دارند اما این دیواره نازک از سه لایه تشکیل شده است. دیواره شریان نیز از سه لایه تشکیل یافته، اما یک غشای پایه ضخیم هم وجود دارد. بعلاوه در شریان ها، لایه میانی از چندین لایه عضله صاف تشکیل شده که ضخامت دیواره شریان را افزایش می دهد.



"وریدها از لحاظ آناتومیک، سطحی تر از شریان ها قرار دارند. شریان ها نیز سطحی تر از اعصاب قرار گرفته اند"

همانطور که به راحتی می توان وارد ورید شد، به راحتی نیز دیواره ورید پاره می شود. هنگامی که طی خونگیری، دیواره ورید پاره می شود، خون نشت می کند و خون گیری با موفقیت انجام نخواهد شد. وریدها بر خلاف شریان ها، دارای دریچه هایی هستند که از بازگشت خون جلوگیری می کنند. اگر سوزن یا کاتتر را بتوان در مجرای ورید قرار داد ولی در مقابل یک دریچه قرار بگیرد، خون را نمی توان از ورید خارج ساخت و نیز نمی توان محلول های داخل وریدی را تجویز نمود. در اکثر موارد با تغییر محل سوزن یا کاتتر یا چرخاندن آن، می توان این مشکل را حل کرد.

شناسایی بالینی وریدها

بازو به دلیل اینکه با ثبات ترین محل برای خون گیری یا آغاز تجویز داخل وریدی داروها است، محل ارجح برای اکثر موارد خونگیری می باشد. این مطلب حائز اهمیت است که برای خون گیری از بزرگترین و با ثبات ترین ورید استفاده شود. در اغلب موارد باید از یکی از سه ورید ناحیه حفره جلوی آرنج استفاده کرد: ورید سفالیک، ورید بازیلیک و ورید Median antecubital که بین وریدها سفالیک و بازیلیک ارتباط برقرار می کند.

وریدهای پشت دست برای تجویز داروهای داخل وریدی، بسیار مناسب هستند. با توجه به این که این عروق محیطی دیواره نازکی دارند، اعمال فشار منفی موجب روی هم خوابیدن آن ها و عدم موفقیت خون گیری از آن ها می شود. در نتیجه این وریدها برای خون گیری ها و تهیه PRP، انتخاب دوم هستند.



"وریدهای شایع در حفره جلویی آرنج که برای خون گیری و تهیه PRP مناسب هستند: ورید سفالیک (پیکان)، ورید بازیلیک (پیکان) و ورید جانبی متصل کننده آن ها یعنی ورید Median antecubital"



"ورید سفالیک (پیکان)، روی مفصل مچ در پروگزیمال شست قرار دارد"

مراحل جمع آوری خون اتولوگ

تهیه وسایل: برای این کار به دستکش، سرنگ و یا کیت جمع آوری خون، سرسوزن، تورنیکت، پد الکلی ایزوپروپیل ۷۰ درصد یا بتادین، گاز و چسب نیاز است.

توضیح دادن روش کار برای بیمار و گرفتن رضایت نامه آگاهانه: به بیمار بگویید چه کاری می خواهید انجام دهید و چرا و چه مقدار خون دریافت خواهید کرد و پس از دریافت خون چه خواهید کرد. به بیمار اجازه دهید سوالاتش را بپرسد. به بیمار اطمینان دهید از روش آسپتیک استفاده می کنید. از بیمار رضایت نامه کتبی دریافت کنید.

وضعیت قرار گیری بیمار: بیمار می نشیند و بازوی مناسب تر برای بیمار یا دارای وریدهای برجسته تر را انتخاب کنید. بازوی بیمار را به گونه ای قرار دهید که کف دست و مچ دست رو به بالا و بازو از شانه تا مچ دست رو به جلو قرار گرفته باشد. مطمئن شوید وریدها زیر سطح قلب قرار گرفته اند تا وریدها پر شوند. مطمئن شوید نور در زاویه ای به بازوی بیمار می تابد نه بصورت مستقیم بر روی ورید تا ورید را زیر پوست بتوانید ببینید.



" بازو باید در حالت راحت قرار گیرد، بصورتی که کف دست به سمت بالا باشد، آرنج کمی از خط وسط، از شانه دور و بازو زیر سطح قلب قرار گرفته باشد "

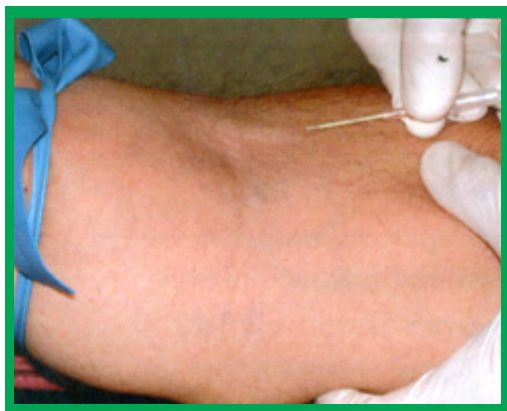
انتخاب محل ورید: تورنیکت را ببینید و از بیمار بخواهید دستش را مشت کند یا یک توپ پلاستیکی را بفشارد تا وریدها پر از خون شوند و برجسته گردند. وریدی را انتخاب کنید که با ثبات باشد.



" آماده سازی برای خون گیری "

ناحیه رگ گیری را بوسیله پد بتادین یا پد الکلی با حرکات چرخشی تمیز کنید. بعد از اینکه محل خونگیری ضد عفونی و آماده شد از لمس دوباره بازوی بیمار و لمس دوباره ورید قبل از ورود سوزن خونگیری اجتناب شود!

رگ گیری را انجام دهید: با گرفتن پوست و کشیدن آن با انگشت شست، پوست را بکشید. سوزن را با زاویه ۵ تا ۱۵ درجه وارد پوست کنید. از بالا به کنار، سوزن را وارد ورید کنید. مقاومت اندکی هنگام عبور سوزن از پوست و دیواره ورید احساس می شود. کم شدن مقاومت در برابر سوزن، نشان می دهد به مجرای ورید وارد شده است. اگر از سوزن پروانه ای استفاده می کنید با چسب، سوزن و لوله آن را به پوست ثابت کنید.



"سوزن را باید با زاویه ۵ تا ۱۵ درجه به پوست وارد نمود"

خون گیری: اجازه دهید مقدار کافی از خون به سمت عقب جریان یابد تا هوا از انتهای سوزن خارج شود. سپس سرنگ را به انتهای سوزن وصل کنید (در مواردی که از سرنگ جهت خون گیری استفاده شود). پیستون سرنگ را با سرعت تقریبی 1 ml/sec عقب بکشید تا از کلاپس دیواره وریدی یا همودیالیز خون ناشی از فشار منفی بیش از حد جلوگیری گردد. برای تهیه PRP خون را با محلول ضد انعقاد مخلوط می کنند. هنگامی که مقدار کافی خون دریافت شد، تورنیکت باز و سرنگ جدا می گردد. سپس سوزن / کاتتر را از ورید بیرون آورده، یک گاز در محل قرار دهید. می توان از بانداژ ساده، نیز استفاده کرد. به محض اینکه بتوان، باید سرنگ را چند بار وارونه کرد تا خون و محلول ضد انعقاد کاملاً مخلوط شوند. در صورتی که خون گیری با کیسه انجام می شود، در حین جمع آوری، کیسه خونگیری، باید به دفعات پشت و رو شود، تا از مخلوط شدن کافی ماده ضد انعقاد ی خون اطمینان حاصل شود؟



"ظروف ویژه سوزن های رگ گیری برای دور ریختن وسایل نوک تیز. استفاده از این ظروف، خطر فرو رفتن اتفاقی سوزن آلوده به پوست را کاهش می دهد"

دور انداختن مواد آلوده و نوک تیز: سوزن ها را در ظرف مخصوص اشیای نوک تیز بیاندازید. سایر مواد مانند گاز، پدهای الکلی، سرنگ بدون سرسوزن و موارد دیگر را در ظرف مخصوص مواد پسماند زیستی بیاندازید

عوارض واقعی خون گیری، بشدت نادر هستند. روزانه میلیون ها مورد خون گیری در سراسر دنیا انجام می شود و عوارض بسیار اندکی دارد. شایع ترین عوارض خون گیری منفرد و کوتاه مدت، درد و خون مردگی (اکیموز) در محل خون گیری است. این عارضه با مصرف داروی مسکن و گرم کردن موضع درمان می شود. اگر درد ادامه یابد و قرمزی و یا سفتی دردناک در محل خون گیری ایجاد شود، نشان دهنده ی عوارضی جدی تر مانند عفونت می باشد. چنین عفونتی می تواند در سیستم وریدی گسترش یابد و ترومبوفلیت عفونی بوجود آورد. برای درمان این وضعیت، بالا بردن عضو، گرم کردن و تجویز آنتی بیوتیک ضد استافیلوکوک تحت پیگیری دقیق، انجام می شود. اگر ترومبوفلیت درمان نشود یا ادامه یابد، بیمار بستری می گردد و کشت خون و درمان ضد انعقاد، همراه با بالا آوردن عضو، گرم کردن و تجویز آنتی بیوتیک بر اساس نتایج کشت خون جهت بیمار انجام می شود.

یک عارضه دیگر خون گیری، آسیب عصبی است که می تواند اعصاب حسی یا حرکتی دست یا مچ دست را گرفتار کند. اگر از روش درست خون گیری استفاده شود این عارضه بشدت نادر است، زیرا وریدها نسبت به شریان ها سطحی ترند و شریان ها هم نسبت به اعصاب، سطحی تر قرار گرفته اند. بعلاوه، ورود سوزن به عصب بدون تزریق یک محلول، انتظار نمی رود باعث آسیب عصب شود. اکثر موارد پارستزی در محل خون گیری ناشی از ادم در محل خون گیری است نه بعلت آسیب عصب و طی ۲ تا ۳ هفته بر طرف می گردد. اگر پارستزی بیشتر از ۳ هفته به طول انجامد، بررسی محل به کمک MRI و ارجاع به جراح ارتوپد متخصص دست یا نورولوژیست توصیه می شود.

یک عارضه نادرتر، پارگی شریان است که با خروج خون روشن تحت فشار مشخص می شود. با این که خون شریانی برای تهیه PRP مناسب است، اما شریان برای تجویز دارو یا محلول ها مناسب نمی باشد. بنابراین نباید کاتتر را به مسیر داخل وریدی تجویز محلول ها وصل نمود. اگر برای تجویز مواد داخل وریدی رگ گیری انجام شده است، سوزن باید خارج گردد و به مدت ۱۰ دقیقه فشار مستقیم بر محل گذاشته شود و متعاقب آن، یک گاز را تا کرده، با چسب روی ناحیه رگ گیری بصورت فشاری پانسمان نمود. پزشک نباید زیاد در باره یک پارگی کوچک در شریان نگران باشد زیرا چنین مواردی به صورت روزمره طی آنالیز خون شریانی در بخش و طی بیهوشی و انجام روش های تصویر برداری تهاجمی رخ می دهند. شریان ها نیز مانند وریدها به راحتی ترمیم می شوند. با این حال، محلول ها و داروها را نباید به داخل شریان تزریق نمود زیرا جریان خون شریانی به دست را مختل و درنهایت موجب آسیب بافتی می شوند.

فرم رضایت برای انجام خون گیری و تهیه PRP



پزشک معالج شما استفاده از PRP را برای تسهیل ترمیم زخم شما توصیه کرده است. PRP جزئی از خون شما است که حاوی فاکتورهای رشد شناخته شده برای تحریک رشد استخوان و بافت نرم می باشد. این فرآورده از خون شما تحت شرایط استریل تهیه می شود، بنابراین خطر انتقال عفونت از دیگران با استفاده از آن وجود ندارد.

برای تهیه PRP، حدود ۲۰ تا ۶۰ سی سی خون از ورید با روش استریل گرفته می شود. خطرات مرتبط با خون گیری وریدی معمولاً اندک هستند، با این حال احتمال دارد این روش تهاجمی موجب عوارضی مانند تهوع، بی حالی، فلبیت (التهاب و گرفتگی سیاه رگ)، خون مردگی یا آسیب عصبی شود. خون شما حدود ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ مورد تأیید، فرآوری می شود. سپس این فرآورده، فعال می شود و برای تسهیل ترمیم زخم در محل جراحی بکار می رود. برای فعال ساختن PRP، دوقطره کلرید/گلوکونات کلسیم به آن اضافه شده است. با این حال، پزشک شما می تواند بنا به درخواست شما، از روش های دیگری برای فعال ساختن PRP استفاده کند.

اینجانب به صورت آگاهانه رضایت خود را جهت استفاده از PRP بعنوان قسمتی از برنامه درمانی اعلام می کنم. من رضایت می دهم، پزشکم برای انجام این روش درمانی، ۲۰ تا ۶۰ سی سی از خون مرا در دستگاه مورد تأیید، مورد فرآوری قرار دهد. پس از فرآوری خون، فرآورده تغلیظ شده پلاکتی تولید می شود. این ماده برای تسریع ترمیم زخم های من مورد استفاده قرار می گیرد.

توضیح خطرات و علل بروز عوارض

اینجانب..... می دانم PRP بصورت موضعی استعمال می شود و در برخی بیماران ممکن است باعث بروز خون مردگی یا تحریک پوستی موقتی شود. من همچنین می دانم که برای فرآوری خون من لازم است خون گیری از بازو یا نقطه دیگری از بدنم انجام شود. با اینکه فرآیند خون گیری روندی با خطر اندک است، اما احتمال نادر بروز تهوع، استفراغ، سرگیجه، ضعف و بی حالی، ایجاد هماتوم، خون مردگی، خونریزی یا عفونت با انجام این کار وجود دارد. همچنین احتمال وجود ناراحتی در محل ورود سوزن وجود دارد.

توضیح فواید

اینجانب..... می دانم درمان با PRP فقط قسمتی از برنامه درمانی..... می باشد و پیروی از تمام اجزای برنامه درمانی برای بهبودی ضروری است. من همچنین اطلاع دارم که استفاده از PRP می تواند روند درمانی مرا تسریع کند اما آن را تضمین نمی کند.

سایر اطلاعات

اینجانب..... آگاهی دارم که آزادانه می توانم رضایت خود برای انجام این روش درمانی را در هر مرحله ای پس گرفته، این رضایت، اثری بر انجام سایر درمان ها برای اینجانب ندارد. اگر پرسشی در طول دوره درمان داشتم، می توان با یکی از کارکنان درمانی با شماره تلفن تماس بگیرم.

رازداری

اینجانب اعلام می دارم کارکنان پزشکی می توانند اطلاعات پزشکی من را راجع به هماهنگی در امر مراقبت با سایر همکارانشان در میان بگذارند. همچنین می دانم در مورد اطلاعات من تا حد مورد لزوم در قانون، رازداری اعمال خواهد شد. هرگونه اطلاعاتی که مسایل شخصی مرا فاش نکند می تواند برای آموزش، تحقیقات و مسایل عمومی بدون رضایت من مورد استفاده قرار گیرد.

آگاهی از محتویات این فرم

اینجانب..... در اینجا اعلام می دارم کاملاً در مورد مفاد فوق به من اطلاع داده شده و در مورد خطرات و عوارض این روش آگاهی دارم. به من زمان کافی برای تصمیم گیری داده شده و در این تصمیم گیری آزاد بوده ام. همچنین من می دانم که دکتر و یا همکارانش..... برای پاسخ به پرسش های من در دسترس هستند.

تاریخ

امضای بیمار

اینجانب دکتر..... ماهیت و هدف از انجام روش درمانی فوق و خطرات مرتبط با آن را برای بیمار شرح داده ام و در حد توان، پرسش های او را پاسخ گفته ام.

تاریخ

امضای پزشک

فصل چهارم

آموزش تهیه پلاسمای غنی از پلاکت PRP



دو عامل اساسی در استفاده درمانی از PRP باعث می شود که نتیجه مطلوب بدست آید: کیت مناسب و دانش صحیح تهیه و تزریق پلاکت.

کیت مناسب استحصال پلاسمای غنی از پلاکت، ابزاری است که با استفاده از آن، پلاکت ها در حین تهیه از بین نروند و فاکتورهای رشد خود را حفظ نمایند که این مورد در نتیجه گیری از PRP درمانی موفق بسیار حائز اهمیت است. کیت تهیه PRP، "استاندارد کیت" که اختراع ایرانی و محصول منحصر به فرد در سطح جهانی است، واجد شرایط لازم برای تهیه پلاکت های زنده و فعال با غلظت و حجم مطلوب می باشد.

کیت دو کیسه ای، بدون استفاده از لوله

۱) در ابتدا پک مخصوص ست خون گیری را باز می کنیم. متعلقات کیت شامل کیسه خون گیری، سرنگ ۲/۵ سی سی لاورلاک، سرنگ ۵ سی سی لاورلاک، پد الکلی، دستکش لاتکس، حلقه استیل جهت کلمپ کردن، لوله ساده بدون ژل و بروشور آموزشی است.



۲) بسته آلومینیومی را باز کرده، ست خون گیری که دارای مایع ضد انعقاد CPD-A₁ می باشد را خارج می کنیم. بین کیسه و سر سوزن، زائده شاخی مانندی بنام کانولا است که آن را می شکنیم تا مسیر مایع تا سر سوزن آزاد شود. این کار برای این است که مسیر خون گیری به مایع ضد انعقاد آغشته گردد.



۳) گارو را می بندیم. با دقت زیاد رگ مناسب را انتخاب می کنیم. بعد از ضد عفونی کردن محل خون گیری، سوزن را وارد می کنیم. کلمپ را باز کرده و کیسه را آهسته تکان می دهیم تا خون با مایع ضد انعقاد کاملاً مخلوط شود.



۴) بعد از اتمام خون گیری، کلمپ را بسته و سوزن را از رگ خارج می کنیم. سوزن و ست متصل به کیسه را از نقاطی که در تصویر نشان داده شده است، به وسیله حلقه های فلزی به فاصله یک سانتی متر از هم کلمپ می کنیم.



۵) بین دو حلقه کلمپ شده را با قیچی جدا می کنیم.





۶) کیسه خون را جمع کرده و در بگت سانتریفیوژ قرار می دهیم. بگت حاوی کیسه خون را با بگت دیگری بالانس می کنیم، تا دستگاه سانتریفیوژ دچار لرزش نشود.

۷) بگت های بالانس شده را در سانتریفیوژ قرار می دهیم. با دور ۱۲۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ می نماییم.



۸) بعد از ایستادن سانتریفیوژ، کیسه خون را آهسته خارج کرده و در اکستراکتور (جدا کننده PRP از مابقی خون) قرار داده، کانولای مربوط بین دو کیسه را می شکنیم.



۹) با کمی فشار کنترل شونده بر روی اکستراکتور، خون و PRP حاصله را به درون کیسه دوم هدایت می‌کنیم. فشار را طوری تنظیم می‌نماییم تا خون داخل پلاسمای حاوی پلاکت نشود. کلمپ بین خون و کیسه حاوی PRP را می‌بندیم.

۱۰) در کیسه حاوی PRP، ابر پلاکتی با چشم غیر مسلح دیده می‌شود. محصول فوق را از پورت تعبیه شده بر روی کیسه، داخل سرنگ می‌نماییم. بنابر نظر برخی پزشکان این محصول برای مصارف عادی (زیبایی، زخم و) قابل استفاده است. برای تغلیظ پلاکت جهت استفاده در جراحی و درمان های ارتوپدی مراحل بعدی را انجام می‌دهیم.^{۳۲۱}



۱۱) جهت تغلیظ پلاکت، PRP حاصله را مجدداً در بگت قرار می‌دهیم. این بگت را با بگت دیگری بالانس می‌کنیم.

۱۲) با دور ۲۶۰۰ و به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ می کنیم.



۱۳) بعد از خارج کردن کیسه از سانتریفیوژ، آن را داخل اکستراکتور قرار می دهیم. محتوی بالایی (پلاسمای فاقد پلاکت) را به داخل کیسه خون هدایت می کنیم. مقدار ۵ تا ۷ سی سی در قسمت پایینی کیسه باقی مانده که پلاکت تغلیظ شده است.

۱۴) به مدت ۳۰ دقیقه استراحت (Rest) می دهیم. بعد از این مدت محصول را به آرامی تکان می دهیم تا محصول بکنواخت بدست آید.



۱۵) محصول بدست آمده را جهت کاربردهای درمانی، داخل سرنگ می کشیم.



کیت یک کیسه ای، با استفاده از لوله

۱) در ابتدا پک مخصوص ست خون گیری را باز می کنیم. متعلقات کیت حاوی سرنگ ۲/۵ سی سی لاورلاک، سرنگ ۵ سی سی لاورلاک، آنژیوکت، پد الکلی، دستکش لاتکس، لوله ساده بدون ژل، نیدل مخصوص تزریق و بروشور آموزشی است.



۲) بسته آلومینیومی را باز کرده، ست خون گیری که دارای مایع ضد انعقاد CPD-A۱ می باشد را خارج می کنیم. بین کیسه و سر سوزن زائده شاخی ماندنی است بنام کانولا است که آن را می شکنیم تا مسیر مایع تا سر سوزن آزاد شود. این کار برای این است که مسیر خون گیری به مایع ضد انعقاد آغشته گردد.



۳) گارو را می بندیم و با دقت زیاد رگ مناسب را انتخاب می کنیم. بعد از ضد عفونی کردن محل خون گیری و وارد کردن سوزن، کلمپ را باز کرده و کیسه را آهسته تکان می دهیم تا خون با مایع ضد انعقاد کاملا مخلوط گردد.



۴) بعد از خون گیری کلمپ را بسته و سوزن را از رگ خارج می کنیم.



۵) کیسه خون را به صورت افقی نگاه داشته و چهار لوله بدون ژل را از طریق هولدر متصل به کیسه پر می کنیم.





۶) به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۱۲۰۰ سانتریفیوژ و PRP حاصله را طبق پروتکل درمانی استفاده می نماییم.

۷) در صورتی که بخواهیم پلاکت تغلیظ شده داشته باشیم، PRP حاصله را در دو لوله ریخته و آن را بمدت ۵ دقیقه و با دور ۲۶۰۰ سانتریفیوژ می نماییم. پلاکت تغلیظ شده هر لوله را به مدت ۳۰ دقیقه Rest می دهیم. سپس مخلوط نموده تا سوسپانسیون یکنواختی بدست آید. پلاکت تغلیظ شده حاصله را طبق پروتکل درمانی استفاده می نماییم



۸) تهیه ژل پلاکتی برای بهبود زخم و پر کردن خطوط درشت چهره، ساخت کرم جهت تحریک کلاژن سازی پوست و درمان زیبایی صورت می گیرد.



فصل چهارم

آماده سازی

۹) برای تهیه ژل پلاکتی، PRP را جدا کرده و به ازای هر سی سی آن، ۱/۱ سی سی گلوگونات کلسیم اضافه می کنیم. بعد از مخلوط کردن، ۱۰ دقیقه صبر نموده تا ژل پلاکتی تشکیل گردد.

۱۰) ژل PRP آماده استفاده درمانی است.



1 IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4 (2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA

2 Marx R, Garg A. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2005

3 Marx RE (2004). "Platelet-rich plasma: evidence to support its use". Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 62 (4): 489-96

Treatment

کتاب جامع پی آر پی

فصل پنجم

استفاده درمانی از PRP

Maxillofacial, Cosmetic & Plastic surgery

- Anti-aging treatment
- Acne marks treatment
- Facial Laser treatment
- Fat transfers
- Hair loss treatment



Dental surgery

- Implant



urgery

urgery



Orthopedic surgery & Sports Medicine

- Tendinosis, Tendinopathy
- Acute and chronic muscle strain
- Ligamentous sprain
- Joint capsular laxity
- Arthritis



Podiatric surgery

- Diabetic foot ulcers



Ophthalmic surgery

- Refractive surgery (LASIK, LASEK)



PR

پلاسمای غنی از پلاکت - PRP یک فرآورده بیولوژیک است که تفاوت معنادار و یا حداقل برابر نتایج درمانی آن در مقایسه با داروهای سنتتیک و برخی روش های رایج، در بسیاری از درمان های ارتوپدی، پزشکی ورزشی، پوست و زیبایی، التیام زخم ها و غیره تحت مطالعات آزمایشگاهی و بالینی به اثبات رسیده است. سهولت تهیه PRP در مقایسه با مواد بیولوژیک دیگر، امکان تهیه این فرآورده در مطب و ایمنی بالا از ویژگی های آن می باشد.

پلاکت ها و مواد مترشحه از آن ها در فرآیندهای بازسازی بافت های آسیب دیده نظیر تمایز سلول های بنیادی، شکل گیری ماتریکس، رگ زایی، سنتز کلاژن و موارد دیگر نقش دارند. قرار دادن کنسانتره پلاکت در بافت هایی که به نوعی نتیجه کاهش یا توقف تولید پروتئین هایی مانند کلاژن و الاستین (مانند چین و چروک صورت) و غیرفعال شدن پروسه رشد (مانند ریزش مو) هستند، می تواند موجب مهاجرت سلول های بنیادی و فیبروبلاست به محل، تمایز آن ها به سلول های تازه آن بافت و رفع علائم حاصل از بیماری شود. به طور کلی در هر عارضه ای که ترکیب فرآیند بازسازی بافتی بتواند نقشی در بهبود عارضه داشته باشد، می توان از PRP بهره برد.

این فن آوری زیستی، بخشی از تلاش های رو به رشد مهندسی بافت و سلول درمانی است. دامنه کاربرد استفاده از PRP روز به روز در حال افزایش و در زمینه های گوناگون درمانی سودمندی خود را نشان داده است. امروزه استفاده از فاکتورهای رشد آزاد شده از پلاکت ها در ترمیم هرچه سریعتر زخم ها، مخصوصاً زخم های مزمن ایجاد شده در افراد دیابتیک که نیاز به ترمیم سریع تر زخم برای جلوگیری از ایجاد عفونت دارند، همچنین برش های ایجاد شده از جراحی ها و یا شکستگی های استخوانی، به صورت ژل پلاکتی که از پلاسمای تازه غنی از پلاکت تهیه می شود، رو به افزایش است.^{۴۳۱} عوامل مترشحه از پلاکت ها در رشد و تکثیر سلول های مزانشیمی، استئوبلاستی و فیبروبلاستی نقش موثری دارند.^۶ فاکتورهای رشد پلاکتی می توانند سبب افزایش رسوب کلاژن، افزایش آنژیوژنز و سنتز ماتریکس خارج سلولی گردند که همگی در ارتباط با پروسه ترمیم زخم و بازسازی بافت نرم است.^{۹۸۷}

ترمیم کند استخوان، تاندون، لیگامنت ها و بافت های نرم بعد از جراحی، یک پدیده شایع در اغلب بیماران است. طولانی شدن زمان ترمیم بعد از جراحی، شخص را مستعد ایجاد بافت گرانوله و یا فیبروز در محل ضایعه می کند که می تواند منجر به کاهش عملکرد عضو و یا شکستگی جوش نخورده گردد. اغلب این اتفاق ها در بافت هایی که از خون رسانی کمتری برخوردار هستند، اتفاق می افتد. هر چند که ترمیم زخم شامل مراحل بسیار پیچیده و در برخی موارد ناشناخته ای است ولی به نظر می رسد که مواد ترشح شده از پلاکت ها نقش مهمی را در این خصوص دارند. PRP را به منظور تسریع روند بهبودی به طور مستقیم بر روی زخم های کهنه، زخم های دیابتی، ترک های پوستی، پس از لیزرهای لایه برداری و مواردی از این قبیل اسپری می توان اسپری نمود. به منظور ارتقای کیفی پوست صورت و افزایش شادابی آن می توان از PRP به تنهایی یا مخلوط با ماسک ها و ژل ها به طور موضعی استفاده کرد.

مطالعات نشان می دهد که تزریقات کورتیزون ممکن است سبب تسکین موقتی و توقف التهاب گردد و طول دوره ی بهبودی را افزایش دهد، اما نتایج استفاده از PRP به مراتب بهتر است.

ترمیم زودتر بافت های استخوانی، غضروفی، تاندون ها، درمان آرتروز و ناهنجاری های مادرزادی در جراحی های ارتوپدی، ایمپلنت و ترمیم بافت های لثه و جراحی دهان، جراحی پلاستیک، پر نمودن فضای خالی در ترکیب با چربی، بزرگ کردن سینه، گونه و سایر اعضا، تسریع بهبود زخم های حاد و جای بخیه پس از جراحی، خطوط اخم یا خنده، تسریع بهبود زخم های مزمن پای

دیابتی، آبله و ترمیم جای زخم های قدیمی ناشی از بریدگی، سوختگی و کندگی از کاربردهای PRP است. همچنین درمان خشکی چشم، پیوند بافتی در جراحی گوش و حلق و بینی و ترمیم استخوانی، عصبی و عضلانی از دیگر بهره مندی های این نوع درمان می باشد.

PRP در طب زیبایی، شامل جوان سازی صورت، گردن و دست ها، تحریک رشد مو در موارد آلوپسی، کمک به توقف ریزش مو و رویش مجدد آن، بخصوص ریزش های متعاقب استرس یا سوختگی، طاسی سر در مراحل اولیه یا ابرو، رفع چین و چروک های پوست ناشی از افزایش سن، از بین بردن چروک و

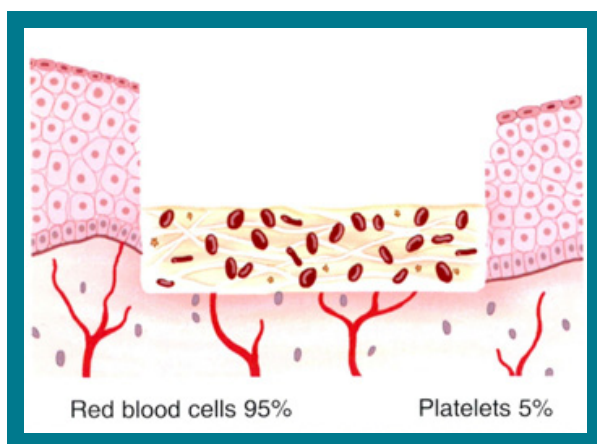
کبودی اطراف چشم و پف زیر چشم، تسریع اثر جراحی های لیفتینگ صورت، بهبود تسریع زخم در جراحی زیبایی پلک- بلغاروپلاستی، جوان سازی پوست و بهبود چین و چروک های ناشی از افزایش سن و آسیب های ناشی از اثر نور خورشید بر پوست حائز اهمیت است.

در مواردی همانند تزریق درون مفصلی در ساییدگی ها و سایر بیماری های مفصلی، تسریع در ترمیم شکستگی های استخوانی به صورت ساده و مرکب در نواحی مختلف بدن و یا آسیب و ضایعات غضروفی، تحریک و تسریع جوش خوردگی ها، همچنین کمک به کم شدن دردهای کهنه و قدیمی، درمان تاندونیت ها نظیر آرنج تنیس بازان و آرنج گلف بازان، پارگی و کشیدگی تاندون ها از جمله تاندون آشیل، پارگی و کشیدگی عضلات مانند عضلات ساق پا، پارگی و آسیب رباط ها اغلب در نواحی زانو، شانه و دست، استئوآرتریت ها از جمله استئوآرتریت مفاصل زانو، مچ دست و هیب، تکثیر سلولی غضروف و بازسازی آن، درمان خار پاشنه و نیز در طب ورزشی مانند بهبودی آسیب های ورزشی، تسریع بهبود کشیدگی های تاندونی، آسیب های مینیسک و آسیب های بافتی در ورزشکاران قهرمانی و حرفه ای و درمان بسیاری از ناهنجاری های مادرزادی که نیازمند ترمیم استخوانی، عصبی و عضلانی می باشند، پزشکان برای درمان از پلاسمای غنی از پلاکت-PRP بهره می برند و یا در مراحل تحقیقات و کارآزمایی های بالینی هستند.

با توجه به مکانیسم عملکرد PRP درمانی، مکملی فوق العاده مناسب و بجا برای درمان های موجود و مرسوم (جراحی و طبی) و در مواردی جایگزینی قابل انتخاب و غیر قابل مقایسه برای درمان برخی درمان های دارویی و حتی برخی جراحی ها است.

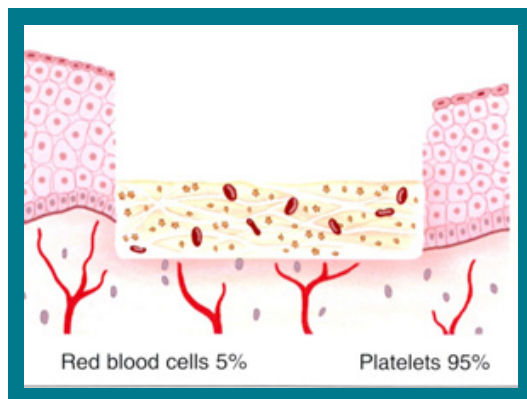
اثرات PRP بر ترمیم بافت نرم

اثرات PRP بر ترمیم بافت نرم با اثراتش بر ترمیم استخوان، مشابه است، اما تسریع ترمیم بافت نرم قابل مشاهده تر است. این اثرات در مورد بافت نرم و محل پیوند پوستی با ضخامت ناکامل (split thickness) مشاهده می شود. یک مطالعه آینده نگر و تصادفی، بر پیوند پوست استاندارد با اندازه ۷cm × ۴ و قطر ۴۲ mm انجام شد. یک زخم با ترومبین موضعی گاوی و دیگری با PRP و ترومبین موضعی گاوی درمان شد. زخمی که با PRP درمان شده بود، از نظر بافت شناسی و بالینی، بهبود قابل توجهی را نشان داد. در پیوند پوست با ضخامت ناکامل، پوست از زیر غشای پایه برداشته می شود، بنابراین از طریق جوانه های مویرگی از پایه بافت همبندی و مهاجرت سلول های اپی تلیال و تغذیه از طریق جریان خون مویرگی، این پیوند ترمیم می شود. این نوع پیوند اکثراً از لبه های زخم و تا حدود کمتر از ناحیه فولیکول های مو ترمیم می گردد. پس از برداشتن پیوند پوست، یک لخته خون بر بافت همبندی پایه زخم پدید می آید.



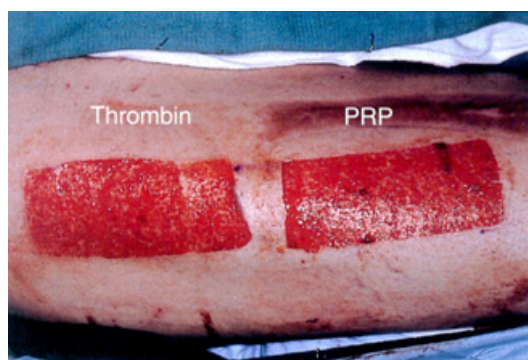
" پیوند پوستی با ضخامت ناکامل بدون استفاده از PRP ، لخته سطحی شامل ۵ درصد پلاکت و ۹۵ درصد گلبول های قرمز را درون شبکه فیبرینی تشکیل می دهد"

پلاکت های موجود در لخته خون دگرانوله شده، هفت نوع فاکتور رشد را ترشح می کنند. در حالی که فیبرین و فیبرونکتین بعنوان ماتریکسی برای مهاجرت سلولی، سطح لخته را می پوشانند، VEGF و سه ایزومرم PDGF باعث تحریک تکثیر سریع مویرگ ها می شوند تا منبع تغذیه ای برای ناحیه زخم فراهم آید. ایزومرهای $TGF\beta$ باعث تحریک فیبروپلازی و تولید کلاژن در پایه زخم می شوند. اما مطلب مهم تر اینکه EGF بر سلول های بازال در لبه های زخم اثر می کند (سلول های بازال، سلول های بنیادی اپی تلیوم هستند)، تا تکثیر اپی تلیوم تحریک شود و این سلول ها به بافت غنی از مواد مغذی در سطح مولکول های چسبندگی سلولی در لخته مهاجرت کنند. جایگزین کردن لخته طبیعی با PRP، میزان فاکتورهای رشد در دسترس بافت را افزایش می دهد.



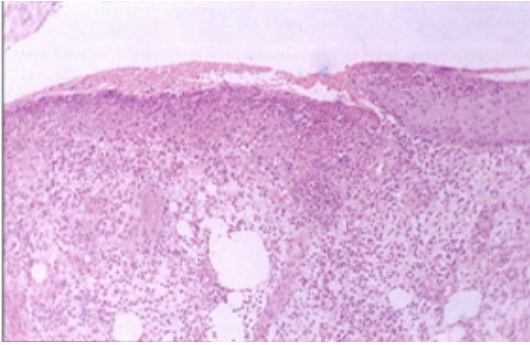
"پیوند پوستی با ضخامت ناکامل با استفاده از PRP، لخته سطحی شامل ۹۵٪ پلاکت و ۵٪ گلبول های قرمز را درون شبکه فیبرینی تشکیل می دهد"

در مطالعه ای که قبلاً شرح داده شد، مقایسه محل زخم بین لخته طبیعی و لخته PRP نشان داد که روند ترمیم در محل استفاده از PRP، طی ۶ روز پس از انجام پیوند، بطور قابل توجهی سریع تر است.



"همان محل های پیوند پس از ۶ روز، در محل لخته طبیعی، اریتم محیطی، بافت گرانولاسیون فراوان با مقدار اندکی رشد اپی تلیال دیده می شود. در محل استفاده از PRP، اریتم محیطی وجود ندارد، پوشش اپی تلیال در محل پیوند بصورت نسبتاً کامل انجام شده است"

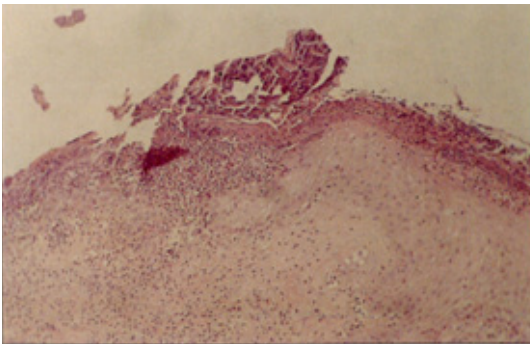
"در محل پیوند پوست با ضخامت ناکامل، یک محل با لخته طبیعی فعال شده با ترومبین و دیگری با لخته PRP و ترومبین فعال شده، پوشانده شده است"



" در بافت شناسی پیوند با ضخامت نا کامل بدون استفاده از PRP، جوانه زدن اپی تلیال وجود ندارد و تعداد زیادی فیبروبلاست نابالغ و گرد در پایه بافت گرانولاسیون دیده می شوند"

در محل لخته خون، اریتم محیطی و بافت گرانولاسیون فراوان با مقدار اندکی مهاجرت اپی تلیال از محیط زخم دیده می شود در محل لخته PRP، حلقه اریتم دیده نمی شود و تنها باقیمانده ای از بافت گرانولاسیون در حال جایگزینی وجود داشت. درخشندگی اندک سطح زخم نشان دهنده وجود لایه نازکی از اپی تلیوم است که قبلاً به سطح زخم مهاجرت کرده و در بررسی بافت شناسی زخم دیده می شود. در محل لخته طبیعی، فیبروبلاست های جوان، ماکروفاژها و تعداد زیادی مویرگ کوچک دیده می شوند که برای زخم نابالغ، تیبیک است.

لبه های زخم نامشخص بوده، مهاجرت سلولی واضحی دیده نمی شود. در مقابل، در محل لخته PRP، مهاجرت واضح اپی تلیوم روی درم بالغ دیده می شود. بلوغ درم با توجه به مقدار زیادی فیبروبلاست های دوکی شکل و دستجات کلاژن واضح است. محل لخته PRP نسبت به محل لخته خون طبیعی، بطور قابل توجهی از نظر سرعت ترمیم و میزان بلوغ، پیشرفت بهتری داشته است.



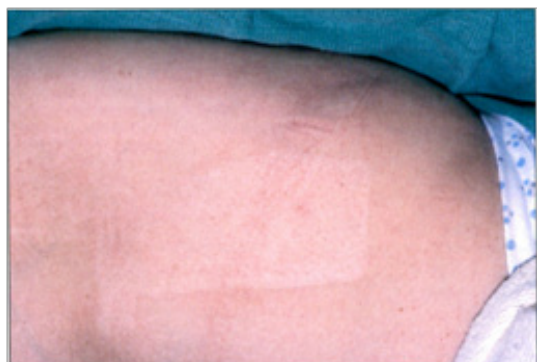
" بافت شناسی با ضخامت ناکامل همراه با استفاده از PRP، که جوانه زدن اپی تلیال بافت همبندی (فیبروبلاست های دوکی شکل و دستجات کلاژن) دیده می شود"

بتدریج که محل پیوند پوست ترمیم می شود، کاهش عروق درم، کاهش سلول های فیبروبلاست، ضخامت طبیعی اپی تلیوم با کراتین و بازگشت ملانوسیت های تولید کننده ملانین دیده می شود. از دیدگاه بالینی، محل پیوند بتدریج به رنگ بنفش در می آید که نشان می دهد یک لایه اپی تلیوم نازک بر روی عروق فراوان، قرار گرفته است. بتدریج طی ۲ تا ۶ ماه، درمحل لخته خون طبیعی، بافت به رنگ قرمز است و تعداد زیادی عروق خونی کوچک زیر سطح دیده می شوند.

