

# کتاب جامع پی آر پی

PRP( Platelet Rich Plasma )

علی اصغر صفری فرد، محمد حسین اژنگیان

زیر نظر: دکتر پیمان عشقی، دکتر محمد مهدی امام، دکتر بشیر حاجی بیگی



این کتاب با حمایت مالی شرکت نوآوران سلامت ارزشگ چاپ و منتشر شده است"

۱۳۹۲

## هرست

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## مقدمة

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## سرآغاز

پلاسمای غنی از پلاکت - PRP یک فرآورده خونی است که طی یک فرآیند جداسازی از خون تازه و لخته نشده تهیه می شود. از سال ها پیش فرآورده تغليظ 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 بر جسته و مهمی در فعال سازی فرآیندها و تولید فاکتورهای رشد و پروتئین های خاص دارند. پلاکت ها در پاسخ به آسیب بافتی و پارگی عروق، با ایجاد 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.

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

امروزه بر کسی پوشیده نیست که پلاکت ها باعث ایجاد و تسریع در بازسازی کلازن، الاستین و ماتریکس بین سلولی شده و بالآخره باعث شادابی و ایجاد حس برتر جوانی در فرد می گردد. بدین علت از پلاکت تغليظ 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 حرفاء و قهرمانی استفاده می شود. مروری بر مقالات موجود درباره ترمیم زخم نشان می دهد، در دهه ۱۹۵۰ موضوع مهم بریدن 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 متتمرکز گردید. با کشف سفالسپورین ها و آنتی بیوتیک

های نوع لینکومایسین / 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 ثبات 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<sup>۱</sup> Hunt<sup>۲</sup>, Kington<sup>۳</sup> و Marx<sup>۴</sup> 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 ماکروفازها به گرادیان اکسیژن را عنوان یک عامل افزاینده ترشح فاکتورهای رشد مطرح ساختند.<sup>۵</sup> این بررسی ها، الگوی تفکر در مورد ترمیم زخم را از توجه به رفع موانع به پیشبرد و فعلانه ترمیم زخم تغییر داد. با توجه به این یافته ها، انتقال عروق آزاد<sup>۶</sup>، فلپ های بافتی<sup>۷</sup> و استفاده از اکسیژن پر فشار<sup>۸</sup> به تدریج عنوان استانداردهای مراقبت از زخم امروزی بوجود آمدند.

از دهه ۱۹۹۰ به بعد تاکنون، (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 (PDWHF)<sup>۹</sup> توسط Knighton<sup>۱۰</sup> از لحاظ بالینی معرفی گردید و سپس فاکتور رشد نو ترکیب مشتق از پلاکت انسانی (PDGF bb) و امروزه پلاسمای غنی از پلاکت - PRP، پلاکت ها را عنوان سول های دارای نقش اصلی در آغاز ترمیم زخم در انسان مطرح نمودند.

1 Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery 1981; 90:262-270.

2 Hunt TK. The physiology of Wound healing . Ann Emerg Med 1988; 17:1265-1273.

3 Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral surg Oral med Oral Pathol 1982; 64:379-390.

4 Hunt TK. The physiology of Wound healing . Ann Emerg Med 1988; 17:1265-1273.

5 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.

6 Marx RE, Smith BR. An improved technique for development of the pectoralis major myocutaneous flap. J Oral Maxillofac Surg 1990; 48: 1168-1180.

7 Marx RE, Smith BR. An improved technique for development of the pectoralis major myocutaneous flap. J Oral Maxillofac Surg 1990; 48: 1168-1180.

8 knighton DR Hunt TK, Thakral 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.

## خون

به حرارت می توان 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. گویچه های سرخ، گویچه های سفید و پلاکت ها جزء قسمت سلولی خون هستند و ۴۵ درصد حجم خون را شامل می شوند. گویچه های سرخ٪ ۹۳، گلbul های سفید٪ ۱ و پلاکت ها٪ ۶ عناصر سلولی خون را شامل می شوند.<sup>۹</sup> در هر میلی متر مکعب از خون که چیزی معادل یک قطره خون می باشد، تقریباً ۵ میلیون گویچه سرخ، ۷۵۰۰ گویچه سفید و ۳۰۰ هزار پلاکت جود دارد.

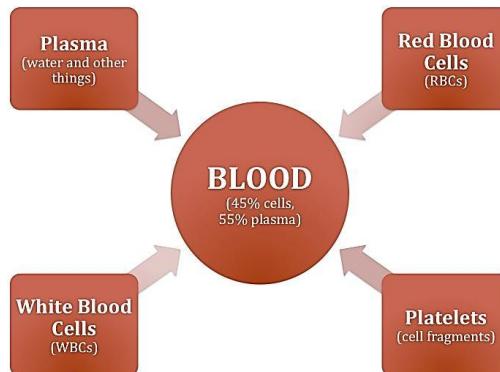
Cellular elements (45%)		
Cell type	Number per $\mu\text{L}$ ( $\text{mm}^3$ ) of blood	Functions
Erythrocytes (red blood cells)	5-6 million	Transport of oxygen (and carbon dioxide)
Leukocytes (white blood cells)	5,000-10,000	Defense and immunity
Basophil		
Eosinophil		
Neutrophil		
Lymphocyte		
Monocyte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

"اجزای تشکیل دهنده خون"

عناصر سلولی در مایعی به نام "پلاسما" شناور می باشند. پلاسما حدود ۵۵ درصد خون را شامل می شود. ۹۱ درصد پلاسما را آب و بقیه را پروتئین هایی مانند آلبومین، فیبرینوزن و گلbulین ها، فاکتورهای انعقادی، ویتامین ها، گلوکز، چربی ها، هورمون ها، اسیدهای آمینه و عناصر معدنی مانند سدیم، پتاسیم و کلسیم تشکیل می دهد.<sup>۱۰</sup>

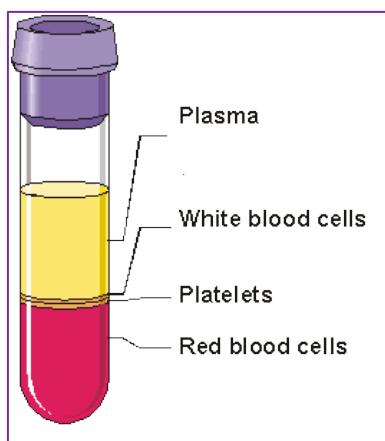
9 Marx RE, Garg AKMD. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. 2005; Chicago, IL; London: Quintessence Pub. Co. ix, 154 p

10 James M. Saucedo,Mark A. Yaffe, John C, et al. Platelet-Rich Plasma, 2012 ASSH, Published by Elsevier, Inc, 587-589



"اجزای خون (سلولی و پلاسمای)"

اگر یک مایع، حاوی انواع جامد متعلق به صورت ساکن قرار گیرد بعد از مدتی مواد جامد متعلق 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 می توان با نیروی گریز از مرکز (سانتریفوژ کردن) تسريع نمود. گلوبول های خونی، پلاکت و پلاسما دارای وزن مخصوص متفاوت هستند. وزن مخصوص گلوبول های قرمز  $100.9$ ، وزن مخصوص گلوبول های سفید و پلاکت ها  $100.6$  و وزن مخصوص پلاسما  $100.3$  است.



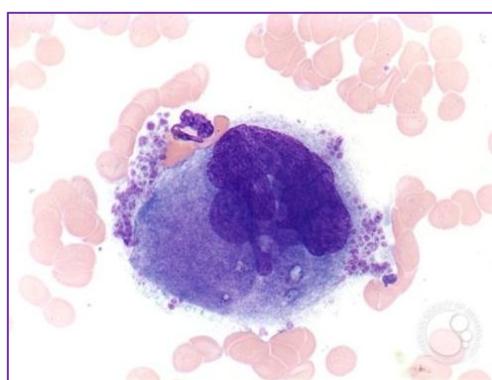
"اجزای مختلف خون، پس از سانتریفوژ"

به دلیل وزن مخصوص متفاوت اجزای تشکیل دهنده خون، اگر خون منعقد نشده را سانتریفوژ نماییم، سه لایه تشکیل می شود. لایه تحتانی شامل گلوبول های قرمز، لایه میانی شامل گلوبول های سفید و پلاکت ها و لایه بالایی پلاسما است. با تنظیم سرعت و زمان مناسب سانتریفوژ، می توان پلاسمای حاوی پلاکت را جدا کرد. 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

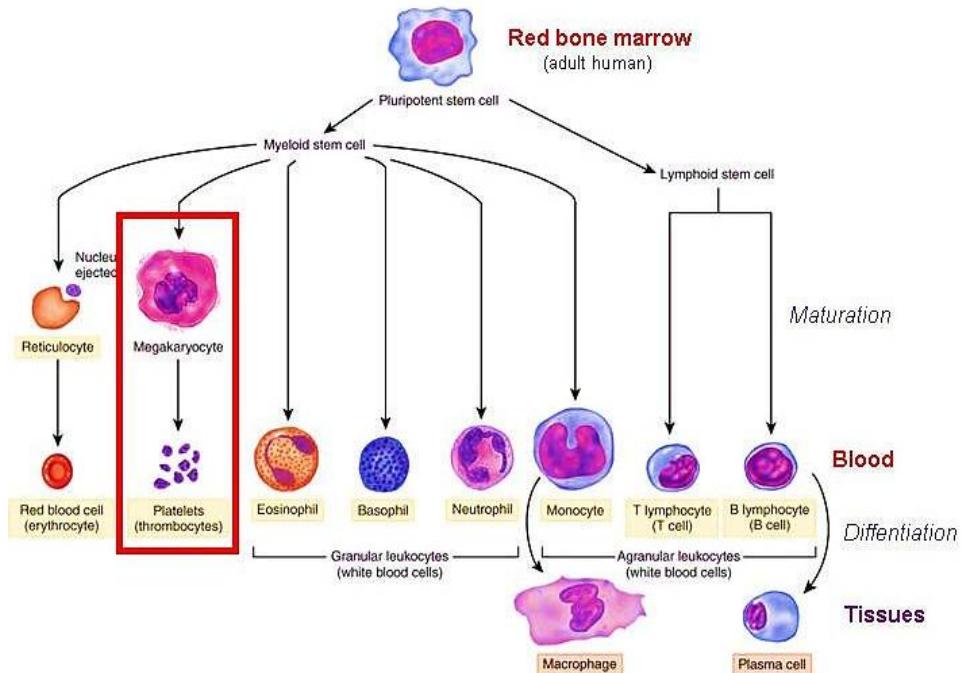
پلاکت ها یا ترومبوسیت ها ( واژه ای یونانی، به معنی سلول لخته ای )، ذرات کروی یا بیضوی شکل بدون هسته بوده و کوچک ترین جزء سلولی خون با قطر  $2-3\text{ }\mu\text{m}$  میکرون می باشند. پلاکت ها از قطعه قطعه شدن سیتوپلاسم سلول های بزرگی به نام "مگاکاربیوسیت" در مغز استخوان حاصل می شوند و بعد از آن به هیچ رده سلولی دیگری تمایز نمی یابند.<sup>11</sup>



"مگاکاربیوسیت و آزادسازی پلاکت ها در مغز استخوان"

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. هر مگاکاربیوسیت مابین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پلاکت را تولید می کند. پلاکت ها به طور اولیه وارد طحال شده و حدائق 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. تقریبا  $2/3$  پلاکت های بدن در گردش خون هستند و  $1/3$  بقیه در طحال ذخیره می شوند.