در مقابل، در محل لخته PRP، رنگ پوست طبیعی شده و عروق بافتی کاهش یافته بود که نشان می داد بلوغ بافتی رخ داده است.



"پیوند پوستی با ضخامت ناکامل پس از ۴۵ روز، بدون استفاده از PRP، تنها لایه نازکی اپی تلیوم روی بافت همبندی پر عروق قرار گرفته و ترمیم نابالغ محل زخم را مطرح می سازد"



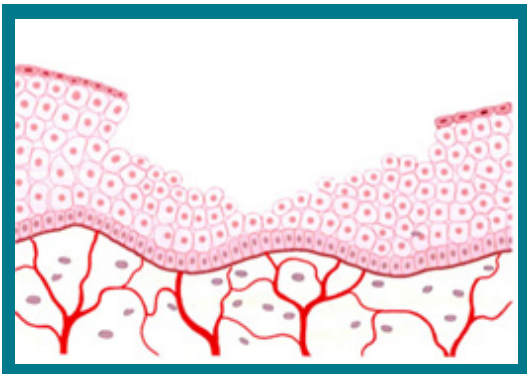
" پیوند پوستی با ضخامت ناکامل پس از ۴۵ روز (در پای مقابل همان شخص) با استفاده از PRP"



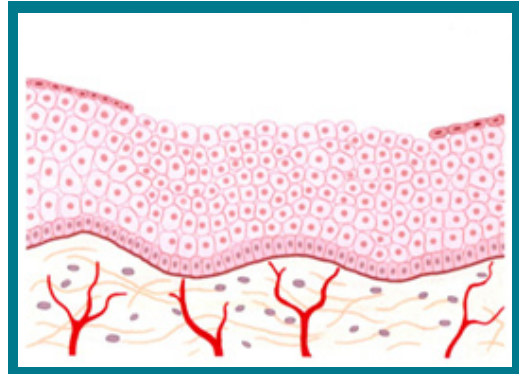
"شش ماه پس از پیوند با ضخامت ناکامل با و بدون استفاده از PRP، همان زخم هایی که در شکل های قبلی دیده می شوند. به افزایش بافت اسکار و تغییر رنگدانه پوست در محل زخمی که PRP استفاده نشده، دقت کنید (سمت چپ)"

در پایان، تمامی محل های پیوند پوست ترمیم شده، در جاتی از بلوغ بافتی را پیدا کردند. پس مزیت PRP چیست؟ استفاده از PRP موجب کاهش درد طی هفته اول و کاهش بافت اسکار یا جوشگاهی در نهایت می شود. در مقایسه نواحی پیوند پوست در هردو طرف خط وسط بدن، بیماران کاهش درد را به میزان ۴۰ درصد در محل لخته PRP گزارش کردند.^{۱۱} پس از ۶ ماه، کاهش قابل توجه در میزان اسکار و انقباض زخم و بهبود رنگدانه پوست در محل استفاده از PRP در مقایسه با محل های لخته طبیعی مشاهده شد.^{۱۲}

محل های لخته PRP، اسکار کمتری ایجاد می کنند و با توجه به پوشیده شدن اپی تلایوم بر روی بافت همبندی در این محل ها و بهبود ترمیم ملانوسیت ها و سلول های بازال پوست، رنگ محل های استفاده از PRP ، طبیعی تر خواهد بود.



"طرحی از بافت شناسی پیوند پوستی با ضخامت ناکامل بدون استفاده از PRP. پس از ۴۵ روز"



"طرحی از بافت شناسی پیوند پوستی با ضخامت ناکامل با استفاده از PRP پس از ۴۵ روز"

- 1 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol* 1998, 85(6):638-46
- 2 Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and - .Wound healing. *Prog Retinal Eye Res* 2002; 21: 75-89
- 3 Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in repair of bone-biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg-America* 2002; 84: .1032-44
- 4 Anitua E, Andia I, Ardanza B. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2001; 91(1): 4-15
- 5 Deuel TF, Huang JS. Platelet-derived growth factor. Structure, function, and roles in normal and transformed cells. *J Clin Invest* 1984; 74(3): 669-76
- 6 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Revs* 1999; 79: 1283-316
- 7 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*; 2004. 62(4): 489-96
- 8 Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*; 2005.16(6): .1043-54
- 9 Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg*; 2004. 62(4): 484-88
- 10 Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac surg* 2004; 62:489-496
- 11 Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac surg* 2004; 62:489-496
- 12 *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma*. Marx, Robert E., Garg, Arun K., Quintessence Pub. Chicago, USA 2005

Aesthetic Medicine

کتاب جامع پی آر پی

فصل هشتم

کاربردهای PRP در طب زیبایی
استفاده از PRP در جراحی زیبایی



Anti-Aging!
 Skin Rejuvenation!
 Increasing Rate of Fat Graft Survival!
 A Better Alternative to Hyaluronic Acid Injection

Natural Therapy, No Side Effects

امروزه یکی از پر مخاطب‌ترین خدمات پزشکی در سطح دنیا خدمات زیبایی است. این خدمات به روش‌های مختلف تهاجمی و غیر تهاجمی و بوسیله مواد مختلف بیولوژیک و سنتتیک ارائه می‌شود. در این میان، هر روشی که بتواند بصورت غیر تهاجمی‌تر از دیگر روش‌ها و بدون عوارض جانبی عمل کند، بطور قطع از جذابیت و پذیرش بیشتری از سوی بیمار و نیز پزشک برخوردار خواهد شد. با توجه به نقش پلاکت‌ها در بازسازی بافت‌های مختلف، بازسازی کلاژن، الاستین، عروق و ماتریکس بین سلولی و در نهایت بازگرداندن شادابی و جوانی به پوست بایستی اذعان کرد که PRP چشم انداز جدیدی در درمان‌های زیبایی و جراحی پلاستیک می‌باشد.

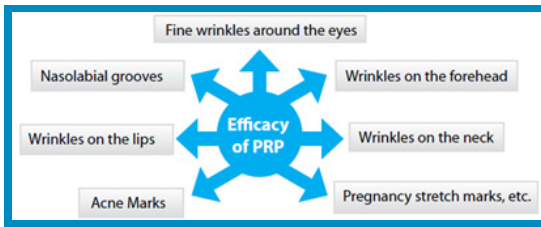
پلاکت درمانی مواجهه یا مقابله‌ای با روش‌های درمانی دیگر ندارد و موازی با روش‌های دیگر سعی دارد با کم کردن عوارض درمانی نتایج بهتری بگیرد. اگر چه شواهد علمی در حمایت از پلاکت درمانی به عنوان یک درمان موثر وجود دارد، اما پلاکت درمانی هنوز در ابتدای راه است. بزرگترین نقطه‌ی قوت PRP در بی‌خطری و بی‌عارضه بودن آن است. با توجه به اینکه پلاکت درمانی، یک درمان مشتق از خود (Autologous Cellular Therapy) یا ACT است هیچ عوارضی برای آن متصور نیست. زیرا در اکثر روش‌های رایج مثل تزریق ژل و بوتاکس به دلیل استفاده از مواد خارجی، احتمال بروز حساسیت، واکنش‌های پوستی و ... وجود دارد.

برای درمان ریزش موی سر با هر علت (مردانه، بیماری، تغذیه‌ای یا استرسی) در مردان و زنان می‌توان با انتظار نتایج خوب از پلاکت درمانی استفاده کرد. اگر چه پاسخ درمانی در مردان با نتایج بهتر و در برخی موارد با نتایج شگفت‌آوری همراه بوده است، در درمان چروک و پف و کبودی زیر چشم، پلاکت درمانی بی‌رقیب است و به خصوص در درمان زیر چشم نتایج فوق‌العاده‌تری دارد. برای درمان خط لبخند و خطوط اخم نیز پلاکت درمانی موفق بوده است. نتایج آرایه شده در سطح جهان افق جدیدی را در درمان خطوط چهره و چروک پیش روی بیماران باز کرده است.

قوام و خاصیت کشسانی پوست مربوط به وجود عوامل مختلف در ساختار پوست می‌باشد و کاهش اثر این عوامل منجر به

بروز آثار پیری در پوست می گردد. بسیاری از مشکلات زیبایی نظیر چین و چروک ها، خطوط و غیره حاصل فرآیند پیری و کاهش کلاژن، الاستین، ماتریکس بین سلولی، فیبروپلاست ها و چربی در لایه های پوست است. این فرایند پیری، قوام، شکل، حجم، صافی و قابلیت ارتجاع در پوست را کاهش داده، در نهایت به مشکلاتی نظیر چین و چروک و خطوط ناخواسته منتهی می گردد. با بالا رفتن سن تخریب و کم شدن تدریجی رشته های الاستیک پوست رخ می دهد که به الاستولیز (Elastolysis) معروف است. عامل این فرآیند، تخریب توسط متالوپروتیناز-۱ است که توسط اشعه ماورا بنفش و سیگار کشیدن تشدید می گردد. یافته های منتشر شده ی مرتبط با نقش پلاکت ها در فرایندهای بازسازی بافت های مختلف، گویای توانایی PRP در تحریک تکثیر فیبروبلاست ها که کلاژن و الاستین تولید می کنند، ایجاد عروق جدید و ماتریکس بین سلولی و در نهایت بازگرداندن دوباره شادابی و جوانی پوست هستند.

به دلیل وجود فاکتور های رشد فراوان در پلاکت ها، PRP به بازسازی بافت کمک می کند. این مواد که به سادگی از خون خود بیمار مشتق شده، شامل بیش از سی فاکتور رشد برای تسریع ترمیم بافتی سنتز کلاژن و ورگ های خونی جدید است. فاکتورهای رشد از پلاکت ها به داخل بافت آسیب دیده منتشر می شوند و تولید بیشتر بافت جدید را تحریک می کنند. این روند باعث رشد کراتینوسیت ها، فیبروبلاست ها و تولید کلاژن می شود و قوام و رنگ پوست را بهبود می بخشد. این فرآیند برای بیمارانی که تمایل به بهبود کلی زیبایی پوست و یا موی سردارند، بسیار مورد توجه است. این درمان بازخورد مثبتی در رشد مو و تقویت موهای پیوندی دارد.



"تاثیرات PRP در طب زیبایی"

70 year old woman before and after photos



before PRP injection

1 month after

58 Year old man before and after photos



first application

15 months after

PRP را می توان به منظور ارتقای کیفی پوست صورت و افزایش شادابی آن، به تنهایی یا مخلوط با ماسک ها و ژل ها، روی پوست مالید. این روش درمانی برای جوان سازی پوست صورت و گردن در حال حاضر جایگزین بسیاری از موارد پیلینگ شیمیایی پوست صورت و تکنیک های تراش، بوتاکس و پر کننده ها، در بهبود چروک صورت شده است.



"ماسک PRP"

مزوتراپی بیولوژیک، درمانی است که با کمک دستگاه مزوگان و به صورت میکرودوز، پلاسمای غنی از پلاکت - PRP به منظور مشکلات پوستی تزریق می شود. به کمک کرم های بی حسی موضعی که ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قبل از تزریق استفاده می شود، می توان از درد تزریق کاست. تعداد جلسات و فواصل آن ها بر حسب شرایط پوست تعیین می شود و ممکن است به ازاء هر بیمار بسیار متفاوت باشد.



"مزوتراپی"

بیماران باید حداقل یک هفته قبل از درمان و نیز در طول دوره درمانی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مانند آسپرین خود داری کنند. همچنین باید به مراقبت های بعد از انجام PRP مانند موضع تزریق شده تا ۲۴ ساعت شسته نشود، از کرم ضدآفتاب استفاده شود، از تابش مستقیم آفتاب به مدت چند هفته اجتناب گردد، توجه نمود. استفاده از کرم نگه دارنده روز و شب و نیز استفاده از عینک آفتابی تیره به مدت یک هفته الزامی است.

منظور از تزریق PRP در پوست، تزریق آن در درم و اپی درم است و تزریق آن در عروق خونی ممنوع و خطر آفرین می باشد. همچنین استفاده از PRP در درمان، مستلزم کسب مهارت عملی و دریافت گواهینامه از مراکز معتبر است.

درمان چروک های پشت دست



بهترین و کارآمدترین روش برای صاف کردن و پر کردن چروک های پشت دست ها که باعث پیرتر نشان دادن فرد می شود، PRP کردن این ناحیه است. با این روش در پشت دست فرد، بافت سازی، سلول سازی و جوان سازی صورت می گیرد.

درمان تیرگی، گودی و پف زیر چشم



درمان تیرگی، گودی و پف زیر چشم، از کاربردهای PRP است. با یک بار PRP در ناحیه چشم، ترمیم، سلول سازی و بافت سازی در این ناحیه شروع شده و به طور فوق العاده ای باعث پرشدن گودی زیر چشم و از بین رفتن تیرگی و چروک های این ناحیه می گردد.

درمان طاسی و ریزش مو



فولیکول مو به دلایل مختلف، بین زمانی که مو از ناحیه برداشت خارج می شود تا روی محل پیوند قرار بگیرد، می تواند به علت های گوناگون مانند کم شدن آب بافت واحد مو (بین زمان برداشت تا پیوند)، کم شدن مواد مغذی و

اکسیژن رسانی بدلیل نبود جریان خون از طول زمان برداشت تا پیوند، به هم خوردن درجه حرارت و اسید و قلیایی واحد مو پس از برداشت تا مرحله پیوند و به هم خوردن جریان خون واحد برداشته شده تا انطباق دوباره خون رسانی در محل پیوند آسیب ببیند.

استفاده از PRP در جهت کاستن اثرات سوء بر فولیکول منتج از علل فوق الذکر موثر است. طبق بررسی های انجام شده قرار دادن فولیکول ها درست قبل از پیوند در محیط PRP با توجه به تغذیه بالای فولیکول توسط آن در رشد بعدی مو بسیار موثر است. ضمناً PRP با قرار دادن فاکتورهای تحریک سلول های بنیادی بر روی فولیکول مو باعث می شود تغییر از حالت نهفته به حالت فعال سریع تر انجام پذیرد. PRP روند ترمیم بافت پس از برداشت را در محل برداشت سریع تر می کند و با توجه به فاکتور PDGF که در اختیار محل برداشت پس از عمل قرار می گیرد احتمال اسکار را هم کمتر می کند.

هر عضوی که پیوند می شود، عروق تغذیه رسان آن نیز پیوند می شود. به استثنای فولیکول های مو که امکان برقراری پیوند برای عروق مویینه هر فولیکول در حین پیوند وجود ندارد و اصطلاحاً گرفت آزاد است. برای دست یابی فولیکول ها به اکسیژن، روش های پیشنهادی مانند استفاده موضعی از اکسیژن پر فشار وجود دارد و یا می توان از گشاد کننده های عروقی برای رسیدن بهتر اکسیژن بهره گرفت و یا از فاکتورهای محرک رشد عروقی استفاده کرد که این فاکتورها با استفاده از PRP به راحتی قابل دسترس است. برخی پزشکان در سراسر جهان بر این باورند که PRP می تواند برای تحریک رشد فولیکول های مو و جهت جلوگیری از ریزش مو مورد استفاده قرار گیرد. این کار با تشکیل عروق خونی جدید و افزایش اکسیژن رسانی در محیط جدید، موهای جدید را در کمترین زمان ممکن، به شرایط مناسب رسانده و در نهایت کیفیت عمل را به طور قابل توجهی افزایش می دهد.

روش PRP بخصوص در افرادی که تمایل به روش های جراحی پیوند مو ندارند، جایگزین بسیار مناسبی می باشد. این روش حتی در افرادی که از جراحی پیوند مو استفاده کرده اند کمک شایانی می نماید تا رویش طبیعی تر و پر پشت تری را تجربه نمایند. همچنین مطالعات کلینیکی مختلف نشان داده اند که استفاده از PRP در طاسی سر می تواند موجب رویش مجدد و طبیعی مو در مناطق طاس پوست سر شود، ولی لازم است که پروتکل درمانی تحت نظر پزشک پی گیری و توصیه های وی به طور منظم رعایت گردد. از مزایای این روش آن است که هیچگونه آثار اسکار جراحی و خونریزی ایجاد نمی شود. با این حال، همه نامزد ایده آلی برای انجام این روش نیستند. بیمارانی که عفونت فعال در پوست سر، سابقه عفونت های ویروسی مثل زونا، بیماری دیابت یا هرگونه اختلال لخته شدن خون دارند و همچنین بیمارانی که در حال مصرف داروهای ضد انعقاد خون مانند آسپرین و یا داروهای سرکوب گر سیستم ایمنی مانند سیکلوسپورین هستند، برای این روش کاندیدا نیستند. اگر

فولیکول های مو به طور کامل از دست رفته باشد، این روش کمتر احتمال دارد که بتواند به بیماران کمک کند. این گروه ممکن است نیاز به عمل جراحی پیوند مو داشته باشند.

درمان اسکارهای جراحی و آکنه



در مطالعات اخیر ثابت شده است، PRP باعث درمان اسکار جراحی و آکنه می شود، البته استفاده هم زمان از سایر روش ها مانند لیزر هم توصیه می گردد. PRP اثرات بهبودی درمان پوست آسیب دیده توسط لیزر را بهتر می کند و نتایج درمان با لیزر را بهبود می دهد.

گزارش مورد درمانی سوختگی



درمان های سلولی با استفاده از PRP اتولوگ انتخاب های جدیدی را در درمان زخم ها ایجاد کرده است. تاثیر درمان در کاربردهای جراحی، در درمان سوختگی های شدید و در پیوند های سلولی و بافتی اثبات شده است.

بیمار خانم ۸۱ ساله، دچار سوختگی سینه و شکم

وضعیت بالینی: بیمار به علت سوختگی نوع دوم و در برخی نواحی نوع سوم در سینه و شکم بستری شده بود. به علت نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی، حادثه عروق مغزی در گذشته و ترومبوز عروق تحتانی بدن نمی توانست تحت عمل قرار گیرد.

درمان: مخلوط پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ و سرم ترومبین اتولوگ (ATS) برای تشکیل ژل در نواحی سوختگی هر هفت روز بکار برده شد.

نتایج: در روز ۴۱- بعد از پنج دوره درمانی، بیشتر نواحی دچار سوختگی با پوست سازی کامل بهبودی یافتند. فقط ناحیه ای که عمق سوختگی آن عمیق تر بود به طور کامل بهبود نیافته، اما روند بهبودی در آن ناحیه نیز به طور کامل مشهود بود.^۱

PRP FAT-FACE

سال ها برای برجسته کردن گونه و لب و نیز پر کردن خط خنده از چربی خالص یا ژل استفاده می شد. چربی خالص تزریقی اکثراً به طور ناگهانی تحلیل می رفت و یا جابجا می شد و باعث ایجاد منظره نامناسب در صورت شخص می گردید، از طرفی تزریق ژل نیز دوامی حداکثر ۶ ماهه تا یک ساله داشت، لذا روش مطمئن تر و پایدارتری لازم بود تا هم نتیجه مطلوب و دراز مدتی حاصل شود و هم مشکلات ذکر شده را نداشته باشد. امروزه از خود شخص، چربی دور ناف را گرفته و با PRP خودش ترکیب می کنند و برای کاشت گونه و لب و رفع چین خنده از آن استفاده می نمایند. این ترکیب دیگر مشکلات ذکر شده را ندارد، بسیار طبیعی تر و با کیفیت تر خواهد بود و نیز پایداری دراز مدت تری دارد.

PRP FAT-BREST

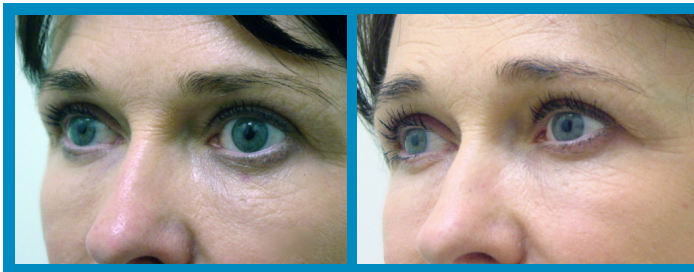
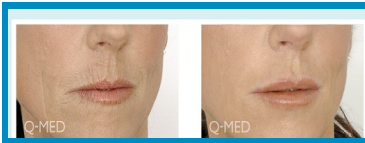
یکی از مشکلات اصلی در زیبایی برای بسیاری از خانم ها و دختران جوان، کوچک یا نابرابر بودن اندازه پستان ها می باشد. روش هایی که تا امروز به کار می رفت استفاده از چربی خالص خود شخص یا تزریق ژل و یا کاشت پروتز بود که این ها علاوه بر آسیب زدن به مجاری و غدد شیری، در مواردی مثل پروتز، احساس وجود جسم خارجی و بزرگی مصنوعی را به شخص القاء می کرد و باعث ناراحتی می شد. در حالی که در این روش از خون فرد PRP را جدا نموده و با چربی به دست آمده از دور ناف ترکیب کرده و این ترکیب بسیار مناسب را با متد خاصی از زیر پستان تزریق می کنند. این روش هیچگونه آسیبی به غدد و مجاری شیری وارد نمی کند، ضمناً ظاهر و قوامی کاملاً طبیعی به خود می گیرد و دوام و بقای این روش بسیار بیشتر و طولانی تر از روش های رایج قبلی است.

فصل ششم

کاربرد PRP در طب
زیبایی

تصاویر چند مورد PRP درمانی





"تصاویر چپ: قبل از درمان، تصاویر راست: بعد از درمان"

استفاده از PRP جراحی زیبایی



در دنیای جدید، میل و اشتیاق برای انجام جراحی های زیبایی در حال افزایش است. روزگاری تنها ستارگان سینما از این عمل جراحی استفاده می کردند اما اکنون بسیاری، آن را نیازی اقتصادی و اجتماعی می دانند. با این حال، هم زمان با اشتیاق برای تغییر صورت، انتظار برای ترمیم بدون عارضه زخم ها و دست یابی به نتایج مطلوب نیز افزایش یافته است. هر پزشک جراحی که جراحی های زیبایی را انجام می دهد، سعی می کند انتظارات بیمار را درک کند و محدودیت های جراحی زیبایی را برای بیمار روشن سازد. با این حال، علی رغم آگاهی دادن قبلی به بیماران و امضای رضایت نامه قبل از جراحی، بیماران اغلب انتظار دارند نتایج کاملی از جراحی کسب کنند و سیر پس از جراحی را بدون عارضه طی نمایند.

رایتیدکتومی (Rhytidectomy)

شایع ترین عارضه رایتیدکتومی (Face lift = کشیدن صورت)، ایجاد اکیموز یا خون مردگی است که به خودی خود، عارضه جدی محسوب نمی شود و می توان انتظار داشت بتدریج بهبود یابد. با این حال، این عارضه تقریباً همیشه باعث نا امیددی بیمار و تأخیر در بازگشت وی به زندگی و فعالیت های طبیعی روزمره می شود. اکیموز می تواند به یک هماتوم و یا عفونت تبدیل شود که هر دو با خطر جدا شدن پوست همراه هستند که نگران کننده ترین عارضه در جراحی Face lift محسوب می شود.



باز شدن زخم و عفونت، بطور قابل توجهی نتایج جراحی رایتیدکتومی را تحت تأثیر قرار می دهد"

برای دستیابی به نتایج بدون عارضه و اجتناب از نتایج نامطلوب، ایجاد هموستاز حیاتی است. هماتوم، باعث بلند شدن پوست و اتساع فلپ پوستی از بافت های زیرین می شود. فشار ایجاد شده توسط هماتوم باعث مهار درناژ وریدی و بعد از آن خون رسانی مویرگی به فلپ پوستی می گردد. پوست براق و پوسته ریزی آغاز می شود و با ایجاد نکروز، پوست به رنگ سیاه در می آید. برای جلوگیری از نکروز پوست، باید فوراً هماتوم تخلیه گردد. البته این کار باعث بهتر شدن نتایج زیبایی جراحی نخواهد شد. بنابراین، هموستاز دقیق به جلوگیری از ایجاد اکیموز و پیدایش هماتوم کمک می کند. کلاپس فضای مرده زیر فلپ پوستی در نتیجه چسبندگی مولکول های چسبندگی سلولی موجود در موجود در PRP نیز به افزایش مقاومت در برابر ایجاد هماتوم و عفونت کمک می کند. پس از جدا شدن پوست، نگران کننده ترین عارضه مرتبط با ترمیم زخم، جدا شدن فلپ پوستی و ایجاد اسکار وسیع می باشد. در بیماری که بافت کلویید تشکیل نمی دهد، این عوارض در نتیجه بستن زخم تحت کشش روی می دهد و در نتیجه، در ناحیه پشت گوش شایع ترند. Adler و kent نشان دادند بستن زخم تحت کشش خفیف که بطور معمول انجام می شود، ایجاد اسکار را کاهش می دهد و با استفاده از PRP، باز شدن زخم روی نمی دهد.^۲



" هفت روز پس از جراحی Face lift، برش جراحی در سمت راست بوسیله نخ بخیه با جذب سریع تر بسته شده است. به وجود اریتم و لبه های شکننده زخم توجه کنید"

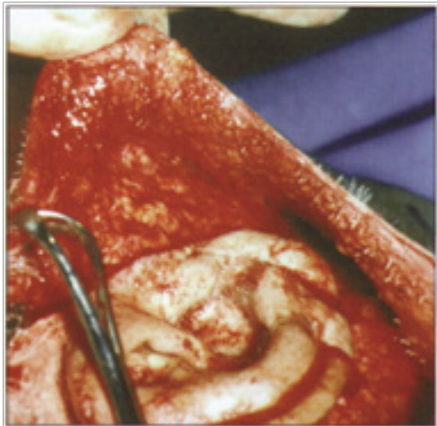


"هفت روز پس از جراحی Face lift، برش جراحی در سمت چپ در همان بیمار با استفاده از PRP و بدون بخیه های پوستی بسته شده است. به کاهش التهاب، اریتم و تورم در لبه های زخم و ترمیم سریع تریابی تلیال دقت کنید."

مزایای هموستاتیک استفاده از PRP توسط Adler نیز مورد تأیید قرار گرفت که به صورت روتین، جراحی Face lift را بدون استفاده از درناژ انجام می دهد.



"برش جراحی Face lift با بخیه های پلی دی اکسان ۰ - ۵ عمقی و بدون کشش همراه با استفاده از PRP بسته شده است"



"دیواره های پل زنده لخته در طرفی که PRP استفاده شده است، سطح زیرین فلپ را به بافت های عمقی متصل ساخته است. این موضوع به علت وجود مولکول های چسبندگی سلولی در PRP است که فضای مرده در زیر فلپ را از بین می برند"



"هشت روز پس از جراحی Face lift با استفاده از PRP، که ادم خفیف بدون اکیموز دیده می شود"

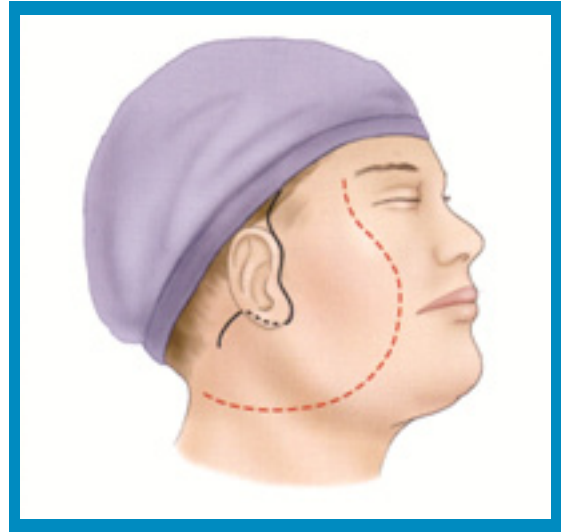
استفاده از PRP، علاوه بر ترمیم سریع تر زخم، موجب کاهش از دست دادن مو طی جراحی Face lift می شود. در ناحیه گیجگاهی و پشت گوش، از دست رفتن خفیف مو در ناحیه برش جراحی می تواند به علت آسیب به خون رسانی موضعی در لبه های فلپ پوستی و آسیب به سلول های فولیکول مو روی دهد. در اکثر موارد، فولیکول های مو بتدریج طی دوره ای ۳ تا ۶ ماهه ترمیم می شوند. با این حال در بعضی موارد ترمیم موها رخ نمی دهد و نواری از ریزش مو بر جای می ماند که نشان می دهد بیمار قبلاً تحت جراحی زیبایی قرار گرفته است.

فاکتورهای رشد موجود در PRP با تحریک رشد مویرگها باعث می شوند از این عارضه جلوگیری گردد. به طوری که سلول های آسیب دیده فولیکول، زنده بمانند و سریع تر ترمیم می شوند. البته برخی از عوارض شناخته شده جراحی Face lift مانند آسیب عصب صورت، آسیب لاله گوش که دفرمیتی یا تغییر شکل گوش کشتی گیران نامیده می شود و سایر علل جدا شدن پوست، از مشکلات تکنیکی جراحی ناشی می شوند و استفاده از PRP نمی تواند از آن ها جلوگیری کند. در مورد نقش PRP در جراحی زیبایی صورت باید بر این نکته تأکید نمود که PRP فقط نقش کمکی دارد و جایگزین جراحی دقیق نمی باشد.

تنوع زیادی در تکنیک های جراحی و محل برش های جراحی Face lift وجود دارد، اما برخی اصول مشترک در همه آن دیده می شود. در اکثر موارد جراحی Face lift، یک برش هلالی شکل در پوست ناحیه گیج گاهی ایجاد می شود که بصورت عمودی به چین اطراف گوش و سپس به ناحیه پشت و زیر لاله گوش پایین می آید.



"ریزش مو به علت از دست رفتن فولیکول های مو در خط برش جراحی و تأخیر در ترمیم محل زخم"



"برش استاندارد رایتیدکتومی روی پوست و لایه SMAS. بافت عمقی و زیرپوستی (لایه SMAS) ناحیه وسیعی را تشکیل می دهند که باید ترمیم یابند"

باید احتیاط نمود که برش جراحی به ناحیه دارای موی گیجگاهی وارد نشود. با دور کردن برش از ناحیه رویش مو در ناحیه گیجگاهی، اختلال در خون رسانی فولیکول های مو روی نمی دهد و بنابراین ریزش مو به حداقل می رسد. سپس پوست از صفحه زیر سیستم عضلانی-عصبی سطحی (SMAS-Superficial Musculoaponeurotic System) باز می شود. این لایه شامل فاشیای سطحی گیجگاهی و ادامه آن بر روی غدد پاروتید، گونه ها و سطح عضله پلاتیسم (platysma) می باشد.

یک فلپ دو قسمتی تشکیل می شود. از ناحیه اطراف گوش فلپ برای بالا بردن گونه ها و پوشاندن آرواره زیرین استفاده می شود. از ناحیه پشت گوش فلپ برای پوست ناحیه گردن و کشیدن پوست ناحیه زیر چانه استفاده می شود. زیر هر فلپ پوستی تا حدود ۵ تا ۶ سانتیمتر با قیچی Reese Face Lift خالی می شود که دو لبه برنده دارد. با پیش بردن قیچی در حالت بسته و سپس عقب کشیدن قیچی در حالت باز، فلپ های پوستی کشیده می شود تا سطح مطلوب بالا آید و پوست اضافی بریده می شود. اگر عروقی خونی در حال خونریزی در ناحیه زخم مانده باشد، کوتر می گردند. قبل از بستن زخم، ۴ تا ۵ میلی لیتر PRP به زیر فلپ پوستی و لبه های فلپ ریخته می شود.



"PRP فعال باید به زیر پوست لایه SMAS و لبه های برش پوستی، تزریق شود"

مولکول های چسبندگی سلولی مانند فیبرین، فیبرونکتین و ویترونکتین موجود در PRP هموستاز کامل زخم را تسهیل می کنند و فاکتورهای مهم در جلوگیری از بروز اکیموز و تشکیل هماتوم هستند.^۵ PRP همچنین کمک می کند فلپ پوستی SMAS به فاشیای زیرین بچسبد و در نتیجه، فضای مرده زیر آن کاهش یابد. هفت فاکتور رشد موجود در PRP باعث تسهیل رشد مویرگ ها، تولید کلاژن و رشد عصبی از فاشیای زیرین به فلپ پوستی و از خلال لبه های زخم شده، میزان بافت اسکار و از دست رفتن موها را کاهش می دهند. از بین بردن فضای مرده و تسریع ترمیم زخم و عروق خونی موجب می شود بصورت غیر مستقیم احتمال بروز عفونت های باکتریال و ویروسی کاهش و ترمیم زخم بهبود یابد. استفاده از PRP می تواند سرعت و میزان بازگشت حس پوست را افزایش دهد^۶ زیرا فاکتورهای رشد موجود در آن باعث تحریک رشد مویرگ ها و سنتر کلاژن شده که از رشد عصب حمایت می کنند^۷ ترمیم فلپ پوستی باعث می شود رشته های عصبی حسی کوچکی به پوست وارد شوند و اگر چه معمولاً این روند طی ۳ تا ۶ ماه انجام می پذیرد اما از دست رفتن حس پوست برای بیمار نگران کننده است و در برخی موارد بازگشت حس پوست بطور کامل انجام نمی شود.

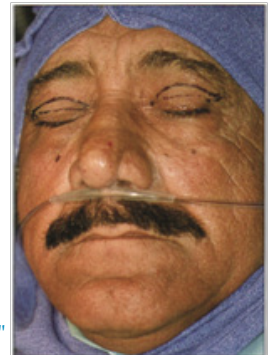
اگر به هموستاز بیشتری نیاز باشد یا چسبیدن بیشتر فلپ پوستی لازم باشد، می توان از PRP بیشتری استفاده کرد. در غیر این صورت، برای متصل ساختن SMAS به ناحیه گیجگاهی یا استوئید برای کشیدن پوست صورت به میزان مطلوب، می توان از بخیه تحت کشش استفاده نمود. پس از آن، از بخیه های subcuticular جهت بستن پوست و قرار گرفتن فلپ در وضعیت صحیح استفاده می شود. در آغاز بستن ناحیه subcuticular در صورت نیاز می توان از مقداری PRP استفاده نمود. جراحی Face lift به کاربرد پانسمان فشاری از نوع Barton نیاز دارد که باید بمدت ۲ تا ۳ روز باقی بماند و پس از آن به مدت ۴۸ ساعت همراه با یخ، بالا بودن سر نسبت به بدن و استفاده از هیدروژن پر اکسید یا پماد آنتی بیوتیک ادامه پیدا کند تا ناحیه زخم بهبود یابد.

بلفاروپلاستی

بلفاروپلاستی پس از جراحی Face lift، شایع ترین عمل جراحی زیبایی صورت است که جهت تصحیح پلک های متورم از طریق برداشتن پوست و عضلات اضافی انجام می شود. در مورد بلفاروپلاستی نیز مانند جراحی Face lift ممکن است نتایج کمتر از حد کامل باشد. عوارض بالقوه این عمل، شامل اشک ریزش بیش از حد، گزروفتالمی، خشکی چشم، باز بودن مقدار زیادی از صلبیه، کنژونکتیویت، ectropion (برگشتن پلک ها به سمت خارج) و entropion (برگشت پلک ها به سمت داخل) با یا بدون آسیب مژه ها به قرنیه (که trichiasis نامیده می شود) هستند. موفقیت بلفاروپلاستی به ارزیابی صحیح مشکل (یعنی پوست، عضلات و بافت چربی)، تکنیک دقیق جراحی و ترمیم سریع و بدون عارضه زخم بستگی دارد. نقش PRP در بلفاروپلاستی مانند جراحی Face lift، افزایش سرعت ترمیم و کاهش عوارض است.

بلفاروپلاستی پلک فوقانی

در حالی که بیمار نشسته است و چشم‌ها به صورت بدون فشار به جلو نگاه می‌کنند، یک نشانه پوستی مورد استفاده برای نشانه گذاری چین پوستی اضافه، تقریباً ۷ تا ۱۰ میلی متر بالاتر از لبه مژه‌ها می‌باشد. در سمت داخل، این خط در بالای punctum و در سمت خارج در بالای صفحه tarsal و به صورت موازی یا در خط شیار عرضی خارجی (تقریباً ۱ سانتی متر در سمت خارج کانتوس خارجی) پایان می‌یابد. خط دوم، در بالا و موازی خط اول کشیده می‌شود و در سمت داخل و خارج به آن می‌پیوندد. پهنای ناحیه بین دوخط، میزان بافت اضافی را مشخص می‌سازد.



"محل برش‌های بافتی برای بلفاروپلاستی پلک فوقانی"

برای تعیین مقدار بافت اضافه‌ای که باید برداشته شود با یک فورسپس پوستی، بافت را گرفته تا حدی که lagophthalmos ایجاد شود و در همان زمان باید توجه نمود که پوست کافی زیر ابروها بماند تا زمانی که لبه‌های برش به هم نزدیک می‌شوند، ابروها به سمت پایین نیایند. برش جراحی روی این خطوط انجام می‌شود. ابتدا پوست اضافه برش داده می‌شود تا فیبرهای عضله orbicularis oculi نمایان شود.



"برش پوست بین دو خط علامت زده شده موجب می‌شود قسمتی از عضله orbicularis oculi نمایان شود. سپس عضله اضافی و بافت چربی اضافی برداشته می‌شود و ناحیه‌ای باز می‌ماند که می‌توان از PRP در آن ناحیه استفاده کرد"



"PRP فعال قبل از بستن زخم بلفاروپلاستی استفاده می شود"

از بیمار خواسته می شود چند بار چشمش را باز و بسته کند تا میزان عضله اضافی جهت بریدن مشخص گردد. عضله اضافی که باید بریده شود بصورت یک نوار برجسته نمایان می شود و در سمت بالای صفحه tarsal و در امتداد خط برش جراحی برداشته می شود. با برداشتن عضله اضافی، قسمتی از بافت چربی کره چشم نمایان می شود. میزان بافت چربی که باید برداشته شود، قبل از جراحی بطور

تخمینی تعیین می شود اما با فشار اندکی بر کره چشم، بافت چربی اضافی از جایش بیرون می زند و جراح می تواند به دقت مقدار چربی اضافی را تعیین نماید. چربی اضافی با رترکشن اندک، بریده می شود. رترکشن زیاد باعث می گردد جراح مقدار زیادتری بافت چربی را بردارد و لبه های برش، نامنظم شود. در زخم حاصله، لبه های پوست، عضله و بافت چربی اربیت دیده می شود. ۱/۵ میلی لیتر از PRP فعال از یک میلی لیتر خون اتولوگ تولید شده، به لبه های زخم وارد می شود.

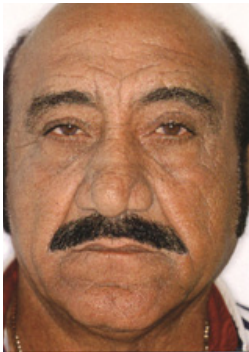
فایده PRP در جراحی بلفاروپلاستی مانند جراحی Face lift است. ویژگی چسباننده PRP و PPP باعث می شود فضای مرده کاهش یابد و بتوان با بخیه غیر قابل جذب ۰-۶ زخم را بست. ویژگی هموستاتیک PRP و PPP باعث کاهش تولید اکیموز و ظاهر چشم راکونی، کاهش تولید اسکار و در نهایت کاهش عقب کشیدگی پلک می گردد. فاکتورهای رشد موجود در PRP، باعث کاهش اسکار و تسهیل ترمیم زخم می شوند.

بلفاروپلاستی پلک تحتانی

باید توجه داشت که بلفاروپلاستی برای پلک تحتانی کمتر از پلک فوقانی انجام می شود و احتمال عوارض آن بیشتر است. با توجه به موقعیت پلک تحتانی و اثر جاذبه بر آن، احتمال شل شدن پلک، نمایان شدن مقدار زیادی از صلبیه و ectropion در بلفاروپلاستی پلک تحتانی بیشتر است. هرگونه عدم دقت در ارزیابی مشکل، تکنیک جراحی یا ترمیم زخم می تواند اثر قابل توجهی بر نتیجه جراحی داشته باشد.

چنانچه در مورد بلفاروپلاستی پلک فوقانی گفته شد، در حالی که بیمار در حالت آرامش نشسته، به جلو نگاه می کند، محل پلک تحتانی علامت گذاری می شود. اولین خط، موازی با لبه پلک و ۲ تا ۳ میلی متر پایین تر از لبه پلک کشیده می شود. این خط باید زیر و خارج punctum مربوط به مجرای اشکی تحتانی آغاز شود، در سمت خارج تا کانتوس خارجی ادامه یابد. در یک سوم خارجی پلک، این خط باید ۱ میلی متر بیشتر به زیر خط پلکی منحرف شود. سپس یک فلپ پوستی تحتانی از طریق جدا کردن بافت رویی عضله orbicularis oculi تهیه می شود. مانند بلفاروپلاستی پلک فوقانی، بیمار باید چند بار چشمش را باز و بسته کند تا میزان بافت عضلانی اضافی مشخص شود. پس از مشخص کردن جهت فیبرهای عضله، نواری از عضله برداشته می شود و نواری از عضله پاراتارسال حفظ می شود تا عملکرد عضله باقی بماند. سپس میزان بافت چربی اضافی اربیت بر اساس تخمین پیش از جراحی و فشار مداوم بر کره چشم طی جراحی تعیین می شود (بافت چربی برداشته شده را می

توان جهت نواحی فرو رفته پوست در حوالی چشم بکار برد بنابراین نباید آنرا دور انداخت. چنانچه بعداً گفته می شود، PRP را می توان برای تسهیل بقای این قطعات کوچک چربی استفاده کرد). پس از برداشتن عضله و بافت چربی اضافی، فلپ پوستی به خط برش زیر پلکی نزدیک می شود. پوست اضافه برداشته می شود و فلپ پوستی برای جلوگیری از بستن زخم با کشش تحتانی، به صورت غیرفعال بر روی محل برش آورده می شود. بستن زخم با کشش تحتانی موجب افزایش ناحیه صلیبه در معرض و یا انتروپيون می شود. در این زمان، تزریق ۱/۵ میلی لیتر PRP موجب کاهش اکیموز و عوارض زخم و کاهش تولید اسکار می گردد که در مورد نتایج جراحی Face lift نیز مشاهده گردید.



"ظاهر بیمار قبل از بلفاروپلاستی پلک فوقانی و تحتانی با استفاده از PRP" "تصحیح ظاهر متورم پلک ها و ظاهر شیار پلک ها پس از بلفاروپلاستی با استفاده از PRP برای تسهیل ترمیم زخم"

پیوند بافت چربی با استفاده از PRP

لیپوترانسفر روشی است که در آن سلول های چربی نواحی پهلو و شکم بیمار را به میزان لازم (حدود ۲۰ الی ۵۰ سی سی) خارج کرده و پس از جداسازی سلول های زنده چربی، آن ها را به عنوان یک پرکننده بیولوژیک مشتق از بدن خود فرد، به منظور حجم دادن به ناحیه ای از بدن یا صورت، پرکردن نقص پوستی و اغلب با هدف جوان سازی صورت، در نواحی مورد نظر تزریق می کنند. وقتی سلول های چربی از شکم یا پهلو به نواحی دیگر منتقل می شوند از رگ های تغذیه کننده خود جدا می شوند. به همین دلیل، کم کم شروع به مصرف چربی انباشته خودشان کرده و این کار را تا مرز مرگ ادامه می دهند. البته این فرآیند بسته به میزان چربی تزریق شده، شاید چند ماه الی دو سال طول بکشد. بر اساس شواهد تجربی تخمین زده می شود که چیزی در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد چربی تزریق شده قابلیت بقاء و ایجاد اثر داشته و لذا جهت حصول نتیجه، نیاز به ۳ تا ۴ تزریق مجدد می باشد.^۹

استفاده از چربی اتولوگ یکی از امن ترین فیلرهاست و برای بسیاری از افراد استفاده از چربی اتولوگ ایده آل ترین فیلر می باشد. مزایای آن شامل ممانعت از ایجاد آلرژی، فراوان بودن منبع استفاده از چربی، احتمال ایجاد اصلاح دائمی و غیره است. علی رغم پیشرفت های بسیار در پروتکل های درمان و مراقبت از زخم، روش های جراحی ترمیمی و جراحی زیبایی، هنوز نیاز فراوانی به استفاده از روش های جدید برای تسهیل روند ترمیم زخم یا بازسازی نقایص بافت نرم وجود دارند. پروتکل های

مهندسی بافت به عنوان روشی امید بخش برای تکمیل برنامه‌های درمانی کنونی مطرح شده‌اند. بسیاری از این روش‌های جدید از فاکتورهای رشد انسانی و فعالیت شناخته شده‌شان بهره می‌برند. یکی از امید بخش‌ترین روش‌ها، که هنوز در حوزه بالینی تحت بررسی می‌باشد، تزریق بافت چربی بدست آمده از تکنیک‌های کشت چربی تعدیل یافته است.^{۱۱} با این حال، موفقیت روش‌های پیوند چربی غالباً اندک بوده و میزان بقای پیوند نیز اغلب قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. در نتیجه پزشکان مجبورند در ابتدا مقدار بیشتری بافت چربی را پیوند کنند و یا چند بار عمل جراحی انجام دهند، حجم و شکل مورد نیاز در محل پیوند ایجاد شود. تاکنون مطالعات متعددی در مورد تاثیر ترکیب فاکتورهای رشد بر روی سلول‌های چربی صورت گرفته است. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که استفاده از روش‌های مختلفی می‌توان نتایج تزریق چربی اتولوگ را در ترمیم بافت‌های تحلیل رفته افزایش داد که از آن جمله، اضافه کردن فاکتورهای رشد است.^{۱۲}

پلاسمای غنی از پلاکت که به صورت ژل پلاکتی تهیه می‌گردد، سبب افزایش بقای لیپوسیت‌ها و لیپوبلاست‌ها می‌شود. سلول‌های چربی را می‌توان با PRP مخلوط و سپس در محل‌های موردنظر تزریق نمود. این کار موجب تحریک رگ‌سازی شده و به تبع آن، منجر به زنده ماندن سلول‌های چربی و پیوند خوردن آن‌ها با بافت‌های اطرافشان می‌شود. با عمل همراه سازی لیپوترانسفر با PRP، ماندگاری نتایج درمان و طول مدت پایداری پیوند چربی دو تا سه برابر افزایش یافته و نتایج حاصله زیباتر می‌شود.

در تلاش برای افزایش طول عمر پیوند چربی، اولین بار Cervelli و همکارانش، استفاده از PRP طی مهندسی بافت در بدن موجود زنده را برای تسهیل پیوند بافت چربی گزارش کردند.^{۱۳، ۱۴} آن‌ها از پیوند چربی همراه با PRP در جراحی پلاستیک، ترمیمی و جراحی صورت و ماگزیلا به عنوان درمان برای زخم‌های مزمن اندام تحتانی استفاده کردند. محققین مشاهده کردند هنگامی که PRP با بافت چربی مخلوط شد ۱۶ نفر از ۲۰ بیمار دچار زخم مزمن طی دوره میانگین ۹ هفته بهبود یافتند. بر اساس نظر این محققین، این اصل برای کاربرد PRP در پیوند بافت چربی پذیرفته شده که ورود فاکتورهای رشد پلاکت‌های اتولوگ می‌تواند روند ترمیم زخم و بازسازی بافت را تقلید و تسهیل کند. گرانول‌های آلفای پلاکت‌ها، فاکتورهای رشد خود را به فضای خارج سلولی بافت چربی رها می‌سازند. در این محیط، این فاکتورهای رشد به گیرنده‌های ویژه‌شان متصل می‌شوند. فاکتورهای رشد پلاکتی رها شده با گیرنده‌های فاکتورهای پلاکتی بر سطح سلول‌های چربی تعامل می‌کنند. IGF, FGF- β , VEGF, موجب تحریک سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان و تکثیر و تمایز فیبروبلاست‌های انسان می‌شوند.^{۱۵} در صورتی که نسبت مناسب بین PRP فعال شده و بافت چربی استفاده شود، PRP می‌تواند برای تسهیل ترمیم بافت در پروتکل‌های مهندسی بافت نرم برای کاربرد بالینی مناسب باشد. Blanton و همکارانش ادعا کردند یک جزء مهم در روند ترمیم زخم، تحریک سلول‌های بنیادی بافت چربی توسط PRP و تحریک روند رگ‌زایی می‌باشد که در مدل تجربی ترمیم زخم مشاهده گردیده است.^{۱۶} هنگامی که PRP با سلول‌ها بنیادی بافت چربی مخلوط می‌شود، افزایش سطح VEGF روی می‌دهد که با افزایش میزان آرتریول‌ها در بافت ترمیم مرتبط می‌باشد. همانطور که می‌دانیم تشکیل عروق جدید، روندی مهم در ترمیم زخم‌ها محسوب می‌شود.

با وجود اثرات مثبت PRP بر میزان بقای بافت چربی، Por و همکارانش در یک مطالعه حیوانی گزارش کردند تفاوت آماری قابل توجهی از نظر وزن، حجم متغیرهای بافت شناسی بین مخلوط کردن بافت چربی با PRP و مخلوط کردن آن با محلول سالین مشاهده نگردید.^{۱۷} تحلیل دقیق‌تر روش مطالعه نشان داد غلظت نهایی پلاکت در فرآورده مورد استفاده در پیوند چربی،

از غلظت پلاکت در گردش خون کمتر بود. بنابراین ارتباط درمانی فاکتورهای رشد پلاکتی ممکن است مورد تردید نباشد.

پیوند بافت چربی مهندسی شده زیستی - BEAT

براساس مقالات موجود و تجربیات دراز مدت در مورد کاربرد PRP، روش بافت پیوند چربی - PRP تعدیل یافته یعنی پیوند بافت چربی مهندسی شده زیستی (BEAT- Bio Engineered Adipose Tissue graft) بکار برده شده است.^{۱۸} این پیوند از بافت چربی، PRP و مخلوطی از کلرید کلسیم با ترومبین تهیه شده اتولوگ تشکیل یافته است. علت استفاده از این پیوند، تسهیل ترمیم بافتی در مناطق با عروق اندک (مثلا پس از پرتو درمانی سرطان پستان)، زخم های پای دیابتی و نقایص بافت نرم می باشد.

تزریق مایع به اطراف محل پذیرنده پیوند همراه با گزیلوکابین و اپی نفرین انجام می گردد. برای برداشت بافت چربی از میکروکانول استفاده و فشار منفی اندکی اعمال می شود. بدین ترتیب که در زمان ورود کانول به بافت چربی، پیستون سرنگ ۱۰ سی سی تا نیمه به عقب کشیده می شود. سرنگ با مایع بافتی و چربی پر می گردد. سپس در یک محل نگه دارنده بمدت ۲۰ دقیقه قرار داده تا بوسیله نیروی جاذبه، چربی و مایع از هم شوند و مایع از سرنگ خارج گردد.

قبل از القای بیهوشی، مقداری خون از ورید جلوی آرنج گرفته می شود و به آن ماده ضد انعقاد اضافه می شود تا اجزای خون جدا گردند. این روند برای تهیه PRP با غلظت پلاکت بالا (تقریبا ۵ تا ۶ برابر میزان پایه) انجام می شود. PPP و PRP جداگانه تهیه می گردند. پس از برداشت چربی، این فرآورده خونی به صورت استریل در محل انتقال بافت وارد می شود. روی میز استریل اتاق عمل، PPP با محلول کلرید کلسیم ۱۰ درصد مخلوط می شود و در ظرف پتری شیشه ای قرار می گیرد تا لخته PPP چسبنده تشکیل گردد. پس از ۲۵ تا ۴۰ دقیقه، لخته ای در ظرف شیشه ای تشکیل می شود که آن را فشرده می کنند. بقایای لخته سلولی در ظرف می ماند و مایع حاصل که حاوی ترومبین است، با سرنگ بصورت استریل برداشته می شود. بافت چربی جدا شده در یک سرنگ ۶۰ میلی لیتری، با نسبت ۱ به ۵/۰ به PRP اضافه می شود. برای آن که این دو ماده مخلوط شوند، بصورت آهسته آن ها را تکان می دهند.



چنانچه توسط Kakud گفته شده، ۳ سی سی از سرنگ ۶۰ میلی لیتری برداشته می‌شود و با ۱۵/۰ میلی لیتر ترومبین تهیه شده اتولوگ مخلوط می‌شود تا مدت کوتاهی پس از تزریق به ناحیه پیوند، باعث دگرانولاسیون پلاکت ها گردد. پیوند BEAT فعال شده به ناحیه تزریق می‌شود.

" PRP به یک سرنگ حاوی بافت چربی منتقل می‌شود و سپس هر دو جزء به آرامی اما مداوم مخلوط می‌شوند تا یک توده پیوندی همگن بدست آید"

تصور می‌شود استفاده از پیوند BEAT بجای آنکه بر استفاده از آدیپوست های بالغ متمرکز باشد، با تحریک تمایز سلولی طی اوایل فاز ایسکمیک، تحت تاثیر فاکتورهای رشد پلاکتی و تحریک مکانیسم‌های مانند رگ‌زایی جدید و تولید بافت چربی جدید اثر می‌کند.

طولانی بودن زمان بستری در بیمارستان، مرگ و عوارض غیر قابل پیش بینی در مورد فلپ های فاشیای پوستی دارای عروق، باعث شده است علاقه به پیوند های چربی درم فاقد عروق که ساده تر است، دوباره افزایش یابد. سابقاً پیوند چربی درم بعنوان غیر قابل پیش بینی بودن، نامناسب از نظر اندازه و مستعد تغییر ابعاد شناخته شده بود.^{۱۶} پیوند چربی درم غالباً منجر به عفونت و یا نکروز می‌شود، به ویژه زمانی که در حجم زیاد انجام می‌گردد. مواردی که دچار این عوارض نمی‌شوند، غالباً کوچکتر می‌شوند، بنابراین نتایج جراحی کاهش می‌یابد یا حتی نیاز می‌شود پیوند دوباره انجام گردد. تلاش برای غلبه بر این عوارض، با افزایش ۲۰ تا ۳۰ درصدی در مقدار چربی مورد استفاده غالباً نتایج مطلوب ندارد، زیرا میزان کوچک شدن بافت قابل پیش بینی نیست.^{۲۰} باگذشت زمان، از پیوند چربی درم زمانی استفاده شد که پیوند بار اول مناسب نبود. در این موارد نقایص بزرگ باید با دو پیوند چربی درم درمان می‌شدند تا از نکروز حجم زیاد



"پس از فعال سازی با ترومبین، قسمت کوچکی از پیوند BEAT با یک کاتولای با مجرای بزرگ، طی عمل جراحی ترمیمی پوست اندام تحتانی جهت ترمیم زخم ناشی از یک تصادف، تزریق می‌شود"

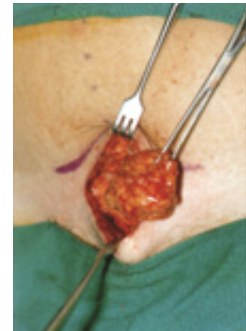
پیوند جلوگیری شود. امروزه با توجه به نقش محوری PRP در انجام پیوند چربی درم، اشتیاق دوباره به استفاده از این روش افزایش یافته است. مانند سایر موارد کاربرد PRP، اصول و تکنیک های عمل آوری و انجام پیوند را نباید دست کم گرفت. برداشت ماده پیوند باید با تکنیک استریل انجام شود و فقط چربی از نواحی برداشت شود که بطور طبیعی به مقدار زیاد ذخیره می شود. محققین، از چربی چین باسن در افراد لاغر و از چربی پوست شکم برای برداشت چربی زیر جلدی خارج صفاقی در افراد چاق استفاده می کنند.



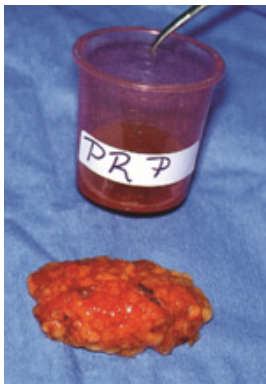
"در افراد لاغر، ناحیه باسن برای برداشتن مقدار قابل ملاحظه ای چربی درم، مناسب است"



"بستن خط برش اطراف ناف یا سوپراپوبیک را می توان با استفاده از بخیه های درم و Steri-strips انجام داد. محل این برش در نهایت شبیه یک چین پوستی طبیعی خواهد بود"



"چین پوستی طبیعی در ناحیه سوپراپوبیک مکانی مناسب از نظر زیبایی برای برداشت چربی درم در افراد چاق است"

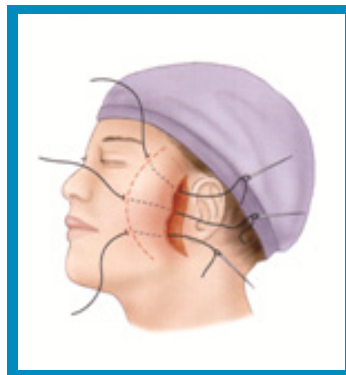


"نگه داری چربی در PRP غیر فعال یا سالین"

چربی باید با حداقل تروما برداشته شود. پیوند چربی درم نباید قطعه قطعه گردد. بصورت ایده آل باید آن را مستقیماً از محل دهنده جدا کرد و در محل پذیرنده پیوند قرار داد. اگر پیوند را نتوان بلافاصله در محل قرار داد، قراردادن آن در PRP غیر فعال یا حتی سالین از دهیدراتاسیون آن جلوگیری کرده، می تواند به حفظ حیات لیپوپلاست ها و لیپوسیت ها کمک کند.

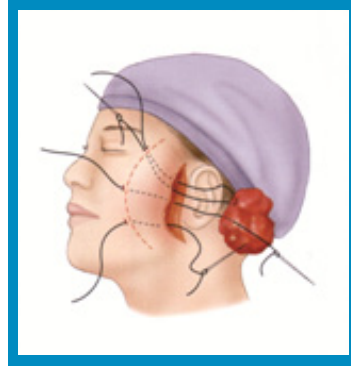
برداشت چربی از محل دهنده باید در زمانی صورت گیرد که محل پذیرنده پیوند توسط تیم جراحی دیگری آماده شده است تا مدت زمانی که پیوند در خارج از بدن می ماند، به حداقل برسد. در محل پذیرنده، اپی درم و تمام ضخامت درم باید حفظ گردد، همچنین حداقل ضخامت لایه چربی زیر جلدی نگه داشته شود.

متخصصین توصیه می کنند PRP فعال قبل از انجام پیوند و پس از قرار دادن آن در محل بر آن ریخته شود. استفاده از تمام PRP قبل از قرار دادن پیوند در محل، معقول نیست، زیرا مقداری از PRP در حین انتقال پیوند و انجام آن، از دست خواهد رفت. برای آنکه پیوند در محل خود کاملاً تثبیت شود، باید آن را به پایه محل پذیرش پیوند کاملاً بخیه نمود. برای جلوگیری از ایجاد خط تمایز بین بافت مجاور و بافت پیوندی، غالباً باید لبه های پیوند را بتدریج باریک و از بالشتک های خارجی استفاده نمود تا بتدریج بافت پیوندی با بافت طبیعی جوش بخورد. این بالشتک ها با استفاده از بخیه پرولن یا نایلون ۳-۰ یا ۴-۰ که از پوست طبیعی می گذرند، به بافت اطراف ناحیه زخم تثبیت می شود. سوزن بخیه باید ۱ تا ۲ سانتی متر دورتر از لبه های زخم وارد پوست شوند. سوزن باید در محل فضای زخم از جایی که بافت طبیعی وجود دارد، عبور کند.



"فلپ پوستی با بخیه های نایلون که از پوست به محل زخم زده شده اند. سپس سوزن باید از یک لبه پیوند چربی درم عبور داده شود و خارج گردد، بطوری که قطعه ای ۵ تا ۸ میلی متری از پیوند را شبیه بخیه horizontal mattress در بر بگیرد"

سپس سوزن از فضای زخم در جایی که به بافت طبیعی می‌رسد، گذارنده می‌شود و از پوست ۵ تا ۸ میلی‌متر دورتر از نقطه ورود سوزن، خارج می‌گردد.



"بخیه‌ها از پیوند چربی درم گذشته‌اند و پس از عبور دوباره از فضای زخم، دوباره از پوست مجاور محل ورود سوزن، خارج شده‌اند"

بدین ترتیب، یک بخیه horizontal mattress دوباره بوجود می‌آید. پس از سفت کردن بخیه‌ها، چربی درم پیوندی در محل پذیرنده قرار داده می‌شود.



"با سفت کردن بخیه‌ها، چربی درم پیوندی به محل زخم وارد می‌شود و به صورت مناسب در بافت طبیعی جای می‌گیرد"



"بخیه‌های بالشتک دار پس از ورود و گذاشتن از پیوند چربی درم ورود سوزن، خارج شده‌اند"



بخیه ها بروری یک دکمه استریل، لوله پلاستیکی یا حلقه پنبه ای بعنوان بالشتک سفت می شوند.

" برای ثبات برابر چربی درم پیوندی در محل، بخیه ها کشیده می شوند و به دکمه های خارجی بسته می شوند تا درمقابل کشش بخیه مقاومت وجود داشته باشد"



این مانور به جراح اجازه می دهد اندازه و شکل پیوند را ارزیابی کند و هرگونه تغییری را قبل از بستن نهایی زخم مشخص نماید. پس از آنکه شکل نهایی پیوند بدست آمد، حدود ۵ تا ۱۰ سی سی PRP به سطح پیوند و در تمام نواحی فضای زخم ریخته می شود.

" قبل از بستن برش جلوی گوش، PRP فعال به پیوند و محل برش ریخته می شود"

ارزش بالینی استفاده از PRP در این عمل جراحی، افزایش میزان بقای لیپوبلاست ها و لیپوسیت ها و در نتیجه، افزایش حیات و ماندگاری پیوند است. هنگامی که از PRP استفاده می شود، جراح نیاز ندارد حجم اضافه چربی را در محل زخم قرار دهد زیرا پیوند به میزان اندکی کوچک می شود یا کوچک نمی شود و بنابراین شکل آن تغییر نمی کند.



"همان فرد پس از پیوند چربی درم با استفاده از PRP"



"فردی با از دست رفتن بافت نرم گونه به علت جراحی تومور"

همچنین با استفاده از PRP، میزان عفونت، باز شدن زخم، تورم و خون مردگی نیز کاهش می یابد.^{۲۱} این مزایا ناشی از تسریع رشد مویرگ ها به داخل پیوند است که اجازه می دهد سلول های چربی بطور کامل یا تقریباً کامل زنده بمانند. مشکلاتی که قبلاً با پیوند چربی درم دیده می شد، تا حدودی به علت تأخیر در رشد مویرگ ها بود که منجر به مرگ تعداد زیادی از لیپوبلاست ها و لیپوسیت ها می شد. پس از نکرور سلول های چربی، تری گلیسیریدها و اسیدهای چرب موجود در آن ها خارج می شدند و واکنش التهابی شدید در فضای زخم بوجود می آمد. این واکنش باعث تورم، درد، باز شدن زخم و نکرور بیشتر چربی ها می شد. در نتیجه پیوند به میزان غیر قابل پیش بینی کوچک می شد و گاهی کلیسفییه شده، آبنه داخلی در جای آن تشکیل می گردید و اسکار بد شکلی بجای می گذاشت. توانایی PRP در افزایش رشد مویرگ ها باعث شد تمامی معایب استفاده از پیوند چربی درم برطرف گردد و این تکنیک دوباره به عرصه جراحی صورت به عنوان روش جراحی رسمی، با کاهش مدت بستری در بیمارستان و کاهش عوارض بازگردد.^{۲۲} این تکنیک را می توان در سایر موارد نقایص بافت نرم ناشی از جراحی تومورها، تروما، و نقایص مادرزادی یا تکاملی نیز بکار برد.



"فردی با آترونی نیمه راست صورت ناشی از سندرم Parry-Romberg"



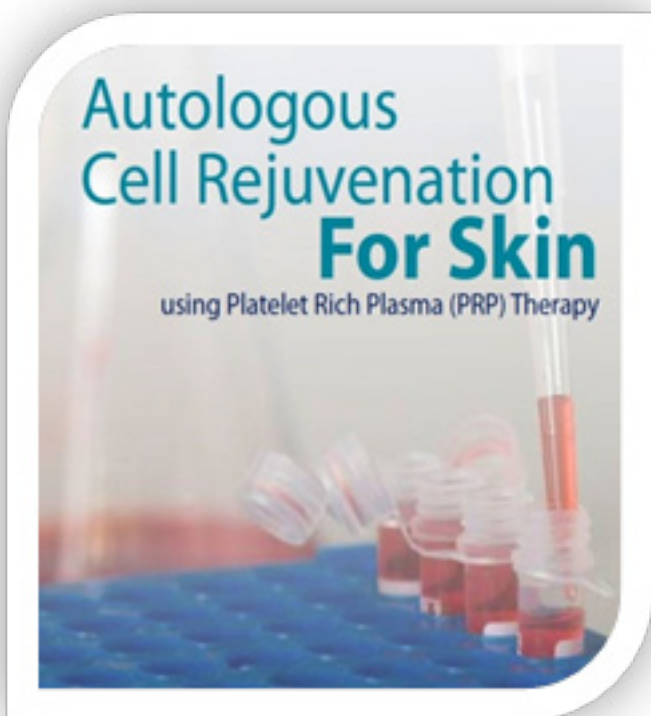
"چربی درم از ناحیه چین باسن برداشته شده و همراه با PRP فعال در محل قرار داده شده است"



"برش نوع رایئیدکتومی برای پیوند چربی درم"



"پس از قرار دادن پیوند چربی درم در محل، پانسمان فشاری " با عمل پیوند چربی درم با استفاده از PRP، اصلاح قابل جهت کاهش فضای مرده و تثبیت محل پیوند، لازم است " پیش بینی آنرونی صورت انجام شده است"



- 17 Por ,Y.C.; Yeow, V.K.; Louri, N.; Lim, T.K.; Kee, I.; Song, I.C. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse. *J. Plast. Re- .constr. Aesthetic Surg.*, 2009, 62(8), 1030-1034
- 18 Everts, P.A.M.; Hoogbergen, M.M. Introducing the BEAT graft and clinical experiences. Scientific report NVPC 2009; International fall meeting Netherlands Society for Plastic Surgery Maastricht, the Nether- lands, 2009
- 19 Niechajev I. sevcuk O. Long-term results of fat trans- plantation: Clinical and histologic stud- ies. *Plast Re- .conster Surg* 1994; 94:496-506
- 20 pinski KS. Roenigk HH Jr. Autologous fat transplan- tation: Long-term follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* .1992; 18:179-184
- 21 Abuzeni PZ. Alexander RW. Enhancement of autolo- gous fat transplantations with platelet rich plasma. *.Am J Cosmet Surg* 2001; 18:59-0
- 22 Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma. Marx, Robert E., Garg, Arun K., Quintessence Pub. Chicago, USA 2005

1 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

2 Adler SC, Kent KJ. Enhancing healing with growth factors. *Facial plast Surg clin North Am* 2002; 10:129-146

3 Mitz V, Peyronie M. The superficial musculo-aponeurotic system (SMAS) in the parotid and cheek area. *Plast Reconstr Surg* 1976; 58:80-88

4 Alexander RW. Cosmetic alterations of the aging neck. In: Epker BN (ed). *Oral and maxillofacial Surgery Clinics of North America: Cosmetic Oral and Maxillofacial Surgery*. vol 2. Philadelphia:WB Saunders. 1990:247-257

5 Kent KJ. Promising results from a preliminary study of autologous platelet in face- lift surgery. *Arch facial Surg* 2001;3:251

6 Welsh W. Autologous platelet gel: Clinical function and useage in plastic sugery. *Cosmet Dermatol*.2000;13: 13 – 19

7 Powell DM, Chang E, Farrior EH. Recovery From deep-plane rhytidectomy following unit –lateral wound treatment with autologous platelet gel: A pilot study. *.Arch Facial Plast surg* 2001; 3:245-250

8 Kenney B. Primary blepharoplasty of upper and lowr eyelids. In: Epker BN (ed) . *Oral and Maxillofacial Sugery Clinic of North America: Cosmetic Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1190: 403-.412

9 Petruschke T, Röhrig K, Hauner H. Transforming growth factor beta (TGF-beta) inhibits the differentiation of human adipocyte precursor cells in primary culture. *Int J .Obes Relat Metab Disord*; 1994.18(8): 532-36

10 Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Textbook of Dermatol-ogy*. 1st ed. Spain: Mosby; 2004.p.2445

11 Coleman, S.R.; Saboeiro, A.P. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2007, .119(3), 775-785

12 Kaufman MR, Miller TA, Huang C, Roostaeian J, Wasson KL, Ashley RK, et al. Autologous fat transfer for facial recontouring: is there science behind the art? *Plast Recon- str Surg*; 2007. 119(7): 2287-296

13 Cervelli, V.; Gentile, P.; Grimaldi, M. Regenerative sur- gery: use of fat grafting combined with platelet-rich plas- ma for chronic lowerextremity ulcers. *Aesthetic Plast. Surg.*, 2009, 33(3), 340-345

14 Cervelli, V.; Gentile, P.; Scioli, M.G.; Grimaldi, M.; Cas- ciani, C.U.; Spagnoli, L.G.; Orlandi, A. Application of plate- let-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro eval- uation. *Tissue Eng. Part C Methods*, 2009, 15(4), 625-634

15 Kakudo, N.; Minakata, T.; Mitsui, T.; Kushida, S.; Noto- dihardjo, F.Z.; Kusumoto, K. Proliferation-promoting ef- fect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2008, 122(5), 1352-1360

16 Blanton, M.W.; Hadad, I.; Johnstone, B.H.; Mund, J.A.; Rogers, P.I.; Eppley, B.L.; March, K.L. Adipose stromal cells and plateletrich plasma therapies synergistically increase revascularization during wound healing. *Plast. Reconstr. .Surg.*, 2009, 123(Suppl. 2), 56- 64

Wound Treatment

کتاب جامع پی آر پی

فصل هفتم

کاربردهای PRP برای درمان زخم ها



سالیانه تعداد زیادی از افراد، علی الخصوص افراد مسن مبتلا به زخم های مزمن درمان نشده می شوند. زخم های مزمن، به زخم هایی اطلاق می شوند که در طی ۴ هفته التیام بسیار کمی دارند و یا بعد از گذشت ۸ هفته بهبود نمی یابند. خطر عفونی شدن زخم های مزمن بیشتر است و این خود احتمالاً می تواند منجر به عوارض جدی تری شود. افراد مبتلا به دیابت، بیماران دارای مشکلات گردش خون و یا افراد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر بیشتری برای دچار شدن به زخم های مزمن هستند.

زخم پوستی بهبود نیافته (مزمن)، علاوه بر خطر عفونت و گسترش زخم، بیمار را با یک چالش بزرگ فرسایشی و پیشرونده روانی و اقتصادی مواجه می کند این چالش پیشرونده، ممکن است با مهار سیستم ایمنی بدن بیمار و تخریب روحی وی، منجر به گسترش و عفونت زخم، از دست دادن عضو و حتی مرگ بیمار شود.

در افرادی که دچار کاهش حرکت شده اند، مثل مواردی که سکنه مغزی کرده اند یا به هر دلیل فلج شده و قادر به حرکت نیستند یکی از دلایل اصلی مرگ و میر، زخم بستر می باشد که به درمان های رایج پاسخ خوبی نمی دهد. زخم بستر یا زخم فشاری به دلیل فشار وزن بیمار روی نواحی تکیه گاهی بدن، حین نشستن و خوابیدن و به دنبال آن قطع خون رسانی محل تحمل فشار و مرگ بافت موضع، بروز می کند.

درمان های مرسوم زخم های مزمن دو چیز را دنبال می کنند:

- با استفاده از آنتی بیوتیک ها و پانسمان تمیز از عفونی شدن آن پیشگیری کنند.

- با پاک سازی یا دبرید زخم و مرطوب نگه داشتن آن فرآیند بهبود و بازسازی را تحریک کنند.

آنالایز سطح زخم های فشار مزمن، کاهش قابل توجه در غلظت فاکتورهای رشد را در آن ها، در مقایسه با زخم های حاد آشکار می کند. بررسی های بافت شناسی نشان داده اند که شبکه خون رسانی مختل شده است. به نظر می رسد، درمان زخم های مزمن علاوه بر پیشگیری از عفونت و دبرید زخم، بایستی شامل جبران نقض فاکتورهای رشد و تامین شرایط و محیط لازم برای بافت سازی باشد

درمان زخم روند پیچیده ای است که به وسیله همکاری ما بین یک تعداد زیادی از انواع سلول ها، پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و میانجی ها مانند سیتوکین ها و فاکتورهای رشد بوقوع می پیوندد. عدم همکاری متوازن این عوامل ممکن است منجر به بروز زخم مزمن گردد. یکی از عوامل احتمالی برای ایجاد عدم توازن در روند بهبود زخم، تعداد زیاد باکتریها است که منتهی به پاسخ التهاب طولانی مدت با سطوح بالای سیتوکین ها می شود. این منجر به تولید افزایش یافته متالوپروتئینازهای

ماتریکسی می‌گردد. فعالیت میزان زیاد متالوپروتئینازهای ماتریکسی سبب تجزیه غیر قابل کنترل ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد می‌گردد. اگر اقدامات درمانی لازم انجام نشود و توازن لازم پدید نیاید، زخم‌های مزمن بهبود نمی‌یابند.^۱

یکی از درمان‌های نوظهور برای زخم‌های مزمن، استفاده از PRP اتولوگ است.^۲ فاکتورهای رشد اتولوگ از سوسپانسیون پلاکتی تغلیظ شده برای درمان زخم‌های مزمن، بیش از بیست سال است که مورد استفاده قرار می‌گیرد.^۳ از مزیت‌های استفاده از PRP جهت درمان زخم و بهبود جراحی می‌توان به افزایش عوامل رشد مورد نیاز برای ترمیم در موضع زخم، ایجاد بستر مناسب برای ترمیم زخم، تقویت سلول‌های پیش‌ساز و بنیادی شرکت‌کننده در ترمیم زخم، بهبود روند جلوگیری از دست دادن خون و آب بدن، دارا بودن خواص ضد التهابی و ضد میکروبی و روش تهیه و استفاده نسبتاً ساده و آسان اشاره کرد.

هنوز تمام فرآیندهای مولکولی که باعث تاثیرات ترمیم‌کننده PRP می‌شود، به طور کامل شناخته نشده است. در یک مطالعه که توسط Cho JW و همکارانش انجام گرفت، مشخص شد که درمان PRP باعث القا در ساخت G1 (رگولاتور سیکل سلولی) و کلاژن تیپ I و ۱ - MMP (متالوپروتئیناز ماتریکس) در فیبروبلاست‌های پوست انسانی و در نتیجه تسریع روند ترمیم زخم می‌شود.^۴ در مطالعه ای که توسط Kim DH و همکارانش بر روی مورد زخم مزمن پوستی که با درمان‌های رایج خوب نشده بود انجام گرفت، مشاهده شد که پس از چند مرحله PRP درمانی، زخم مزبور بهبودی یافت.^۵ روندهای فیزیولوژیک ترمیم زخم‌ها، تنها تا حدودی شناخته شده‌اند، اما واضح است که عوامل سلولی و هورمونی زیادی در این روندها نقش بنیادی ایفا می‌کنند.^۶ عوامل رشد مشتق از پلاکت (PDGFs) که در گرانول‌های مختلف پلاکت ذخیره می‌شوند، نقش محوری در ترمیم دارند.^۷

پلاکت‌ها را می‌توان از خون تازه اتولوگ با استفاده از وسایلی که خون را به پلاسما با پلاکت اندک (PPP)، پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، گلبول‌های قرمز و سایر واسطه‌های بیولوژیک تبدیل می‌کنند، بر بالین بیمار جدا نمود.^۹ در اکثر مواقع، PRP از لایه Buffy Coat بدست می‌آید و بنابراین از حجم اندکی پلاسما تشکیل یافته است که در آن، مقدار پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها بیشتر از مقدار پایه است. اصلاح PRP - پلاسمای غنی از پلاکت تا حدودی نادرست است زیرا فرآورده نهایی همیشه قسمتی از پلاسما نیست بلکه می‌تواند نوعی از ژل باشد.

اکثر فاکتورهای رشد پلاکتی در گرانول‌های آلفا ذخیره می‌شوند و در هنگام فعال شدن پلاکت، غیر فعال هستند. فعال‌سازی و تجمع پلاکت‌ها بوسیله آگونیست‌های پلاکت (مانند ترومبین، کلسیم یا سایر پروتئین‌ها) موجب تشکیل محلول غلیظی بنام ژل پلاکتی (PG) می‌شود این لخته پلاکتی را می‌توان بصورت اسپری یا توده ژلاتینی جامد به بافت نرم، زخم‌های مزمن، استخوان یا استخوان سنتتیک وارد نمود. علت استفاده از PG در بافت‌ها، اضافه نمودن فاکتورهای رشد پلاکتی و سایر واسطه‌های بیولوژیک (مانند پروتئین چسبندگی سلولی، فیبرینوژن، فیبرونکتین، ویترونکتین و ترومبوسپوندين-۱) به بافت، جهت تقلید و تسریع روند ترمیم فیزیولوژیک زخم می‌باشد.^{۱۱}

فرآیند ترمیم بافت و ترمیم محل زخم جراحی، روندهای کاملاً منظم و هماهنگ هستند که مجموعه‌ای از مراحل تعامل سلول-سلول و سلول-ماتریکس را شامل می‌شوند. در این روندها، فاکتورهای رشد پلاکتی به عنوان رساننده پیام برای تنظیم روند‌های متنوع ترمیمی عمل می‌کنند.

در ابتدا، روند ترمیم بافت با فعال شدن آبشار انعقادی، تشکیل لخته پلاکتی، تجمع پلاکت و دگرانولاسیون آن‌ها آغاز می‌شود.

طی مرحله دگرانولاسیون، پلاکت‌ها مجموعه‌ای از پروتئین‌های فعال بیولوژیک (PDGFs) و سایر مواد به فضای خارج سلولی رها می‌سازند. در این محیط، پروتئین‌های فعال از نظر بیولوژیک ممکن است به گیرنده‌های مخصوص خود در بافت متصل شوند. فاکتورهای رشد رها شده به گیرنده‌های تیروزین کیناز (TKR) متصل شده، با آن‌ها تعامل می‌کنند. این گیرنده‌ها در غشای سلول‌های بافت نیز وجود دارند.^{۱۲} بنابراین محل اتصال اصلی این فاکتورها، غشای سلول است و مستقیماً بر هسته سلول اثر نمی‌کنند.