11 Campbell, Neil A. (2008). Biology (8th ed.). London: Pearson Education. p. 912.



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

طول عمر پلاکت ها فقط ۸ تا ۱۰ روز است و بعد از آن توسط ماکروفازهای طحال و کبد از بین می روند. 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 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  $0.00004$  درصد هر میلی لیتر خون را تشکیل می دهد. در افراد سالم، روزانه به طور میانگین  $10^{11}$  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 بدنه و ورزش شدید و قدرتی تعداد پلاکت ها در خون انسان ۳ تا ۵ برابر بیشتر می گردد. همچنین مصرف قرص های ضد بارداری باعث بالا رفتن تعداد پلاکت می شود. در هنگام قاعده ای و استفاده از داروی استامینوفن تعداد پلاکت های خون کمی کاهش پیدا می کند.

## تعداد پلاکت کم

شمارش پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون، ترومبوسیتوپنی نامیده می‌شود. در ترومبوسیتوپنی تمايل به خونریزی به ویژه از عروق خونی کوچک تر وجود دارد. این امر باعث خونریزی غیرطبیعی در پوست و سایر قسمت‌های بدن می‌گردد. عالیم شایع ترومبوسیتوپنی شامل پتشی (لکه‌های کوچک، گرد، بدون برجستگی و به رنگ قرمز مایل به ارغوانی در پوست)، تمايل به کبودشده‌گی، خونریزی در دهان، خون دماغ، قاعده‌گی‌های شدید یا طولانی و وجود خون در ادرار است. علل ترومبوسیتوپنی می‌تواند مادرزادی، تولید کم یا ناقص پلاکت‌ها در مغز استخوان و در برخی موارد ناشناخته (ایدیوپاتیک) باشد. ترومبوسیتوپنی متوسط، شمارش پلاکت مابین ۵۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون است. در این حالت زمان سیلان طولانی شده و خونریزی بدنیاب ترومای شدید و یا سایر استرس‌ها رخ می‌دهد. شمارش پلاکت زیر ۵۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب از خون را ترومبوسیتوپنی شدید می‌نامند. بیمار به راحتی دچار کبودی می‌شود که بصورت پورپورای پوستی و خونریزی پس از جراحی غشاها مخاطی، بروز می‌کند. 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 جمجمه‌ای یا سایر خونریزی‌های 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 آن‌ها در محیط، انعقاد منتشر خون در داخل رگ‌ها، شیمی درمانی بعد از سرطان، عفونت و نارسایی مغز استخوان باعث کاهش پلاکت می‌شوند.

### کاهش تولید:

مشخصه کاهش تولید پلاکت، کاهش یا فقدان مگاکاریوسیت‌ها در آسپیره یا بیوبسی مغز استخوان است. درمان حمایتی برای بیماران مبتلا به تمام انواع کاهش پلاکت ناشی از کاستی در تولید، بخصوص آن‌هایی که تحت شیمی درمانی القائی یا نگاه دارنده برای بیماری‌های بدخیم هستند، تریق پلاکت است. در صورت بروز عوارض یا در شرایطی که بیمار می‌خواهد تحت عمل قرار گیرد، اگر تعداد پلاکت از ۲۰۰۰۰ کمتر شود انتقال پلاکت بطور پیشگیرانه انجام می‌شود.

### افزایش احتباس پلاکتی:

در شرایطی که طحال بزرگ شده است، احتباس پلاکت در آن عضو روی می‌دهد، در نتیجه پلاکت‌ها کاهش پیدا می‌کند. در این حالت تعداد پلاکت‌ها به ۵۰ هزار تا ۱۰۰ هزار می‌رسد. 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 ایمونولوژیک یا غیر ایمونولوژیک) عموما باعث کاهش تعداد پلاکت ها می شود. کاهش پلاکت خود این می تواند بصورت یک اختلال اینمنی اولیه به طور انحصاری بر علیه پلاکت ها یا بصورت عارضه ثانوی یک بیماری خود اینمن دیگر، نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک خود را نشان دهد.

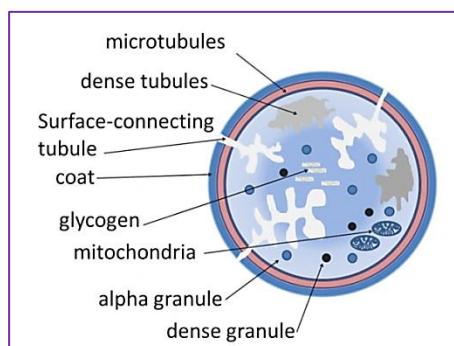
## چه چیزهایی تعداد پلاکت را افزایش می دهد؟

بیماری آرتربیت روماتویید، 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 تأثیر می گذارند. به دلیل استفاده گسترده از آسپرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، این داروها به عنوان یکی از مهمترین علل عملکرد پلاکت در اعمال بالینی محسوب می شوند. مصرف آسپرین باعث تجمع و ترشح پلاکت در پاسخ به تحریک با ADP، اپی نفرین و غلظت های پایین کلارن می شود. آسپرین به طور غیرقابل برگشت سیکلواکسیژناز پلاکتی را استیله و غیرفعال کرده، در نتیجه منجر به مهار تولید آندو پراکسیدها و TXA<sub>2</sub> می شود.

## ساختار پلاکت



"نمای شماتیک پلاکت و گرانول های پلاکتی"

پلاکت ها دارای زوائد پای کاذب فراوان، تورفتگی های غشای سلولی و وزیکول های درون سلولی ( گرانول های ذخیره ای ) هستند. دیواره ای سلولی هر پلاکت دارای غشاء سه لایه شامل: لایه سطحی خارجی غنی از گلیکو پروتئین ها ( گلیکو کالیکس ) 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 کاتالیکولی باز (Canalicular 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 آرشیدونیک در پلاکت فعال شده می باشد.

در نمونه های خونی رنگ آمیزی شده، پلاکت ها دارای یک ناحیه محیطی به رنگ آبی روشن به نام هیالومر و یک ناحیه بنفش مرکزی به نام گرانولومر می باشند. ناحیه هیالومر حاوی دسته ای از میکروتوبول ها در زیر غشا و تعدادی میکروفیلامنت است. اجزای اسکلت موجود در ناحیه هیالومر به تغییر شکل پلاکت و ترشح محتويات گرانول های آن کمک می کند. فرورفتگی های سطحی و وزیکول های درون سلولی باعث می شوند پلاکت ها ظاهری شبیه اسفنج در بابی پنیر سوئیسی پیدا کنند.



“فرورفتگی های سطح پلاکتی”

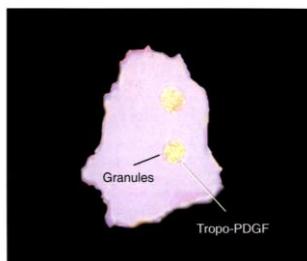
### گرانول های پلاکتی

پلاکت ها فاقد هسته هستند، ولی دارای انکلوزیون های داخلی می باشند. انکلوزیون های داخل پلاکتی شامل میتوکندری، گلیکوژن، گرانول های دلتا (Dense یا متراکم)، گرانول های آلفا و گرانول های لیزوژومی می باشد.<sup>۱۲</sup> هرپلاکت به طور تقریبی دارای ۵۰ تا ۸۰ گرانول است و این گرانول ها حاوی پروتئین ها متعددی هستند.

گرانول های لیزوژومی یا گرانول های لاندا با قطر ۷۵-۲۵۰ نانومتر، به نظر می رسد به عنوان محل ذخیره آنزیم های هضم کننده لیزوژومی و هیدرولازها عمل می کنند. گرانول های Dense پلاکتی با قطر ۲۵۰-۳۰۰ نانومتر، حاوی ADP، ATP، کلسیم، یون ها، هیستامین، ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) و دوپامین می باشند که با آزادشدن در روند

12 White JG. Electron microscopy methods for studying platelet structure and function. Methods Mol Biol 2004;272:47-63.

تمایز و تکشیر سلولی و ترمیم بافت های آسیب دیده شرکت دارند. گرانول های آلفا با قطر  $300\text{--}500$  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.



”گرانول های آلفا ”

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، عبارتنداز: ایزومرهاي فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF<sub>ab</sub>, PDGF<sub>bb</sub>, PDGF<sub>aa</sub>), دو ایزومر فاکتور رشد ترانسفورم کننده بتا1 (TGF $\beta$ 2) و TGF $\beta$ 2)، فاکتور رشد آندوتیال عروق (VEGF) و فاکتور رشد اپی تیال (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.<sup>۱۳</sup>

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 فعل فاکتورهای رشد از گرانول های آلفا می شود. گرانول های آلفا به سمت غشای پلاکت حرکت کرده، با آن ادغام می شوند.



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

13 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.

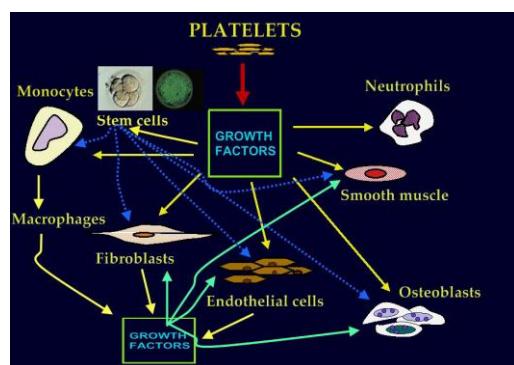
غشای پلاکتی بر فاکتورهای رشد ناکامل اثر می‌گذارد (توجه کنید که همگی این فاکتورهای رشد، پروتئین هستند). هیستون و زنجیره‌های جانسی کربوهیدراتی به فاکتورهای رشد افزوده می‌شوند و سپس، این فاکتورها از لحاظ زیستی فعال خواهند شد.