TKR نوعی پروتئین غشاگذر است که تا سیتوپلاسم سلول ادامه می‌یابد. پس از تعامل فاکتور رشد پلاکتی با قسمت خارجی TKR، پروتئین‌های پیام‌رسان در سیتوپلاسم سلول فعال می‌شوند و در آنجا ژن‌های مسئول کنترل تقسیم سلول را تنظیم می‌نمایند. بنابراین، نسخه برداری mRNA انجام و پاسخ بیولوژیک آغاز می‌شود که به نوبه خود، ترمیم و بازسازی با بافت را تحریک می‌کند.^{۱۳، ۱۴}

فاکتور رشد مشتق از پلاکت یکی از اولین فاکتورهای رشد بود که در پلاکت‌ها شناسایی گردید. سپس سایر فاکتورهای موجود در پلاکت شناسایی شدند.^{۱۵، ۱۶} فاکتورهای رشد پلاکتی، عملکرد و فعالیت بیولوژیک خاص خود را دارند. مطالعات سلولی در ترمیم زخم نشان داده است مجموع چند فاکتور رشد از یک فاکتور رشد تنها، موثرتر هستند.^{۱۷} جداسازی و تغلیظ پلاکت‌های اتولوگ و انتقال آن به محل زخم (به محیط اتولوگ بافت نرم) موجب می‌شود غلظت بالاتری از چندین فاکتور رشد مستقیماً به محل زخم وارد گردد.^{۱۸}

با توجه به اثرات فاکتورهای متنوع رشد پلاکتی در مراحل مختلف روند ترمیم زخم، استفاده از PG اتولوگ برای تحریک ترمیم و بازسازی بافت، جالب توجه است. پزشکان از فاکتورهای رشد نو ترکیب نیز برای ترمیم زخم استفاده می‌کنند.^{۱۹} با این حال مزیت PG در مقایسه با فاکتور رشد نو ترکیب منفرد، اتولوگ بودن آن است. بعلاوه، در PG چندین فاکتور رشد پلاکتی و سایر پروتئین‌های بیولوژیک و چسبندگی سلولی نیز با هم وجود دارند و اثر می‌کنند و باعث میتوز در سلول‌های بنیادی مزانشیمی و افزایش فاکتورهای رشد در محل زخم جراحی می‌شوند. بنابراین می‌توانند روند ترمیم زخم را تسریع کنند.^{۲۰}

با توجه به مقالات و گزارش‌های موجود، مشخص است که ژل پلاکتی و PRP اتولوگ، کاربرد ایمن و گسترده‌ای در اعمال جراحی مختلف به عنوان عوامل ترمیم‌کننده بافت دارند. کاربرد این عوامل به بیمارانی که در معرض عوارض شدید جراحی هستند یا از زخم‌های مزمن و غالباً دیابتی رنج می‌برند، نیز گسترش یافته است. توانایی PRP در فراهم ساختن چندین فاکتور رشد با اثرات هم‌افزا در محل زخم، جالب است. PRP فعال شده می‌تواند یک لخته پلاکتی ایجاد کند که به عنوان سد در برابر تهاجم میکروارگانیزم‌ها به زخم عمل می‌کند. فاکتورهای رشد و سایر سیتوکین‌های پلاکتی باعث میتوز در انواع سلول‌ها (مانند ماکروفاژها) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محل زخم می‌شوند. در نهایت، این مکانیسم‌ها ممکن است روند ترمیم زخم را طی بسته شدن اولیه زخم جراحی بویژه در بیماران در معرض اختلالات ترمیم زخم، بهبود بخشند. مجموعه PRP تحریک شده با ترومبین و بافت چربی، مجموعه‌ای سه بعدی از بافت نرم همبندی را به وجود می‌آورد که با ماتریکس بافتی فعال و منحصر به فردی را برای مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌ها و در نهایت تشکیل بافت گرانولاسیون فراهم می‌آورد. کارایی کلی ژل‌های PRP در درمان زخم‌ها احتمالاً به چندین عامل از جمله غلظت پلاکت در PRP، نوع کیت مورد استفاده برای تهیه PRP، فعال ساختن پلاکت، حجم بکار رفته از PRP در محل زخم و وضعیت کلی سلامتی بیمار وابسته است. تاکنون، مطالعات با کیفیت اندکی در حوزه‌های مرتبط با بیماری‌های زنان، جراحی قلب و جراحی عمومی در این موضوع انجام شده است. بنابراین باید مطالعات تصادفی، کنترل شده و دو سوکور در مورد کاربرد فاکتورهای رشد اتولوگ انجام شود تا اثرات

آن‌ها در حمایت از ترمیم بافت طی ترمیم اولیه و تاخیری زخم‌ها مشخص گردد. همچنین، در مورد نسبت "هزینه-کارایی" استفاده از PRP در تمامی حوزه‌های پزشکی هنوز مطالعه‌ای انجام نشده است.

علاوه بر ورود فاکتورهای رشد به محل زخم توسط ژل پلاکتی PG، داده‌های اندکی حاکی از اثر لکوسیت‌های موجود در آن به عنوان اجزای ضد میکروبی وجود دارد. گزارش‌های محققین نشان می‌دهند PRP تهیه شده از Buffy Coat نه تنها غلظت بالایی از پلاکت دارد، بلکه حاوی مقدار زیادی

لکوسیت، بویژه سلول‌های نوتروفیل، منوسیت و لنفوسیت می‌باشد.^{۲۲ ۲۱} نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها دارای گرانول‌های متعدد پر از میلوپراکسیداز می‌باشند. میلوپراکسیداز واکنش اکسیداسیون کلراید و تولید اسید هیپوکلرو و سایر مشتقات فعال اکسیژن را کاتالیز می‌کند. این ترکیبات، مواد سمی بالقوه ضد میکروبی هستند که بر میکروارگانیسم‌ها و قارچ‌ها موثرند.^{۲۳ ۲۴}

طی اولین روزهای ترمیم زخم، با مهاجرت نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژها به محل زخم یک روند التهابی آغاز می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده چندین فاکتور رشد از جمله $TGF-\beta$ ، $TGF-\alpha$ ، PDGF، اینترلوکین-۱ و FGF را رها می‌سازند.^{۲۵} مدت کوتاهی پس از روز سوم، رگ‌زایی و فیبروپلازی آغاز می‌گردد که در روزهای سوم تا پنجم با تولید کلاژن ادامه می‌یابد. این روند به افزایش زودرس مقاومت زخم در برابر پاره شدن منجر می‌شود که مهمترین شاخص ترمیم زخم جراحی می‌باشد، سپس اپی‌تلیالیزاسیون روی می‌دهد و در نهایت با رخداد روند تجدید ساختار بافت، اسکار شکل می‌گیرد.^{۲۶}

Yeaman و همکارانش^{۲۷} و Tang و همکارانش^{۲۸} ادعا می‌کنند پلاکت‌ها نیز در فعالیت ضد میکروبی نقش دارند، که نشان می‌دهد پلاکت‌ها با رها سازی چندین پروتئین ضد میکروبی در سیستم دفاع میزبان نقش ایفا می‌کنند. پروتئین‌های ضد میکروبی پلاکت پس از فعال شدن، رها می‌گردند و اثر ضد میکروبی قوی در برابر عوامل بیماری‌زایی دارند که می‌توانند به جریان خون راه یابند.^{۲۹}

کاربرد PRP در درمان زخم پای دیابتی

در دهه های اخیر افزایش مرگ و میر ناشی از دیابت بیشتر ناشی از عوارض عروقی دیابت بوده است که شامل درگیری عروق ریز مانند درگیری های کلیه و رتینوپاتی و درگیری عروق بزرگ شامل عروق انتهایی اندام تحتانی که به دنبال آن اختلال در فرآیند ترمیم زخم رخ می دهد.

دیابت با چند مکانیسم موجب زخم پای دیابتی می شود. معمولاً علت اصلی ایجاد زخم فقدان حس درد در زمینه نوروپاتی است. از طرفی دیگر خود نوروپاتی پوست پا را خشک و شکننده می کند و استعداد ترک برداشتن پوست را افزایش می دهد. همچنین به علت اختلال سیستم ایمنی، ساز و کار مقابله با میکروبها در افراد دیابتی اختلال دارد و زخم افراد دیابتی در معرض عفونی شدن قرار دارد. از طرف دیگر به علت درگیری عروقی، خون رسانی به بافت های آسیب دیده مختل است و همین علت ترمیم بافت را با اختلال مواجه می کند.

زخم های پای دیابتی یکی از عمده ترین مشکلات پزشکی، اجتماعی اقتصادی در بسیاری از کشورها هستند.^{۳۰} تقریباً ۱۵ درصد از افراد مبتلا به دیابت حداقل یک بار طی زندگی شان دچار زخم پا می شوند و در ۵ تا ۸ درصد مبتلایان به دیابت طی یک سال، قطع عضو را می توان انتظار داشت.^{۳۱}



سه گانه اختلال عروقی، نوروپاتی و اختلال ایمنی، تکیه گاه بنیادی و علت مزمن شدن زخم های دیابتی هستند. در اکثر این زخم ها بطور تیبیک، افزایش سطح پروتئازها، بویژه متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPS) و الاستازهای نوتروفیل دیده می شود. بعلاوه ثابت شده است که فاکتور نکروز تومور - آلفا موجب افزایش تولید MMPS و مهار تولید متالوپروتئینازهای مهار می گردد.^{۳۲}



هدف از درمان زخم پای دیابتی، بستن زخم در کوتاه ترین زمان ممکن است. استانداردهای پذیرفته شده برای مراقبت از زخم های پای دیابتی عبارتند از: کاهش فشار در ناحیه زخم، درمان مناسب زخم، درمان عفونت و ایسکمی، درمان سایر بیماری های همراه و در صورت نیاز دبریدمان زخم. اعتقاد بر این است که دبریدمان شدید موجب تبدیل زخم های مزمن به زخم حاد می شود و عملکرد موثرتر فاکتورهای رشد را امکان پذیر می سازد. بدین ترتیب روند طبیعی ترمیم زخم (التهاب، تکثیر سلولی و تجدید ساختار) انجام می شود. در این مراحل، اثرات پیچیده فاکتورهای رشد مختلف نقش دارند که بر فعالیت میتوزی و تمایز سلولی اثر می گذارند. Cooper و همکارانش نشان دادند سطح برخی فاکتورهای رشد مانند $\text{TCF-}\beta$ و FGF در مایعات محل زخم مزمن نسبت به زخم های حاد بطور قابل توجهی کمتر است.^{۳۳}



" PRP و ترومبین با تکنیک سرنگ دوگانه، در حالی که بیمار تحت دیالیز کلیوی است، به محل زخم دیابتیک ریخته می شود"



"کاربرد یک پوشش حاوی ژل PRP فعال شده بر روی زخم"

از سال ۱۹۸۵، موارد رها شده از پلاکت، PRP و PG به عنوان درمان زخم های مزمن مورد استفاده بوده‌اند.^{۳۴} در این مدت، چندین مقاله درباره کاربرد ژل های PRP در درمان زخم منتشر شده است. در سال ۲۰۰۱ مقاله‌ای توسط Margolis انتشار یافت که نتایج درمان با موارد رها شده از پلاکت‌های اتولوگ را در درمان تعداد زیادی بیمار مبتلا به زخم پای نوریاتی دیابتی به صورت گذشته‌نگر بررسی کرده بود.^{۳۵} یکی از نتایج این مقاله این بود که موارد رها شده از پلاکت نسبت به درمان استاندارد برای درمان این زخم ها موثرترند و در زخم های شدید، این نتیجه واضح تر است.

Crovetti و همکارانش بر اساس تکنیک استفاده از PG بصورت یک بار در هفته مطالعه‌ای انجام دادند. آن ها ۲۴ بیمار مبتلا به زخم های پوستی منفرد یا متعدد با پاتوژنز متفاوت را مورد بررسی قرار دادند. در همه موارد، تولید بافت گرانولاسیون پس از اولین کاربرد PG افزایش یافت، اما ترمیم اپی‌تلیال کامل با تاخیر انجام شد. مطلب جالب توجه، کاهش درد در همه بیماران تحت درمان با PRP بود.

یک مطالعه بالینی آینده‌نگر تصادفی، کنترل شده، دو سو کور و چند مرکزی توسط Driver و همکارانش برای بررسی و ایمنی و کارایی ژل اتولوگ PRP برای درمان زخم‌های پای دیابتی که بهبود نمی‌یابند، انجام شد.^{۳۷} هدف اصلی این مطالعه این بود که نسبت بیمارانی که بهبود می‌یابند، تعیین شود. در این مطالعه که روی ۷۳ بیمار انجام شد، نسبت موارد بهبود کامل زخم در گروه تحت درمان با ژل PRP از گروه کنترل بیشتر بود (۸۱/۳ درصد در برابر ۴۲/۱ درصد به ترتیب در گروه دریافت کننده ژل PRP و گروه کنترل). بعلاوه هیچ عارضه‌ای مرتبط با این درمان گزارش نشد که ایمنی این روش درمانی را نشان می‌داد.^{۳۸} چندین مقاله مروری به کارایی استفاده از فاکتورهای رشد پلاکت های اتولوگ در درمان زخم‌های مزمن و دیابتی اشاره کرده‌اند.^{۳۹} بطور کلی همه محققین معتقدند زخم های پای دیابتی از مشکلات بهداشتی عمده می‌شوند و قطع عضو در اثر وجود زخم های پا، اولین علت بستری شدن در بیمارستان در افراد مبتلا به دیابت بشمار می‌رود. در اکثر این مطالعات نتیجه‌گیری شد که شواهد فرآیند حاکی از آن است که ترمیم زخم در زخم های پای دیابتی به فاکتورهای رشد وابسته است و کاربرد موضعی این فاکتورهای رشد همراه با سایر درمان های استاندارد زخم موجب تسهیل و ترمیم این زخم ها می‌شود.

Santos و Villeia با بررسی ۱۸ مقاله گزارش کردند استفاده از PRP موجب تسهیل روند ترمیم زخم می‌شود و شواهد علمی در حمایت از کاربرد PRP برای درمان زخم های دیابتی وجود دارد (۷ مورد از این مقالات بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی و ۵ مورد مقالاتی درباره علت بروز زخم های دیابتی بودند).^{۴۰}

موارد افزایش یابنده ای از کاربرد PRP در درمان زخم های دیابتی و سایر زخم های مزمن به همراه مطالعات بالینی گسترده

فصل هفتم

کاربردهای PRP برای
درمان زخم ها

در این زمینه ها وجود دارد که گزارش های مطلوبی در استفاده از PRP ارائه داده اند. ۴۱ ۴۲ ۴۳



"زخم غیر عفونی بر روی شست پای راست. درمان زخم غیر عفونی شست پای راست با کمک ۳ سی سی PRP، بعد از چهار هفته درمان آغاز گردید و بتدریج بعد از هفت هفته کامل شد و پوست کاملا جدید، زخم را پوشاند"

کاربرد PRP در جراحی زنان

Fanning و همکارانش یک کار آزمایشی بالینی آینده‌نگر و غیر تصادفی را روی ۵۵ بیمار که تحت عمل جراحی بزرگ زنان قرار گرفته بودند، انجام دادند.^{۴۴} بیماران تحت این درمان با گروه کنترل ۵۵ نفر از بیمارانی که ۶ ماه قبل توسط همین جراح و روش جراحی تحت درمان قرار گرفتند، مقایسه شدند. آن‌ها یک کار آزمایشی بالینی فاز II/III درباره کاربرد پلاکت اتولوگ در جراحی زنان از نظر اثرات سمی و کارایی آن در کاهش درد انجام دادند. در این مطالعه عارضه‌ای مرتبط با مصرف پلاکت اتولوگ دیده نشد. در گروه دریافت کننده پلاکت اتولوگ، میزان درد بطور میانگین در روند جراحی و پس از آن بطور قابل توجهی کمتر بود. همچنین میزان استفاده میانگین از مرفین طی بستری در بیمارستان نیز در گروه دریافت کننده پلاکت اتولوگ کمتر بود.

یک مطالعه تصادفی دو سو کور، با مصرف دارو نما و کنترل توسط Ford و همکارانش با استفاده از ژل PDGF نوترکیب انسانی پس از باز کردن یک زخم شکمی انجام شد.^{۴۵} آن‌ها از این فاکتور رشد برای این زخم‌ها استفاده کردند و اثرات آن بر ترمیم زخم را مطالعه نمودند. زخم بیماران گروه دارو نما پس از 26 ± 45 روز و بیماران گروه دارو طی 15 ± 35 روز بسته شد. با تحلیل Kaplan - Meier مشخص گردید استفاده از ژل PDGF نوترکیب انسانی ۱ درصد به طور قابل توجهی ترمیم زخم‌های جراحی را بهبود می‌بخشد.

در یک مطالعه *in vitro* از PRP برای بستن یک آسیب غشای جنینی استفاده شد.^{۴۶} چنین آسیب‌های ایجاد شده در طی بارداری اگر بسته نشود، می‌تواند به نشت مایع از طریق واژن و عفونت و سقط منجر گردد. محققین، توانایی PRP را در یک مدل آزمایشگاهی برای بستن نقص غشاهای جنینی مورد بررسی قرار دادند. بعلاوه اثرات PRP بر ترمیم غشاها و تکثیر سلول‌ها در کشت تک لایه سلولی و بافت کوریون - آمینیون مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد پلاکت PRP در مایع آمینوتیک تا ۷ روز باقی ماند و همچنین بسته شدن کامل غشاهای جنینی نیز مشاهده شد. بعلاوه تحریک تکثیر سلولی توسط PRP در کشت تک لایه سلولی موجب تولید یک ماتریکس خوب برای تکثیر سلولی و مهاجرت سلول‌ها در بافت آمینیون - کوریون گردید.

Siparzynski - Badrass و همکارانش موردی را گزارش کردند که پارگی غشاهای جنینی پس از آمنیوسنتز ژنتیکی در هفته ۱۶ بارداری بطور موفقیت‌آمیزی با پلاکت تغلیظ یافته درمان شد.^{۴۷} بسته شدن کامل محل پارگی ۱۰ روز پس از قرار دادن پلاک پلاکتی در محل مشاهده گردید.

چندین مطالعه در مورد بازسازی بافت آندومتر با استفاده از PDGFs انجام شده است.^{۴۸} Matsumoto و همکارانش در مطالعه‌ای اثرات ایزو فرم‌های (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB) PDGF بر تکثیر سلولی و حرکت سلول‌ها، قدرت تهاجم و قدرت انقباضی سلول‌های استرومای آندومتر انسان کشت شده را در یک مدل آزمایشگاهی بررسی کردند.^{۴۹}

کاربرد PRP در جراحی قلب

از ده‌ها سال قبل، PRP با استفاده از دستگاه‌های جداکننده سلول‌های خون در حین عمل جراحی برای کنترل خونریزی در جراحی قلب بکار می‌رفته است. دلیل استفاده از این روش این است که اختلال انعقادی پس از بای‌پس قلبی - ریوی و اختلال عملکرد پلاکت، شایعترین علل خونریزی غیر جراحی هستند. تزریق مکرر پلاکت تلغیظ شده و گلبول‌های قرمز آلوژنیک در حین جراحی برای غلبه بر این

وضعیت‌های خطرناک و کشنده انجام شده است. جداسازی اجزای خون کامل پیش از بای‌پس قلبی - ریوی

جهت تولید فرآورده‌های اجزای خونی اتولوگ (PRP، PPP و گلبول قرمز تلغیظ شده) یکی از راه‌حل‌های احتمالی برای مشکل خونریزی و انتقال فرآورده‌های خونی طی جراحی قلب می‌باشد.

در سال ۱۹۹۸ یک آنالیز از نتایج بالینی و هزینه‌های این روش توسط Mahoney انجام شد. ایده خارج ساختن پلاکت‌ها از بدن بیمار بلافاصله قبل از بای‌پس قلبی - ریوی، که احتمالاً آن‌ها را از قرار گرفتن در معرض سطح خارجی دستگاه حفظ می‌کند، دلیلی عاقلانه برای انجام این روش است تا از اختلال عملکرد و پلاکتی و خونریزی پس از بای‌پس قلبی - ریوی جلوگیری شود.

Carless و همکارانش در یک مرور سیستماتیک نشان دادند انفوزیون PRP بطور کلی در کاهش ترانسفوزیون RBC آلوژنیک در بیمارانی که تحت جراحی برنامه‌ریزی شده قرار می‌گیرند، موثر است. با این حال از نظر اثرات درمانی در بین مطالعات تنوع قابل توجهی وجود داشت. برخی مقالات از نظر روش شناسی، کیفیت ضعیفی داشتند. بنابراین آن‌ها نتیجه‌گیری کردند مطالعات موجود برای نتیجه‌گیری قاطع در مورد اثرات انفوزیون PRP بر نتایج بالینی مهم، کافی نیستند.

تولید اجزای خونی تازه بر بالین بیمار، اولین قدم برای استفاده از PRP فعال شده (یعنی ژل پلاکتی PG) به عنوان یک جزء از برنامه درمانی خونی طی جراحی قلب برای جلوگیری از خونریزی، بهبود ترمیم زخم و پیشگیری از بروز عفونت در برخی بیماران بود. PG در جراحی قلب تنها پس از بای‌پس قلبی - ریوی و برای برطرف ساختن اثرات سیستمیک هپارین استفاده می‌شود. زمانی که دو لبه برش استرونوم به یکدیگر نزدیک و متصل شدند، PG با استفاده از تکنیک تک سوزن یا اسپری از نوک کانتور در محل لبه‌ها ریخته می‌شود. سپس می‌توان قبل از بستن پوست، PG را بصورت زیر جلدی نیز مصرف نمود. در نهایت، می‌توان در محل ورید برداشته شده در پا نیز PG تزریق کرد.

اخیراً کارایی و ایمنی استفاده از PG و پلاسمای پلاکت اندک (PPP) طی بسته شدن استرونوم و ورید صافن در یک آنالیز گذشته‌نگر توسط Kalafi و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی اثرات این روش بر میزان عفونت و درناژ از محل زخم‌های استرونوم و پا، متغیرهای متعددی مورد ارزیابی قرار گرفتند. استفاده از PPP و PRP بطور قابل توجهی میزان عفونت زخم قفسه سینه و درناژ از محل زخم پا را کاهش داد. بعلاوه هیچ‌کدام ناشی از این درمان مشاهده نشد.

اولین گزارش در مورد کاربرد PG اتولوگ به عنوان یک فرآورده جداسازی PRP طی جراحی قلب توسط Englert و همکارانش ارائه شد. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات PG بر میزان درد خونریزی بافتی در محل استرونوم و زخم پا،

پس از عمل جراحی قلب بود. یک مطالعه پیگیری گذشته‌نگر توسط همین گروه نشان داد گروه تحت درمان با PG مدت کوتاه‌تری در ICU بستری شده، مدت بستری کوتاه‌تری در بیمارستان داشته و نسبت به گروه کنترل، پس از عمل جراحی کمتر خونریزی داشتند. بعلاوه میزان عفونت زخم نیز در گروه تحت درمان با PG کمتر بود. یک مطالعه گذشته‌نگر بزرگ دیگر بر روی ۲۲۵۹ بیمار نیز شیوع کمتر عفونت زخم پس از عمل جراحی قلب با استفاده از PG نشان داد. میزان بروز

عفونت‌های سطحی در بیماران تحت درمان با PG نسبت به گروهی که PG دریافت نکردند، بطور قابل توجهی کمتر بود. نتایج مشابهی در مورد عفونت‌های زخم‌های عمیق استروم بدست آمد و آن‌ها نتیجه‌گیری کردند استفاده از PG در بیمارانی که تحت جراحی قلب قرار می‌گیرند، تا حدودی در برابر عفونت، محافظت ایجاد می‌کند. Gunaydih و همکارانش افزایش مقاومت نسبت به عفونت و بهبود قابل توجه ترمیم زخم را با استفاده از PG در یک مطالعه تصادفی و گذشته نگر در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری گزارش نمودند. چندین مطالعه نیز اثری مربوطه به PG در بیماران جراحی قلب گزارش نکردند. یک مطالعه دو سو کور و آینده‌نگر در مورد ۴۴ بیمار در خطر عوارض محل زخم توراکوتومی و زخم محل برداشتن ورید صافن، با استفاده از فرآورده حاصل از دستگاه جداسازی سلول‌ها انجام شد. میزان بروز عوارض عفونی جدی و خفیف در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. احساس درد، میزان خونریزی و لژیان نیاز به مراقبت شدید بین دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت. میزان بستری در بخش ICU و میزان مرگ و میر در بیمارستان نیز در گروه مشابه بود. در مطالعات مشابهی، میزان بروز اختلالات ترمیم زخم پس از جراحی با استفاده از PG و در گروه کنترل مقایسه گردید.

Buchwald و همکارانش نیز سطح EGF و PDGF ab را در PG اندازه‌گیری کردند. در این مطالعه، میزان ترمیم زخم پس از جراحی با عکس برداری ثبت گردید و بیماران تا روز پنجاهم پس از جراحی از نظر میزان ترمیم زخم پیگیری شدند. طی دوره بستری در بیمارستان، تفاوت قابل توجهی از نظر آماری از نظر تعداد هماتوم‌ها، تورم یا پس از جراحی یا میزان درد وجود نداشت. اگر چه تعداد هماتوم‌های بزرگ در گروه PG کمتر بود. در حالی که غلظت EGF و PDGF ab نسبت به آنچه در خون کامل وجود دارد، بالاتر بود. Vang و همکارانش نیز تفاوتی از نظر میزان خونریزی و خونمردگی زخم گزارش نکردند، اگر چه این متغیرها در بیماران تحت درمان با PG در روز دوم پس از جراحی، کمتر بود.

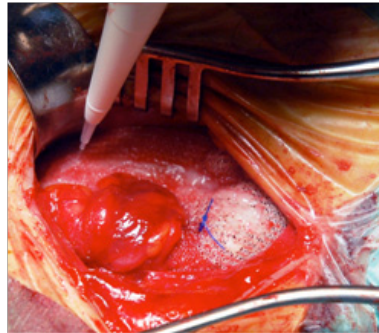
نتایج چندین مطالعه در مورد کارایی درمان PG در جراحی قلب منتشر شده است. حمایت کنندگان از مصرف PG به بهبود ترمیم زخم، اثرات مفید بر درد، خونریزی و خون‌مردگی اشاره می‌کنند. کاهش عفونت شدید زخم پس از جراحی با استفاده از PG طی مرحله بستن زخم جراحی گزارش شده است. این مشاهدات نشان می‌دهد این تکنیک امید بخش بوده، به افزایش محبوبیت استفاده از فاکتورهای رشد پلاکتی اتولوگ و نوتروفیل‌های زنده منجر گردیده است. با این حال، باید مطالعات کنترل شده و تصادفی برای بررسی کاربرد PG در جراحی قلب انجام شوند. اما انجام چنین مطالعات دشوار است، زیرا در چنین بیمارانی عوامل مزاحمی وجود دارد که باید اصلاح شوند و برای آنکه نتایج از نظر آماری قابل توجه باشند، به گروه بزرگی از بیماران نیاز است.

کاربرد PRP در جراحی عمومی و ترمیمی

جراحی عمومی به نواحی مختلف پزشکی مانند شکم و احشای آن، سیستم عروقی، پوست، پستان، بافت نرم، تروما و جراحی ترمیمی تمرکز دارد. علی‌رغم تجربه زیادی که در مورد استفاده از PRP در عمل‌های جراحی وجود دارد، تعداد مطالعات با کیفیت در این موضوع اندک است. کاربرد PRP یا PG پس از ترمیم فتق اینگونیال، درمان عوارض پس از جراحی عروق و مراقبت از زخم‌های دیابتی گزارش شده است.

• کاربرد PRP/PG پس از ترمیم فتق اینگونیال

در ترمیم فتق اینگونیال، بطور شایع از Meshe استفاده می‌شود و این امر بطور قابل توجهی از میزان عود آن می‌کاهد. با این حال، درد مزمن مهمترین عارضه پس از این جراحی است که احتمالاً به علت بخیه‌ها یا منگنه‌های لازم برای ثابت کردن Meshe در این محل روی می‌دهد. برای اجتناب از بروز این عارضه می‌توان از تکنیک چسب بافتی بجای بخیه استفاده نمود.



" فیبرین غنی از پلاکت (به رنگ سفید) طی جراحی فتق اینگونیال برای ثابت کردن mesh روی آن اسپری می‌شود، حجم کلی ۳ میلی لیتر از آن استفاده شده است"

اولین مقاله در مورد مناسب بودن استفاده از فیبرین غنی از پلاکت اتولوگ (PRF) توسط de Hingh انتشار یافت. PRF فرآورده ای مشابه PRP اما فاقد لکوسیت است. این مطالعه به استفاده از PRF بجای بخیه و منگنه برای ثابت کردن Mesh پرداخت و میزان درد و اختلال عملکرد روزمره را پس از جراحی مورد بررسی قرار داد. نتیجه این مقاله این بود که استفاده از PRF برای ثابت کردن Meshe از نظر تکنیکی مناسب است و میزان درد و ناتوانی را در تمام بیماران کاهش داد، بدون آنکه درد مزمن، اختلال حسی یا ناراحتی در پیگیری طولانی مدت بیماران مشاهده گردد.

• کاربرد PRP در درمان عوارض پس از جراحی داخلی عروق (Endovascular repair)

ترمیم داخلی عروق روش جایگزینی اعمال جراحی باز در حوزه‌های مختلف عروقی، از جمله آنوریسم‌های آئورت شکمی می‌باشد.^{۶۲} برای انجام ترمیم داخلی عروق لازم است تکنیک کاتتراسیون از خلال پوست از مسیر شریان‌های فمورال مشترک انجام شود. به دلیل استفاده از این تکنیک، عوارض محل زخم شامل هماتوم، سروما، عفونت، تشکیل آنوریسم کاذب و خونریزی شریانی گزارش شده است.

Saratzis و همکارانش یک مطالعه دو سو کور و کنترل شده بر روی ۱۰۰ بیمار که تحت ترمیم داخلی عروق به دلیل ابتلا به آنوریسم آئورت شکمی قرار گرفتند، انجام دادند.^{۶۳} یک تزریق زیر جلدی PRP اتولوگ فعال نشده بصورت دو طرفه در بافت زیر جلدی طی مرحله بستن زخم انجام شد و حجم نهایی PRP نیز طی مرحله بستن پوست از خلال پوست تزریق گردید. ایمنی و کارایی تزریق PRP از نظر مدت زمان بستری در بیمارستان پس از عمل جراحی و عوارض مرتبط به زخم مورد ارزیابی قرار گرفت. مدت زمان بستری در بیمارستان پس از عمل جراحی در گروه تحت درمان PRP بطور قابل توجهی کمتر بود. میزان عوارض کلی جراحی مرتبط با زخم نیز بطور قابل توجهی در گروه تحت درمان با PRP کمتر بود. علاوه بر این، عوارض مشاهده شده در گروه کنترل نیز شدت و وسعت بیشتری نسبت به گروه تحت درمان PRP داشت.

گزارش موارد درمانی زخم ناشی از پرتو درمانی

برای درمان اولسرهای غیر قابل درمان ایجاد شده بوسیله پرتو درمانی هم از PRP بهره گرفته شده است.^{۶۴} در روز صفر، بر روی ناحیه صدمه دیده بوسیله پرتو درمانی، PRP استفاده شده و ناحیه مورد درمان با گاز مرطوب پوشیده می‌گردد. هر هفت روز، فرآورده جدید PRP تا تکمیل درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مورد اول: زخم بافت جلدی مقاوم به درمان و دچار عفونت باکتریال، بیمار آقای ۸۸ ساله



وضعیت بالینی: بیمار دچار آنژیوسارکومای کاپوسی مولتیپل بر روی پا بود. بعد از پرتو درمانی با پرتو X کم ولتاژ، نکروز جلدی بر روی پای چپ مشاهده گردید. پس از پایان پرتو درمانی، وسعت ناحیه آسیب دیده ۳۵×۲۵ میلی متر بود. این قسمت به درمان های متعدد پوستی پاسخ نداده، عفونی شده بود. نتایج: پس از استفاده از PRP پیشرفت بهبودی مشاهده شد و بسته شدن زخم بعد از ۱۸۹ روز با ایجاد پوشش مجدد اپی تلیوم از اطراف زخم مشاهده گردید. عوارض جانبی در طول درمان مشاهده نشد. در طول درمان فقط یک بار از محلول آنتی باکتریال استفاده گردید.

مورد دوم: زخم عمیق با عدم وجود علائم التهابی، بیمار آقای ۶۰ ساله



وضعیت بالینی: بیمار به علت مشکلات ناحیه پا تحت پرتو درمانی به میزان ۷GY قرار گرفته بود. دو ماه بعد، نکروز جلدی به علت تابش پرتوها ایجاد شده که منجر به زخم عمیقی به وسعت ۵۰×۳۰ میلی متر با محدوده ی مشخص و بدون هیچگونه التهابی گردید.

نتایج: پس از استفاده از PRP پیشرفت بهبودی منظم همراه با ساخت اپی تلیوم از گوشه های زخم مشاهده شد. موردی از آلرژی یا عفونت باکتریال دیده نشد. بهبودی کامل پوستی در ۴۱ روز بدست آمد.

گزارش موارد درمانی زخم ها

افزایش شناخت در مورد نقش های فیزیولوژیک پلاکت ها در بهبودی زخم سبب شده است که از پلاکت ها به عنوان یک ابزار درمانی در درمان زخم ها استفاده شود.^{۶۵} تاثیر PRP در کاربردهای جراحی، در درمان سوختگی های شدید و در پیوند های سلولی و بافتی اثبات شده است. PRP فرآیند بهبودی را در زخم های مزمن که به درمان پاسخ نمی دهند آغاز نموده، میزان بهبودی زخم را افزایش و میزان درد را کاهش می دهد. همچنین ادعا شده است که خصوصیات آنتی باکتریال PRP سبب می شود این محصول برای پیشگیری از بروز عفونت ها بعد از جراحی یا درمان زخم های عفونی بکار رود. پروتکل درمانی شامل این موارد است:

روز صفر، دبریدمان و پاکسازی ناحیه زخم و استفاده از پوشش PRP که بوسیله دو لایه گاز پارافین پوشیده شده است. هر هفت روز، باز کردن پوشش، شستشوی ملایم با محلول آنتی سبتیک و سرم فیزیولوژی، بدون دبریدمان، استفاده از PRP اتولوگ تازه. این روند هر هفت روز تکرار می شود که متناسب با بازه زمانی است که پلاکت ها به طور فعال فاکتورهای رشد را آزاد می کنند.

مورد یک: زخم استرنوم ترک خورده ی عفونی، بیمار آقای ۴۴ ساله^{۶۶}

وضعیت بالینی: ۳ هفته بعد از عمل جراحی بای پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ترک خورده ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده خود گردید. عامل عفونت ز ا استافیلوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۲۱ روز، زخم تقریباً بسته و بوسیله اپی تلیوم تازه ای پوشیده شده بود. جراح تشخیص داد که استفاده از PRP مجدد لزومی ندارد و فقط گاز پارافین برای ۸ روز دیگر در ناحیه باقی ماند. عوارض جانبی در طول درمان گزارش نگردید. سایز زخم قبل از درمان با PRP ۳/۹ سانتی متر مربع و بعد از درمان ۱ سانتی متر مربع بود.

مورد دوم: زخم استرنوم عفونی، بیمار خانم ۸۱ ساله^{۶۷}

وضعیت بالینی: یک ماه بعد از عمل جراحی بای پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده ی خود گردید. عامل عفونت ز ا استافیلوکوک کواگولاز مثبت (استافیلوکوک ارئوس) بود.

نتیجه: بعد از ۴۳ روز، زخم تقریباً بسته و بوسیله اپی تلیوم تازه ای پوشیده شده بود. جراح تشخیص داد که زخم خوب شده است. عوارض جانبی در طول درمان گزارش نگردید. سایز زخم قبل از درمان با PRP ۳/۲ سانتی متر مربع در هفته اول و بعد از درمان ۰/۴ سانتی متر مربع بود.

مورد سوم: زخم استرنوم عفونی، بیمار آقای ۷۷ ساله^{۶۸}

وضعیت بالینی: یک ماه بعد از عمل جراحی بای پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده ی خود گردید. عامل عفونت ز ا سیترو باکتر koseri بود.

نتیجه: بعد از ۲۱ روز، زخم تقریباً بسته و بوسیله اپی تلیوم تازه ای پوشیده شده بود. جراح تشخیص داد که استفاده از PRP

مجدد لزومی ندارد. فقط شستشوی ملایم با صابون و گاز چرب برای هشت روز ادامه پیدا کرد. عوارض جانبی در طول درمان گزارش نگردید. سایز زخم قبل از درمان با PRP ۲/۷ سانتی متر مربع و حداکثر عمق ۷/۶ میلی متر بود. بعد از سه دوره درمان، سایز زخم ۰/۷ سانتی متر مربع و عمق زخم ۲/۳ میلی متر بود.

مورد چهارم: زخم استرنوم عفونی، بیمار آقای ۶۶ ساله^{۶۹}

وضعیت بالینی: یک ماه بعد از عمل جراحی بای پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده ی خود گردید. عامل عفونت ز ا استافیلوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۱۱ روز، زخم تقریباً بسته و بوسیله اپی تلیوم تازه ای پوشیده شده بود. جراح تشخیص داد که زخم خوب شده است. عوارض جانبی در طول درمان گزارش نگردید. سایز زخم قبل از درمان با PRP ۳/۲ سانتی متر مربع و حداکثر عمق ۴/۷ میلی متر بود. بعد از درمان، سایز زخم ۰/۲ سانتی متر مربع و عمق زخم ۱/۴ میلی متر بود.

مورد پنجم: زخم استرنوم عفونی، بیمار آقای ۶۶ ساله^{۷۰}

وضعیت بالینی: پنج هفته بعد از عمل جراحی بای پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده ی خود گردید. عامل عفونت ز ا استافیلوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۲۷ روز از پیشرفت روند عادی درمان، جراح تشخیص داد که استفاده از PRP مجدداً لزومی ندارد و فقط استفاده از گاز پارافین ادامه پیدا کند. یک هفته بعد زخم خوب شده بود. عوارض جانبی در طول درمان گزارش نگردید. سایز زخم قبل از درمان با PRP ۹/۶ سانتی متر مربع و حداکثر عمق ۰/۸ میلی متر بود. بعد از سه دوره درمانی، سایز زخم ۱/۸ سانتی متر مربع بود. در اتمام کامل درمان در روز ۳۴، عمق زخم ۱/۴ میلی متر بود.

در مطالعه دیگری، سیزده بیمار با زخم های مزمن تحت درمان با پلاسمای غنی از پلاکت قرار گرفتند. زخم ها مواردی بودند که نشانه ای از ساخت بافت اپی تلیال و بهبودی در دوره چهار هفته ای علیرغم درمان استاندارد علت ایجاد زخم دیده نشد. بعد از درمان با PRP، ۵۰ درصد موارد زخم بهبود یافته بودند. ۳۵/۷ درصد موارد، کاهش سایز زخم را نشان دادند و ۱۴/۲ درصد موارد هم هیچگونه نشانه ای از بهبودی و کاهش وسعت زخم را نشان ندادند. بازگشت زخم در طی درمان و پی گیری های بعدی در طی به طور متوسط ۳۴/۵ هفته بعدی (از ۶/۵ هفته تا ۵۲ هفته) مشاهده نشد.^{۷۱}

همچنین در یک مطالعه دیگر درمان زخم مزمن با وقوع پدیده رگ زایی مجدد در یک بیمار خانم ۸۳ ساله با زخم مزمن پا گزارش شده است.^{۷۲}

وضعیت بالینی: بیمار به مدت ۳ ماه در بیمارستان بستری شده، ولی هیچگونه پیشرفت بهبودی دیده نشد.

نتیجه: بیمار بعد از اولین دفعه کاربرد PRP توانست به منزل برود و درمان را در آن جا ادامه دهد. بعد از ۵ ماه تقریباً زخم بهبودی یافته بود. رگ زایی ناحیه آسیب دیده نیز انجام شده بود. پیش از آغاز درمان وسعت ناحیه صدمه دیده ۹۷/۶ سانتی متر مربع و پس از درمان ۲۰/۷ سانتی متر مربع بود.



همراه سازی جراحی پیوند پوست با PRP

در موارد استفاده از پیوند پوست برای ترمیم زخم، همراه سازی جراحی با PRP، موجب تسریع روند بهبودی خواهد شد. همچنین تحریک رگ‌زایی توسط فاکتورهای رشد، موجب پیوند بهتر بافت در محل جدید شده و احتمال پس زدن آن را به میزان قابل توجهی کاهش خواهد داد. با نگاهی به مکانیسم عملکرد PRP درمانی، که ضمن پیشگیری از عفونت (به عنوان آنتی‌باکتریال بیولوژیک)، منجر به تحریک ترمیم بافتی و رگ‌زایی و تامین جریان خون لازم در موضع می‌گردد، به نظر می‌رسد همراه سازی همه جراحی‌های پلاستیک و PRP می‌تواند ضمن کاستن عوارض احتمالی، میزان موفقیت و کیفیت نهایی اعمال را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد.

تعداد جلسات و فواصل آن‌ها بر حسب شرایط پوست تعیین می‌شود و ممکن است به ازاء هر بیمار بسیار متفاوت باشد. کیفیت نتایج، علاوه بر اجرای صحیح و دقیق درمان، با وضعیت واکنش‌های سلولی بیمار نیز در ارتباط است که به وسیله بیمار یا پزشک معالج قابل کنترل یا تنظیم نیست. بنابراین ممکن است در بیماران مشابه به نتایج متفاوتی دست یافت. باید توجه داشت که ممکن است در چند روز اول، کبودی، قرمزی، تورم و سوزش و درد خفیف ایجاد شده که معمولاً به زودی برطرف می‌شود. در موارد نادر احتمال بروز عفونت و هماتوم وجود دارد.

استفاده از ژل PRP

برای استفاده از PRP به صورت ژل لازم است که این ترکیب قبل از استفاده توسط ترومبین و یا کلسیم فعال گردد. حجم PRP مورد نیاز، به وسعت و اندازه زخم بستگی دارد. به طور کلی باید سطح تمام زخم به صورت کامل توسط ژل پوشانده شود. معمولاً ۵ تا ۱۰ میلی لیتر از ژل برای پوشاندن سطح اغلب زخم‌های رایج کافی است. بعد از تهیه PRP آن را به یک ظرف کاملاً استریل انتقال داده و بعد از فعال‌سازی، ژل را با استفاده از یک اپلیکاتور استریل روی زخم می‌مالند. البته به جای تشکیل ژل در ظرف، می‌توان PRP را قبل از استفاده روی یک باند پانسمان پاشید و سپس آن را فعال کرده و روی زخم منتقل نمود. همچنین برای استفاده از ژل پلاکتی لازم است که قبل از استفاده، اطراف زخم کاملاً تمیز شده باشد تا میزان

فصل هفتم

کاربردهای PRP برای درمان زخم‌ها

تماس ژل با زخم حداکثر برسد. بعد از قرار دادن ژل و یا گاز در محل می‌توان آن را با یک گاز خشک پانسمان نمود. هر ۵ روز پانسمان را تعویض کرده، اغلب لازم است این کار را برای چندین بار تکرار گردد.

1 Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 411-420

2 Marcus Gürgen, Treatment of chronic wounds with autologous platelet-rich plasma, *EWMA Journal* 2008 vol 8 no 2

3 Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg* 1986; 204: 322-0

4 Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2012 Jan;29(1):32-6

5 Dai Hyun Kim, Jong Yeob Kim, Soo Hong Seo, Hyo Hyun Ahn, Young Chul Kye, and Jae Eun Choi. Recalcitrant Cutaneous Ulcer of Comorbid Patient Treated with Platelet Rich Plasma: A Case Report .*J Korean Med Sci*. 2012 December; 27(12): 1604–1606

6 Hunt, T.K. Basic principles of wound healing. *J. Trauma*, 1990, 30(Suppl. 12), 122-128

7 Robson, M.C. Growth factors as wound healing agents. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 1991, 2(6), 863-867

8 Giannobile, W.V. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 1996, 19(Suppl. 1), 23-37

9 Everts, P.A.M.; Hoffmann, J.J.H.L.; Weibrich, G.; Brown Mahoney, Chr.; Schönberger, J.P.A.M.; van Zundert, A.; Knape, J.T.A. Autologous platelet gel growth factor release and leukocyte kinetics using three devices. *Transf. Med.*, 2006, 16(5), 363-368

10 Weibrich, G.; Kleis, W.K.G.; Hafner, G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasantype PRP kit versus PCCS PRP system. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 2002, 17(2), 184-190

11 Everts, P.A. M.; van Zundert, A.; Schönberger, J.P.; Deville, R.J.; Knape, J.T. What do we use: platelet-rich plasma or plateletleukocyte gel? *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2008, 85(4), 1135-1136

12 Everts, P.A.M.; Overvest, E.P.; Jakimowicz, J.J.; Oosterbos, C.J.; Schönberger, J.P.; Knape, J.T.; van Zundert, A. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. *Surg. Endosc.*, 2007, 21(11), 2063-2068

13 Schliephake, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2002, 31(5), 469-484

14 Everts, P.A.M.; Knape, J.T.A.; Weibrich, G.; Schönberger, J.P.A.M.; Hoffmann, J.J.H.L.; Overvest, E.P.; Box, H.A.M.; van Zundert, A. Platelet rich plasma and platelet gel: a review. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2006, 38(2), 174-187

- 32 Chen, S.M.; Ward, S.I.; Olutoye, O.O.; Diegelmann, R.F.; Kelman, C.I. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen.*, 1997, 5(1), 23-32
- 33 Cooper, D.M.; Yu, E.Z.; Hennessey, P.; Ko, F.; Robson, M.C. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg.*, 1994, 219(6), 688-691
- 34 Knighton, D.R.; Ciresi, K.; Fiegel, V.D.; Schumerth, S.; Butler, E.; Cerra, F. Simulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg. Gyn. Obstet.*, 1990, 170(1), 56-58
- 35 Margolis, D.J.,; Kantor, J.; Santanna, J.; Strom, B.L.; Berlin, J.A. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetic Care*, 2001, 24(3), 483-488
- 36 Crovetti, G.; Martinelli, G.; Issi, M.; Barone, M.; Guizzardi, M.; Campanati, B.; Moroni, M.; Carabelli, A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004, 30(2), 145- 151
- 37 Driver, V.R.; Hanft, J.; Fylling, C.P.; Beriou, J.M. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manag.*, 2006, 52(6), 68-87
- 38 Akingboye, A.A.; Giddins, S.; Gamston, P.; Tucker, A.; Navsaria, H.; Kyriakides, C. Application of autologous derived-platelet rich plasma gel in the treatment of chronic wound ulcer: diabetic foot ulcer. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2010, 42(1), 20-29
- 39 Vuorisalo, S.; Venermo, M.; Lepäntalo, M. Treatment of diabetic foot ulcers. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2009, 50(3), 275-291
- 40 Villela, D.L.; Santos, V.L. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* 2010, 28(2), 111-116
- 41 Knighton DR, Phillips GD, Fiegel VD. Wound healing angiogenesis: indirect stimulation by basic fibroblast growth factor. *J Trauma*. 1990;30(12 Suppl):S134-44
- 42 Ganio C, Tenewitz FE, Wilson R, Moyles BG. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J Foot Ankle Surg*. 1993;32(3):263-8
- 43 Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, Levis A, Betta PG, Borzini P. The use of autologous platelet gel to treat difficult
- 44 Fanning, J.; Murrain, L.; Flora, R.; Hutchings, T.; Johnson, J.M.; Fenton, B.W. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2007, 14(5), 633-637
- 45 Shackelford D.P.; Fackler, E.; Hoffman, M.K.; Atkinson, S. Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, 186(4), 701-704

- 15 Antoniades, H.N.; Williams, L.T. Human platelet-derived growth factor: structure and functions. *Fed. Proc.*, 1983, 81(9), 2396-2400
- 16 Knighton, D.; Fiegel, V.; Austin, L. Classification and treatment of chronic non healing wounds. *Ann. Surg.*, 1986, 204(3), 322-330
- 17 Kallianinen, L.; Hirshberg, J.; Marchant, B. Role of Platelet-Derived Growth Factor as an Adjunct to Surgery in the Management of Pressure Ulcers. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2000, 106(6), 1243-1248
- 18 Pierce, G.; Mustoe, T.; Altruck, B. Role of Platelet-Derived Growth Factor in Wound Healing. *J. Cell Biochem.*, 1991, 45(4), 319-326
- 19 Lynch, S.E.; Nixon, J.C.; Colvin, R.B.; Antoniades H.N. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proceedings National Academy of Science USA*, 1987, pp. 7696-7700
- 20 Brown, R.L.; Breeden, M.P.; Greenhalg, D.G. PDGF and TGF alpha act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J. Surg. Res.*, 1994, 56(6), 562-570
- 21 Moojen, D.J.; Everts, P A.M.; Schure, R.M.; Overvest, E.P.; van Zundert, A.; Knape, J.T.; Castelein, R.M.; Creemers, L.B.; Dhert, W.J. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J. Orthop. Res.*, 2008, 26(3), 404-410
- 22 Cieslik-Bielecka, A.; Gazdzik, T.S.; Bielecki, T.M.; Cieslik, T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2007, 103(3), 303-305
- 23 Lincoln, J.A.; Lefkowitz, D.L.; Cain, T. Exogenous myeloperoxidase enhances bacterial phagocytosis and intracellular killing by macrophages. *Infect. Immun.*, 1995, 63(8), 3042-3047
- 24 Junqueira, L.C.; Carneiro, J. *Basic Histology*. McGraw-Hill: New York, 2003, pp. 97-101
- 25 McGrath, M.H. Peptide growth factors and wound healing. *Clin. Plast. Surg.*, 1990, 17(3), 421-432
- 26 Cromack, D.T.; Pierce, G.F.; Mustoe, T.A. TGF and PDGF medicated tissue repair: Identifying mechanisms of action using impaired and normal models of wound healing. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair: Normal and Chronic Wounds*. Wiley Liss: New York, 1991, pp. 359-373
- 27 Yeaman, M.R. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25(5), 951-968
- 28 Tang, Y.Q.; Yeaman, M.R.; Selsted, M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.*, 2002, 70(12), 6524-6533
- 29 Krijgsveld, J.; Zaat, S.A.; Meeldijk, J. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are c-terminal deletion products of CXC chemokines. *J. Biol. Chem.*, 2002, 275(27), 20374- 20381
- 30 American Diabetes Association Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*, 2008, 31(3), 596-615
- 31 Reiber, G.E. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diab. Med.*, 1996, 13(Suppl. 1), 6-11

60 Kachel, E.; Callum, J.; Moussa, F.; Goldstein, J.; Fremes, S. Treatment of deep sternal wound infections after coronary artery bypass grafting by means of injection of platelet gel: an evolving technology. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, 139(6), 118-120

61 de Hingh, I.H.; Nienhuijs, S.W.; Overdeest, E.P.; Scheele, K.; Everts, P.A.M. Mesh fixation with autologous platelet-rich fibrin sealant in inguinal hernia repair. *Eur. Surg. Res.*, 2009, 43(3), 306-309

62 Jordan, W.D.; Alcocer, F.; Wirthlin, D.J.; Westfall, A.O.; Whitley, D. Abdominal aortic aneurysms in "high-risk" surgical patients: comparison of open and endovascular repair. *Ann. Surg.*, 2003, 237(5), 623-630

63 Saratzis, N.; Saratzis, A.; Melas, N.; Kiskinis, D. Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2008, 40(1), 52-56

64 Dr G. Ballerini, Dr J. Bernier. Service de Radio-Oncologie, Institut Oncologique de la Suisse Italienne (IOSI), Switzerland. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/wound-healing-ca/case-severe-radio-epidermitis-ca?zone=europe>

65 Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in .tissue engineering. *Periodontol* 2000. 2006;41:9-15

66 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

67 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

68 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

69 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

70 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France. <http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

71 Marcus Gürgen, Treatment of chronic wounds with autologous platelet-rich plasma, *EWMA Journal* 2008 vol 8 no 2

72 Prof. MD Humbert, PD MD S. Cairey-Remonnay, Department of dermatology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Besançon (France) <http://www.regenlab.com/site/index.php/en/wound-healing-ca/case-83-yo-patient-with-chronic-ulcer-ca>

46 Lewi, L.; Liekens, D.; Heyns, L.; Poliard, E.; Beutels, E.; Deprest, J.; Hoylaerts, M.F. In vitro evaluation of the ability of platelet-rich plasma to seal an iatrogenic fetal membrane defect. *Prenat. Diagn.*, 2009, 29(6), 620-625

47 Sipurzynski-Budrass, S.; Marcher, S.; Haeusler, M.; Lanzer, G. Successful treatment of premature rupture of membranes after genetic amniocentesis by intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): a case report. *Vox Sang.*, 2006, 91(1), 88-90

48 Smith, S.K. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum. Reprod. Update*, 1998, 4(5), 509-519

49 Matsumoto, H.; Nasu, K.; Nishida, M.; Ito, H; Bing, S.; Miyakawa, I. Regulation of proliferation, motility, and contractility of human endometrial stromal cells by platelet-derived growth factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90(6), 3560-3567

50 Mahoney CB. Platelet-rich plasmapheresis: a meta-analysis of clinical outcomes and costs. *J. Extra Corpor. Technol.*, 1998, 30(1), 10-19

51 Carless, P.A.; Rubens, F.D.; Anthony, D.M.; O'Connell, D.; Henry, D.A. Platelet-rich-plasmapheresis for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, 2, CD004172

52 Khalafi, R.S.; Bradford, D.W.; Wilson M.G. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2008, 34(2), 360-364

53 Englert S.J.; Estep, T.H.; Ellis-Stoll, C.C. Autologous platelet gel applications during cardiovascular surgery: effect on wound healing. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2005, 37(2), .148-52

54 Englert, S.J.; Estep, T.H.; Ellis-Stoll, C.C. Postoperative surgical chest and leg incision sites using platelet gel: a retrospective study. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2008, 40(4), .225-228

55 Trowbridge, C.C.; Stammers, A.H.; Woods, E.; Klayman, M.; Gilbert, C. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2005, .37(4), 381-386

56 Gunaydin, S.; McCusker, K; Sari, T.; Onur, M.; Gurpinar, A.; Sevim, H.; Atasoy, P.; Yorgancioglu, C.; Zorlutuna, Y. Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery. *Perfusion*, 2008, 23(3), 179-186

57 Litmathe, J.; Philipp, C.; Kurt, M; Boeken, U.; Gams, E.; Feindt, P. The use of autologous platelet gel (APG) for high-risk patients in cardiac surgery is it beneficial? *Perfusion*, 2009, 24(6), 381-387

58 Buchwald, D.; Kaltschmidt, C.; Haardt, H.; Laczkovics, A.; Reber, D. Autologous platelet gel fails to show beneficial effects on wound healing after saphenectomy in CABG patients. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2008, 40(3), 196-202

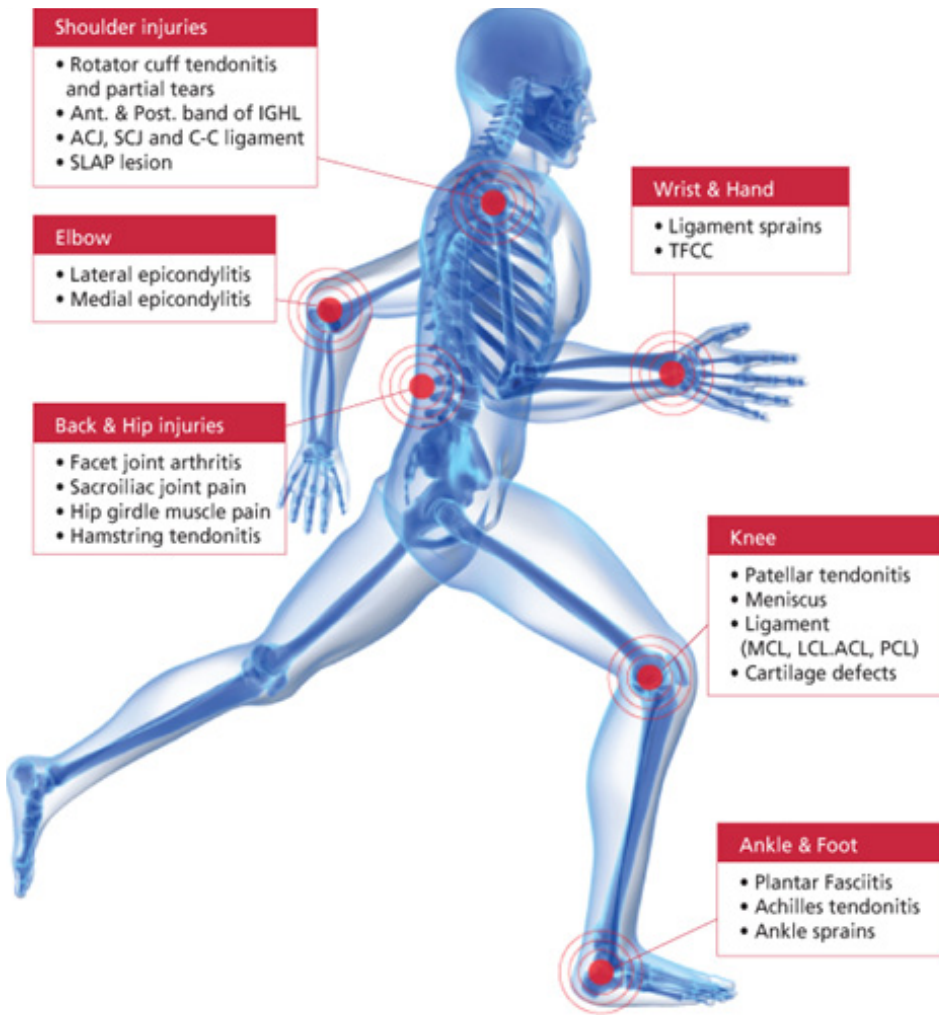
59 Vang, S.N.; Brady, C.P.; Christensen, K.A.; Allen, K.R.; Anderson, J.E.; Isler, J.R.; Holt, D.W.; Smith, L.M. Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2007, .39(1), 31-38

Orthopedics

کتاب جامع پی آر پی

فصل هشتم

کاربردهای PRP در ارتوپدی



مکانیسم های اثر پلاکت ها و PRP در استخوان سازی

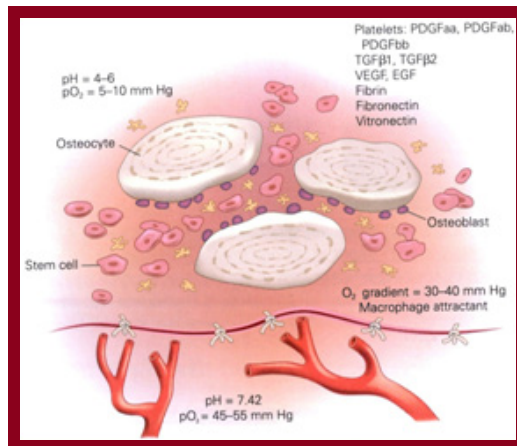
آسیب‌های مزمن عضلانی - اسکلتی که تاندون ها، لیگامان ها، عضلات و استخوان ها را درگیر می‌سازند، صرف نظر از علت ایجاد، مدت ها است که استفاده از پروتکل های درمانی استاندارد را با مشکل مواجه ساخته‌اند. تنوتومی (Tenotomy) یا آزادسازی تاندون آشیل تحت هدایت اولتراسوند، به عنوان درمان بالقوه آسیب‌های مزمن تاندومی بکار رفته است.^{۲۱} به‌علاوه کارایی انواع عوامل تزریقی، مانند محلول‌های ساده مثل دکستروز هیپراسمولار (Prolotherapy)^{۲۲} تا مواد پیچیده بیولوژیک مانند پروتئین مورفوژنیک استخوان^{۲۳} توسط محققین مورد آزمایش قرار گرفته، اما هیچ یک از آن‌ها بطور دائمی با موفقیت همراه نبوده است.

تزریق PRP اکنون به عنوان یک روش درمانی جایگزین برای بسیاری از اختلالات عضلانی - اسکلتی مطرح گردیده است. اگر چه درمان با استفاده از پلاکت تغلیظ شده از دهه های قبل انجام می‌شده، اما اخیرا با مشاهده اثرات مثبت آن در لیگ فوئبال حرفه‌ای آمریکایی و تسریع بازگشت بازیکنان به میادین و پیروزی‌های کسب شده توسط آن‌ها در سال ۲۰۰۹ محبوبیت یافت.^{۲۴} PRP به عنوان فرآورده پلاکت تغلیظ شده با غلظت پلاکت بالاتر از آنچه در خون کامل افراد سالم یافت می‌شود، شناسایی می‌گردد.^{۲۶} برخی محققین، تعریفی عینی‌تر درباره PRP ارائه داده‌اند: فرآورده پلاکتی با غلظت پلاکت ۵ برابر غلظت پلاکت در خون کامل.^{۲۸}

تغلیظ پلاکت موجب می‌شود غلظت فاکتورهای رشد زیستی که باعث تسریع بهبود زخم می‌شوند افزایش یابد. اخیرا چندین کاربرد بالینی برای PRP یافت شده است از جمله ترمیم استخوان در جراحی ماگزیلا و صورت، ترمیم زخم جراحی و ترمیم روتاتور کاف در جراحی ارتوپدی. استفاده از آن در کلینیک‌های سرپایی پزشکی ورزشی، عمدتا برای درمان آسیب‌های مزمن تاندونی در حال افزایش است.

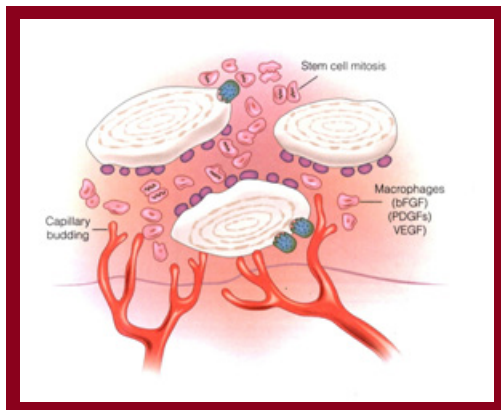
نقش پلاکت ها در پیوند استخوانی

گرانول های آلفا در پلاکت ها (چه در خون لخته شده طبیعی و چه در لخته PRP) طی ۱۰ دقیقه تخلیه می شوند و بیش از ۹۰ درصد از فاکتورهای رشد خود را طی یک ساعت ترشح می کنند. فاکتورهای رشد بلافاصله به گیرنده های میان غشایی بر سطح سلول های پیش ساز استخوان، سلول های آندوتلیال و سلول های بنیادی مزانشیمی متصل می شوند. فیبرین و فیبرونکتین موجود در قسمت بدون سلول لخته و ویتروکتین موجود در گرانول های آندوتلیال آن ها، بصورت قالبی اولیه، گرفت را در خود می گیرند. سه ایزومر PDGF بعنوان میتوژن برای استئوبلاست ها، سلول های آندوتلیال و سلول بنیادی مزانشیمی عمل می کنند. دو ایزومر TGFβ نیز اثر میتوژن و رگ زایی مشابهی دارند، اما باعث پیشبرد تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی نیز می شوند. VEGF موجب پیشبرد رشد مویرگ ها می گردد. با توجه به نبود سلول های اپی تلیال، احتمالاً EGF در این موارد نقشی ایفا نمی کند.



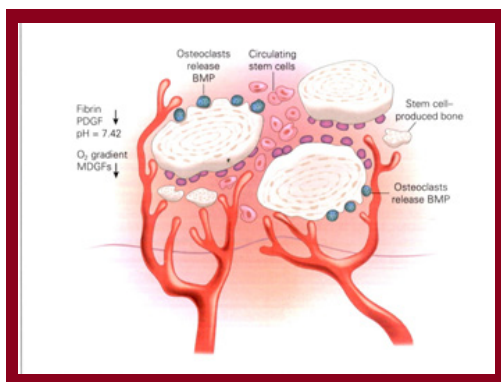
" محیط بیوشیمیایی یک پیوند استخوان خودی (اتولوگ) "

به دلیل غلظت بالاتر پلاکت ها در PRP، پاسخ سلولی اولیه با استفاده از آن در پیوند استخوانی، نسبت به خون طبیعی، بیشتر و سریع تر است. میتوز سلول های پیش ساز استخوانی و نفوذ جوانه های مویرگی به داخل پیوند، سه روز پس از قراردادن پیوند استخوانی در محل دیده می شوند.^۹



"سه روز پس از انجام پیوند استخوان"

در روز ۱۷ تا ۲۱، نفوذ کامل مویرگ ها به درون پیوند استخوانی و خون رسانی کامل شده، تعداد سلول های پیش ساز استخوانی (استئوید) بشدت افزایش می یابد.



"۱۷ تا ۲۱ روز پس از پیوند"

بنابراین، اولین مرحله از ترمیم پیوند استخوانی طی ۳ هفته نخست پس از پیوند روی می دهد و با رشد مویرگ ها و متابولیسم، تکثیر و فعالیت سلولی سریع مشخص می گردد. طی این مرحله، پیوند استخوانی نسبت به عفونت شدیداً حساس و کاملاً بی ثبات است و این دو مشکل می توانند باعث لیز و پارگی سلول ها یا اختلال عملکرد آن ها شوند. پزشکان با درک این مسئله سعی می کنند از عفونت و آلودگی بافتی جلوگیری کنند و ثبات پیوند را در حد مطلوب طی این دوره حفظ نمایند.

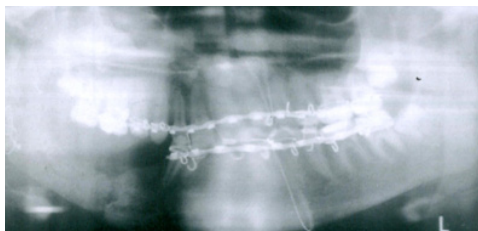
اگر چه پلاکت ها طی ۷ تا ۱۰ روز از بین می روند اما اثراتشان بر پیوند باقی می ماند. در طی این مدت، پلاکت ها سرعت و میزان ترمیم استخوان را تعیین می کنند. ماکروفاژهای گردش خون و منوسیت ها که در زخم به ماکروفاژها تبدیل می شوند، عمدتاً به علت هیپوکسی بافتی و تا حد کمتری، به علت وجود لاکتات و اسیدوز در محیط زخم تجمع می یابند. ماکروفاژها گیرنده های غشایی دارند که نواحی دارای غلظت اندک اکسیژن را شناسایی می کنند. هیپوکسی ذاتی ناحیه پیوند استخوانی در مراحل اولیه، شدت ماکروفاژها را به محل جذب می کند که به محل زخم وارد شده، فاکتورهای رشد دیگری را ترشح می کنند که ترمیم استخوان را تحریک می نمایند.

مطلبی که نباید نادیده گرفته شود وجود شبکه ای از فیبرین، فیبرونکتین و ویتروکتین در لخته است. این مولکول های چسبندگی سلولی، بعنوان یک ماتریکس سطحی برای رشد عروق، تکثیر و مهاجرت سلول ها در طی این مرحله عمل می کنند. این ماتریکس بعداً بعنوان داربست ابتدایی برای تولید استئوئید نیز عمل می کند که آغازگر مرحله بعدی ترمیم می باشد. بین ۳ تا ۶ هفته پس از انجام پیوند، سلول های پیش ساز استخوان تکثیر یافته، به حد کافی تمایز یافته اند که استئوئید تولید کنند. تولید استئوئید باعث سخت شدن پیوند و اتصال آن به استخوان های مجاور می شود. رادیوگرافی از پیوند که نشان می دهد پیوند هنوز معدنی نشده، ظاهری کدر دارد. با اتصال قطعات پیوند به هم و به استخوان میزبان، پیوند مقدار زیادی استئوئید تولید می کند بطوری که تا هفته ششم، محل پیوند سفت شده است. رادیوگرافی از همان پیوند که محکم شدن محل پیوند را نشان می دهد که نشانگر تولید استئوئید و ارگانیزه شدن پیوند استخوانی است. خط رادیولوسنت بین پیوند و استخوان میزبان تقریباً ناپدید شده، زیرا استخوان سازی در محل اتصال پیوند و استخوان میزبان آغاز شده است.

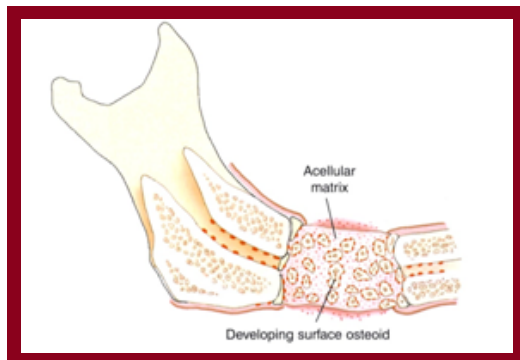
این مرحله بعنوان مرحله دوم ترمیم استخوان شناخته می گردد. طی این مرحله، تکمیل رشد مویرگ ها و قرار گرفتن سلول های adventitial به دور آن ها باعث شده بهتر در برابر بی ثباتی مقاومت کنند. ورود اکسیژن به بافت توسط این عروق موجب می شود هیپوکسی بر طرف گردد و ماکروفاژها از بافت خارج شوند، تا روند ترمیم به سمت هیپر پلازی ادامه نیابد. از هفته ششم، استئوئید توسط فرآیند جذب، تحت تغییر ساختار قرار می گیرد. پس از حدود ۶ هفته، چرخه جذب - تجدید ساختار استخوان آغاز شده که طی این مرحله، استئوکلاست ها استخوان نابالغ و نامنظم را هضم کرده، BMP و ILG را ترشح می کنند که باعث تحریک تولید استخوان جدید و بالغ شدن استخوان می شوند.

فصل هشتم

کاربردهای PRP در ارتوپدی



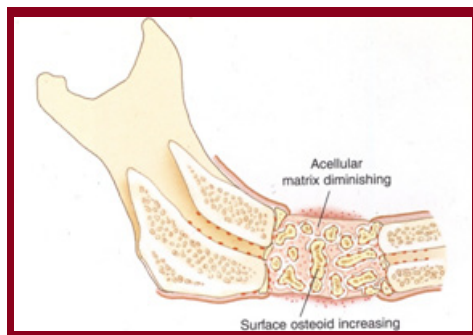
"رادیوگرافی از پیوند، سه هفته پس از انجام پیوند"



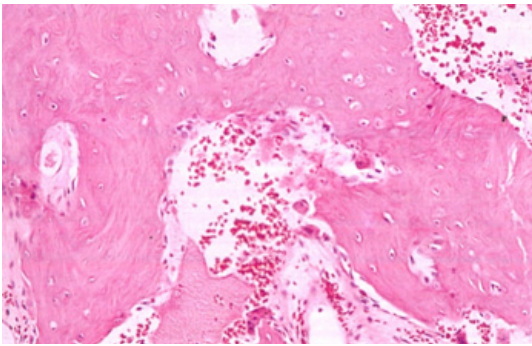
"مقطع بریده شده از استخوان میزبان در سه هفته پس از انجام پیوند"



"رادیوگرافی از پیوند، شش هفته پس از انجام پیوند"

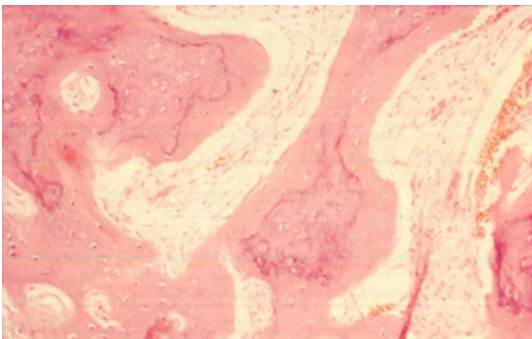


"شش هفته پس از انجام پیوند"



"آغاز چرخه جذب - تجدید ساختار استخوان، پس از حدود شش هفته"

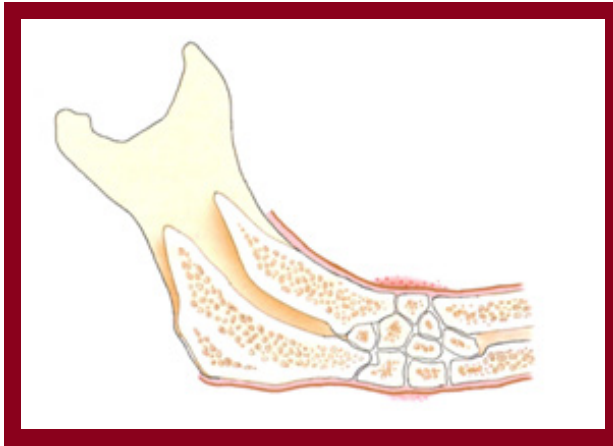
استئوئید ضعیف و ارتجاعی توسط استئوکلاست ها هضم می شود. استئوکلاست ها فاکتور های ILG_1 ، BMP ، ILG_2 را ترشح می کنند که این فاکتورها باعث تمایز استئوبلاست ها و سلول های بنیادی مزانشیمی شده، استخوان بالغ تر را تولید می کنند. در مرحله گذار بین استخوان بالغ و نابالغ، استخوان نابالغ پرسلول تر بوده، سلول های آن بزرگتر هستند و نسبت به استخوان بالغ، نامنظم تر قرار گرفته اند.



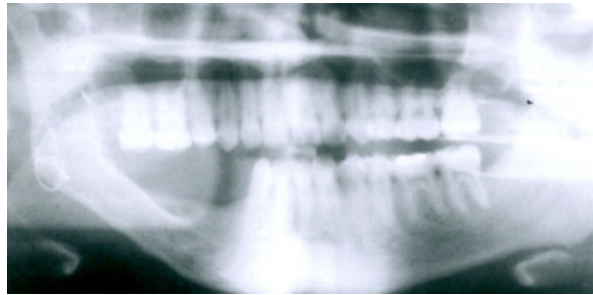
"مرحله گذار بین استخوان بالغ و نابالغ"

سومین مرحله نوسازی استخوان هم زمان با ساختار کل اسکلت ادامه پیدا می کند (تقریباً ۷ درصد در روز). از لحاظ بالینی و رادیو گرافیک این مرحله با تشکیل استخوان متراکم و معدنی مشخص می گردد. پس از شش هفته، پیوند محکم شده، به استخوان میزبان متصل شده است. سپس پیوند وارد چرخه جذب - تجدید ساختار، مانند بقیه اسکلت بدن می شود.

بنابراین، پلاکت ها و PRP در مرحله بیوشیمیایی اولیه از سه مرحله ترمیم استخوان موثر هستند. در این مرحله اولیه، پلاکت ها نقش محوری در تعیین سرعت و مقدار ترمیم استخوان دارند.



" اتصال پیوند محکم شده به استخوان میزبان، پس از شش هفته "

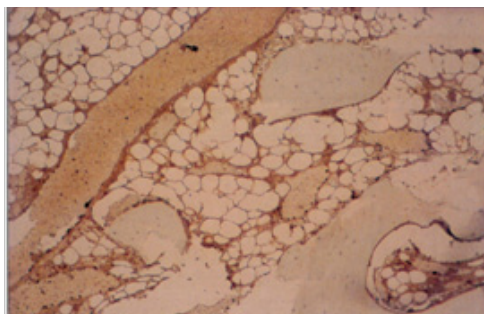


"استخوان بالغ از لحاظ رادیوگرافی، با تشکیل الگوی تراکولر طبیعی و افزایش تراکم مشخص می شود. در اینجا لبه تحتانی استخوان، لبه مایل خارجی و زائده کورو نوید تحت پدیده تجدید ساختار قرار گرفته اند"

اثرات بالینی PRP بر ترمیم استخوان

در سال ۱۹۹۸ طی یک مطالعه اعتبار سنجی غلظت مصرفی PRP دیده شد که غلظت پلاکت ۴ تا ۷ برابر تعداد پلاکت ها در PRP نسبت به غلظت پایه پلاکتی خون، در تحریک ترمیم پیوند استخوان موثر است. این مطالعه همچنین نشان داد سلولهای پیوندی، دارای گیرنده های غشایی برای تقریباً تمامی فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها هستند. در رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز پیوند اتولوگ، سلول های پیش ساز استخوانی به رنگ قهوه ای دیده می شوند و دارای گیرنده های غشایی $TGF\beta_1$ هستند. استئوبلاست ها بعنوان سلول های پیش ساز استخوانی عمل می کنند، اما استئوسیت های بالغ چنین نیستند. همچنین، تعداد بالایی از سلول های پیش ساز استخوانی بعنوان سلول های اطراف عروقی وجود دارند که نشان می دهد پری سیت ها نیز نوعی سلول ترمیم کننده استخوان هستند.

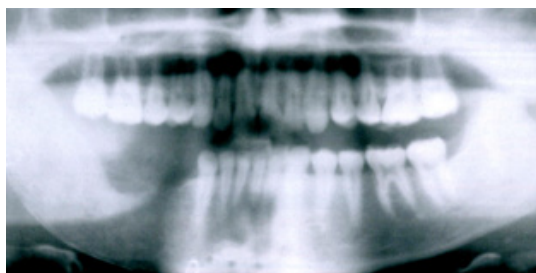
در تصاویر رادیوگرافی و CT اسکن مشاهده شد که میزان تراکم مواد معدنی در پیوندهای انجام شده با تجویز PRP نسبت به موارد فاقد PRP، ۱/۱۶ تا ۲/۲ برابر بود.



"رنگ آمیزی ایمونو پراکسیداز پیوند اتولوگ"



"تصویر رادیوگرافی پانورکس از یک پیوند نیمه استخوان فک تحتانی که ۱۴ روز پس از انجام پیوند، تشکیل عالی استخوان را نشان می دهد. نواحی نابالغ در میان استخوان مشخص هستند"

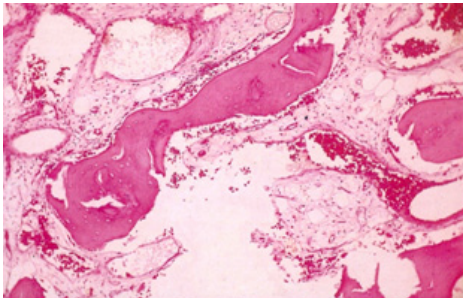


"تصویر رادیوگرافی پانورکس از یک پیوند فک تحتانی در بیماری با همان سن، جنس و همان مدت زمان پس از انجام پیوند با تجویز PRP، که نشان می دهد میزان تراکم استخوان و بلوغ استخوانی، بیشتر است"

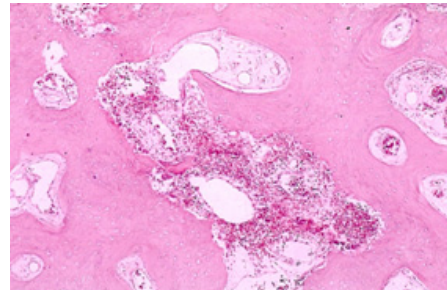
۶ ماه	۴ ماه	۲ ماه	
۱/۰۶	۰/۸۸	۰/۹۲	پیوند استخوانی بدون PRP (۴۴)
۱/۶۲	۱/۸۸	۲/۱۶	پیوند استخوانی با PRP (۴۴)
P=.001	P=.001	P=.001	

"شاخص بلوغ استخوان پیوندی"

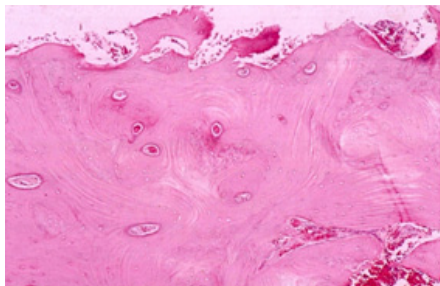
این موضوع نشان دهنده ی تشکیل سریع تر و بلوغ زودتر پیوند استخوانی با استفاده از PRP می باشد. مطالعات بافت شناسی نشان داد در حالی که پیشرفت تولید میزان بافت تراپکولر استخوانی اتورژن بدون استفاده از PRP در حدود ۵۵ ± ۸ درصد می باشد (در مقایسه با میزان اولیه ۳۸ ± ۸ درصد)، پیشرفت بهبودی پیوند با PRP ۷۴ ± ۱۱ درصد است. این امر نشان دهنده ی افزایش تراکم استخوان تولید شده و افزایش سرعت بلوغ استخوان با استفاده از PRP می باشد.



"استخوان فک تحتانی طبیعی که حاوی ۳۸٪ استخوان تراپکولر می باشد و از استخوان بالغ در یک استرومای فیبری - عروقی تشکیل یافته است"



" پیوند استخوان بدون استفاده از PRP، چهارماه پس از انجام پیوند، ۶٪ پیوند از استخوان تراپکولر تشکیل یافته است و اکثراً به شکل استخوان نابالغ بوده، در حال جذب تجدید ساختار فعال می باشد"



" پیوند استخوانی با تجویز PRP ، پس از چهارماه از انجام پیوند، تقریباً کلاً از استخوان بالغ با ساختار تیغه ای با تجدید ساختار اندک، تشکیل یافته است"

نوع استخوان	ناحیه استخوان تراپکولر
استخوان فک تحتانی طبیعی (۱)	۳۸/۹% ± ۶%
پیوند استخوان بدون PRP (۴۴)	۵۵% ± ۸% (P=.005)
پیوند استخوان با PRP (۴۴)	۷۴% ± ۱۷% (P=.005)

"بافت شناسی پیوند پس از ۶ ماه از پیوند"

مطالعات در محیط آزمایشگاه بروی حیوانات با استفاده از PRP

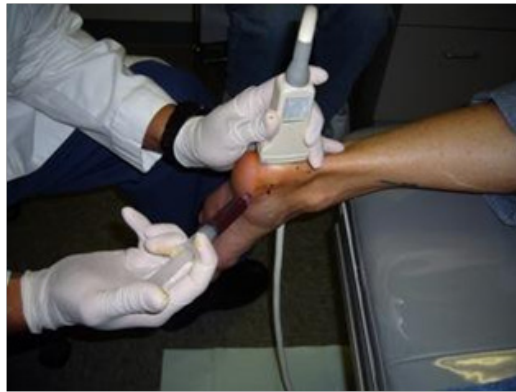
اولین مطالعات منتشر شده در محیط آزمایشگاه حاکی از آن بود که PRP موجب تحریک تکثیر سلول‌های مختلف مانند استئوبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها، تنوسیت‌ها، کندروسیت‌ها و سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌شود.^{۱۱، ۱۲، ۱۳} Lucarelli و همکارانش^{۱۴} نشان دادند PRP اثر مثبت بر تکثیر سلول‌های بنیادی انسان دارد و مقدار سلول‌ها با افزایش غلظت PRP از ۱ به ۱۰ درصد بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد. یک مطالعه دیگر در محیط آزمایشگاهی نشان داد PRP با افزایش تکثیر سلول‌های تنوسیت انسانی و تولید کلاژن، ترمیم تاندون را تسهیل می‌کند.^{۱۵} با این حال، در سایر مطالعات در محیط آزمایشگاهی نتایج متناقضی بدست آمد.^{۱۶} توانایی PRP در تحریک تمایز رده‌های مختلف سلولی نیز مورد توافق همگان نمی‌باشد. در یک مطالعه مشاهده شد PRP می‌تواند تمایز سلول‌های بنیادی به استئوبلاست‌ها را تحریک نماید اما در سایر مطالعات نتایج مختلفی بدست آمد.^{۱۷} استفاده از PRP در حیوانات در چندین مطالعه، نتایج امید بخشی داشته است. ترمیم استخوانی با توجه به تولید کالوس محکم تر در ضایعات جمجمه خرگوش و ترمیم ماندیبل بز، تسهیل گردید.^{۱۸، ۱۹} با توجه به مطالعه Tamoyasu و همکارانش^{۲۰} مکانسیم این اثر PRP به تحریک تمایز استئوبلاست‌ها مربوط می‌باشد. در مطالعات حیوانی، همچنین اثرات مثبت PRP بر ترمیم تاندون نیز مشاهده شد. تزریق PRP به تاندون پاتلار موش صحرایی بی‌خطر بوده، با تحریک تولید کلاژن نوع III و I مورد نیاز برای ترمیم و تجدید ساختار تاندون به بهبود آن کمک می‌کند.^{۲۱}

با این حال، سایر مطالعات حیوانی نتایج متناقضی داشته‌اند. Aghaloo و همکارانش^{۲۲} در مطالعه‌ای، تفاوتی میان قدرت استخوان پیوند شده در موارد پیوند استخوان خرگوش اتولوگ با استفاده از PRP به تنهایی یا استفاده از استخوان خرگوش اتولوگ و PRP نیافتند. Chaput و همکارانش^{۲۳} نشان دادند PRP نقش قابل توجهی در افزایش رشد استخوانی در استخوان پیوند شده در انتهای فمور خرگوش‌ها همراه با استفاده از PRP ندارد. برای روشن ساختن اثرات بیولوژیک PRP در مدل‌های حیوانی باید از فرآورده‌های PRP با غلظت و ترکیب استاندارد استفاده نمود.