فعال سازی فاکتورهای رشد

### فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد (Growth factors)، پروتئین‌هایی هستند که موجب تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند. فاکتورهای رشد آزاد شده از پلاکت به روش اگزوسيتوزیس، محرك شیمیایی سلول‌های فیبروبلاست بوده و آن‌ها را قادر به تکثیر می‌نمایند. فیبروبلاست‌ها با تولید کلارژن، الاستین، الاستین، فیبرونکتین و سایر پروتئین‌های بافت همبندی، در ترمیم بافت‌های آسیب دیده مشارکت دارند.<sup>14</sup>

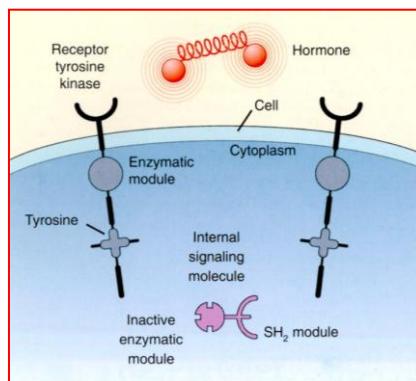


تأثیر فاکتورهای رشد بر روی سلول‌های مختلف

14 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.

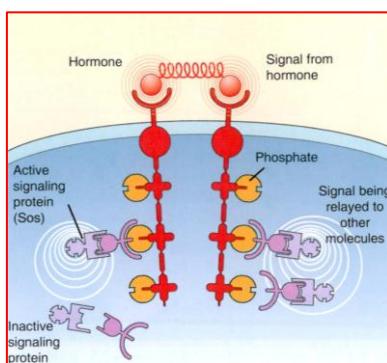
## عامل رشد مشتق از پلاکت (Platelet-Derived Growth Factor-PDGF)

فاکتورهای رشدی که توسط پلاکت‌ها ترشح می‌شوند (PPDFbb, PDGFab, PDGFaa) معمولاً دو محل فعال دارند و بنابراین دیمر نامیده می‌شوند. آن‌ها تنها به سلول‌های متصل می‌شوند که گیرنده مربوط به آن‌ها را دارند. این گیرنده‌ها بر سطح غشای سلول‌های هدف قرار داشته، به داخل سلول وارد نمی‌شوند، بلکه گیرنده‌غشایی را فعال می‌کنند. این گیرنده‌های دارای یک بخش داخل سیتوپلاسمی است و بنابراین، این گیرنده‌های میان‌غشایی نیز می‌نامند.



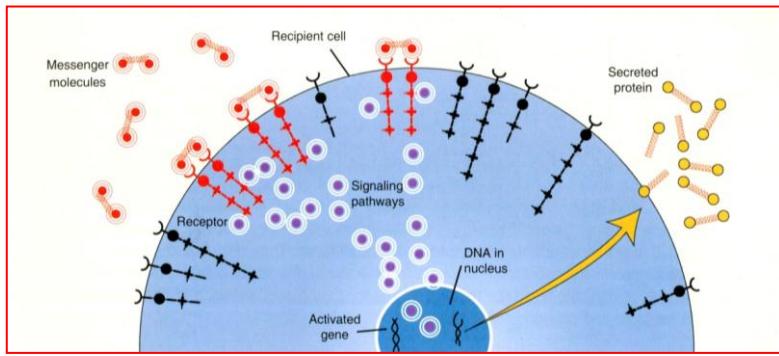
“گیرنده‌های میان‌غشایی فاکتورهای رشد ”

دو گیرنده میان‌غشایی در فاصله‌ای از یکدیگر قرار می‌گیرند تا پروتئین‌های انتقال پیام داخل سلولی را فعال سازند. فعال شدن قسمت خارجی گیرنده موجب ایجاد پیوند فسفات در یک پروتئین انتقال پیام داخل سیتوپلاسمی می‌شود.

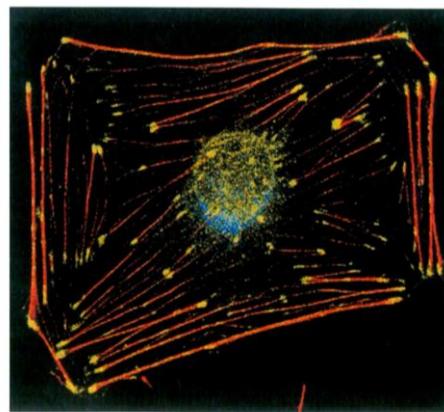


”ایجاد پیوند فسفات در یک پروتئین انتقال پیام داخل سیتوپلاسمی ”

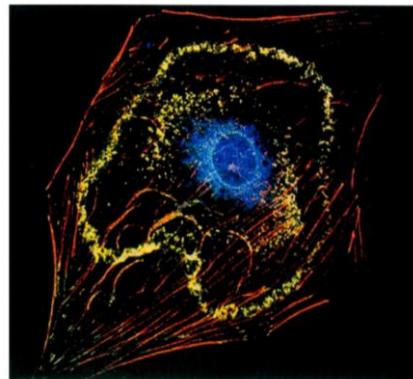
سپس پروتئین انتقال پیام فعال از گیرنده میان‌غشایی جدا شده، در سیتوپلاسم شناور می‌شود به سمت هسته حرکت می‌کند و در انتهای پس از ورود به هسته، بیان ژن‌های طبیعی را القا می‌کند.



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



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



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

پروتئین انتقال پیام در هسته موجب می شود یک توالی ژنی خاص برای یک عملکرد سلولی مانند میتوز، تولید کلژن، شکل گیری ماتریکس، تولید استئوویید 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 بد خیم 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 شود، موتازن یا عامل بیگانه نیستند و عملکرد آن ها از طریق تحریک مسیر بهبود زخم ها است.<sup>۱۵</sup> از این رو پلاسمای غنی از پلاکت – PRP قادر به القای شکل گیری تومور نیست.

پلاکت های فعال شده، استئوبلاستها، سلول های اندوتیال، ماکروفازها، 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 اندوتیالی و سلول های اپیدرمی، گیرنده های غشایی فاکتورهای رشد را دارا می باشند.

سه نوع ایزومر PDEF (PDGFbb, PDGFab, PDGFAa)، هریک تقریباً ۲۵۰۰۰ دالتون وزن دارند. هرایرومژ، عملکردهای اندکی متفاوتی دارد، اما بسیاری از عملکردهای آن ها مشترک است. ابوع PDGF، گسترده ترین فاکتورهای رشد موثر در ترمیم زخم هستند. این فاکتورها اساساً میتوژن 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<sup>۱۶</sup> و تولید استئوویید، تنظیم تکثیر سلول های آندوتیال، جذب شیمیایی و تکثیر سلول های فیبروبلاست، گلیال و عضله صاف، جذب شیمیایی سلول های ماکروفاز و نوتروفیل، تنظیم ترشح کلژناز و تحریک تکثیر و تولید کلژن در سلول های فیبروبلاست جزو فعالیت های این عوامل رشد می باشند.

### عامل رشد بافتی بتا ( Transforming Growth Factor $\beta 1$ -TGF $\beta$ )

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. فاکتور های رشد TGF $\beta 2$  و TGF $\beta 1$  مانند PDGF باعث تولید ماتریکس بین سلولی و هدایت تمایز به سمت غضروف یا استخوان می شوند. بنابراین فاکتور های TGF $\beta$  مورفوژن نیز می باشند.

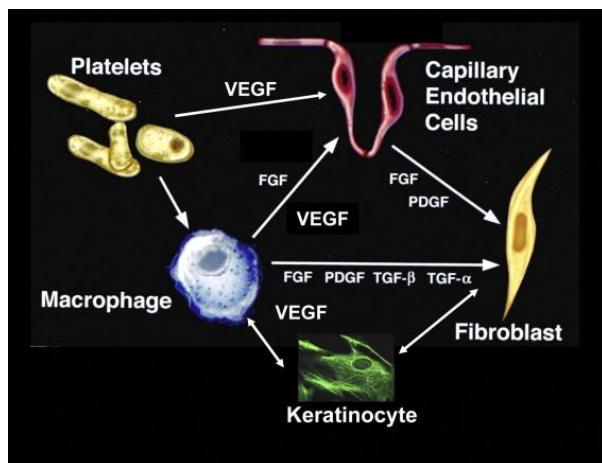
15 Caplan AI. Mesenchymal stem cells and gene therapy. Clin Orthop 2000;379(suppl):s67-s70.

16 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.

پلاکت‌ها، ماتریکس خارج سلولی استخوان، ماتریکس غضروفی، سلول‌های TH1 فعال شده، سلول کشنده طبیعی، ماکروفاژها، منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها سلول‌های تولید کننده عامل رشد بافتی بنا هستند. تحریک تکثیر سلول‌های مزانشیمی تمايز نیافته، تنظیم تکثیر سلول‌های آندوتیال، فیبروبلاست و استئوپلاست‌ها، تنظیم تولید کلائز و ترشح کلائز از آنزیم تحریک کننده کلائز، تنظیم فعالیت میتوژنتیک سایر فاکتورهای رشد، تحریک خواص جذب شیمیابی و رگ‌زایی، مهار تکثیر ماکروفاژ و لنفوسيت‌ها از عملکردهای عامل رشد بافتی بنا است.

### عامل محرك فيبروبلاست (Fibroblast Growth Factor - FGF)

عامل محرك فيبروبلاست، توسط پلاکت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های مزانشیمی، کندروسیت‌ها و استئوپلاست‌ها تولید می‌شود و عملکرد آن تحریک رشد و تمايز سلول‌های غضروفی و استخوانی، تحریک تکثیر سلول‌های استئوپلاست، تکثیر دهنده سلول‌های مزانشیمی، غضروفی و استخوانی، رگ‌زایی اولیه و ساخت مجدد عروق است.<sup>۱۷</sup>



“آزادسازی فاکتورهای رشد از سلول‌های مختلف”

### عامل رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor - EGF)

پلاکت‌های فعال شده، ماکروفاژها و منوسیت‌ها تولید کننده عامل رشد اپیدرمی هستند. اثر فاکتور رشد اپیدرمی بر سلول‌های بازال بوست و غشای مخاطی محدود می‌باشد و باعث تحریک جذب شیمیابی سلول‌های آندوتیال و رگ‌زایی، تنظیم

17 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.

ترشح کلارن، تحریک تکشیر و تمایز سلول‌های مزانشیمی و اپی‌تیلیال، مهاجرت سلول‌ها روی سطوح زیستی و تحریک تولید و ترشح اجزاء خاصی از غشای پایه می‌شود.

#### **( Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF )**

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

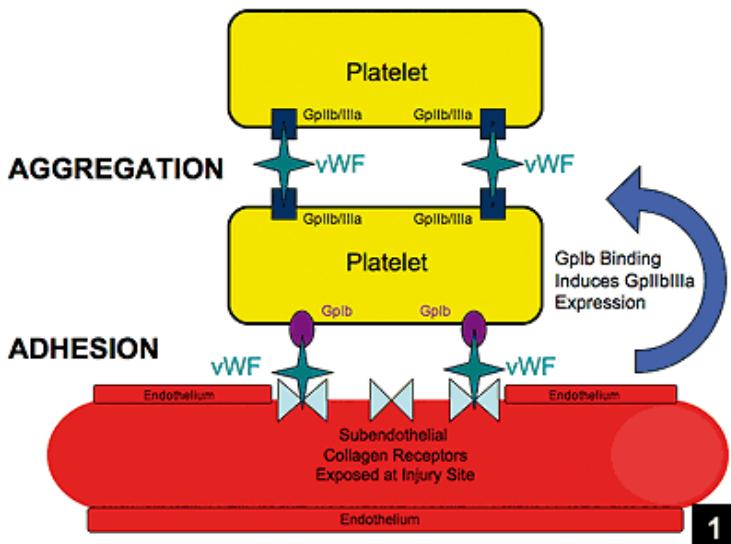
#### **( Connective Tissue Growth Factor - CTGF )**

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.<sup>۱۸</sup>

18 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.

## هموستاز

هموستاز یا قطع فیزیولوژیک خونریزی به مجموعه عوامل، کنش ها و واکنش های 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 عمده‌ی 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 واسطه‌ای شروع و با چسبندگی ( Adhesion ) و تجمع ( Aggregation ) پلاکتی استمرار می یابد. چسبندگی اولیه به واسطه گری ملکول ون ویلبراند Von Willebrand Protein و بر سطح گلیکوپروتئین غشایی پلاکت Gplb انجام می گیرد. در واقع ملکول های درشت VWP از طرفی به کلاژن زیر اندوتیال و از طرف دیگر به Gplb سطح پلاکت اتصال می یابد و موجب چسبیدن پلاکت ها به الیاف کلاژن بافت زیر آندوتیال ناحیه آسیب دیده عروق شده و منجر به تجمع پلاکتی در محل می شود.

در اثر مجموعه واکنش های هموستاز اولیه اسپاسم شدید رگی، موجب کندی شدید جریان خونریزی می گردد، سرعت حرکت پلاکت ها در موضع آسیب کم می شود، ملکول WWP به محل آسیب دیده متصل شده و تعداد زیادی از پلاکت های مجاور را به خود جذب می کند. ملکول ون ویلبراند همچنین مقدار قابل توجهی از VIII F انعقادی را در موضع آسیب، مجتمع می کند. رهایی محتویات گرانول های پلاکتی در موضع آسیب، باعث ایجاد غلظت قابل توجهی از مواد انعقادی می گردد و گیرنده های سطحی از قبیل GpIIb - IIIa از حالت مخفی یا غیر فعال به شکل آشکار و فعال مبدل می گرددند. این گیرنده ها سپس به عنوان ملکول های گیرنده فیبرینوژن، عمل نموده، در نهایت تعداد انبوھی از پلاکت ها به محوریت ملکول فیبرینوژن و با اتصال به این گیرنده، به یکدیگر متصل و مجتمع می شوند.

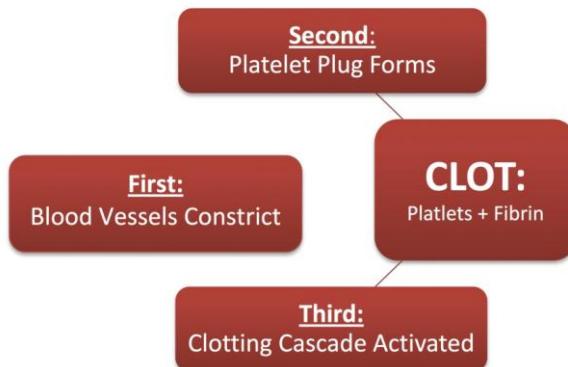
عملکرد سیستم هموستاز اولیه باعث شکل گیری یک پلاک پلاکتی در موضع می شود. در ضایعات عروقی کوچک، جلوگیری از خونریزی توسط پلاک های پلاکتی امکان پذیر است، لیکن در ضایعات بزرگ نیاز به تشکیل لخته خونی است. در اختلال عملکرد سیستم هموستاز اولیه اعم از اختلالات رگی، ترومبوسیتوپنی (تعداد کم پلاکت) و ترومبوسیتوپاتی (اختلال عملکرد پلاکتی) خود را به صورت خونریزی های پوستی مخاطی (ولی نه عمیق و احشایی) و عمدتاً از رگ های کوچک بدن نشان می دهد.

### هموستاز ثانویه ( Secondary Hemostasis )

به مجموعه عوامل و واکنش هایی اطلاق می گردد که هدف آن ها تشکیل لخته فیبرینی (Fibrin clot) می باشد. لخته از تورینهای از رشته های فیبرین تشکیل شده که در تمام جهات سیر می کنند و گوییچه های قرمز خون، پلاکت ها و پلاسمما را به دام می اندازند. رشته های فیبرین به سطوح آسیب دیده جدار رگ نیز می چسبند و بنابراین لخته خون به هر سوراخ رگ می چسبد و از این راه از خروج خون جلوگیری می کند. همین که یک لخته خون شروع به تشکیل شدن کرد، به طور طبیعی در ظرف چند دقیقه به اطراف گسترش می یابد. یعنی خود لخته موجب شروع یک فیدبک مثبت برای تولید لخته بیشتر می شود.

بعد از آنکه ماده فعال کننده پروترومبین در نتیجه پارگی رگ خونی یا در نتیجه آسیب خود مواد فعال کننده در خون تشکیل شد، آنگاه فعال کننده پروترومبین می تواند در حضور مقادیر کافی یون کلسیم موجب تبدیل پروترومبین به ترومبین شود. ترومبین به نوبه خود موجب بلیمریزاسیون مولکول های فیبرینوژن و تبدیل آن ها به رشته های فیبرین نامحلول ظرف ۱۰ تا ۱۵ ثانیه می شود.

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 ناکارا بودن هر یک از آن‌ها می‌تواند به اختلال در لخته‌شدن طبیعی خون بیانجامد.



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

#### فعالیت پلاکت‌ها در روند هموستاز

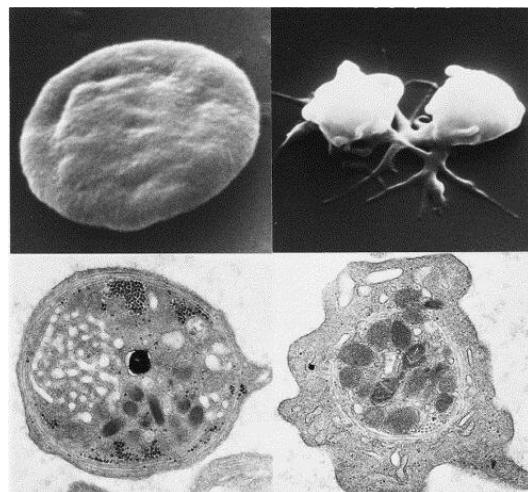
پلاکت‌ها به طور طبیعی در داخل عروق با جریان آزاد حرکت می‌کنند و نقش اصلی آن‌ها کنترل خونریزی است. برای این که انعقاد خون صورت پذیرد نه تنها تعداد پلاکت‌ها باید در حد طبیعی باشد، بلکه باید عملکرد طبیعی هم داشته باشد.

به دنبال تخریب در آندوتیلیوم 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 ساختمنی و عملکردی با یک سری واکنش‌های بیوشیمیایی همراه است که در روند فعال شدن پلاکت اتفاق می‌افتد.

پلاکت‌ها بازیگر اصلی و تامین کننده مواد مورد نیاز فرآیند هموستاز هستند.<sup>19</sup> پلاکت‌ها نقش مهمی در تبدیل پروتروموبین به ترومبوین بازی می‌کنند، زیرا قسمت زیادی از ترومبوین ابتدا به گیرنده‌های ترومبوین بر روی پلاکت‌هایی که قبلاً به بافت آسیب دیده چسبیده‌اند، منتقل می‌شود. سپس این اتصال تشکیل ترومبوین از پروتروموبین را تسريع می‌کند و این عمل دقیقاً در بافت، در جایی که لخته مورد نیاز است انجام می‌شود.

<sup>19</sup> Campbell NAB. Biology. International ed., 8th ed. / Neil A. Campbell ... [et al.]. ed. 2008, San Francisco; London: Pearson/Benjamin Cummings. 1 v. (various pagings)

ترومبین به عنوان محرکی بسیار قوی در فعال کردن پلاکت‌ها عمل می‌کند. در اثر تحریک پلاکت‌ها با ترمبین، کلژن یا عوامل مختلف دیگر، شکل پلاکت‌ها از حالت دیسکویید به کروی تغییر یافته و پاهای کاذب به وجود می‌آیند. به دلیل انقباض درونی در پلاکت گرانول‌های آلفا و گرانول‌های دلتا با هسته متراکم در مرکز پلاکت تجمع یافته و در نهایت محنتیات این گرانول‌ها از سلول‌ها ترشح می‌شود. در نتیجه فعال شدن پلاکت، شکل فضایی کمپلکس IIb/IIIa تغییر کرده و به موجب آن گیرنده‌های ایجاد می‌شوند که قادرند به چندین پروتئین پلاسمایی و از همه مهم تر فیبرینوژن متصل شوند.



”مراحل فعال شدن پلاکت ”

#### نقش پلاکت‌ها در روند ترمیم بافت آسیب دیده

پلاکت‌ها فعالیت‌های حیاتی متعددی شامل انعقاد خون، التهاب، دفاع ضد میکروبی، رگ‌زایی و بهبود و ترمیم زخم را بر عهده دارند.<sup>۲۰</sup> اگرچه مرکز اولیه پلاکت‌ها بر روی نقش انعقادی آن‌ها متمرکز است مشخص شده است که پلاکت‌ها حامل ۱۱۰۰ پروتئین هستند که شامل فاکتورهای رشد، پیام‌رسان‌های سیستم ایمنی، آنزیم‌ها و سایر ترکیبات فعال زیستی که در جنبه‌های گوناگون ترمیم بافتی دخالت دارند.<sup>۲۱</sup>

هر پلاکت یک منبع بیوشیمیایی در بازیابی فاکتورهای ترمیم و نوسازی بافت در جراحات می‌باشد. پس از فعال سازی، تجمع و شرکت پلاکت‌ها در روند انعقادی، عوامل رشد موجود در گرانول‌های آن‌ها آزاد شده و در موضع ترشح می‌شوند

20 Blair P, Flaumenhaft R: Platelet -granules: Basic biology and clinical correlates. Blood Rev 23:177-189, 2009

21. Blair P, Flaumenhaft R: Platelet -granules: Basic biology and clinical correlates. Blood Rev 23:177-189, 2009

22. Leslie M: Beyond clotting: The power of platelets. Science 328:562- 564, 2010

که بدین ترتیب فرآیندهای التهابی، ترمیم و بهبودی را سبب می شوند.<sup>۲۳</sup> <sup>۲۴</sup> 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 مانتریکس خارج سلولی و در پایان بازسازی بافت آسیب دیده است.