مطالعات بالینی با استفاده از PRP

آسیب‌های شایع عضلانی اسکلتی تقریباً سالانه موجب ۱۰۰ میلیون ویزیت در مطب پزشکان عمومی و مطب‌های ارتوپدی در ایالات متحده می‌شوند.^{۲۴} بسیاری از پزشکان عمومی، متخصصین ارتوپدی و پزشکی ورزشی از PRP به عنوان یک روش درمانی جدید برای آسیب‌های تاندون، عضلانی و استخوانی استفاده می‌کنند. متخصصین رادیولوژی، به ویژه افرادی که خدمات اولتراسوند عضلانی - اسکلتی جهت پزشکی ورزشی ارائه می‌کنند، افزایش قابل توجه موارد درمان تحت هدایت سونوگرافی برای اختلالات مزمن تاندونی، فاشییت کف پا و آسیب‌های حاد لیگامان‌ها و غلظت را مشاهده می‌نمایند.

بر اساس مطالعات بالینی استفاده از PRP باعث کاهش مدت بیهوشی، افزایش قدرت استخوان، کاهش زمان ترمیم استخوان، کاهش میزان عفونت زخم و کاهش درد و تورم ناشی از جراحی می‌گردد.^{۲۵، ۲۶} با این حال اکثر این مطالعات، بصورت غیر تصادفی با تعداد نمونه اندک انجام شده‌اند یا مطالعات گزارش موارد هستند.



محبوبیت و افزایش کاربرد PRP از شواهد علمی موجود و در دسترس فراتر رفته است.^{۲۷، ۲۸} افزایش روز افزون استفاده PRP بویژه پس از توجه رسانه‌ها به استفاده از آن توسط ورزشکاران حرفه‌ای و تسهیل بازگشت آنان به مسابقات لیگ حرفه‌ای آمریکایی رخ داد.^{۲۹}

یکی از اولین موارد کاربرد PRP، اضافه کردن فیبرین اتولوگ ساخته از پلاکت‌های تلغیظ شده به استخوان اسفنجی طی جراحی ترمیمی صورت و ماگزیلا بود. در بررسی پی در پی رادیولوژیک مشخص گردید سخت شدن استخوان بجای ۸ هفته در گروه کنترل، در گروه مورد آزمایش طی ۴ هفته رخ داد.^{۳۰} که این امر به هدایت رشد استخوانی توسط پلاکت‌ها نسبت داده شد.^{۳۱} مطالعات دیگری نیز در مورد استفاده از PRP در جراحی پلاستیک، جراحی بای‌پس قلبی، بیماری‌های پوست و ارتوپدی صورت گرفته است. همچنین در کلینیک‌های پزشکی درمانی نیز از PRP استفاده شده است.

تزیق PRP امروز بطور شایع برای درمان اختلالات تاندونی مزمن، از جمله آرنج تنیس بازان، فاشییت کف پا و اختلالات تاندون آشیل و پاتلار انجام می‌شود. در کلینیک‌های پزشکی ورزشی نیز از طریق PRP برای درمان آسیب‌های حاد مانند پارگی‌ها عضلات پارگی لیگامان جانبی داخلی زانو و پیچ خوردگی کف پا استفاده می‌گردد. تعدادی فرآیند کار آزمایشی بالینی کنترل شده، آینده نگر و تصادفی برای ارزیابی اثرات PRP در حال انجام است.

اثرات بالینی ایمپلنت PRP بر سلامت استخوان

سلامتی و یکپارچگی استخوانی ایمپلنت دندان از مهاجرت سلول، تمایز، تولید و تجدید ساختار استخوان در

سطوح ناشی می‌شود. همه این فرآیندها به پلاکت و انعقاد خون وابسته هستند. بنابراین از PRP می‌توان برای افزایش سلامت استخوان بیماران مسن، افراد دچار دیابت، استئوپوروز یا سایر اشکال اختلال در ترمیم استخوان یا در موارد اختلالات ناحیه خلفی ماگزیلا استفاده کرد.

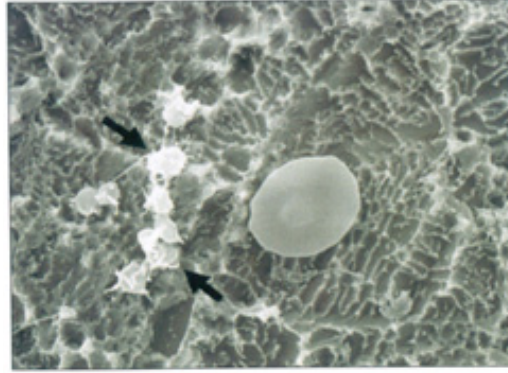
PRP در زمینه دندانپزشکی به مدت ۲ دهه با موفقیت بالینی مورد استفاده قرار گرفته است. در برخی از درمان‌های دندانپزشکی شامل قرار دادن ایمپلنت، جراحی استخوان پریدنتال، جراحی بافت نرم و بازسازی فک می‌توان از روش PRP به‌رمند گردید. به عنوان مثال، یک دندانپزشک که قصد انجام عمل جراحی جهت خارج کردن دندان را دارد، می‌تواند برای بهبود زخم بعد از کشیدن دندان از درمان PRP استفاده کند. این بسیار مهم است که زخم پس از خارج کردن دندان بهبود یابد چرا که ایمپلنت‌های دندان می‌تواند بدون هیچ مسئله‌ای قرار داده شود.

در زمان قرار دادن ایمپلنت، لخته خون یا PRP سوراخ درون، سطح ایمپلنت و سطح بین استخوان و فلز را می‌پوشاند. هنگامی که از یک ایمپلنت استفاده می‌شود، با وجود آن که از لحاظ میکروسکوپی، تماس کامل بین فلز و استخوان برقرار شده است، سوراخ‌های میکروسکوپی بین فلز و استخوان وجود دارد که در این فضا، لخته‌های خون تشکیل می‌شوند.



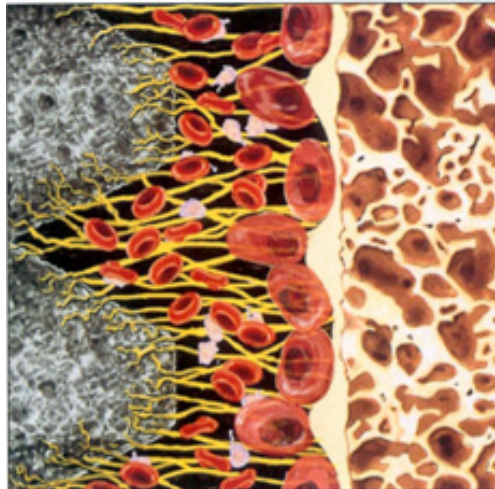
"سوراخ‌های میکروسکوپی بین فلز و استخوان در هنگام استفاده از ایمپلنت"

در فضای میکروسکوپی بین فلز و استخوان معمولاً اجزای ریز پلاکت ها، گلبول های قرمز، گلبول های سفید و مولکول های چسبندگی سلولی مانند فیبرین، فیبرونکتین و ویترونکتین یافت می شوند.



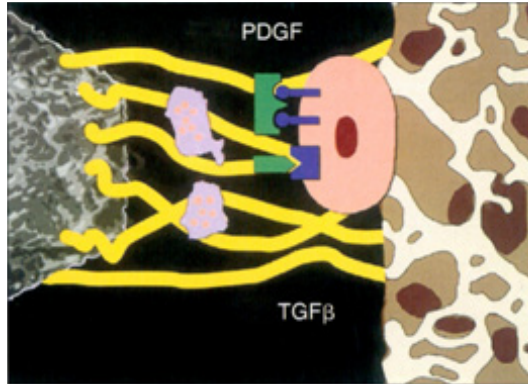
"تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک ایمپلنت دندان: یک گلبول قرمز در وسط دیده می شود و با تعداد زیادی پلاکت های کوچک (پیکان ها) احاطه شده است. این پلاکت ها دارای زوائد پای کاذب بوده، در شبکه فیبرینی قرار دارند"

در این شرایط، ملکول های چسبندگی سلولی، نقش مهم پوشاندن سطوح ایمپلنت و پل زدن بین سطح ایمپلنت و استخوان را انجام می دهند. مدل سلامت استخوانی نشان می دهد سطح ایمپلنت، حفره اطراف آن و سطح حفره استخوانی ایمپلنت بوسیله استئو بلاست های پوشاننده سطوح استخوان، گلبول های قرمز و پلاکت ها پوشیده می شوند.



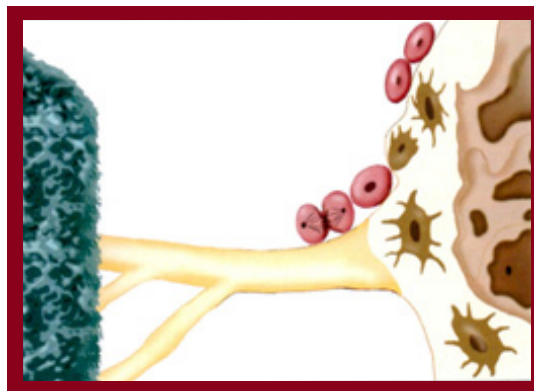
"پوشش سطح ایمپلنت، حفره اطراف آن و سطح حفره استخوانی ایمپلنت توسط استئو بلاست های پوشاننده سطوح استخوان، گلبول های قرمز و پلاکت ها"

پلاکت ها پس از دگرانوله شدن، هفت فاکتور رشد را ترشح می کنند. این فاکتورهای رشد به سطح غشای استئوبلاست ها متصل می شوند که آن ها را فعال ساخته، موجب تکثیر سلولی، مهاجرت، تولید استئوئید، بلوغ استخوان و در نهایت اتصال دیواره استخوانی به سطح ایمپلنت می شود.

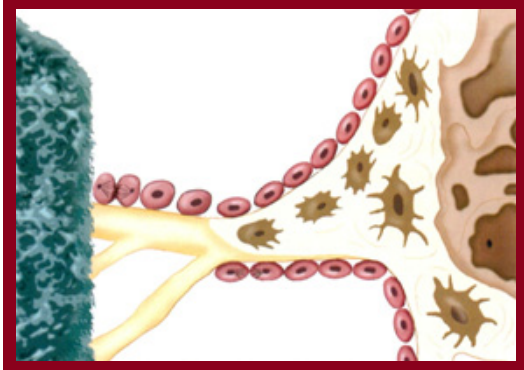


" اتصال فاکتورهای رشد به سطح غشای استئوبلاست ها و فعال سازی آن ها"

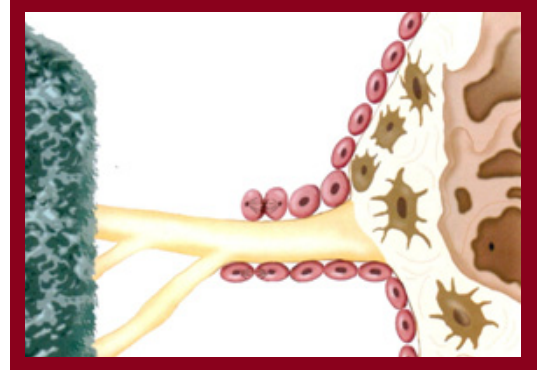
در نتیجه استئوبلاست ها و سلول های بنیادی مغز استخوان در دیواره استخوانی ناحیه سوراخ شده، تکثیر یافته، روی رشته های فیبرین و سایر مولکول های چسبندگی سلولی که در این فضا قرار دارند ، مهاجرت می کنند.



"فعال شدن استئوبلاست ها توسط فاکتورهای رشد موجب تکثیر سلولی در امتداد رشته های فیبرین می شود"



"پس از تکثیر سلول ها، سلول های دختری به استئوبلاست تبدیل شده، در تماس با سطح ایمپلنت قرار می گیرند. سلول های دختری که استئوید ترشح کرده اند، در ماتریکس معدنی استخوانی به دام می افتند و به استئوسیت تبدیل می شوند و در نهایت پلی استخوانی بین استخوان و سطح ایمپلنت بوجود می آید"

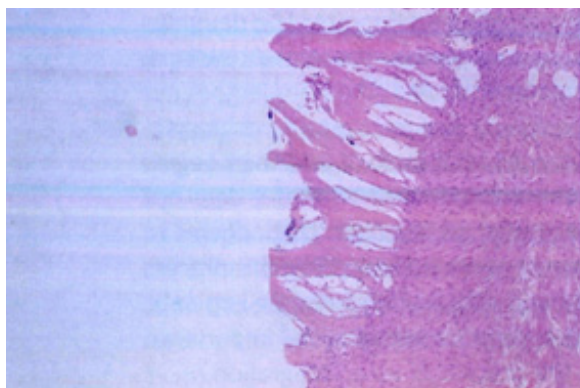


"پس از تکثیر سلول ها در امتداد رشته های فیبرین، سلول های دختری به سمت سطح ایمپلنت حرکت می کنند و سلول دختری که متوقف شده است، به استئوبلاست تمایز می یابد و استئوید ترشح می کند"



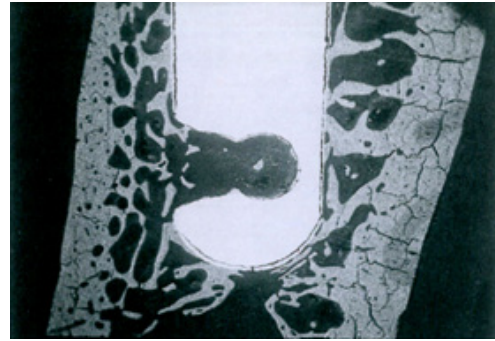
"سلول های دختری بیشتری تکثیر یافته، به سمت سطح ایمپلنت حرکت می کنند. استئو بلاست های بالغ بیشتری نیز به استئوسیت تبدیل شده، پلی استخوانی بین سطح ایمپلنت و حفره استخوانی اطرافش ایجاد می کنند"

با مهاجرت این سلول‌ها روی رشته‌های فیبرین، سلول‌های مغز استخوان، رشته‌های فیبرین را از سطح ایمپلنت جدا می‌سازند (فیبرین به ایمپلنت‌های دارای سطوح بافتی بهتر متصل می‌شود و سلامت استخوانی از این ایمپلنت‌ها بیشتر خواهد بود). پس از آنکه سلول‌های مغز استخوان در امتداد رشته‌های فیبرین مهاجرت کردند، تمایز یافته، استئوئید تولید می‌کنند که این فرآیند در بررسی بافت‌شناسی ایمپلنت دیده می‌شود. بررسی بافت‌شناسی، وقایع گفته شده را تأیید می‌کند. توجه کنید که سلول‌های بنیادی، زوئندی از استئوئید به سمت لبه ایمپلنت در سمت چپ تولید کرده‌اند، تعدادی از استئوبلاست‌ها در لبه زوئند استئوئیدی قرار دارند و تعدادی از آن‌ها درون استئوئید به دام افتاده، به استئوسیت بالغ تبدیل شده‌اند. همچنین باقیمانده رشته‌های فیبرین بین زوئند استئوئید قرار دارند.



"بررسی بافت‌شناسی، وقایع گفته شده در شکل‌های قبلی"

این توالی مهاجرت، تمایز و تولید استخوان غالباً نادرست درک می‌شود. این تصویر که استئوبلاست روی رشته‌ای از فیبرین به جلو می‌خزد و مانند یک حلزون که ردی از خود بر جای می‌گذارد، پشت سرش استخوان برجای می‌ماند، نادرست است. در واقع، رشد زنجیره‌ای صحیح‌تر می‌باشد. یک سلول بنیادی در حال مهاجرت، تکثیر می‌شود و به استئوبلاست تمایز می‌یابد، سپس مهاجرت متوقف شده، استئوئید ترشح می‌شود که استئوبلاست را در بر می‌گیرد و آن را تبدیل به استئوسیت می‌کند. سلول دختری حاصل از تقسیم سلولی که به جلو رانده شده، اکنون خود تقسیم می‌شود تا سلول دختری دیگری تولید کند. این فرآیند تکرار می‌شود تا اینکه لبه استخوان به ایمپلنت می‌رسد و سپس همین فرآیند بر سطح ایمپلنت نیز ادامه می‌یابد. تنها تفاوت آن است که این فرآیند مستقیماً روی سطح فلزی ایمپلنت انجام نمی‌شود بلکه روی فیبرین متصل به سطح فلز روی می‌دهد.



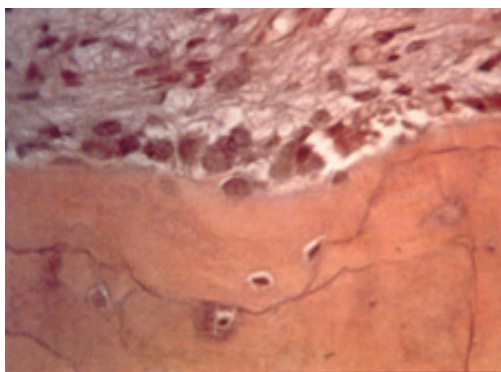
" تصویر میکروسکوپ الکترونی از روند الحاق ایمپلنت، این مدل را تأیید می کند و اتصالات استخوانی بین سطح داخل استخوانی ماندیبولار و سطح ایمپلنت و همچنین تشکیل استخوان در امتداد سطح ایمپلنت را نشان می دهد"



" تصویر با بزرگنمایی بالاتر که مهاجرت استخوان در امتداد سطح ایمپلنت و وجود خط سیمانی بین سطح ایمپلنت و استخوان واقعی را نشان می دهد"

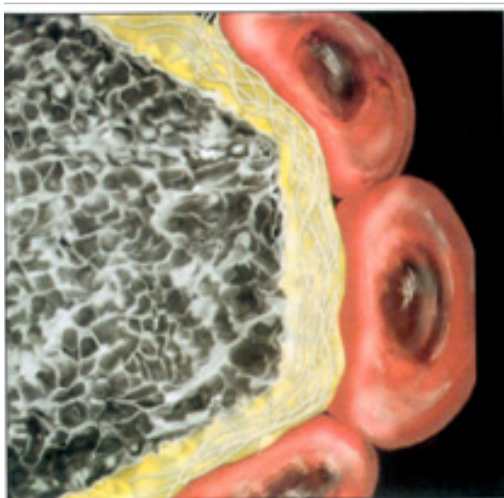
یک بار دیگر، درک این موضوع نشان داد چرا ایمپلنت های با سطح بافتی، سطح تماس استخوانی بیشتری دارند زیرا فیبرین راحت تر به این سطوح متصل می شود و اهمیت فیبرین و سایر مولکول های چسبندگی سلولی در فرآیند سلامت استخوانی بهتر مشخص می شود.

مطالعات Davies و همکارانش نشان داد استخوان واقعی در تماس مستقیم با سطح فلزی قرار ندارد بلکه سیمانی که بطور شایع در خطوط Von Ebner دیده می شود، با سطح فلزی در تماس است.^{۳۶} این فرآیند مشابه روند تجدید ساختار استخوان است که در آن، استئوبلاست ها سیمانی تولید می کنند که روی سطوح استخوان بالغ قرار می گیرد و استخوان جدید را به آن متصل کرده، از جدا شدن آن جلوگیری می کند.



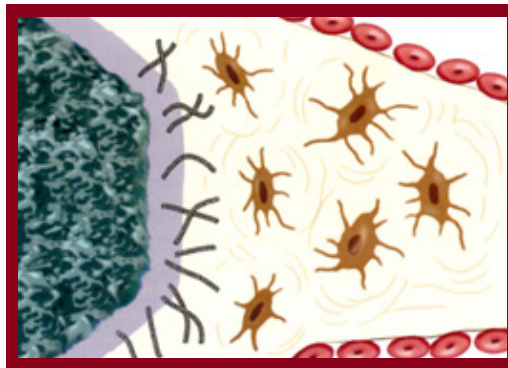
"سیمانی که سطح ایمپلنت را به استخوان متصل می سازد، مشابه خطوط von Ebner است که بطور شایع در بافت استخوان طبیعی دیده می شود و از لحاظ فیزیولوژیک بعنوان متصل کننده استخوان جدید به استخوان قدیمی عمل می کند"

روند الحاق استخوانی نیز به همین سیمان وابسته است که استخوان جدید را به سطح ایمپلنت متصل می سازد. استخوان طبیعی از رشته های کلاژن تیپ I در میان آن ها، بلورهای هیدروکسی آپاتیت کلسیم و مقادیر اندکی فاکتورهای رشد (BMP ، ILG) تشکیل یافته اما سیمان گفته شده از سیالوپروتئین و استئوپونین و درمیان آن ها، بلورهای کلسیم هیپوفسفات بوجود آمده است.



"سیمان ترشح شده به سطح فلزی ایمپلنت، استخوان واقعی نیست بلکه شبیه خطوط von Ebner است . این سیمان از استئوپونین و پروتئین سیالیک تشکیل یافته که بلورهای کلسیم هیپوفسفات(بجای هیدروکسی آپاتیت کلسیم)، ساختار معدنی آن را بوجود آورده اند"

این سیمان زیستی در شکاف‌ها، حفرات و شیارهای سطح ایمپلنت جریان می‌یابد زیرا قوامی شبیه خمیر دندان دارد و مانند خمیر گچ سفت نشده عمل می‌کند. با سفت شدن این سیمان (یعنی زمانی که بلورهای کلسیم هیپو فسفات شکل می‌گیرند)، استئوبلاست‌ها رشته‌های کلاژن و استئوید را به آن اضافه می‌کنند و مانند سیم‌های فولادی، این رشته‌های کلاژن، استخوان جدید را به سیمان متصل می‌سازند.



"روند الحاق استخوان در واقع اتصال به سطح فلزی به سطح فلزی ایمپلنت با سیمانی به قطر ۵mm است. هنگامی که استخوان روی رشته‌های کلاژن درون سیمان بافتی تشکیل می‌شود، استخوان واقعی به سیمان اتصال می‌یابد. این رشته‌های کلاژن، عملکردی مانند سیم‌های فولادی در ساختمان پل‌ها بازی می‌کنند"

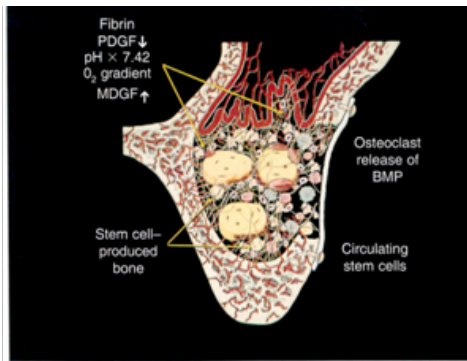
بنابراین طی روند الحاق استخوان، یک سیمان با قطر ۵mm به سطح ایمپلنت می‌چسبد و آن را به استخوان واقعی متصل می‌سازد. این توالی فرآیند از تکثیر اولیه سلول‌ها، مهاجرت سلولی، تمایز سلولی، تولید سیمان و استئوید، همگی توسط فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت‌ها آغاز شده، به آن‌ها وابسته است.

اثرات PRP بر ترمیم استخوان با استفاده از مواد جایگزین استخوان

از آنجایی که استفاده از PRP برای ترمیم استخوان و بافت نرم مزایایی داشته است، تصور گردید فواید استفاده آن به وجود سلول های پیوندی اتوژنیک بستگی دارد و فقط در پیوندهای اتوژنیک مفید خواهد بود. با این حال، مطالعات اخیر نشان داده است PRP می تواند ترمیم با استفاده از مواد جایگزین استخوان را نیز بهبود بخشد.^{۳۳ ۳۴} علت این موضوع این است که حتی با استفاده از مواد جایگزین استخوان نیز، استخوان جدید سریع تر تولید می شود و سلول های اتوژنیک بجای آنکه انتقال یابند، به ناحیه پیوند مواد جایگزین مهاجرت و فضای بین اطراف این ذرات را پر می کنند (مشابه مکانیسم گفته شده برای الحاق استخوانی). به عبارت دیگر، یک ماده جایگزین استخوان از طریق هدایت رشد استخوانی از سلول های پیش ساز استخوان مجاور باعث تولید استخوان جدید می شود، در حالی که پیوند اتوژنیک باعث تولید استخوان جدید از طریق انتقال سلول های پیش ساز استخوانی از محل دیگر می گردد. مطمئناً پیوند استخوان اتوژنیک تعداد بیشتری سلول پیش ساز استخوانی را به محل می آورد و روش بالینی استاندارد طلایی برای ترمیم استخوان است. با این حال، اگر ماده جایگزین، مقداری فیبرین جذب کند یا ذرات آن بصورت متراکم قرار نگرفته باشند و یا از طریق منافذ سطحی اش، رشد استخوانی را هدایت کند، ماده جایگزین استخوان نیز می تواند بطور قابل قبولی استخوان را ترمیم نماید.

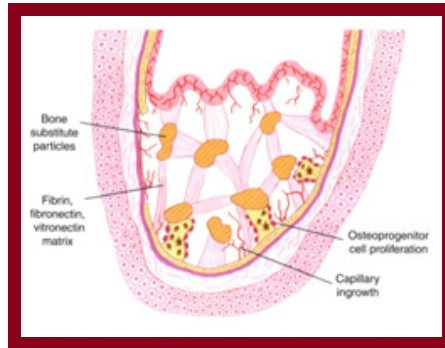
از آنجایی که در چنین مواردی تعداد سلول های پیش ساز استخوان کمتر است و مهاجرت بیشتری برای پر کردن حجم پیوند شده لازم می باشد، تحریک این سلول های پیش ساز استخوانی و تولید ماتریکس برای هدایت رشد استخوانی توسط PRP حتی در این موارد، مفید تر خواهد بود.

علی رغم ادعاهای موجود، هیچ ماده جایگزین استخوان یا فرآورده استخوان آلوژنیک در انسان، رشد استخوانی را هدایت نکرده است.^{۳۵} حتی استخوانی آلوژنیک (بصورت معدنی شده یا غیر معدنی) غلظت کافی از BMP ندارد تا باعث القا رشد استخوان جدید در انسان شود. بنابراین امروزه مواد جایگزین استخوانی برای هدایت رشد استخوانی به سلول های پیش ساز استخوان وابسته هستند که در پیوند استخوان وجود دارند. مکانیسم اثر این فرآورده ها را می توان در جای گذاری مواد جایگزین استخوان در پیوند سینوس مشاهده نمود. در این شرایط، ذرات ماده جایگزین استخوان معمولاً در فضای سینوس، زیر غشای سطحی استخوان قرار داده می شوند. این ذرات درون لخته خون حاوی فیبرین، فیرونکتین، گلبول های قرمز و سفید خون و مقدار زیادی پلاکت، غوطه ور می شوند.



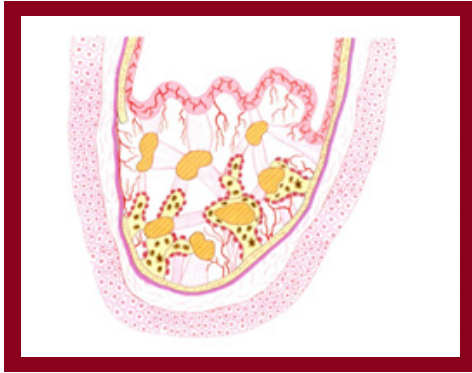
" پیوند جایگزینی استخوان در دیواره سینوس ماگزیلری در محیط بیوشیمیایی لخته خون که حاوی فیبرین، فیرونکتین، ویترونکتین، گلبول های قرمز خون و پلاکت ها می باشد "

اگر لخته PRP وجود داشته باشد، تعداد پلاکت ها ۴ تا ۷ برابر خواهد بود. طی ۱۰ دقیقه پس از ایجاد لخته، پلاکت ها دگرانوله شده، هفت فاکتور رشد را ترشح می کنند. برخی از این فاکتورهای رشد بر عروق خونی، دیواره استخوانی و غشای سینوس اثر می کنند تا رشد مویرگ ها به داخل پیوند القا شود، در حالی که سایر فاکتورها بر سطوح داخلی و جانبی دیواره استخوانی و سقف سینوس اثر می گذارند و مهاجرت، تمایز سلولی و تولید استخوان را مانند روند الحاق استخوانی آغاز می کنند.



"ترمیم استخوان در استفاده از مواد جایگزین استخوان در سینوس ماگزیلری که به نفوذ مویرگ ها به حجم پیوند شده، تکثیر سلول های پیش ساز استخوان و مهاجرت آن ها از دایره های استخوانی اطراف نیاز دارد و در نهایت، استخوان در اطراف ذرات جایگزین استخوان تشکیل می شود"

چنانچه در مدل الحاق استخوان دیده شد، سلول های پیش ساز استخوانی در امتداد شبکه فیبرین بین استخوان و ذرات جایگزین استخوان، رشد می کنند و آن ها را بهم متصل می سازند. فیبرین ذرات جایگزین استخوان را به هم می چسباند، سلول های پیش ساز استخوانی در امتداد سطح رشته های فیبرین مهاجرت کرده، سیمان و استخوان را تولید می کنند. بنابراین، مانند پوشش هیدروکسی آپاتیت بر سطح ایمپلنت های دندانی، ذرات جایگزین استخوان نیز در نهایت به استخوان ملحق می شوند. شبکه استخوانی که پیرامون این ذرات تشکیل می شود و آن ها را به یک دیواره استخوانی متصل می سازد تا پیوندی با ثبات بوجود آید.



"از آنجایی که ترمیم ذرات جایگزین استخوان به فراخوانی سلول های پیش ساز استخوان در اثر فاکتورهای رشد، مهاجرت آنها و در نهایت تولید استخوان بستگی دارد، این فرآیند به مدت طولانی تری نیاز خواهد داشت تا استخوانی با ثبات از یک ایمپلنت اولیه تشکیل گردد. بنابر این، استفاده از PRP می تواند اثر قابل توجهی داشته باشد"

از آنجایی که مراحل منجر به تشکیل استخوان، شامل ترشح فاکتورهای رشد و تحریک سلول ها، مهاجرت سلول ها و تمایز آن ها قبلاً انجام نشده است (در مقایسه با پیوند استخوان اتوژنیک که مقدار زیادی سلول تمایز یافته در آن وجود دارند)، ایجاد استخوان در موارد استفاده از مواد جایگزین دیرتر انجام می شود و استخوان بوجود آمده نیز در نهایت کمتر خواهد بود. PRP می تواند تولید استخوان را در زمان کوتاه تری، تحریک نماید.

کاربرد PRP در درمان آسیب بافت های نرم

آسیب بافت نرم یک علت عمده ناتوانی و معلولیت و هزینه های بهداشتی است که سالیانه باعث بیش از یک میلیون ویزیت در مطبها در ایالات متحده می شود.^{۳۶} این آسیبها علاوه بر هزینه های بهداشتی، با از دست دادن شغل و کاهش تولید نیز برای جامعه هزینه دربر دارند. این آسیبها در ورزشکاران حرفه ای ممکن است نتایج جدی تری داشته باشند. روند ترمیم بافت نرم در بدن موجود زنده، غالباً روندی آهسته، پر عارضه و ناکامل است.^{۳۷} شناخت ما از نقش فاکتورهای رشد در تنظیم ساختار طبیعی بافت و کامل آن، همچنین پاسخ بافت نسبت به آسیب به سرعت در حال تکامل است. اثرات بالقوه کاربرد فاکتورهای رشد بر روند ترمیم آسیب نیز در کنار این دانش علمی رو به تکامل، جالب توجه می باشد. توانایی تنظیم یا تعدیل روند بازسازی بافت و سرعت بخشیدن به آن موضوع تحقیقات وسیع علمی می باشد. درمان با استفاده از PRP، روش درمان نوینی است که برای کمک به ترمیم و بازسازی بافت های نرم مانند تاندون ها و لیگامان ها طراحی شده است. استفاده از PRP روشی ساده، موثر با تهاجم اندک برای بدست آوردن غلظت طبیعی فاکتورهای

رشد اتولوگ است.^{۳۸} دلیل کاربرد گسترده PRP در روند ترمیم بافت‌های مختلف این واقعیت است که پلاکت‌ها، مخزنی در دسترس از فاکتورهای رشد حیاتی و سایر ملکول‌های سیگنال دهنده از جمله سیتوکین‌های متابولیک مربوط به لکوسیت‌ها و فیبرینوژن هستند که ممکن است روند ترمیم بافتی را تعدیل و کنترل کنند.^{۳۹، ۴۰، ۴۱} این مجموعه ملکول‌های زیستی در روند کاملاً منظم پاسخ ترمیم بافت پس از آسیب نقش ایفا می‌کنند تا این روند مراحل التهاب، ترمیم و تغییر ساختار بافت را طی کند.

تاندون (Tendon) یا وتر از بافت‌های فیبر مانند تشکیل شده که عضله را به استخوان متصل می‌کند و توانایی

مقاومت در برابر کشش را دارا است. تاندون‌ها از سلول‌های ویژه‌ای به نام سلول‌های tenocyte ساخته شده است. این اجزا

با همدیگر ساختار بافتی محکم، قوی و پر دوامی را می‌سازند که به استخوان متصل می‌گردد.^{۴۲}

۷۰ درصد ساختمان تاندون از آب تشکیل شده است. ۸۶ درصد وزن خشک تاندون را کلاژن، ۲ درصد از الاستین، ۵-۱ درصد

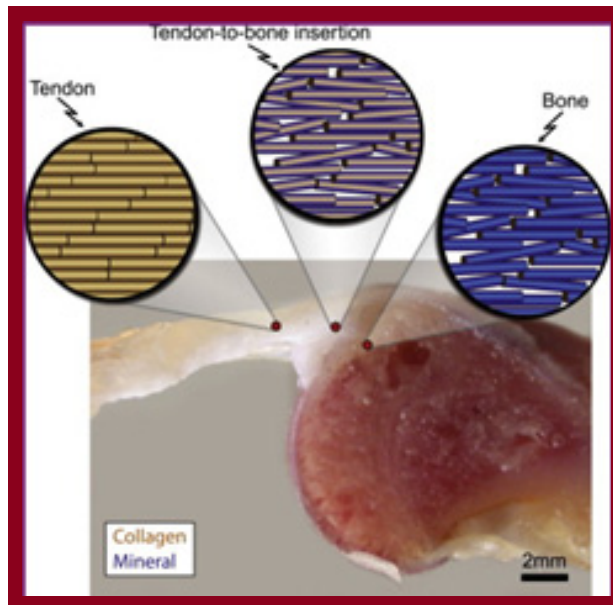
از پروتئوگلیکان و ۰/۲ درصد از اجزای غیر ارگانیک مانند مس، منگنز و کلسیم شامل می‌شود.

رباط‌ها مانند تاندون‌ها از کلاژن ساخته شده‌اند و تفاوت آن‌ها در این است که رباط استخوانی را به استخوان دیگر متصل

می‌کند. رباط‌هایی که از روی و اطراف مفاصل رد می‌شوند، به ثبات مفصل کمک می‌کنند. داخل بعضی از مفاصل نیز، رباط‌های

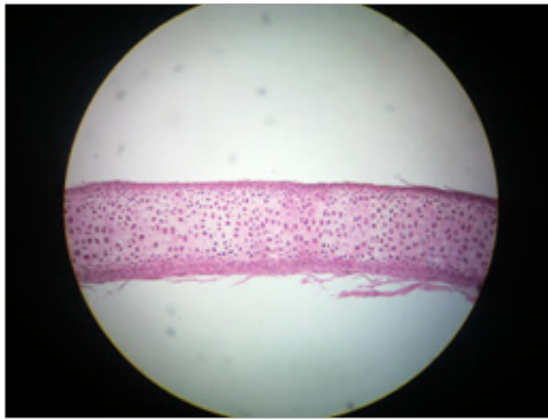
استخوانی (مثل رباط‌های مقاطع زانو) وجود دارند که موجب ثبات بیشتر مفصل می‌شوند. بطور کلی نقش اصلی رباط‌ها اتصال

سر استخوان‌ها به همدیگر و ایجاد پایداری بیشتر در مفاصل و کمک و جلوگیری از در رفتگی استخوان هاست.



"اتصال تاندون به بافت استخوانی"

تاندون ها می توانند نیروی زیادی را منتقل کنند و اگر بیش از حد مورد استفاده قرار گیرند یا بر روی آن ها فشار بیش از حدی وارد شود، آسیب ببینند. اگر این حادثه رخ دهد، پارگی های ریزی در بافت آن دیده می شود.^{۴۳} تکرار اعمال فشارهای بالاتر از حد توان موجب پارگی میکرونی فیبرهای کلاژن در داخل تاندون می شود و این آسیب به بیماری Tendonitis و یا مناسب تر Tendinosis یا Tendinopathy ختم می شود. صدمات بافت نرم که شامل آسیب های وارده به تاندون ها و لیگامنت ها است بیش از ۴۵ درصد تمام موارد صدمات عضلات و اسکلتی را شامل می شود.^{۴۴}



"پارگی بافت کلاژن"

هنگامی که فیبرهای کلاژن تاندون ها پاره یا کشیده می شوند، آسیب هایی مانند پارگی، کشیدگی، پیچ خوردگی لیگامنت (Sprain) یا کشیدگی تاندون ها (Strain) ایجاد می شود. این ساختارهای بافتی دارای عروق هستند، بنابراین زمانی که آسیب می بینند دچار خونریزی می شوند. اگر میزان خونریزی زیاد باشد باعث خون مردگی در اطراف ناحیه آسیب دیده خواهد شد. جریان خون به محل آسیب می تواند به ترمیم ضایعه کمک کند. پلاکت ها و فاکتورهای رشد با جریان خون به محل آسیب بافتی می رسند تا با تولید کلاژن جدید به ترمیم بافتی کمک نمایند. این فیبرهای جدید باید بصورت منظم و لایه لایه روی هم قرار گیرند تا روند ترمیم این ساختارها بطور صحیح انجام شود و تاندون یا لیگامنت، قابلیت ارتجاع و قدرت طبیعی خود را بازیابد. با این وجود، گاهی این روند ترمیم بطور صحیح پیش نمی رود و فیبرهای کلاژن، بافت جوشگاهی (Scar) را تشکیل می دهند. یکی از عوامل بروز این اختلال در ترمیم ضایعات، نرسیدن پلاکت ها و فاکتورهای ترمیمی به محل ضایعه به دلیل ناکافی بودن جریان خون ناحیه می باشد. بوجود آمدن بافت جوشگاهی باعث اختلال بیشتر در جریان خون موضع آسیب دیده و جلوگیری از تشکیل مویرگ های عروق جدید در محل آسیب می شود و جریان خون به محل آسیب متوقف می گردد. در نتیجه، فرصت ترمیم صحیح بافت از بین می رود. چنین ضایعاتی بهبود نمی یابند و بیماران به مصرف داروهای ضد التهابی و مسکن ها روی می آورند تا علایم تخفیف یابد. برخی بیماران از کرم ها و ژل های موضعی، ماساژ، درمان های فیزیکی، طب سوزنی و یا تزریق کورتون برای تخفیف درد استفاده می کنند. از آنجائی که این روش های درمان، تنها به درمان

مورد التهاب می پردازند و شکل زمینه ای را برطرف نمی کنند موفق نیستند، زیرا فیبرهای کلاژن نامنظم تشکیل شده و اختلال خون رسانی در محل آسیب بهبود نمی یابند.