#### "آزاد سازی محتویات گرانول های لاكتی 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 گرددن، باعث ترمیم شکستگی یا سائیدگی آن ها می شوند، درفولیکول مو باعث رویش مجدد و تقویت و در پوست باعث کلائز 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 تحويل اکسیژن به بافت آسیب دیده و در نتیجه بهبودی زخم می شود.<sup>۲۵</sup>

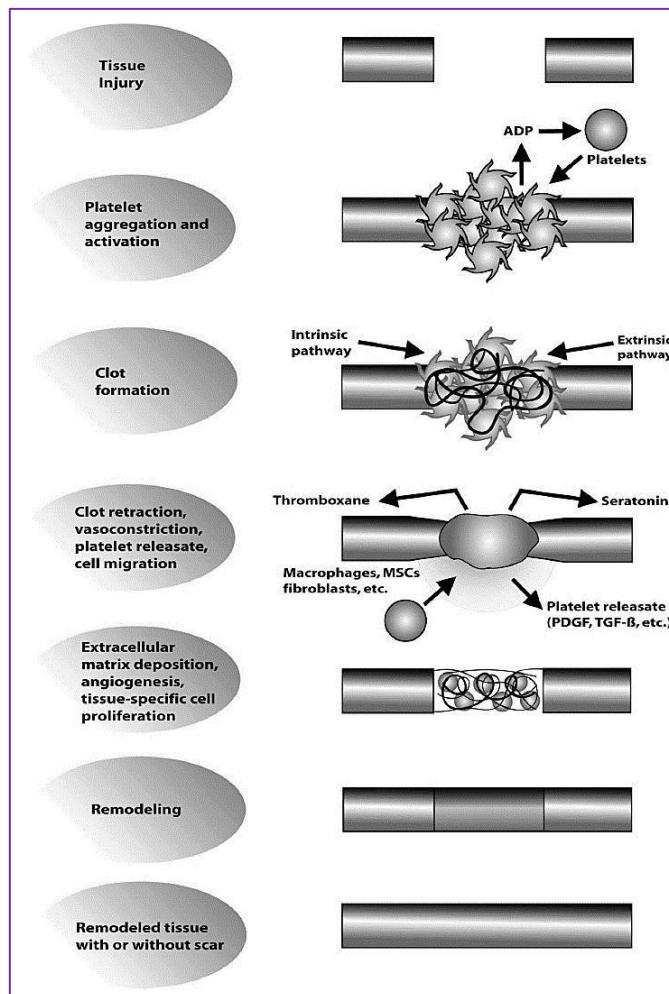
از طرفی روند فرسودگی در سلول های بنیادی به دو دلیل عمده کوتاه شدن تلومر و ورود به فاز ایستایی یا سکون اتفاق می افتد. در مورد حالت اول تاکنون هیچ راه کاری برای پیشگیری از آن یافت نشده است. به طور مثال در سلول های بنیادی فیبروبلاست در پوست، بعد از انجام هر تقسیم سلولی، تلومر کوتاه شده و توان تقسیم های 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 کلائز) را

23 Richard A.Mcpherson, Mattheww R.Pincus. Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods. Edition 22.2011 patr 5, chapter 39-42.

24 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

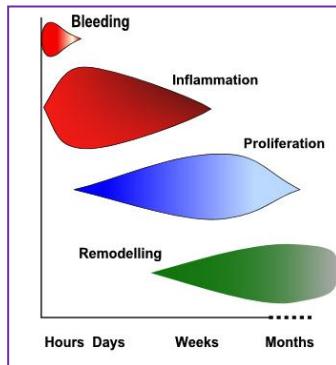
25 Christy L, Scimeca, Manish Bharara, timothy K. fisher et al. Novel Use of platelet-Rich Plasma. Augment Curative Diabetes Science and Technology Volume 4,Issue5,September 2010

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 کنند. مطالعات متعدد نشان داده است که ارتباط پاسخ-دوز ما بین کموتاکتیک، میتوژنیک و تحریک ایجاد شده بواسیله فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها و بافت های پیوندی و سلول های عروقی وجود دارد.<sup>۲۶</sup>

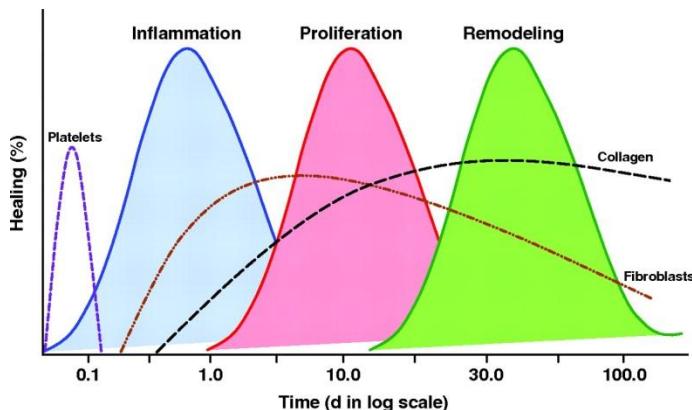


"نقش پلاکت ها در ترمیم بافتی"

26 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



"مراحل سه گانه ترمیم بافتی"



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

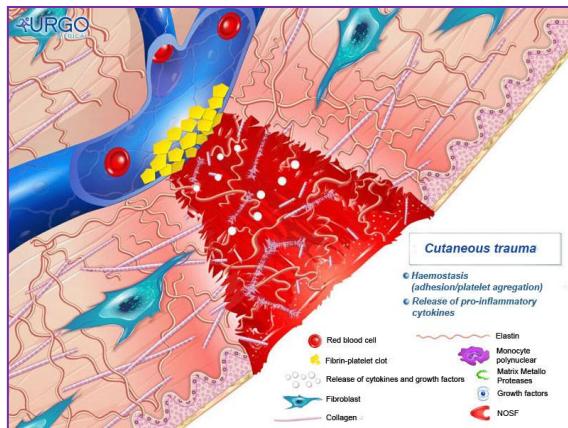
به طور کلی موقعي که به بافت آسیب می رسد بعد از هموستاز و قطع خونریزی، هم زمان فرآیند ترمیم شروع می شود که شامل سه مرحله در هم تنیده التهاب، تکثیر و بازسازی یا تجدید ساختار است که از لحاظ زمانی همدیگر را پوشش می دهند.<sup>۲۷</sup>

#### (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. نوتوفیل ها (که جزو گلبول های سفید هستند)، نخستین سلول های التهابی اند که سریعاً به محل می رسند. بعد از آن، سلول هایی که اجسام بیگانه را نابود می سازند (منوسیت ها که به ماکروفائز تبدیل می شوند) و سلول هایی که

27Weyrich AS, Zimmerman GA (2004). "Platelets: signaling cells in the immune continuum". Trends Immunol. 25 (9): 489–95.

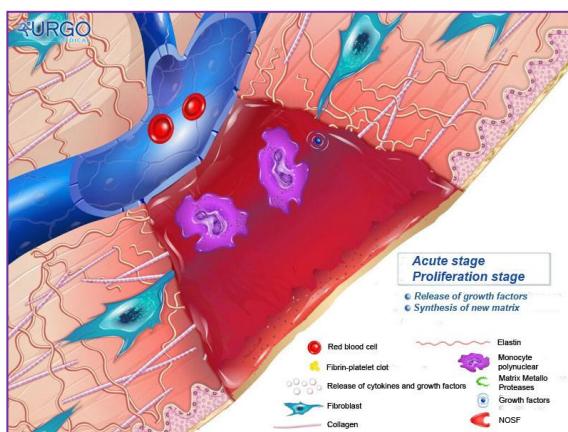
کلژن را برای ترمیم پوست تولید می‌کنند، وارد صحنه می‌شوند. سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمال که مسئول تشکیل استخوان، غضروف، بافت فیبری، عروق و سایر بافت‌ها می‌باشند و نیز فیبروبلاست‌ها که ماتریکس خارج سلولی را تولید می‌کنند، به منطقه آسیب دیده وارد می‌شوند. فاز التهابی سه الی چهار روز طول می‌کشد.



”مرحله التهاب“

#### (۲) مرحله تکثیر (Proliferative Phase)

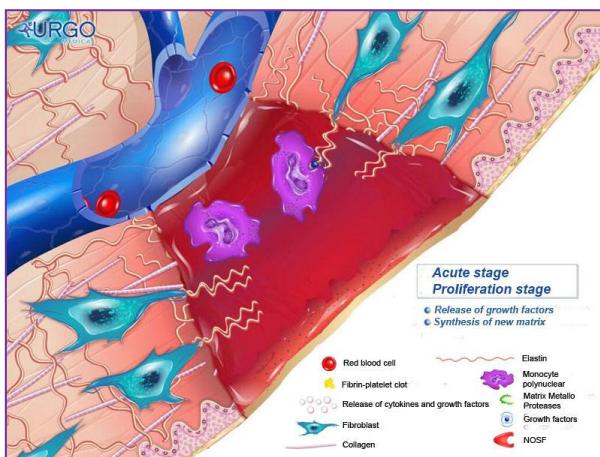
از روز سوم آسیب شروع می‌شود. در طول این مرحله، ترشح فاکتورهای مختلفی از پلاکت‌ها، نظیر فاکتور رشد و سیتوکین به همراه سایر عوامل محیطی نظیر مواد مغذی، یون‌ها، اکسیژن و هورمون‌ها باعث می‌شود که سلول‌های بنیادی مزانشیمال تکثیر و به سایر سلول‌های که جهت بازسازی محل آسیب بافتی مورد نیاز است، مانند استئوپلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها، کندروسیت‌ها و نظیر این‌ها، تبدیل شوند.



## "مرحله تکشیر"

### (3) 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 کلائزهای ترمیمی که در مرحله اول ساخته شده بود، شکسته می‌شود و جای خود را به کلائزهای 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. بر عکس 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 کلائزن در ماتریکس و جابجایی ماتریکس قبلی و غیره به بافت اصلی تبدیل می‌شود.



## "مرحله بازسازی یا تجدید ساختار"

به محض اینکه در محل تزریق PRP، روند فعال شدن رخ می‌دهد، رها سازی عوامل رشد که آغاز یک واکنش التهابی است در حدود ۳ روز به طول می‌انجامد. فیبروبلاست در محل تزریق تجمع می‌یابند، که نشانه‌ای از آغاز مرحله تکشیر است و جند هفته به طول می‌انجامد. پس از آن، مرحله بازسازی رخ می‌دهد به منهی به تشکیل بافت ماتریکس می‌شود. این مرحله بازسازی که منجر به شکل گیری بافت‌های بالغ است، حدود ۶ ماه به طول می‌انجامد. تمام سه فاز برای تشکیل بافت‌های جدید لازم است تا پایداری دراز مدت به بافت را تامین کند.