بهبودی تاندون های آسیب دیده با اسکار یا اثر صدمه همراه است که این موضوع بر قدرت آن ها تاثیر داشته و بنابر این خطر آسیب مجدد را افزایش می دهد. همچنین به خاطر اینکه تاندون ها تامین خونی ندارند، نسبت به سایر بافت های نرم، آهسته تر بهبودی می یابند^{۴۶} و پاسخ التهابی کمی وجود دارد.

بدون التهاب سیستم، بهبودی تاندون محدود بوده و پاسخ پاتولوژیک غیر طبیعی که رخ می دهد، آنژیوفیبروبلاستیک

تحلیل رونده نامیده می شود.^{۴۷} این پاسخ تحلیل رونده به پارگی های کوچک در کلاژن، علت اصلی تاندینوپاتی یا تاندونیت است. اغلب درد موضعی، تورم و مشکل حرکتی رخ می دهد.^{۴۸} کورتیکواستروئید گاهی اوقات تزریق می شود، اما عوارض جانبی مانند آتروفی و آسیب ساختاری دائمی به تاندون ها ممکن است رخ دهد.^{۴۹} همچنین داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی می تواند سبب مشکلات معده ای- روده ای یا آسیب کلیوی گردد.^{۵۰}

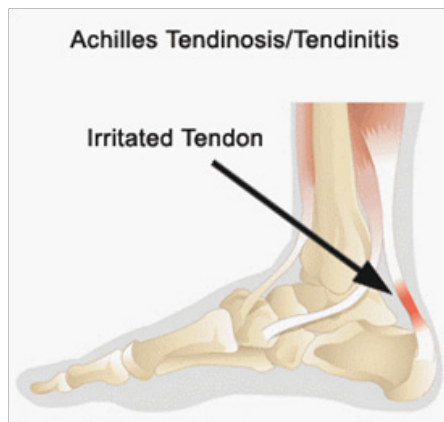
در اختلالات تاندونی، آسیب شناسی پایه شامل پارگی های میکروسکوپی کم مزمن در بافت کم عروق تاندون است. این پارگی ها با تشکیل اسکار و نه روند طبیعی ترمیم عروق در تاندون بازسازی می شوند.^{۵۱} تعدیل فاکتورهای زیستی در تاندون آسیب دیده می تواند احتمال ترمیم تاندون را افزایش دهد.^{۵۲} فاکتورهای رشد موجود PRP مانند EGF, VEGF, PDGF, TGF- β باعث افزایش تولید کلاژن تیپ I و تکثیر تنوسیت ها می شوند.^{۵۳ ۵۴ ۵۵ ۵۶} در تماس با PRP، سنتز ماتریکس تاندون در کشت سلولی تنوسیت های مجزا و در کشت تاندون جدا شده در خارج بدن موجود زنده، افزایش می یابد.^{۵۷ ۵۸ ۵۹} در مطالعات حیوانی، اثرات مثبت PRP بر ترمیم تاندون - بهبود ترمیم تاندون بدون تشکیل کالوس و افزایش استخوان تاندون - مشاهده شد.^{۶۰ ۶۱} تزریق PRP به نواحی آسیب تاندونی در حیوانات مدل باعث افزایش فعالیت های سلول های مشتق از گردش خون در ترمیم تاندون در مراحل اولیه می شود.^{۶۲}

در روش درمانی PRP، پزشک با استفاده از سونوگرافی، محل آسیب را در لیگامان یا تاندون تعیین می کند. فناوری جدید سونوگرافی، پزشک را قادر می سازد هر میلی متر از فیبرهای کلاژن، بافت اسکار و جریان خون ناحیه آسیب را مورد بررسی قرار دهد. سپس پزشک می تواند با استفاده از سرسوزن، PRP را مستقیماً به ناحیه آسیب دیده وارد کند. PRP را می توان حتی به پارگی های خیلی کوچک تزریق نمود (این پارگی ها گاهی در تصاویر MRI دیده نمی شوند). پس از تزریق PRP، پلاکت های فعال شده، فاکتورهای رشد را رها می سازند و سایر پروتئین ها و فاکتورهای ترمیمی را نیز به محل آسیب فراخوانده، به ترمیم و بازسازی بافت آسیب دیده کمک می کنند.

روش درمانی PRP از سال ها قبل بطور گسترده در اروپا بکار رفته و اکنون در ایالات متحده نیز محبوبیت یافته است. البته ایده افزایش جریان خون ناحیه آسیب دیده، ایده جدیدی نیست بلکه از سال ها قبل، با روش Prolotherapy، موادی تحریک کننده به محل آسیب تزریق می شد تا جریان خون محل آسیب افزایش یابد و ترمیم بافتی تسریع شود. اکنون با تولید PRP، فاکتورهای رشد بافتی را از خون استخراج و به محل آسیب تزریق می کنیم. PRP نسبت به جراحی، کم هزینه تر بوده، کمتر آسیب بافتی ایجاد می کند. این روش بدون آنکه باعث تخریب بافتی بیشتر گردد، می تواند به ترمیم ضایعات کمک نماید. بنابراین درمان با PRP برای دو گروه از بیماران مفید می باشد: (۱) بیماران دچار ضایعات مزمن که با درمان های قبلی بهبود نیافته اند. (۲) بیماران دچار ضایعات حاد که لازم است ۸ تا ۱۲ هفته برای ترمیم ضایعات صبر کنند و می توانند با استفاده از PRP، روند ترمیم را تسریع نمایند. به همین علت PRP در میان ورزشکاران محبوبیت یافته است.

اختلالات تاندون آشیل

تاندون آشیل بزرگترین تاندون در بدن است که عضلات پشت ساق پا را به استخوان پاشنه پا متصل می کند و به فرد کمک می کند تا فعالیت هایی مانند راه رفتن، دویدن و پریدن را انجام دهد. هر چند این تاندون می تواند در برابر استرس های ناشی دویدن و یا پریدن مقاومت کند، گاهی مستعد به ایجاد پارگی های کوچک، به علت استفاده بیش از حد یا استرس های زیاد و تکرار شونده است. دویدن، نیرویی تا هشت برابر وزن بدن ایجاد می کند که استرس های مکرر و قابل توجهی را بر روی تاندون اعمال می کند. با گذشت زمان، تاندون آشیل ممکن است ضعیف شود و می تواند پارگی های کوچکی ایجاد گردد که به طور بالقوه توانایی دارد تا منجر به پارگی کامل تاندون شود.



"آسیب تاندون آشیل"

بعضی از بیماران گردش خون ضعیفی به تاندون آشیل دارند. با وجود این جریان خون ضعیف و استرس های تکراری بر روی تاندون، ترمیم پارگی های کوچک بسیار دشوار خواهد بود. در نهایت این ها می تواند منجر به ضعیف شدن تاندون گردد که معمولا بسیار دردناک است. این وضعیت به عنوان "تاندونیت آشیل" شناخته می شود. تاندونیت آشیل اغلب ناشی از استفاده بیش از حد و یا حرکت مکرر تاندون است که ممکن است در حین کار و فعالیت خانه هم رخ دهد. پارگی های ظریف تاندون همچنین می تواند در حین ورزش، به خصوص اگر ورزش برای مدت زمان زیادی طول بکشد، ایجاد شود. به دلیل این حرکات مداوم و شدید، این پارگی ها ممکن است قادر به ترمیم سریع و یا کامل نباشند. تاندونیت آشیل در حدود ۶-۱۸ درصد از ورزشکاران دیده می شود. انجام ورزش هایی مانند بسکتبال، فوتبال و ورزش های راکتی (مثل تنیس) می تواند به ایجاد این وضعیت کمک می کند. ژیمناستیک کارها نیز مستعد ابتلا به این بیماری هستند. اختلالات تاندون آشیل می تواند دردی آزاردهنده با هزینه های بهداشتی و سلامتی و اقتصادی قابل توجه به بار آورد. ۶۳-۶۴ معمولاً درمان غیر جراحی موثری برای آن وجود ندارد. در نهایت ۲۷ تا ۴۵ درصد از این بیماران به جراحی نیاز پیدا می کنند که هزینه

درمان و عوارض آن را بطور قابل توجه افزایش می‌دهد.^{۶۵}

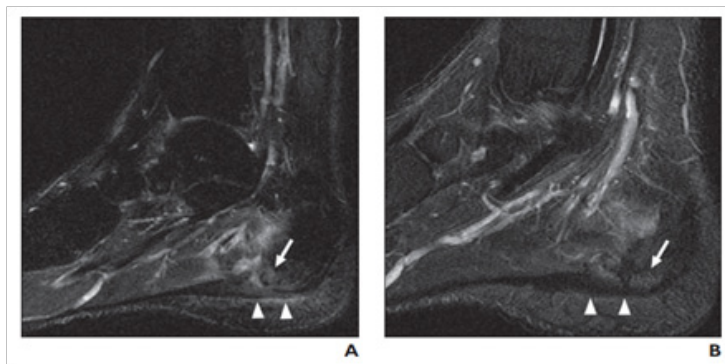
درمان اولیه بر اساس رویکردی محافظه کارانه است. با پرهیز از نرمش یا ورزش، باید به پا استراحت داده شود. داروهای ضد درد می‌تواند برای کاهش درد استفاده شود. شخص ممکن است نیاز به پوشیدن کفش مناسب، نسبتاً نرم و تغییر در روش ورزش داشته باشد تا استرس به تاندون کاهش یابد. هر چه درمان زودتر شروع گردد، شانس بهبود بیشتر خواهد بود. حتی موارد خفیف تاندونیت آشیل می‌تواند نیاز به هفته‌ها تا ماه‌ها استراحت داشته باشد تا تاندون خود را ترمیم کند. بیماران نیاز به زمان کافی برای بهبود آسیب دارند و نباید در شروع ورزش و فعالیت‌هایی که برای تاندون استرس زا هستند، عجله کنند. درمان

برای مشکلات شدید مانند پارگی‌های بزرگ تر ممکن است نیاز به عمل جراحی و یا وسایل محافظ ساق پا در حرکت، باشد. تزریق PRP می‌تواند یک روش درمانی برای این اختلال فراهم آورد. اگر چه هنوز کارآزمایی‌های بالینی برای این موضوع اندک هستند، de vos و همکارانش در مطالعه‌ای اثرات تزریق سالین را با پی آر پی مقایسه کردند و بهبود قابل توجه را در هر گروه گزارش نمودند، که اندکی بهبود در گروه پی آر پی بیشتر بود اما این تفاوت، قابل توجه نبود. با این حال، این مطالعه مدت پیگیری کوتاهی داشت (۲۴ هفته)، رایجی تعداد کمی بیماران انجام شده بود (۲۷ نفر) و با انجام ورزش‌هایی همراه بود که برای درمان اختلالات تاندون آشیل موثرند.

تزریق سالین ممکن است بهترین دارو نباشد زیرا احتمالاً برای اختلالات تاندونی اثر بخش است. تزریق سالین به تاندون، نسبت حجم-اقتضار را در یک فضای محدود تغییر می‌دهد و در نتیجه عروق اعصاب پاتولوژیک رشد یافته درون محل آسیب را تخریب می‌کند. همچنین ترومای سوزن در محل تزریق موجب خونریزی موضعی می‌شود و بنابراین در هر دو گروه پلاکت‌ها در محل تجمع می‌یابند.

فاشئیت کف پا

فاشئیت کف پا نوعی اختلال عضلانی اسکلتی است که فاشیای کف پا را درگیر می‌کند و شایع‌ترین علت درد زیر پاشنه پا محسوب می‌شود.^{۶۶} فاشئیت کف پا یک علت مهم درد و ناتوانی در میان ورزشکاران و همچنین یک اختلال شایع در میان جمعیت عمومی (به ویژه در میان افراد غیر متحرک) است، بطوری که سالانه ۳ میلیون آمریکایی را درگیر می‌کند.^{۷۲} علت فاشئیت مزمن کف پا ممکن است دژنراسانس مزمن به علت آسیب استرسی مکرر باشد.^{۷۳} این ویژگی‌های دژنراتیو ممکن است با تاندینوز موجود در آرنج تنیس بازان^{۷۴} اختلال تاندون آشیل^{۷۵} و تاندون پاتلار (زانوی پرش کنندگان)^{۷۶} همخوانی داشته باشد. هنوز هیچ درمان ثابتی برای بهبودی موثر این اختلال وجود ندارد و هیچ روش درمان رسمی برای بر طرف ساختن پاتوفیزیولوژی زمینه در بافت دژنراتیو در دسترس نمی‌باشد.^{۷۷} از سوی دیگر، بیمارانی که با درمان‌های محافظتی بهبود نیافته‌اند، کاندیدای ایده‌آل برای درمان با PRP هستند که احتمال نیاز به جراحی را مرتفع می‌سازد.



ترمیم فاشیای کف پا پس از تزریق PRP در یک مرد ورزشکار ۳۴ ساله.
 A، تصویر MRI ساژیتال از فاشیای کف پا که افزایش ضخامت در محل اتصال فاشیا و ادم اطراف فاشیا و دور آن را نشان می‌دهد (سر پیکان ها) که با ادم مغز استخوان همراه است (پیکان).
 B. تصویر MRI ساژیتال از نوع T۲ با اشباع چربی که ۲ ماه پس از درمان با PRP گرفته شده و کاهش ضخامت و بهبود سیگنال های داخل فاشیا و ادم اطراف فاشیا (سر پیکان ها) را نشان می‌دهد، اما ادم مغز استخوان همچنان ادامه دارد (پیکان)

Barrett و Erredge^{۷۹} گزارش کردند علائم فاشییت کف پا، یک سال پس از تزریق PRP در مورد ۷۸ درصد بیماران برطرف گردید. با این حال این مطالعه بر روی تعداد کمی از بیماران انجام شد و گروه کنترل نداشت. برای بررسی نقش PRP در درمان این آسیب شایع عضلانی اسکلتی به مطالعات بزرگ تر و تصادفی نیاز است.

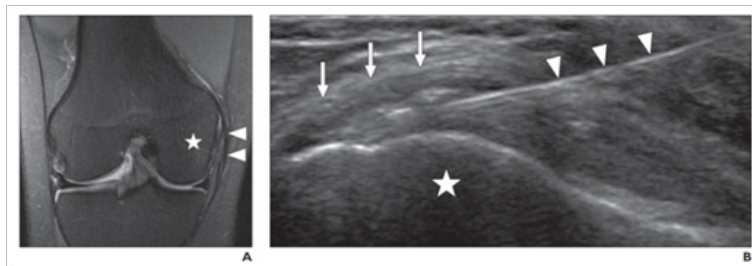


"تزریق PRP در آسیب فاشییت پا"

بصورت تیپیک، بیماران تا ۴۸ ساعت پس از تزریق PRP روی پا سنگینی نمی اندازند و سپس به مدت ۲ هفته از گچ استفاده می کنند و طی ۶ تا ۸ هفته به تدریج به فعالیت طبیعی باز می گردند. با این حال، در برخی مطالعات مشاهده شده باز توانی زودرس همراه با حرکات ورزشی کششی برای ترمیم ضایعات اثر مفیدی دارد.^{۸۰} در یک مطالعه مشاهده گردید تحریک مکانیکی تاندون ترمیم شده باعث افزایش قدرت آن می شود. این افزایش قدرت به اثرات PRP نسبت داده شد که انجام تحریک مکانیک زودرس را امکان پذیر ساخت و موجب تسریع ترمیم تاندون گردید.^{۸۱، ۸۲} پروتکل های پیگیری بعد از تزریق PRP به صورت استاندارد باید برای وضعیت های اسکلتی عضلانی تحت درمان با PRP تهیه شوند.

آسیب های حاد لیگامان ها

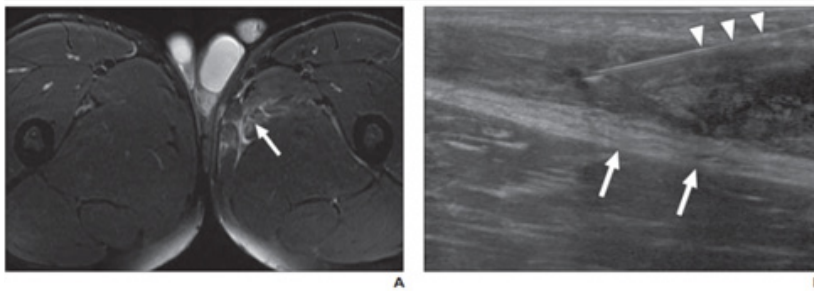
علیرغم محدود بودن شواهد، کاربرد PRP برای آسیب های عضلانی اسکلتی نیز در حال محبوبیت یافتن است. در یک مطالعه جدید، Foster و همکارانش^{۸۳} بصورت گذشته نگر، نتایج درمان بازیکنان حرفه ای فوتبال را مورد بررسی قرار دادند که دچار آسیب حاد درجه ۲ لیگامان کلاترال داخلی شده بودند. در این مطالعه مشخص گردید ۲۷ درصد افرادی که با PRP درمان شدند نسبت به گروه کنترل که تحت درمان استاندارد (استراحت و باز توانی) قرار گرفتند، زودتر به میادین بازگشتند. در این مطالعه نیز حجم نمونه کوچک بود (۲۲ نفر). بطور مشابه، یک مطالعه راهنما توسط Frei و همکارانش^{۸۴} انجام شد که استفاده از PRP فعال شده با کلسیم برای آسیب سین دسموتیک میچ پا را روی ۱۱ بیمار مورد ارزیابی قرار دادند. مدت زمان متوسط ترمیم آسیب حدود ۵ هفته بود و ۵ بیمار بدون بی ثباتی مفصل، کاملاً در هفته ۴ بهبود یافتند. در حالی که بر اساس گزارش های قبلی، مدت زمان میانگین بازگشت به میادین با درمان محافظتی استاندارد ۸ هفته بود.^{۸۵} بر اساس نتایج اولیه علی رغم کوچک بودن حجم نمونه در این مطالعه، نبود تصویربرداری و گروه کنترل، PRP ممکن است در تسریع ترمیم لیگامان ها و کاهش بی ثباتی موثر باشد. هدایت محل تزریق سوزن با استفاده از اولتراسوند، برای درمان آسیب های لیگامانی و پیگیری نتایج درمان می تواند هم برای بیمار و هم برای پزشکان مفید و ارزشمند باشند.



تزریق تحت هدایت اولتراسوند در لیگامان جانبی داخل زانو (MCL) در یک فوتبالیست زن ۲۰ ساله. ستاره محل کوندیل داخلی فمور را نشان می دهد.
 A تصویر MRI کورونال از تراکم پروتون - اشباع چربی که افزایش ضخامت MCL (سر پیکان ها) را در اثر آسیب چرخش حاد یا مزمن زانو نشان می دهد.
 B. تصویر اولتراسوند از همان بیمار (۹۰ درجه عقربه های ساعت چرخیده است) که محل سوزن (نوک پیکان ها) را در داخل قسمت پروگزیمال MCL نشان می دهد. (سر پیکان ها)

آسیب‌های حاد عضلانی

آسیب‌های حاد (کشیدگی) عضلانی از آسیب‌های شایع ورزشکاران (بویژه ورزشکاران حرفه‌ای) است. مکانیسم این آسیب معمولاً ضربه مستقیم به عضله یا فشار غیر قابل تحمل طی انقباض عضله است.^{۸۶} کشیدگی عضلات ران، شایع‌ترین تشخیص (۱۶ درصد) در مطالعه به عمل آمده توسط انجمن بین‌المللی ورزشکاران و قهرمانان جهان در سال ۲۰۰۷ بود.^{۸۷} سایر گروه‌های عضلانی که بطور شایع دچار آسیب می‌شوند، عضلات گاستروکنیموس و چهار سر ران بودند. تشخیص شدت آسیب عضلانی از نظر محل و اندازه ضایعه مهم بوده، تصویربرداری می‌تواند نقشی کلیدی در نحوه درمان، پیگیری بازتوانی بیمار و تعیین خطر آسیب مجدد داشته باشد.



درمان با PRP در آسیب حاد عضله adductor در یک مرد ورزشکار ۲۰ ساله .
 A. تصویر MRI از نوع T۲ و محوری از قسمت پروگزیمال ران که پارگی درجه ۲ (پیکان) عضله adductor بلند چپ، همراه با ادم را نشان می‌دهد.
 B. تصویر اولتراسوند از محل پارگی که محل قرارگیری سوزن (نوک پیکان‌ها) را در درمان با PRP نشان می‌دهد. نوک سوزن در انتهای دیستال رشته عضلانی پاره شده قرار گرفته است. همچنین فاشیای مجاور نیز ضخیم شده است (پیکان‌ها)

خطر آسیب مجدد عضله، بالا است. به عنوان مثال، طی یک سال پس از آسیب عضلات هامسترینگ، احتمال آسیب مجدد ۳۰ درصد می‌باشد.^{۸۸} داده‌های بالینی اولیه که موید کاربرد PRP برای درمان آسیب‌های عضلانی بود از مطالعات Cugat و همکارانش به دست آمد (این مطالعه در سال ۲۰۰۵ در کنگره بین‌المللی آرتروسکوپی، جراحی زانو و طب ورزشی ارتوپدی ارائه گردید). در این مطالعه مشخص شد ۵۰ درصد افرادی که پس از اسپیراسیون هماتوم تحت هدایت اولتراسوند، PRP دریافت کردند، سریع‌تر به میادین بازگشتند.^{۸۹} بررسی بالینی و سونوگرافیک بیماران بصورت پیگیری نشان داد ترمیم پیش رونده آسیب عضله رخ داده است.^{۹۰} با این حال، این مطالعه حجم نمونه کوچکی داشت، گذشته نگر بود و بجای مقایسه با گروه کنترل، بازگشت به میادین را با داده‌های مطالعات گذشته مقایسه کرده بود. ارزیابی نقش احتمالی PRP درمقایسه با درمان استاندارد (شامل استراحت، استفاده از یخ، فشردن محل و بالا بردن عضو) به مطالعات بیشتر و با کیفیت بالاتری نیاز دارد.

تقریباً تمام مشکلات سیستم عضلانی - اسکلتی به نوعی منجر به محدودیت حرکتی می‌شوند. سلامتی سیستم عضلانی - اسکلتی رابطه تنگاتنگی با میزان و نحوه حرکات فردی دارد چرا که حرکات طبیعی لازمه سلامتی این سیستم و حرکات غیر طبیعی، تروما، بی حرکتی، بدحرکتی و بیش حرکتی، ایجاد کننده

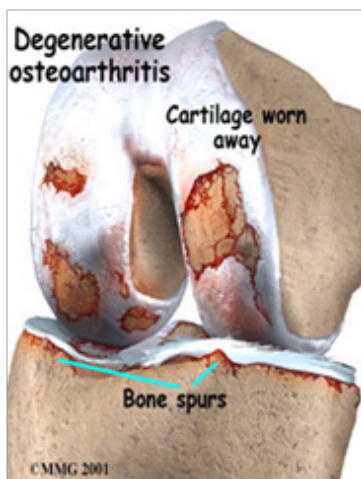
بیماری‌ها و آسیب‌های مختلف در این سیستم است. از طرفی، ماهیت بسیاری از مشاغل جاری بین مردم به گونه ای

است که بطور اجتناب ناپذیر منجر به حرکات غیر طبیعی، بد حرکتی، بیش حرکتی و حتی تروما به سیستم عضلانی - اسکلتی گشته و آن را دچار آسیب (به ویژه آسیب‌های مزمن) می‌کند. حتی ورزش نیز که هدف اصلی آن ارتقای سلامتی افراد است، ضمن احتمال همیشگی وقوع ترومای حاد در انجام آن‌ها، در برخی موارد ورزش حرفه‌ای نظیر تنیس، بطور اجتناب ناپذیر منجر به بیش حرکتی و آسیب‌های مزمن صعب‌العلاج به سیستم عضلانی - اسکلتی می‌گردد. پیشرفت‌هایی هر چند کوچک، در درمان‌های ارتوپدی، نقش قابل ملاحظه‌ای در سلامتی افراد جامعه و نیز کاهش درد و ناتوانی آن‌ها خواهد داشت.

مفصل زانو بزرگترین مفصل بدن می‌باشد که محل اتصال سه استخوان ران ساق و کشکک است. انتهای این استخوان‌ها در محل ایجاد مفصل از غضروف پوشیده شده که سبب مهار ضربات وارد شده به مفصل می‌شود. مفصل زانو در ایستادن راه رفتن نشستن پریدن نقش دارد.



واژه آرتريت، استئوآرتريت يا Degenerative Joint Disease زمانی به کار می رود که مفصل دچار التهاب شده باشد و مفصل زانو بیشتر از تمام مفاصل بدن دچار آرتريت می گردد. این بیماری در اثر سائیدگی، فرسودگی و خراشیدگی غضروف مفصلی بوجود می آید و گاهی کنده شدن قسمتی از غضروف به داخل مفصل وضعیت این بیماری را شدید تر می نماید. در این بیماری لایه سطحی غضروفها به علل مختلف (اغلب ناشناخته) دژنره شده و از بین می رود و باعث سائیدگی استخوانها می شود که با درد، ورم و کاهش حرکت مفصلی همراه است. آرتريت مفصل زانو در خانم ها بیشتر اتفاق می افتد و در افراد بالای پنجاه سال و چاق بیشتر است و از مهم ترین علل ناتوان کننده افراد مسن می باشد. در بیمارانی که مفصل زانو دچار آسیب شده است احتمال وقوع آرتريت بالا می رود .



"تخریب مفصلی در استئوآرتريت"

امروزه یکی از مشکلات اصلی به ویژه در میان سالی و سنين بالاتر، دردهای شدید و طاقت فرسای مفاصل به ویژه زانوها است و درمان های مختلفی که بیشتر جنبه مسکن و ضد درد دارد برای اینگونه مشکلات، رایج می باشد. شایع ترین علامت آرتروز درد است. درد عمدتاً با فعالیت تشدید و معمولاً به آرامی زیاد می شود، اگر چه می تواند بصورت ناگهانی هم اتفاق بیفتد. در اثر آسیب به غضروف مفصلی ممکن است تورم، گرمی مفصل یا احساس سفتی و خشکی در آن ایجاد شود. چندین سال پس از شروع این بیماری ممکن است تغییر شکل در مفصل زانو ایجاد شود.

آرتروز می تواند عوارض ثانویه جدی بر سلامت افراد داشته و باعث اختلال عملکرد و محدودیت فعالیت در سالمندان گردد. با توجه به این که تاکنون درمان قطعی و دائمی برای آرتروز زانو شناخته نشده، روز به روز بر تنوع درمان های موقت و ننگه دارنده که درد بیمار را کاهش دهد و عملکرد مفاصل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد، افزوده می شود. مطالعات گسترده درباره درمان های متعدد فیزیکی و دارویی تنها اثرات قطعی کاهش وزن و ورزش درمانی را تأیید کرده و تاکنون اثرات هیچ کدام از درمان های دارویی تسکینی، تزریقات داخل مفصلی کورتون و هیالورونیک اسید به عنوان عوامل پیشگیری کننده یا درمان کننده دراز مدت قطعی آرتروز تایید نشده است.

در چند سال اخیر، استفاده از درمان های موسوم به تزریق پلاسمای غنی از پلاکت PRP گسترش یافته است. با استفاده از فن آوری PRP درمانی، با متد خاصی پلاسمای غنی از پلاکت شخص بیمار به داخل فضای مفصلی او تزریق می گردد.

با توجه به شواهد علمی موجود، استفاده از این روش در جایگاه مناسب و شرایط استاندارد علمی و به شرطی که توسط متخصصان امر و به دور از منفعت طلبی صورت گیرد، می تواند اثرات مفید درمانی امیدوارکننده ای را در برخی بیماری ها از جمله بیماری های سیستم اسکلتی عضلانی در بر داشته باشد.

البته باید توجه داشت PRP درمانی معمولا خط اول درمان بیماری های تاندونی و آرتروزی نیست، ضمن این که سایر درمان های فیزیکی و توانبخشی باید بعد از درمان با PRP ادامه یابد. پزشکان امیدوارند، استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت بتواند با افزایش غلظت فاکتورهای رشد و احتمالا کاهش عواملی که جلوی تکثیر و بازسازی سلول های غضروفی را می گیرند، سبب بهبود ترمیم بافت ها و از جمله بهبود آرتروز بیماران شود.

تفکر استفاده از PRP در رفع مشکلات استخوان و مفاصل بر پایه این تئوری شکل گرفت که ترمیم بافت سخت و نرم توسط پروتئین های خاص و روندی از واکنش های داخل و خارج سلولی منظمی انجام می شود که در حال حاضر به طور کامل شناخته نشده اند، اما آنچه مسلم است این است که پلاکت ها نقش برجسته و مهمی در فعال سازی فرآیند و تولید فاکتورهای رشد و پروتئین های خاص دارند. برخی مطالعات اولیه آزمایشگاهی و مطالعه بر روی حیوانات، قابلیت فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها را در تکثیر سلول ها، غضروف سازی و ترمیم بافت های آرتروزی نشان داده، اما هنوز شواهد کافی و دقیق درباره اثرات پیشگیری کننده یا درمانی دراز مدت PRP در آرتروز انسان وجود ندارد. مطالعات بالینی انجام شده طی سالیان اخیر، اثرات مثبت تزریق PRP را در کاهش درد و خشکی مفصلی، بهبود عملکرد و افزایش کیفیت زندگی در مبتلایان آرتروز را اثبات کرده اند. ضمن این که مطالعات مذکور تاکنون عوارض جانبی قابل توجهی را نشان نداده اند.

چند نکته ضروری

تشخیص اثرات دراز مدت درمان با PRP، بهترین و مناسب ترین غلظت پلاکتی موثر، فاصله زمانی تزریقات و تکرار مناسب این درمان در طول سال، نیاز به تحقیقات بیشتر و گذر زمان دارد. اما در این میان ذکر چند نکته ضروری به نظر می رسد:

PRP جایگزین درمان های جراحی ارتوپدی از جمله تعویض مفصل در مبتلایان آرتروز شدید نیست. سالمندان بیش از ۷۵ سال، مبتلایان به دیابت، بیماران دارای بیماری های نقص سیستم ایمنی و سرطان، بیماران دچار کم خونی شدید یا اختلالات انعقادی و پلاکتی و بیماری هایی که به دلیل سایر امراض مجبور به استفاده از داروهای ضدانعقاد هستند، گزینه های مناسبی برای درمان با PRP نخواهند بود. پیش از استفاده از روش PRP بیمار باید به طور کامل توسط پزشک ویزیت شوند و شرح حال، سوابق بیماری، وضعیت داروهای مورد مصرف و درمان های اخیر مورد بررسی قرار گیرد. ضمناً طی این بررسی ها علاوه بر اخذ شرح حال و معاینه سیستم اسکلتی عضلانی ممکن است انجام آزمایش های بالینی به ویژه شمارش پلاکتی و تصویربرداری های لازم نظیر x-ray، سونوگرافی، اسکن و MRI ضروری باشد.



PRP treatment to a knee using ultrasound guidance.

کلیه مراحل PRP باید تحت شرایط استریل و در اتاق عمل انجام شود و در تمام مراحل درمانی از ابزار و مواد مصرفی استریل استفاده گردد.

کاربرد کیت معتبر و استاندارد بسیار مهم است. تعداد پلاکت در PRP نهایی و سلامتی سلول های پلاکتی، بسته به هر کیت متفاوت است و از طرفی نتایج بهینه درمانی، به طور کامل به میزان پلاکت ها و سلامتی آن ها در حین تزریق وابسته است. سرعت فرآیند ترمیم استخوان به طور قابل ملاحظه ای به عواملی همچون استخوان مصدوم، کیفیت خون رسانی در موضع آسیب دیده، سطح تماس قطعات شکسته، سن و سلامتی عمومی بیمار بستگی دارد.

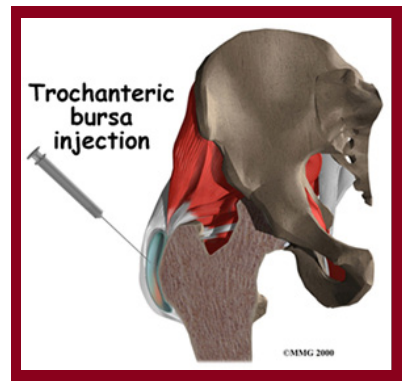
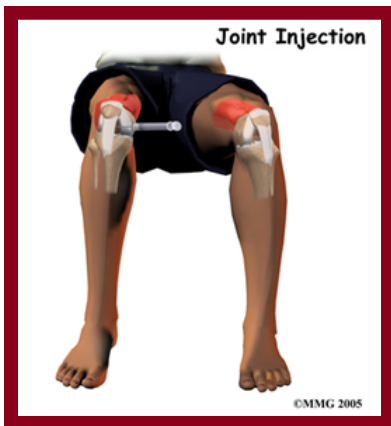
تعداد جلسات درمان بسیار متغیر بوده و بستگی زیادی به شدت ضایعات دارد. انجام این تزریقات معمولاً دردناک است اما برای این که تزریق ماده بی حسی از اثرات درمانی این روش درمانی می کاهد، سعی می شود تزریقات بدون افزودن ماده بی حسی و ضد درد انجام شود.

بیمار باید تا یک روز بعد از تزریق، از فعالیت فیزیکی و فشار روی ناحیه تزریق خودداری کرده، استراحت کند.

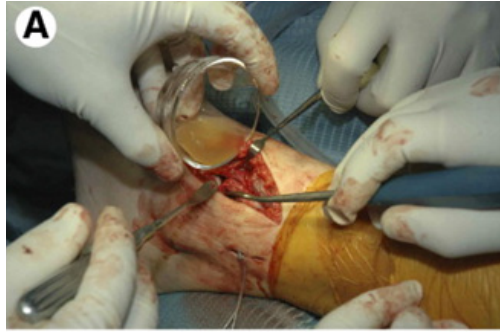
افزایش درد (بخصوص طی دوسه روز اول پس از تزریق)، احساس سنگینی و اندکی تورم و گرمی در ناحیه تزریق، از واکنش های طبیعی است که ممکن است به دنبال درمان PRP ایجاد شود، اما این واکنش ها معمولا شدید نیست و اکثرا طی یکی دو هفته از بین می رود. برای جلوگیری از فعال شدن

ناخواسته پلاکت ها، بسیاری از پروتکل های درمانی توصیه می کنند از سوزن های با سایز بزرگ استفاده شود. اغلب آسیب های حاد (مانند پارگی ناقص تا کامل عضلات، تاندون ها و رباطها، شکستگی های مختلف استخوان ها،

ضایعات کپسول و غضروف مفصلی و ...) چه با درمان طبی درمان شوند و چه جراحی شوند، باید در انتظار ترمیم خود بخودی بافت آسیب دیده بمانند. در اغلب آسیب های مزمن نظیر، آسیب های حاد مزمن شده، آسیب های ناشی از بیش حرکتی مانند آرنج تنیس بازان و ضایعات دژنراتیو غضروفی در مفاصل که به نوعی یا به دلیل توقف روند التیام مزمن شده اند یا مانند موارد بیش حرکتی (چون آسیب بطور مداوم اعمال شده) روند التیام، پاسخگوی میزان آسیب ایجاد شده نبوده است و یا با اتیولوژی های دیگر مزمن شده اند، یکی از بافت ها مانند غضروف یا تاندون، دژنره و یا دچار التهاب، نکروز یا کلسیفیکاسیون می شود. بنابراین این آسیب ها نیز، چه با درمان طبی درمان شوند و چه جراحی شوند، باز هم رفع آن ها مستلزم بازسازی بافت دژنره شده و حذف بافت اسکار است و این در حالی است که می دانیم در بسیاری از ضایعات مزمن روند التیام متوقف شده است.



شایان ذکر است در صورت عدم رعایت شرایط استریل، استفاده از کیت های متفرقه و عدم رعایت دستورالعمل ها، احتمال بروز عوارض مانند، عفونت، خونریزی، آسیب های عصبی، عدم جواب دهی به درمان و حتی مرگ میر وجود دارد لیکن هیچکدام از آن ها در ارتباط با محتویات PRP نیستند و در صورت عدم رعایت اصول بهداشتی، ممکن است در نتیجه تزریق هر دارویی نیز بروز یابند. با اینکه فرآیند پلاکت درمانی کاملا بسته و استریل می باشد ولی چون در مجموع تزریق داخل مفصل ریسک کمی برای ایجاد عفونت در مفصل دارد که این هم بستگی به نوع ماده تزریق شده ندارد، لذا این احتمال بسیار اندک را نیز باید در نظر گرفت.



تمام درمان‌های موجود غیر جراحی و حتی برخی جراحی‌ها، به نوعی درمانی حمایتی هستند که با کنترل درد، کاهش التهاب و ادم و خونریزی، ثابت کردن عضو و استراحت دادن به آن، تلاش می‌کنند از پیشرفت ضایعه جلوگیری کرده و شرایطی را برای عضو فراهم سازند تا بافت آسیب دیده بتواند از طریق فرآیند طبیعی پاسخ بافتی، به ترمیم خود پردازد.

لازم است تاکید شود که کلیه مراحل PRP درمانی باید تحت شرایط سخت‌گیرانه ضد عفونی و استریل (نظیر اتاق عمل) اجرا شود و در تمام مراحل باید از ابزار و مواد مصرفی استریل استفاده گردد، محل تزریق مشخص شده و سپس تزریق (معمولا با سرسوزن ۱۸ یا ۲۲ یا بالاتر) انجام گردد. بهتر است موضع تزریق را ابتدا آسپیره و در صورت وجود مایع اضافی در محل ضایعه، آن را تخلیه و سپس PRP را تزریق گردد. PRP را می‌توان طی یک جراحی باز بصورت ژل یا مایع تزریقی و یا بصورت مخلوط با گراف استخوان یا لیگامان استفاده نمود. بطور معمول، در جراحی‌های باز، فرم ژلاتینی آن و در جراحی‌های بسته فرم تزریقی آن بکار می‌برند.



هر چند برخی از متخصصین، PRP را در درمان آسیب‌های مزمن موثرتر می‌دانند لیکن مطالعات جدید حاکی از اثرات مثبت PRP در تسریع روند بهبودی آسیب‌های حاد نیز است و نشان داده‌اند که رساندن فاکتورهای رشد به عضله آسیب دیده، در بازسازی محل آسیب و کاهش اسکار زخم موثر است. این مطالعات PRP را برای موارد حاد نیز پیشنهاد می‌کنند.