## PRP چیست؟

میانگین غلظت پلاکت در خون کامل، ۲۰۰/۰۰۰ پلاکت در هر میکرومتر (محدوده طبیعی بین ۱۵۰/۰۰۰ تا ۳۵۰/۰۰۰) است.<sup>۲۸</sup> پلاکتها قطعات سیتوپلاسمی بدون هسته از مگاکاریوسیت‌ها هستند که بطور شایع مسئول هموستانز شناخته می‌شوند. 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.<sup>۲۹</sup> پس از فعال شدن پلاکتها، چندین فاکتور رشد و تمایز از گرانولهای آلفا (واحدهای ذخیره‌ای پلاکتها) رها می‌شوند.<sup>۳۰</sup> نود و پنج درصد از فاکتورهای موجود در پلاکت طی ۱۰ دقیقه پس از تشکیل لخته رها می‌شوند و بقیه این فاکتورها پس از تولید طی چند روز بعدی رها می‌گردند.<sup>۳۱</sup> پلاسمای غنی از پلاکت (PRP-Platelet Rich Plasma) چیزی نیست جز حجمی از پلاسمای خود فرد (اتولوگ یا مشتق از خود) که غلظت پلاکت آن بالاتر از حد پایه است که 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.

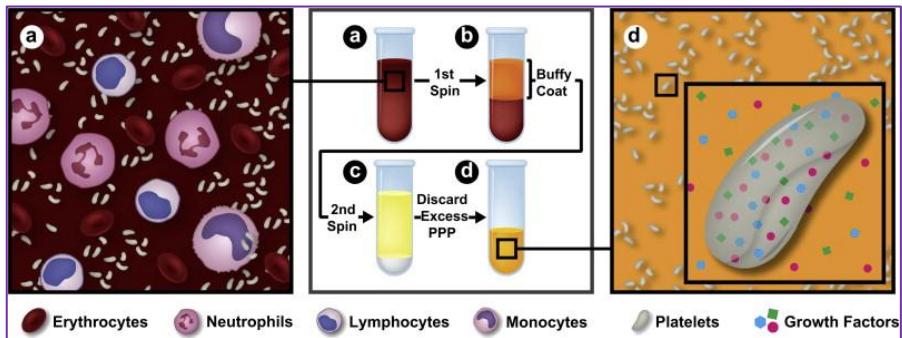
تکنیک PRP، جدا سازی، تغییض و تزریق مجدد پلاکتها به محل مورد نیاز در خود فرد تحت درمان می‌باشد. در روش PRP ابتدا خون فرد به حجم مورد نیاز توسط کیت‌های ویژه از وریدهای سطحی او خارج شده و پس از سانتریفیوژ کردن آن با سرعت دور و زمان متناسب، پلاکتها از پلاسمما جدا می‌شوند. سپس توسط سانتریفیوژ مجدد با سرعت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

28 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

29 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

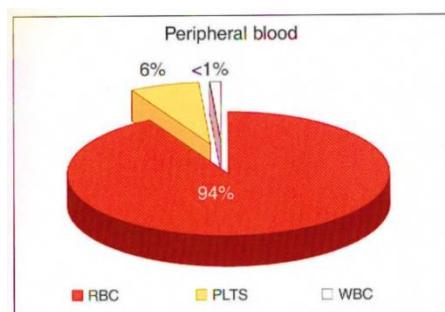
30 Marx R. Platelet-function: assays and events—introduction. Suppl Thromb Haemost 1978; 63: 65–80

31 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 489–496

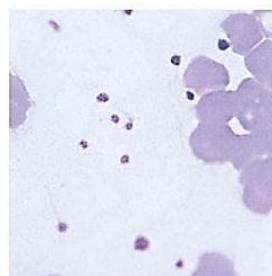


"جدازی پلاسمای غنی از پلاکت - PRP از خون محیطی"

لخته خون طبیعی حاوی ۹۴٪ گلبول های قرمز ، ۶٪ پلاکت و کمتر از ۱٪ گلبول سفید است. اما PRP حاوی ۹۴٪ پلاکت، تنها ۵٪ گلبول قرمز و ۱٪ گلبول سفید می باشد. البته درصد اجزای سلولی موجود در PRP به نوع کیت مورد استفاده و روش اجرایی بستگی دارد.<sup>۳۲</sup>

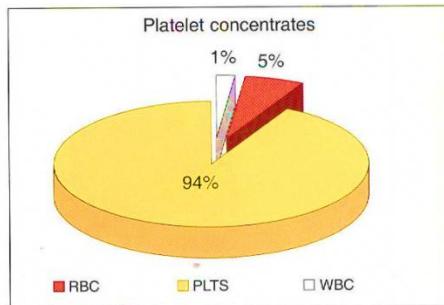


"نمودار درصد اجزای خونی در خون طبیعی"

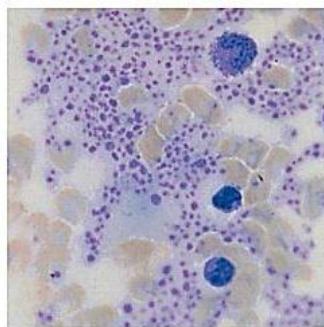


"پلاکت ها در گستره خون طبیعی"

<sup>32</sup> 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



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



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

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 فاکتور های رشد و کارایی فاکتور های 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.<sup>33</sup>

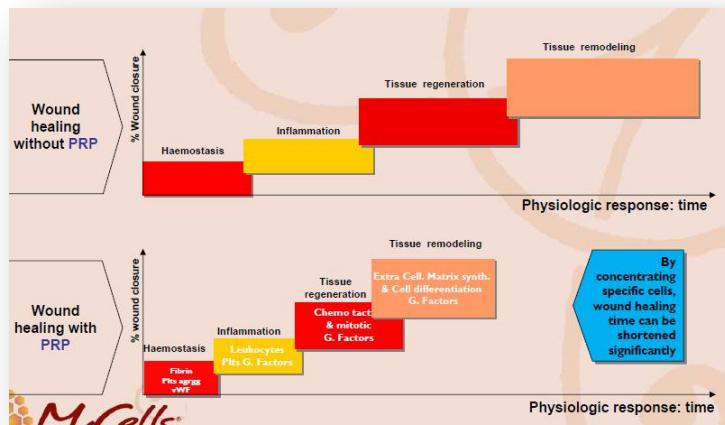
<sup>34</sup> بدین معنی که اگر پلاکت ها به صورت مصنوعی فعال و در موضعی از بدن تزریق شوند، موجب تحریک و شروع بروسه بافت سازی در آن خواهد شد. به طور مثال اگر در کنار فولیکول مو تزریق شوند باعث رویش مجدد و طبیعی مو می شوند و در پوست باعث تجدید ساختار آن و رفع چین و چروک، خطوط و غیره و در استخوان باعث غضروف باعث ترمیم

33 Borrione P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. "Platelet-rich plasma in muscle healing". Am J Phys Med Rehabil 89 (10): 854-61.

34 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.

35 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent 2001;10:225-8.

شکستگی یا کندگی یا ساییدگی 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.



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

در تکنیک PRP با تزریق پلاکت های تغییض 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 مسیب 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 کلژن سازی، پوست به سال های جوانی باز می گردد.

عوامل رشد پلاکتی در رشد و تکثیر سلول های مزانشیمی، استئوپلاستی و فیبروبلاستی<sup>۳۶ ۳۷ ۳۸ ۳۹</sup> نقش دارند و تولید کلژن را به مقدار زیاد افزایش می دهند.<sup>۴۰</sup>

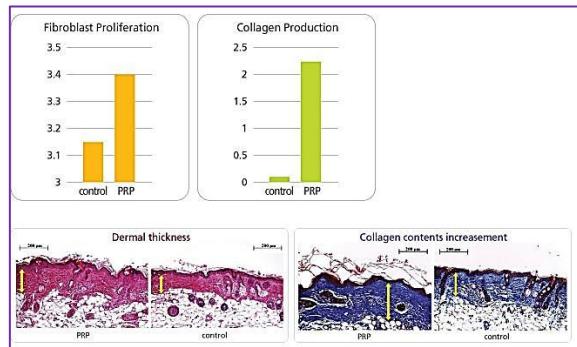
36 Deuel TF, Huang JS. Platelet - derived growth factor. Structure, function, and roles in normal and transformed cells. *J Clin Invest* 1984; 74(3): 669-76.

37 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiology Revs* 1999; 79: 1283-316.

38 Canalis E. Insuline-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83: 60-5

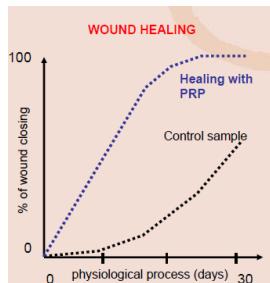
39 Kilian O, Flesch I, Wenisch S, Taborski B, Jork A, Schnettler R. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro. *Eur J Med Res* 2004; 9: 337-44.

30 Jeone Mok Cho et al. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *Jurnal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*( 2011)64,e31-e39

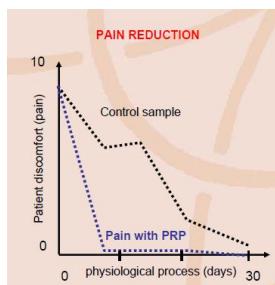


”مقایسه تکثیر فیبروبلاست ها و تولید کلارن، با استفاده از PRP و نمونه شاهد“

استفاده از PRP روند ترمیم زخم را سریع تر نموده و دوران نقاوت بعد از جراحی را به طور مشخصی کم می کند.<sup>۴۱</sup>  
در روند ترمیم زخم، پروسه ای 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.<sup>۴۲</sup>



”روند بهبودی زخم“



”کاهش میزان درد“

41 Journal of oral & maxillofacial surgery, 2000; 58:45 Marx, University of Miami

42 Journal of oral & maxillofacial surgery, 2000; 58:45 Marx, University of Miami

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 تحریب شده و تولید بافت جدید است. PRP علاوه بر دارا بودن پلاکت های تغليظ 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 ماکروفازها را از بافت پیوندی تهییج می کند. ماکروفازها 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، هماتوم در محل آسیب تشکیل می شود، پلاکت ها به کلژن 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.<sup>۴۳</sup> طی چند روز مرحله تکثیر سلولی آغاز می شود که با رگ زایی، رسوب کلژن، تشکیل بافت، گرانولاسیون، اپیتلیالیزاسیون 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 کلژن و آپوپتوزیس سلول های اضافی در این مرحله انجام می شود.<sup>۴۴ ۴۵</sup>

تصور می شود مزایایی پی آر پی به ویژگی های دررون آن و تعامل فاکتورهای رشد تغليظ شده، ارتباط داشته باشد.<sup>۴۶ ۴۷</sup> 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 کلژن می باشد.<sup>۴۸</sup>

تقریبا تمام اتفاقات مهم فرآیند ترمیم نظیر تجمع نوتروفیل ها و منوسيت 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 های فعال شده، شروع و ادامه می یابند.