- 16 Chaput CD, Patel KV, Brindley GW, et al. Influence of a platelet concentrate on prosthetic bone ingrowth in a rabbit model. *J Surg Orthop Adv* 2007; 16:159–163
- 17 Tomoyasu A, Higashio K, Kanomata K, et al. Platelet-rich plasma stimulates osteoblastic differentiation in the presence of BMPs. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361:62–67
- 18 Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:48–55
- 19 Kim ES, Park EJ, Choung PH. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *J Prosthet Dent* 2001; 86:428–433
- 20 Tomoyasu A, Higashio K, Kanomata K, et al. Platelet-rich plasma stimulates osteoblastic differentiation in the presence of BMPs. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361:62–67
- 21 Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215:837–845
- 22 Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:1176–1181
- 23 Chaput CD, Patel KV, Brindley GW, et al. Influence of a platelet concentrate on prosthetic bone ingrowth in a rabbit model. *J Surg Orthop Adv* 2007; 16:159–163
- 24 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 25 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 26 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 27 Jeong GK, Sandhu HS, Farmer J. Bone morphogenic proteins: applications in spinal surgery. *HSS J* 2005; 1:110–117
- 28 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 29 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

- 1 Housner JA, Jacobson JA, Misko R. Sonographically guided percutaneous needle tenotomy for the treatment of chronic tendinosis. *J Ultrasound Med* 2009; 28:1187–1192
- 2 McShane JM, Nazarian LN, Harwood MI. Sonographically guided percutaneous needle tenotomy for treatment of common extensor tendinosis in the elbow. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1281–1289
- 3 Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med* 2009; 43:471–481
- 4 Park EJ, Kim ES, Weber HP, Wright RF, Mooney DJ. Improved bone healing by angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma and its synergistic enhancement by bone morphogenetic protein-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23:818–826
- 5 Schwarz A. New York Times Website. A promising treatment for athletes, in blood. In: *The New York Times*. [www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html?scp=1&sq=A promising treatment for athletes, in blood&st=cse](http://www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html?scp=1&sq=A%20promising%20treatment%20for%20athletes,%20in%20blood&st=cse). Accessed December 1, 2010
- 6 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 7 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 8 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:638–646
- 9 *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma* Marx, Robert E., Garg, Arun K., Quintessence Pub. Chicago, USA 2005
- 10 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med .Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638 -646
- 11 Park EJ, Kim ES, Weber HP, Wright RF, Mooney DJ. Improved bone healing by angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma and its synergistic enhancement by bone morphogenetic protein-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23:818–826
- 12 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 13 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 14 Lucarelli E, Fini M, Beccheroni A, et al. Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 62–68
- 15 Klein MB, Yalamanchi N, Pham H, Longaker MT, Chang J. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. *J Hand Surg Am* 2002; 27:615–620

- 47 Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;10(10):1-5
- 48 Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009;39(5):345-54
- 49 Jobe F, Ciccotti M. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:1-8
- 50 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008 Dec;1(3-4):165-74
- 51 Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 2009;30(11):1132-1142
- 52 Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med.* 2003;33(5):381-394
- 53 Klein MB, Yalamanchi N, Pham H, Longaker MT, Chang J. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. *J Hand Surg Am.* 2002;27(4):615-620
- 54 Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(21):7696-7700
- 55 Varga J, Jimenez SA. Stimulation of normal human fibroblast collagen production and processing by transforming growth factor-beta. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;138(2):974-980
- 56 Zhang F, Liu H, Stile F, et al. Effect of vascular endothelial growth factor on rat Achilles tendon healing. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(6):1613-1619

- 57 de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008;36(6):1171-1178
- 58 McCarrel T, Fortier LA. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res.* 2009;27(8):1033-1042
- 59 Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2007;25(2):230-240
- 60 Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(1):93-99
- 61 Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop.* 2006;77(5):806-812
- 62 Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol.* 2008;215(3):837-845

- 30 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 31 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 32 Davies JE, Lowenberg B, Shiga A. The bone–titanium interface in vitro. *J Biomed Mater Res* 1990, 24:1289–1306
- 33 Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze–dried bone allograft: Case series. *J Periodontol* 2000; 71:1654–1661
- 34 Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze–dried bone allograft: Case series. *J Periodontol* 2000; 71:1654–1661
- 35 Garg AK. Grafting materials in repair and restoration. in: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessence. 1999:83–101
- 36 Anonymous. The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States. Washington, DC: Medical Expenditures Panel Survey, Agency of Healthcare and Quality, US Department of Health and Human Services; 1996–2004
- 37 Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury*. 2009;40(8):801–805
- 38 Anand S, Viles-Gonzalez J, Badimon J, Cavusoglu E, Marmur J. Membrane-associated CD40L and sCD40L in antherothrombotic disease. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):377–384
- 39 Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997;89(10):3503–3521
- 40 Mishra A, Woodall JJ, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*. 2009;28(1):113–125
- 41 Murphy G, Bretz U, Baggiolini M, Reynolds JJ. The latent collagenase and gelatinase of human polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *Biochem J*. 1980;192(2):517–525
- 42 Antitua E, Andia I, Sanchez M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF productions by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005;23:281–6
- 43 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 Dec;1(3-4):165–74
- 44 Antitua M, Sánchez E, Nurden A. et al. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006;24(5):227–34
- 45 Antitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, Del Mar Zalduendo M, De La Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF productions by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005;23:281–6
- 46 Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res*. 2002;4: 252–60

81 Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand* 2004; 75:93–99

82 Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop* 2006; 77:806–812

83 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

84 Frei R, Biosca FE, Handl M, Trc T. Conservative treatment using plasma rich in growth factors (PRGF) for injury to the ligamentous complex of the ankle [in Czech]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2008; 75:28–33

85 Clanton TO, Paul P. Syndesmosis injuries in athletes. *Foot Ankle Clin* 2002; 7:529–549

86 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

87 Malliaropoulos N, Papacostas E, Kiritsi O, et al. Posterior thigh muscle injuries in elite track and field athletes. *Am J Sports Med* 2010; 38:1813–1819

88 Orchard J, Best TM. The management of muscle strain injuries: an early return versus the risk of recurrence. *Clin J Sport Med* 2002; 12:3–5

89 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

90 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

- 63 Goel DP, Chan D, Watson K, Mohtadi N. Safety and hospital costs of Achilles tendon surgery: the serendipitous impact of a randomized clinical trial. *Can J Surg* 2009; 52:467–472
- 64 Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L, Jarvinen M. Achilles tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:2062–2076
- 65 Goel DP, Chan D, Watson K, Mohtadi N. Safety and hospital costs of Achilles tendon surgery: the serendipitous impact of a randomized clinical trial. *Can J Surg* 2009; 52:467–472
- 66 de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Plateletrich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:144–149
- 67 Rabago D, Wilson J, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy (letter and reply) *JAMA* 2010; 303:1696–1698
- 68 Rabago D, Wilson J, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy (letter and reply) *JAMA* 2010; 303:1696–1698
- 69 Glazer JL. An approach to the diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Phys Sportsmed* 2009; 37:74–79
- 70 Neufeld SK, Cerrato R. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16:338–346
- 71 Digiovanni BF, Nawoczenski DA, Malay DP, et al. Plantar fascia-specific stretching exercise improves outcomes in patients with chronic plantar fasciitis: a prospective clinical trial with two-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:1775–1781
- 72 Hyland MR, Webber-Gaffney A, Cohen L, Lichtman PT. Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping, and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006; 36:364–371
- 73 Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003; 93: 234–237
- 74 Levin D, Nazarian LN, Miller TT, et al. Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology* 2005; 237:230–234
- 75 Hartgerink P, Fessell DP, Jacobson JA, van Holsbeeck MT. Full- versus partial-thickness Achilles tendon tears: sonographic accuracy and characterization in 26 cases with surgical correlation. *Radiology* 2001; 220:406–412
- 76 Hartgerink P, Fessell DP, Jacobson JA, van Holsbeeck MT. Full- versus partial-thickness Achilles tendon tears: sonographic accuracy and characterization in 26 cases with surgical correlation. *Radiology* 2001; 220:406–412
- 77 Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003; 93: 234–237
- 78 Kalaci A, Cakici H, Hapa O, Yanat AN, Dogramaci Y, Sevinc TT. Treatment of plantar fasciitis using four different local injection modalities: a randomized prospective clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009; 99:108–113
- 79 Barrett SL, Erredge SE. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today* 2004; 17:37–42
- 80 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

Sports Medicine

کتاب جامع پی آر پی

فصل نهم

کاربردهای PRP در طب ورزشی



آسیب‌های عضلانی اسکلتی در ورزشکاران و افراد کم تحرک، شایع هستند. اگر چه اکثر این آسیب‌ها با درمان‌های محافظتی درمان می‌شوند، اما در تعداد قابل توجهی از آن‌ها با این درمان‌ها بهبود نمی‌یابند. با توجه به تنوع زیاد آسیب‌های عضلانی اسکلتی که در کارهای روزمره رخ می‌دهند، نبود توافق همگانی در مورد روش درمان استاندارد این آسیب‌ها، هزینه زیاد این آسیب‌ها برای بیماران و اجتماع از نظر کیفیت زندگی و غیبت از محل کار یا میادین ورزشی، هر گونه پیشرفت از روش‌های درمان کمتر تهاجمی مانند استفاده از PRP لازم است مورد مطالعه دقیق و همه جانبه قرار گیرد.

اگر چه استفاده از PRP طی دهه‌های گذشته انجام شده است اما تنها اخیراً، تا حدودی به علت تبلیغات رسانه‌ها مورد توجه و محبوبیت قرار گرفته است.^۱ بسیاری از مطالعات در مورد PRP، نتایج امید بخشی در زمینه تسهیل ترمیم بافت‌ها و توانایی تولید استخوان محکم‌تر، ترمیم سریع تر تاندون‌ها و عضلات و افزایش رگ‌زایی در بافت‌ها نشان داده‌اند که همگی آن‌ها در دوره‌های زمانی کوتاه‌تر بوده‌اند.^{۲، ۳} با این حال، به علت اندک

بودن این مطالعات و معایب روش‌شناسی در این تحقیقات، هنوز نمی‌توان اظهار نظر قطعی درباره اندیکاسیون‌های این درمان نمود.

مکانیسم مطرح شده برای اثر PRP، کمک کردن به پاسخ ترمیم طبیعی در سطح بافت از طریق افزایش تعداد پلاکت‌ها و فاکتورهای رشد آن‌ها می‌باشد که سیکل معیوب تاندونی را قطع می‌کنند و به پیشرفت ترمیم تاندون کمک می‌نمایند.^۴

PRP ممکن است حتی برای آسیب‌های حاد مانند پارگی عضلات، پیچ خوردگی مچ پا در آسیب لیگامان کلاترال داخلی زانو و آسیب‌های حاد هامسترینگ مفیدتر باشد. چنین آسیب‌هایی به شدت در ورزش شایع بوده، باعث از دست رفتن مدت زمان و هزینه زیادی می‌شود.^{۵، ۶} این آسیب‌ها غالباً به آهستگی بهبود می‌یابند و مستعد آسیب مجدد هستند.^۷ آسیب‌های حاد ورزشی غالباً در مجموعه‌های پزشکی ورزشی یا حتی در مجموعه‌های ورزشی درمان می‌شوند. PRP به عنوان یک روش درمان فاز حاد به خوبی مناسب است، زیرا دستگاه سانتریفیوژ قابل انتقال بوده، استفاده از آن آسان است و تهیه PRP به سرعت و با خطر اندکی انجام می‌شود. هیچ‌گونه عارضه‌ای در اثر مصرف PRP در مطالعات جدید گزارش نشده است.^{۸، ۹، ۱۰}

پارگی تاندون و آسیب عضله از شایع‌ترین اتفاقات در اغلب ورزش‌ها است. متخصصین ارتوپدی و پزشکی ورزشی با توجه به بازگرداندن سریع ورزشکار به میدان مسابقه از PRP و اشکال مختلف فرآورده‌های پلاکتی به طور وسیعی به منظور درمان بیماری‌های عضلانی - اسکلتی و صدمات ورزشی بهره می‌برند.



آسیب‌های بافت استخوان معمولا به دلیل ضربه، بصورت شکستگی‌های ساده، ترکه‌ای، مرکب و چند تکه‌ای (استخوان خرد شده) به دو شکل بسته یا باز (ارتباط محل شکستگی با فضای بیرون) رخ می‌دهند. آسیب‌های استخوانی در ورزش‌های تیمی مانند فوتبال، راگبی، هندبال، هاکی روی یخ و چمن و یا در ورزش‌های انفرادی مانند اسکی، ژیمناستیک و سوارکاری نسبتا شایع هستند.

ترمیم بافت استخوان مشابه فرآیند طبیعی ترمیم بافت‌های آسیب دیده صورت می‌پذیرد بدین ترتیب که در پاسخ به آسیب (شکستگی و خونریزی)، فرآیند هموستاز شروع و خون لخته می‌شود. همگام با آن، مواد مترشحه از پلاکت‌ها فرآیند ترمیم (پرولیفراسیون فیبرو بلاست‌ها و آنژیوژنیز) را کلید می‌زنند که منجر به تشکیل بافت گرانول، سپس پری کالوس و کالوس ظرف مدت سه الی چهار هفته می‌شود. در مرحله نهایی بافت کالوس با بافت استخوانی به شکل و ساختار قبلی، جایگزین می‌شود. این مرحله بسته به وسعت استخوان شکسته، عملکرد استخوان و استرس‌های عملکردی روی استخوان، از ماه‌ها تا سال‌ها طول می‌کشد. سرعت فرآیند ترمیم استخوان بطور قابل ملاحظه‌ای به عواملی همچون استخوان مصدوم، کیفیت خون رسانی در موضع آسیب دیده، سطح تماس قطعات شکسته، سن و سلامتی عمومی بیمار و غیره بستگی دارد.

در تلاش برای ترمیم زخم‌های ایجاد شده، هم ورزشکاران حرفه‌ای و هم مبتدی ممکن است تحت درمان با PRP قرار گیرند. به لحاظ تئوریک، عوامل رشد مترشحه از پلاکت‌ها می‌توانند موجب افزایش سرعت بهبود و ترمیم زخم گردند، اتفاقی که در محیط آزمایشگاهی به کرات شاهد آن هستیم. استفاده از PRP در مدل‌های حیوانی متعاقب ایجاد زخم حاکی از تسریع روند تولید کلاژن و عروق خونی است. در مطالعات کنترل نشده انسانی نیز نتایج مشابهی به دست آمده است.

امروزه تزریق PRP به طور ایمن در بیشتر زمینه‌ها شامل طب ورزشی، ارتوپدی، زیبایی، جراحی صورت و ارولوزی کاربرد دارد.^{۱۱} تزریق PRP یک فن آوری درمانی طبی جدید مورد استفاده برای درمان بسیاری از آسیب‌های ورزشی است.^{۱۲} یک مطالعه جدید که در سال ۲۰۰۶ در مجله American Journal of Sports Medicine چاپ شد، تاثیر کاربرد PRP را در بیماران مبتلا به دردهای مزمن آرنج مورد بررسی قرار داده است. پنجاه بیمار با PRP تحت درمان قرار گرفتند که ۶۰ درصد طی ۸ هفته، ۸۱ درصد در ماه ششم و ۹۳ درصد در پیگیری نهایی (۱۲ تا ۲۸ ماه) بهبود علائم را نشان دادند. عوارض جانبی با این درمان مشاهده نشد.^{۱۳}

باید اذعان نمود برخی مطالعات بالینی و حیوانی هیچ فایده‌ای از درمان با PRP نشان نداده‌اند. با این حال، منتقدین می‌گویند این مطالعات با روند استاندارد PRP انجام نشده‌اند و احتمالا غلظت فرآورده مصرفی نیز کافی نبوده است. برخی محققین ادعا می‌کنند ترکیب PRP (مثلا غنی از لکوسیت یا با لکوسیت اندک) ممکن است اثرات متفاوتی بر ترمیم بافت داشته باشد. با این حال، قبل از آنکه PRP به عنوان یک روش درمانی اصلی پذیرفته شود، باید کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، تصادفی و بزرگ در مورد آن انجام گیرد. تحقیقات بالینی برای تعیین دوز، غلظت و ترکیب استاندارد PRP در حال انجام است. به علاوه برنامه‌ریزی یک پروتکل استاندارد پس از طریق PRP نیز می‌تواند در پیشبرد اثرات آن (بجای مهار اثرات) نقش داشته باشد. این چنین پروتکلی شامل بی‌حرکت‌سازی کوتاه مدت و متعاقب آن، بازتوانی مناسب است.

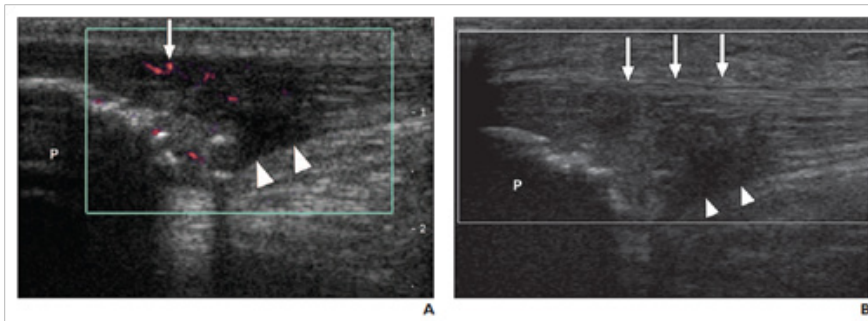
محققین از کاربرد سونوگرافی برای هدایت عمل دقیق تزریق و مشاهده سوزن در زمان تزریق حمایت می‌کنند.^{۱۴} به علاوه نواحی تشکیل عروق جدید و التهابی را می‌توان بویژه در زمان بررسی محل ضایعه، با کمک داپلر مشخص نمود. از MRI یا اولتراسوند می‌توان برای پیگیری اثرات ترمیمی درمان با PRP استفاده کرد و در مطالعات بعدی باید برای اثبات تغییرات بافتی و ساختاری پس از درمان با PRP مورد استفاده قرار گیرند. در مطالعات با استفاده از اولتراسوند، کاهش ضخامت و سطح مقطع

بافت و نرمال شدن ناحیه هیپواکوی تاندون پس از درمان گزارش شده است.^{۱۵}

در آسیب‌های عضلانی هامسترینگ، MRI نقش مهمی در تعیین شدت آسیب عضله از نظر محل و اندازه آسیب ایفا می‌کند تا به تعیین روش درمان، پیگیری بیمار پس از درمان و طی مرحله بازتوانی و پیش‌بینی خطر مجدد کمک نماید.^{۱۶}

آژانس جهانی ضد دوپینگ (World Anti Doping Agency) با فرض احتمال بازسازی

عضلات بیش از میزان جبران آسیب و افزایش توده عضلانی فرد به بیش از میزان طبیعی، روش PRP را در سال ۲۰۱۰ در لیست روش‌های ممنوعه قرار داد. لیکن پس از مشاهده گزارش‌ها و نتایج تحقیقات به عمل آمده آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی، آژانس یاد شده روش PRP را به شرط استخراج از خون خود فرد و عدم مخلوط کردن با مواد دیگر از لیست موارد ممنوعه حذف کرد.



ترمیم آسیب تاندون پاتلار پس از تزریق PRP در یک مرد ورزشکار ۲۳ ساله (P قسمت تحتانی پاتلا)
 A تصویر سونوگرافی داپلر که از محور طولی که افزایش ضخامت، کاهش اکوژنیسیته (نوک پیکان ها) ناحیه پروگزیمال تاندون پاتلار را نشان می‌دهد.
 B تصویر سونوگرافی داپلر از محور طولی که ۶ ماه پس از تزریق گرفته شده و کاهش پرخونی، اکوژنیسیته به مقدار کمتر (نوک پیکان ها) و طبیعی شدن رشته‌های کلاژن (پیکان ها) را در ناحیه پروگزیمال تاندون پاتلار نشان می‌دهد.



آرنج تنیس بازان Tennis Elbow

اپی کندیلوزیس خارجی را به طور شایع آرنج تنیس بازان می‌نامند. آرنج تنیس بازان، یک وضعیت دردناک ناشی از صدمه به تاندون آرنج است که می‌تواند به دلیل استفاده زیاد یا استرس فیزیکی اتفاق بیافتد. این یک مشکل شایع است که در آن قسمت بیرونی آرنج دردناک می‌شود یا دچار حساسیت در لمس می‌شود.

عارضه آرنج تنیس بازان شایع‌ترین علت درد آرنج در ورزشکاران می‌باشد که در بیش از ۵۰ درصد از تنیس بازان رخ می‌دهد^{۱۷} و موجب ضعف عضلات، درد و کاهش عملکرد ورزشی می‌شود. این ضایعه با ترومای ریز مکرر و دژنراسانس موکویید تاندون مشترک اکستنسورها در محل اتصال به اپی‌کوندیل خارجی بازو مشخص می‌گردد. اولتراسوند در بررسی در قسمت خارجی آرنج، بویژه جهت ارزیابی میزان آسیب بافتی در بیماران مقاوم به درمان‌های محافظتی، مفید است.^{۱۸} در بررسی تاندون آسیب دیده با استفاده از داپلر ممکن است کاهش آکو، افزایش قطر تاندون، از هم گسیختگی رشته‌های تاندون^{۱۹} یا افزایش جریان خون دیده شود.^{۲۰، ۲۱}

آرنج تنیس بازان در گروه سنی ۳۰ تا ۵۰ سال شایع‌تر است، با این حال افراد از هر گروه سنی می‌توانند دچار آن شوند. این وضعیت حدود ۱ تا ۳ درصد از جمعیت عمومی را مبتلا می‌کند. تقریباً نیمی از تمام بازیکنان تنیس دچار این بیماری می‌شوند و در مردان شایع‌تر از زنان است. این حالت معمولاً در افرادی که در فعالیت‌های تفریحی (به خصوص ورزش‌های راکتی) شرکت می‌کنند و در کسانی که شغلشان مستلزم استفاده مکرر و قوی از عضله ساعد است (مانند نقاشان، لوله‌کش‌ها، باغبانان و نجاران) رخ می‌دهد.

آرنج تنیس بازان به دلیل پارگی تاندون آرنج، به احتمال زیاد ناشی از حرکت تکراری مچ دست ایجاد می‌شود. وقتی تاندون به علت فعالیت در یک محدوده زمانی معین تضعیف شود (مانند نوسان یک راکت تنیس)، پارگی‌ها می‌تواند شکل بگیرد و منجر به ایجاد یک آرنج متورم همراه با درد بشود. اگر آرنج تنیس بازان بدون درمان رها شود، می‌تواند منجر به درد مزمن به خصوص در زمان بلند کردن و یا نگه داشتن اشیاء شود.

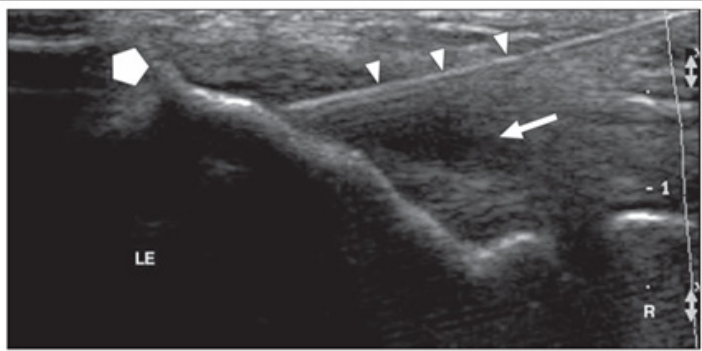
داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) برای کاهش درد و تورم ممکن است تجویز شود. تزریق‌های استروئیدی (کورتون) نیز ممکن است برای کاهش درد داده شود. با این حال، این کار منافع بلندمدتی را فراهم نمی‌کند. عمل جراحی در صورتی که بیمار به درمان‌های رایج پاسخ ندهد ممکن است مد نظر قرار گیرد. عمل جراحی با توجه به محدوده آسیب، سلامت عمومی فرد و نیازهای شخصی بیمار در نظر گرفته می‌شود. عمل جراحی شامل برداشتن عضله بیمار و اتصال مجدد عضلات

سالم به استخوان است و معمولاً به عنوان یک عمل جراحی سرپایی انجام می شود. پس از جراحی، چند ماه توان بخشی و کار با متخصص فیزیوتراپ مورد نیاز است. PRP درمانی در حال تبدیل شدن به یکی از موثرترین گزینه های درمانی برای افراد مبتلا به آرنج تنیس بازان است. در حالی که هنوز هم اختلاف نظرهایی پیرامون استفاده از PRP برای سایر بیماری های فیزیکی وجود دارد، بسیاری در جامعه پزشکی از قابلیت های آن برای درمان این آسیب خاص، متقاعد شده اند. PRP به افزایش سرعت فرایند درمان یاری می رساند و قابلیت کمک به تشکیل بافت جدید را دارا می باشد.

تاندون ها خون بسیار کمی را دریافت می کنند، در نتیجه تمایل بسیار آرامی به بهبود دارند. با تزریق پلاکت های تغلیظ شده و عوامل رشد به این منطقه، احتمال زیادی برای ترمیم خوب این آسیب خاص ایجاد می شود. Misher و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کوچک (تعداد افراد ۱۵ نفر) با استفاده از ارزیابی نتایج بالینی گزارش کردند افرادی که به علت تاندینوز مزمن آرنج، یک تزریق PRP دریافت کردند، ۸۱ درصد بهبودی را طی ۶ ماه و تا ۹۳ درصد بهبودی را طی ۲۵ ماه نسبت به وضعیت پایه خود تجربه نمودند. یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی و دو سوکور جدیدتر که تزریق PRP را با تزریق کورتیکواستروئید مقایسه نمود، نشان داد بهبود کیفیت زندگی از نظر میزان درد در گروه دریافت کننده تزریق PRP بطور قابل توجهی بهتر بود. به طرز جالبی، گروه PRP به تدریج طی یکسال بهبود یافتند. بر خلاف گروه استروئید که پس از یک بهبودی کوتاه مدت، علائم شان عود نمود که این موضوع نشان می دهد بهبود بالینی در گروه PRP به بهبود تدریجی ضایعه مرتبط می باشد. با این حال، در هیچ یک از این دو مطالعه از بررسی اولتراسوند استفاده نشد، بنابراین میزان ترمیم بافتی مشخص نیست.

بررسی های تصویربرداری می تواند به اثبات ترمیم بافت ضایعات کمک کند. تصویربرداری تشخیصی قبل از درمان با PRP نیز به اثبات تشخیص بالینی یاری می رساند. بعلاوه هدایت سونوگرافی برای تزریق PRP نیز هدف قراردادن دقیق بافت محل ضایعه را تضمین می کند.





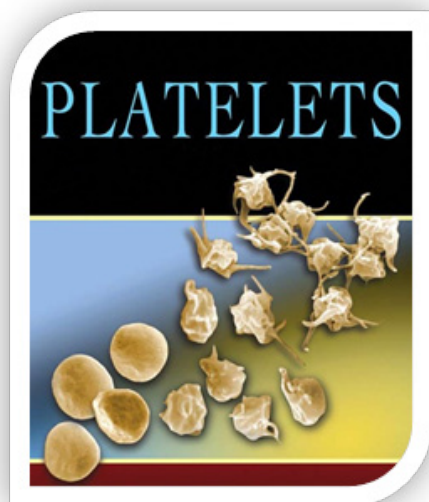
تصویر اولتراسوند از تاندون اکستنسور مشترک طی قراردادن سرسوزن در یک مرد ۴۵ ساله مبتلا به درد قسمت خارجی آرنج.

بررسی محل ضایعه قبل و طی تزریق PRP به قراردادن سوزن در محل بافت غیر طبیعی تاندون کمک می‌کند. محل بافت غیر طبیعی با کاهش اکوژنستیه (پیکان) یا افزایش جریان خون (نشان داده نشده) مشخص می‌باشد.

به سر سوزن ۲۲ به طول ۱۵/۱ اینچ (نوک پیکان‌ها) درون بافت تاندون اکستنسور مشترک دقت کنید. استوفیت نیز بطور شایع در آرنج تنیس بازان یافت می‌شود (پنج ضلعی).
R: سر رادیال، LE: اپی کوندیل خارجی.

البته به مطالعات و تحقیقات بیشتری در زمینه PRP درمانی نیاز است. با این حال، نتایج بسیار امیدوار کننده بوده و برخی از پزشکان برای درمان این وضعیت به این روش اعتقاد پیدا کرده‌اند. بسیاری از متخصصان بر این باورند که درمان با PRP بهتر از تزریقات کورتیکواستروئید است. تزریقات کورتیکواستروئیدی درد را می‌پوشاند ولی بهبود را افزایش نمی‌دهد. کورتون حتی ممکن است باعث آسیب بیشتر و دریافت تزریقات بیشتر شود. PRP برعکس، بهبود را افزایش می‌دهد و این به طور بالقوه می‌تواند آن را تبدیل به انتخاب بهتری با تاثیر طولانی تر بکند.

پزشک هنگامی که بیشتر علاقه مند به سلامت طولانی مدت بیمار و نه تسکین کوتاه مدت وی باشد، ممکن است استفاده از PRP را به جای تزریقات کورتون یا انواع دیگر درمان، برای آرنج تنیس بازان انتخاب نماید. با این حال ممکن است مواردی وجود داشته باشد که ما مجبور باشیم در مرحله اول برای به حداقل رساندن درد از کورتون استفاده کنیم، مثل هنگامی که فرد لازم است به سرعت به ورزش برگردد. در این موارد تزریق کورتون ممکن است بهترین گزینه باشد. با این حال، برای کسانی که به دنبال یک راه حل دراز مدت هستند، PRP یک گزینه بهتر است، زیرا استفاده از آن به جای شکستن بافت نرم، سبب بهبودی آن می‌شود. این در مورد کسانی که دچار دژنراسیون یا استحاله تاندون و مبتلایان به درد های طولانی مدت هستند هم صدق می‌کند و PRP ممکن است یک راه حل بهتر باشد.



نگاه به آینده

علیرغم دانش کنونی ما درباره روند ترمیم، آگاهی کاملی از ویژگی های پیچیده بیولوژیک PRP وجود ندارد و هنوز مطالب زیادی درباره اثرات بالینی و کاربردهای مختلف PRP ناشناخته باقی مانده است.^{۲۴} مطالعات پایه‌ای آینده باید فعالیت بیولوژیک PRP را در موارد مختلف روشن سازد. به عنوان مثال:

غلظت بهینه PRP جهت به حداکثر رساندن ترمیم بافتی چیست؟

آیا غلظت مهاری برای این اثرات وجود دارد؟

آیا PRP در حال تزریق در عضله یا تاندون آسیب دیده باقی می‌ماند؟

آیا تزریق PRP چنانکه در درمان اختلالات مزمن تاندونی موثر است، در درمان ضایعات حاد نیز اثر دارد؟

بهترین زمان برای درمان یک آسیب حاد عضله، تاندون یا لیگامان چیست؟

ترکیب و پروتکل تزریقی بهینه برای استفاده از PRP چیست؟

اهمیت استفاده از تنوتومی یا سوراخ کردن تاندون، همراه با تزریق PRP چیست؟

و در آخر، یک مطالعه اولیه نشان داده است تاثیر PRP ممکن است به pH وابسته باشد که در شرایط زخم های مختلف ممکن است متفاوت باشد^{۲۵} و باید مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

برای مشخص ساختن غلظت و ترکیب بهینه PRP باید مطالعات پایه‌ای انجام شود. اکثر مطالعات در مورد PRP از پروتکل

های استاندارد برای سانتریفیوژ، فعال ساختن پلاکت یا ترکیب PRP استفاده نکرده‌اند. به عنوان مثال، مقدار لکوسیت موجود

در PRP کاملاً مورد مطالعه قرار نگرفته است. برخی محققین توصیه می‌کنند برای تولید فرآورده PRP خالص تر، لکوسیت‌ها

باید جدا شوند اما شواهد واضحی در حمایت از این موضوع وجود ندارد. نشان داده شده که لکوسیت‌ها، رادیکال‌های آزاد رها

می‌کنند که در شرایط آسیب عضله می‌تواند به آسیب بافتی ثانویه منجر شود.^{۲۶، ۲۷}

با این حال چند مطالعه جدید به اهمیت وجود لکوسیت‌ها در فرآورده PRP اشاره کرده‌اند.^{۲۸} لکوسیت‌ها ممکن است اثرات ضد

عفونت داشته، فاکتورهای رشد آندوتلیوم عروق را رها سازند و به تنظیم ایمنی کمک کنند. وجود لکوسیت‌ها در PRP همچنین از میزان عفونت‌های زخم می‌کاهد و بر اثرات PRP در جراحی مفاصل اثر منفی ندارد.^{۲۹} مطالعات جدید نشان داده‌اند مصرف لکوسیت در PRP می‌تواند ترمیم و بازسازی تاندون‌ها را بهبود بخشد.^۳ برای افتراق اثرات هم‌افزا و جداگانه پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها از یکدیگر و بهینه ساختن ترکیب PRP و کاربرد فرآورده‌های PRP مختلف به مطالعات بیشتری نیاز است.

کاربرد روش‌های درمانی امید بخش برای درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی همیشه با توجه ویژه‌ای همراه بوده، غالباً از مطالعات علوم پایه بالینی فراتر رفته است. تعداد فزاینده‌ای از جراحان ارتوپد و پزشکان متخصص طب ورزشی از PRP استفاده می‌کنند و مشتاقند آن را بعنوان یک روش درمانی اصلی بپذیرند، به طوری که این موضوع به بخش رادیولوژی نیز گسترش یافته است که قادر است از روش MRI یا اولتراسونوگرافی برای

ارزیابی آسیب‌های بافت نرم و هدایت درمان استفاده کند. با این حال، این اشتیاق، جایگزین شواهد علمی نیست. نقش احتمالی PRP در درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی، به ویژه ورزشکاران حرفه‌ای بخشی پیشرو از این تحقیقات است که می‌تواند حتی به تکامل روش‌های درمانی بهتر منجر شود، اما تا زمان دستیابی به شواهد علمی بالینی باید با آن احتیاط برخورد نمود. برای تهیه پروتکل‌ها و مشخص ساختن اندیکاسیون‌ها و تاثیر PRP در درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی به مطالعات بیشتری نیاز است.

استفاده از PRP به عنوان ابزاری برای ورود موضعی مقدار زیادی از فاکتورهای رشد بیولوژیک به محل آسیب با توجه به ساده بودن تکنیک، ایمنی، در دسترس بودن و احتمالاً مقرون به صرفه بودن این روش درمانی گسترش یافته است. متأسفانه علیرغم کاربرد گسترده PRP در موارد کشیدگی عضله، اختلالات تاندونی و آسیب‌های لیگامان و به عنوان درمان کمکی در جراحی ترمیم پارگی روتاتور کاف، بازسازی ACL و ترمیم مینیسک، تحقیقات در زمینه کارایی این روش درمانی هنوز در مراحل بسیار ابتدایی است. اگر چه نتایج چند مطالعه حیوانی امید بخش بوده است، اما مطالعات کنترل شده انسانی در این زمینه هنوز انجام نشده است.

اگر چه PRP ابزاری امید بخش برای کاربردهای بالینی می‌باشد اما هنوز پرسش‌های بسیاری مثلاً در مورد اندیکاسیون‌های استفاده از آن و غلظت مقدار مناسب هر فرآورده در هر اندیکاسیون درمانی، بدون پاسخ باقی مانده است. متغیرهای مربوط به تهیه و کاربرد PRP می‌توانند طراحی و اجرای مطالعات بالینی قابل اعتماد را با دشواری مواجه سازند. غلظت بهینه پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها و فاکتورهای رشد هنوز مشخص نشده است. بعلاوه محیط میکروسکوپی محل ضایعه و تحریک مکانیکی مورد نیاز برای القای تمایز سلولی و ترمیم بافتی (صرف نظر از وجود فاکتورهای رشد تحریکی) باید مشخص گردند. این فاکتورها ممکن است اثرات هم‌افزایی یا آنتاگونیستی در روند ترمیم ضایعات عضلانی-اسکلتی داشته باشند. اگر چه به نظر می‌رسد داده‌های کافی برای تداوم بررسی بالینی PRP به عنوان یک روش درمانی کمکی برای ترمیم ضایعات وجود دارد، اما نقش بالینی آن هنوز مشخص نشده است.

آگاهی از این امر حائز اهمیت است که همگی فرآورده‌های PRP مشابه نیستند و تنوع در محتوای فرآورده‌ها و توانایی آن‌ها در تسریع ترمیم بافت همبند و نتیجه‌گیری درباره اثرات آن را دشوار ساخته است. همچنین درک این موضوع حیاتی است که تغییر در تکنیک تولید فرآورده‌های تجاری کنونی PRP چگونه می‌تواند بر نتایج بالینی استفاده از آن‌ها اثر بگذارد. احتمالاً یک فرآورده‌ی PRP برای همگی کاربردها مناسب نمی‌باشد. پاسخ صحیح، تنها زمانی بدست می‌آید که مطالعات آینده‌نگر،

تصادفی، دوسوکور و بالینی با طراحی مناسب و دقیق، نقش فرآورده‌های مختلف PRP را در روند ترمیم بافت همبندی مورد بررسی قرار دهند.

هنوز طبقه بندی انواع PRP یا رهنمودهایی برای کاربرد بهینه آن تهیه نشده است. تهیه یک طبقه بندی برای انواع مختلف فرآورده‌های پلاکت می‌تواند به هدایت تحقیقات بعدی در جهت بهینه سازی غلظت و ترکیب فرآورده‌های پلاکتی کمک نماید.

با توجه به مکانیسم عملکرد PRP درمانی، که با تحریک فرآیند طبیعی ترمیم بافت و کمک در تسریع روند بهبودی، عمل می‌کند، می‌توان گفت PRP درمانی، مکملی فوق‌العاده مناسب و بجا برای درمان‌های موجود و مرسوم (جراحی و طبی) و در مواردی جایگزینی قابل انتخاب و غیر قابل مقایسه برای برخی درمان‌های دارویی و حتی برخی جراحی‌هاست.



- 19 Zeisig E, Ohberg L, Alfredson H. Extensor origin vascularity related to pain in patients with tennis elbow. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14:659–663
- 20 Zeisig E, Fahlstrom M, Ohberg L, Alfredson H. A two-year sonographic follow-up after intratendinous injection therapy in patients with tennis elbow. *Br J Sports Med* 2010; 44:584–587
- 21 Kijowski R, De Smet AA. The role of ultrasound in the evaluation of sports medicine injuries of the upper extremity. *Clin Sports Med* 2006; 25:569–590
- 22 Levin D, Nazarian LN, Miller TT, et al. Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology* 2005; 237:230–234
- 23 Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006; 34:1774–1778
- 24 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 25 Liu Y, Kalen A, Risto O, Wahlstrom O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen* 2002; 10:336–340
- 26 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 27 Smith C, Kruger MJ, Smith RM, Myburgh KH. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Med* 2008; 38:947–969
- 28 Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot Ankle Int* 2009; 30:1101–1106
- 29 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 30 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III. Leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: e51–e55

- 1 Schwarz A. New York Times Website. A promising treatment for athletes, in blood. In: The New York Times. [www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html?scp=1&sq=A promising treatment for athletes, in blood&st=cse](http://www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html?scp=1&sq=A%20promising%20treatment%20for%20athletes,%20in%20blood&st=cse). Accessed December 1, 2010
- 2 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 3 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27:158–167
- 4 Alfredson H, Lorentzon R. Chronic Achilles tendinosis: recommendations for treatment and prevention. *Sports Med* 2000; 29:135–146
- 5 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 6 Malliaropoulos N, Papacostas E, Kiritsi O, et al. Posterior thigh muscle injuries in elite track and field athletes. *Am J Sports Med* 2010; 38:1813–1819
- 7 Orchard J, Best TM. The management of muscle strain injuries: an early return versus the risk of recurrence. *Clin J Sport Med* 2002; 12:3–5
- 8 Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:987–996
- 9 Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38:255–262
- 10 de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:144–149
- 11 Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 Dec;1(3-4):165–74
- 12 Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009;39(5):345-54
- 13 Allan Mishra, Terri Pavelko. Treatment of Chronic Elbow Tendinosis With Buffered Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med* November 2006 vol. 34 no. 11 1774-1778
- 14 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272
- 15 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
- 16 Armfield DR, Kim DH, Towers JD, Bradley JP, Robertson DD. Sports-related muscle injury in the lower extremity. *Clin Sports Med* 2006; 25:803–842
- 17 Field LD, Savoie FH. Common elbow injuries in sport. *Sports Med* 1998; 26:193–205
- 18 Tuite MJ, Kijowski R. Sports-related injuries of the elbow: an approach to MRI interpretation. *Clin Sports Med* 2006; 25:387–408; v

اختراع ایرانی



نواهوران سلامت ارزنگ

Standard kit

The new generation of PRP kits



اولین کیت مدار بسته در دنیا جهت تزریق در مفاصل
 استفاده از استانداردهای جهانی انتقال خون جهت تهیه پلاکت
 استفاده از آنتی کوکولانت CPDA1
 تایید شده از نظر حفظ فاکتورهای رشد در پلاکت ها توسط وزارت بهداشت
 قدرت تغلیظ ۴ تا ۶ برابر پلاکت پایه بیمار
Sterill NON-Toxic Pyrogenfree
 استریل شده توسط ۱۲۱ درجه اتوکلاو بخار
 استفاده از لوله های آزمایش INVIVO
 تهیه ۲۰ تا ۲۵ سی سی PRP با یک کیت
 قابلیت تهیه ژل پلاکتی و کرم

تشکیل کلاس PRP با استفاده از اولین کیت دارای مجوز وزارت بهداشت و صدور گواهینامه جهت کاربران

تلفن: ۰۲۳۹۲۰۸۸۹ - ۰۷۳۸۰۹۳۸۸

Platelet Rich Plasma

کتاب جامع پی آر پی



نوآوران سلامت ارژنگ

www.StandardKit.com

شرکت نوآوران سلامت ارژنگ، عرضه کننده کیت استاندارد پی آر پی



978-600-6310-72-5