43 Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Plateletrich plasma and platelet gel: a review. J Extra Corpor Technol 2006; 38:174–187

44 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

45 Smith SE, Roukis TS. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma. Clin Podiatr Med Surg 2009; 26:559–588

46 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

47 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

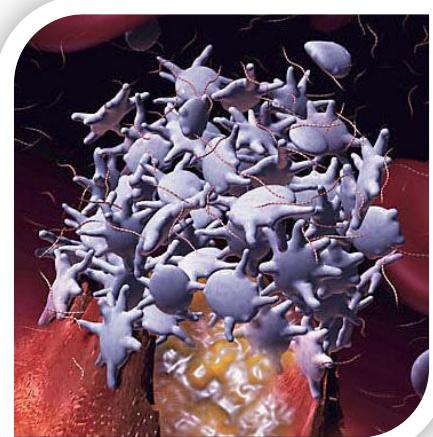
48 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyte and

platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol 2009; 27:158–167

بنابر این در فرآیند ترمیم، پلاکت‌ها بازیگر و تامین‌کننده اصلی فاکتورهای مورد نیاز هستند. کلیه مواد مترشحه پلاکت‌ها از خانواده پروتئین‌های فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها هستند که فعال‌سازی، شروع و مدیریت پروسه بهبود و ترمیم را بر عهده دارند. نیود برخی از این عوامل منجر به عدم بهبود زخم می‌گردد.

مواد مترشحه از پلاکت‌ها با گیرنده‌های غشای سلول‌های هدف مانند سلول‌های اپی‌درم، آندوتیال، فیبروبلاست، استئوپلاست، سلول‌های بنیادی مجازیمال و غیره باند شده و موجب فعال‌شدن یکسری از پروتئین‌های داخل سلولی خاص می‌شوند که نتیجه آن ایجاد واکنش‌هایی است که به طور مستقیم منجر به پرولیفراتیو سلولی و شکل‌گیری ماتریکس، تولید استوئید، سنتز کلارن و نظیر این‌ها می‌گردد.

پلاکت‌ها و محتویات آن‌ها، می‌توانند 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 بافت‌ها، مستلزم تجمع پلاکتی، فعال‌شدن و رها سازی مواد داخل آن‌ها است. تهیه فرآورده تغليظ 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 آن‌ها در ناحیه آسیب دیده که منجر به فعال‌شدن آن‌ها و رها سازی مواد داخل آن‌ها خواهد شد، در واقع جبران کاری است که می‌بایست به طور طبیعی در بافت آسیب دیده رخ می‌دهد، 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 می‌کند، می‌تواند منجر به تجمع پلاکتی بیشتر و آزاد سازی بیشتر فاکتورهای موثر در فرآیند بهبود و در نهایت تسريع 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.<sup>۴۹</sup> تکنیک درمانی استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت، در ابتدا در جراحی های ترمیمی و زیبائی ناحیه ای چشم و صورت و جراحی های زیبائی، قلب و سوختگی ها به کار رفت. هم اکنون روش درمانی استفاده از پلاسمای سرشار از پلاکت که روشی ۱۰۰٪ 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.<sup>۵۰ ۵۳ ۵۲ ۵۱</sup> PRP جزو درمان های نسبتاً نوین می باشد که در رشته های مختلف پزشکی مانند جراحی، پوست، مو و زیبائی، فک و صورت، جراحی قلب، ارولوژی و ارتوبیدی مورد استفاده و به طور فرازینه در حال گسترش است.<sup>۵۵</sup>

### برداشت نادرست

یک تصور اشتباه که شاید ناشی از تبلیغات غیرعلمی باشد این است که PRP یک روش درمانی با استفاده از تزریق سلول های بنیادی است. همانطور که می دانیم پلاکت ها اجسام کوچکی هستند که از قطعه قطعه شدن سیتوپلاسم سلول های بزرگی به نام مگاکاربیوسیت در مغز استخوان حاصل می شوند و بعد از آن به هیچ رده سلولی دیگری تمایز نمی یابند. پلاکت ها از لحاظ این که فاقد هسته هستند، جزء تشکیلات غیر سلولی به حساب می آیند و سلول نامیده نمی شوند، بنابراین نمی توانند سلول بنیادی محسوب شوند. ترشح فاکتورهای رشد توسط پلاکت ها سبب می شود که سلول های بنیادی در موجود در ناحیه آسیب دیده تا محل تزریق PRP از حالت غیرفعال به حالت فعال در آیند.

49 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

50 Rosenthal AR, Harbury C, Egbert PR. Use of a platelet-fibrinogenthrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. Invest Ophthalmol 1975; 14(11): 872-5

51 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.

52 Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and Wound healing. Prog Retinal Eye Res 2002; 21: 75-89.

53 Lieberman JR, Daluisi 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.

54 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

55 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.

## 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.<sup>56</sup>
- 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 بستره 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 کاسر و موئازن بودن<sup>57 58</sup>
- با توجه به وجود آنتی بادی ها در پلاسمما به عنوان یک آنتی بیوتیک طبیعی عمل می کند.
- از نظر ایمونولوژی خنثی است و هیچگونه حساسیت یا آرژی ایجاد نمی کند.
- به صورت کاملاً استریل و از وسایل یک بار مصرف و به صورت بسته انجام می شود، پس خون با هوا<sup>59</sup> آزاد در تماس نیست.

56 Marx RE: Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. J Oral Maxillofac Surg 2004, 62:489-96.

57 Robert E. Marx, (2001), "Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". Implant Dentistry, Vol. 10 No. 4( 225-228 )

58 Everts P, Knape J, Weirich G, Schonberger J, Hoffman J, Overdevest E, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. JECT. 2006;38:174-87.

- 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 ماده‌ی دیگری برای تهیه PRP مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.
- برای سیستم ایمنی بدن عامل پاتوژن محسوب نمی شود و عاری از بیماری‌های قابل انتقالی نظیر HIV و هپاتیت است.<sup>59</sup>

### معايير PRP درمانی

- کیفیت و کمیت نتایج آن قابل پیش بینی نیست. پس از انجام درمان، دیگرهمه 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 یافته.
- برای شروع اثر باید حوصله زیادی داشت. اصولاً ترمیم بافت استخوانی وغضروف در بهترین شرایط نیز بسیار وقت گیر بوده و به ماه‌ها زمان نیاز دارد. گرچه این روش روند ترمیم را سرعت می بخشد ولی برای دست یابی 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 وقابل تحملی وجود دارد.
- امکان آسیب احتمالی و صدمه به اعصاب یا عروق خونی، تشکیل اسکار بافتی (جوشگاه) و کلسیفیکاسیون در ناحیه تزریق وجود دارد.<sup>60</sup>
- فرآیند فعال شدن سلول‌های بنیادی تا ترمیم بافتی فرآیندی کند بوده و گاهی ماهها و حتی یک سال طول می‌کشد تا اثرات درمانی مشاهده شود.

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

60 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.

61 Robert E. Marx, (2001), "Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". Implant Dentistry, Vol. 10 No. 4( 225-228 )

62 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.

- با توجه به اینکه در این روش درمانی از سلول های خود فرد استفاده می شود هیچ گونه عارضه جدی و آлерژی ایجاد نخواهد گردید، ولی عوارض جانبی احتمالی شامل قرمزی، تورم و کبودی مختصر می باشد که به طور کامل طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت برگشت پذیر است.<sup>63</sup>



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

- کانسرهای پوستی و سیستمیک
- بیماری های مزمن، دیابت درمان نشده و ایدز
- مصرف داروهای ضد انعقادی مثل آسپرین، وارفارین یا هپارین و دی پیریدامول
- مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID's)
- 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 یا کاهش تعداد پلاکت (تروموبوسیتوپنی)
- وجود عفونت در محلی که قرار است مورد درمان قرار بگیرد.

63 <https://www.healthtap.com/#topics/platelet-rich-plasma>

- افراد مبتلا به بیماری اتوایمیون
- مبتلا بودن فرد به بیماری تب دار یا بیماری هایی که منجر به تب می شوند.
- بیماران کبدی حاد
- خانم های باردار یا شیرده
- بیماران مبتلا به عفونت حاد یا مزمن
- بیماران با بیماری های سیستمیک پیشرفتیه
- معتادین به سیگار، مواد مخدر و الکل (تار- Tar موجود در دود سیگار، مهار کننده تولید فاکتورهای رشد است)
- کمبود فیبرینوژن خون
- مبتلایان به بیماری های ژنتیکی پوست از قبیل لک و پیس (ویتیلیگو) و پسوریازیس
- افراد با سابقه ی سکته ی مغزی
- حساسیت و آرزوی به دارو یا تجهیزات درمانی خاص
- حساسیت به بیهوشی موضعی

## چگونه تهیه می شود؟ PRP

قبل از تزریق پی آر پی، 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 عبارتند از: عفونت، خونریزی و آسیب بافت نرم. استفاده از روش استریل توصیه می‌شود. بطور کلی در شرایطی که نشان‌های عفونت یا التهاب موضعی یا سابقه‌ای بدخیمی وجود دارد از پی آر پی استفاده نمی‌شود. همچنین انتظارات کوتاه مدت و دراز مدت درمانی به بیمار گوشزد می‌گردد. از آنجایی که تزریق پی آر پی 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 پی آر پی، غلظت ۱۰۰۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر است که ۵ برابر غلظت طبیعی پلاکت در ضمن کامل می‌باشد.<sup>۶۴</sup> پی آر پی بطور شایع در آزمایشگاه، مطب پزشک، کلینیک پزشکی و اتاق عمل جراحی با استفاده از یک سانتریفوژ تولید می‌شود.

روش جداسازی پلاکت تنها به یک دستگاه سانتریفوژ رومیزی نیاز دارد،<sup>۶۵</sup> و کمتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد.<sup>۶۶</sup> 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 سانتریفوژ که به (فعال شدن زودرس پلاکتها و دگرانولاسیون آنها منجر می‌گردد) با هم تفاوت داشته باشند.<sup>۶۷</sup> استاندارد سازی غلظت و مقدار فرآورده پی آر پی با توجه به این متغیرها دشوار است.

تهیه پی آر پی با رگ‌گیری و جمع‌آوری حجم خاصی از خون کامل اتو لوگ 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

64 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225–228

65 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

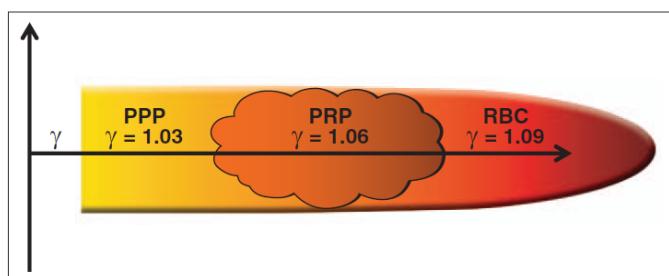
66 Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009; 37:2259–2272

67 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

68 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

69 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

ضریب مخصوص جاذبه (۱/۰۹)، پلاسمای با پلاکت اندک (لایه بالا، با ضریب مخصوص جاذبه (۱/۰۲) و فرآورده پلاکت تغليظ شده که حاوی گلبول های سفید خون است (لایه میانی با ضریب مخصوص جاذبه (۱/۰۶))<sup>۷۰</sup>



روش تهیه پی آر پی با انجام سانتریفوژ، خون کامل بر اساس ضریب جاذبه مخصوص (محور  $\gamma$ ) به سه لایه تقسیم می شود: گلبول های قرمز (لایه زیرین، با ضریب جاذبه مخصوص (۱/۰۹)، پلاسما با پلاکت اندک - PPP) (لایه بالای با ضریب جاذبه مخصوص (۱/۰۳) و پلاکت تغليظ يافته که حاوی لکوسیت ها می باشد - PRP (لایه میانی، با ضریب جاذبه مخصوص (۱/۰۶))

بطورتپیک، لایه RBC پس از سانتریفوژ اول دور ریخته می شود و در سانتریفوژ دوم لایه پلاکت تغليظ می گردد. مقدار پی آر پی تقریبا معادل ۱۰٪ از حجم خون کامل ابتدایی می باشد، تقریبا ۳ میلی لیتر پی آر پی از ۳۰ میلی لیتر خون کامل پس از ۱۵ دقیقه سانتریفوژ با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه حاصل می شود.<sup>۷۱</sup> فرآورده پی آر پی پس از تهیه، در شرایط استریل نگه داری می شود و طی جراحی یا در مطب برای اعمال سرپاپی، بلافالسله مصرف می شود. در موارد درمان های ارتوپدی، پی آر پی با یک سرنگ دارای سرسوزن شماره ۲۰ یا ۲۲ تست هدایت اولتراسوند یا با استفاده از شاخص های آناتومیک تزریق می گردد. خونریزی در محل تزریق، ترومیبین لازم برای فعال شدن پلاکتها را فراهم می کند. قبل از تزریق می توان از سوراخ کردن تاندون با سوزن نیز استفاده کرد. در معرض قرار گرفتن کلائز در یافته ها نیز به فعال شدن پلاکت کمک می کند. از ترومیبین گاوی، کلسیم یا کلائز نوع I محلول نیز برای فعال سازی پلاکتها استفاده شده است. البته عموما در شرایط جراحی از کاربرد بی حسی موضعی در ناحیه تزریق پی آر پی اجتناب می گردد زیرا اثر آن بر میزان موفقیت مشخص نمی باشد.

70 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen 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

71 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

چهارگروه از فرآوردهای پلاکت تلغیط یافته شناسایی شده‌اند. 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.<sup>۷۲</sup> عواملی مانند سانتریفیوژ و مدت آن می‌تواند بر غلظت پلاکت و ترکیب فرآورده اثر بگذارد. البته هر نوع فرآورده، اثرات زیستی و کاربرد متفاوتی دارد.

بهتر است تهیه PRP از بانک‌های خون از طریق روش‌های پلاسما فرز 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 در اتاق عمل در دمای اتاق روی یک دستگاه Shaker نگه داری می‌شود. PRP در زمان مناسب طی جراحی به اتاق عمل جراحی منتقل می‌شود. برای رها ساختن فاکتورهای رشد پلاکت، باید PRP را فعال نمود. پس از اثر فعال کننده‌های پلاکت (مانند ترومبین) بر PRP، یک ژل پلاکتی PG چسبنده تولید می‌شود. در این مرحله PG نیمه جامد را می‌توان به زخم وارد نمود یا در زمان بستن زخم جراحی استفاده کرد.

از آنجایی که جدا کردن پلاکت‌ها به راحتی امکان پذیر نیست بنابراین با توجه به گستره استفاده از پلاکت‌ها در تخصصاتی پزشکی، کیت‌های گوناگونی ساخته شده است. این کیت‌ها به طور کلی در دو شکل لوله ای و ظرفی موجود می‌باشند. به طور کلی برای جداسازی پلاکت‌ها چهار مرحله وجود دارد.

۱- خون گیری: در این مرحله خون، به میزان اشاره شده در کیت از بیمار اخذ می‌گردد و با ضد انعقاد مناسب مخلوط می‌شود.

۲- سانتریفیوژ: خون گرفته شده سانتریفیوژ می‌شود تا پلاکت‌ها و پلاسما از گلبول‌ها جدا شوند.

۳- جداسازی: پلاکت‌ها و پلاسما از گلبول‌های خون جدا می‌شوند.

۴- فعال سازی و تزریق: با توجه به اینکه خون در مرحله خونگیری با ماده‌ی ضد انعقاد مخلوط شده و بدین طریق با اتصال سیترات به کلسیم، از فعال شدن پلاکت‌ها و شروع فرآیند لخته شدن جلوگیری می‌شود، لذا

72 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen 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

متخصصین معتقدند قبل از تزریق پلاکت‌ها، باید آن‌ها را فعال نمود تا ضمن تشکیل لخته، فاکتورهای رشد

نیز آزاد شوند. از گلوکونات کلسیم (به نسبت یک به ۵) به عنوان فعال کننده استفاده می‌شود.<sup>۷۳</sup>

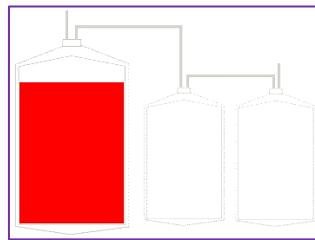
فعال سازی سبب آزاد سازی ۷۰٪ فاکتورهای رشد ذخیره شده‌ی پلاکتی در عرض ده دقیقه و نزدیک به ۱۰۰٪ در مدت یک ساعت می‌شود. مقدار کمی نیز در طول مدت زندگی پلاکت‌ها آزاد می‌شود.<sup>۷۴</sup> پس از این ترشح ناگهانی پلاکت‌ها شروع به سنتز پروتئین‌های مورد نیاز خود می‌نمایند. PRP فعال شده ظرف مدت کوتاهی (شش تا ده دقیقه) لخته می‌شود و تزریق آن با سرنگ سخت است. تحقیقات جدید نشان داده‌اند که در صورت تزریق پلاکت بدون فعال سازی، ترشحات بافت مورد تزریق (مانند کلژن تیپ یک) به عنوان ماده فعال کننده عمل نموده و موجب فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود.

بسیاری از فاکتورهای رشد، نیمه عمر کوتاهی دارند و بیشترین اثر خود را در ناحیه تزریق به جا می‌گذارند. پلاکت‌ها در طول مدت عمر خود پس از تزریق، کلیه فاکتورهای رشد مورد نیاز را برای ترمیم بافت ساخته و در موضع درمان ترشح می‌کنند، 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 بافت‌های بالغ بازسازی می‌کنند.

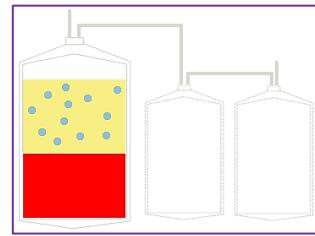
PRP تهیه شده در سازمان انتقال خون به عنوان پلاسمای غنی از پلاکت همولوگ (مشتق از دیگران) شناخته می‌شود و برای درمان بیماران نیازمند به این فرآورده مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرآورده پلاکتی در بیماران نیازمند، مانند مبتلایان به لوکمی، سرطان و بدخيمي، افراد فاقد پلاکت کافی یا دچار اختلال عملکردی پلاکت، افراد تحت شيمي درمانی، بیماران تحت پیوند مغز استخوان و مواردی که کمبود پلاکت سبب بروز بحران حيatic می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مراکز انتقال خون پلاکت علاوه بر روش تهیه پلاکت از خون کامل اهدا کنندگان، آن را از طریق فرآیند آفرزیس (Apheresis) هم تهیه می‌کنند. در این روش، خون اهداکننده، وارد دستگاه خاصی می‌شود. این دستگاه با استفاده مکانیسم سانتریفیوژ، خون را به اجزاء تشکیل دهنده آن تجزیه کرده و سپس پلاکت‌ها را جمع آوری و بقیه اجزاء را به اهداکننده بر می‌گرداند. 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 دیاگرام‌های زیر نشان داده شده است:

73 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

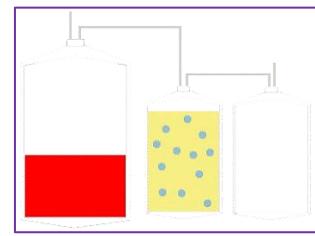
74 Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg 1993;165:728-37



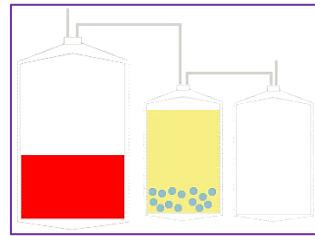
"تهیه خون کامل از داوطلب اهدای خون"



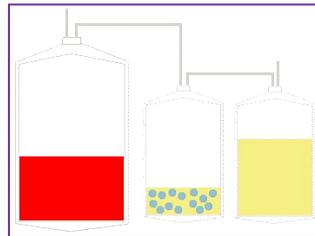
"سانتریفیوژ خون کامل در دور بایین و رسوب گلیول های قرمز"



"انتقال پلاسمای حاوی پلاکت به کیسه جانبی اول"



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



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

## In Vivo و In Vitro

بی شک همه گروه های علوم پزشکی به معنای اصطلاحات In Vivo و In Vitro در تحقیقات پزشکی برخورد کرده اند. 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 لوله های آزمایشگاهی، با عنوان (IVD) یعنی کاربرد برای تشخیص آزمایشگاهی به صراحت نوشته شده است، زیرا جنس For In Vitro Diagnostic Use یا آزمایشگاهی و انواع دیگر لوله های مورد استفاده در آزمایشگاه های تشخیص طبی، دارای مجوز استفاده In Vitro بوده و تزریق محصولات تولید شده توسط آن ها در انسان مضر و منوع 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 صرفاً دارای مجوز استفاده In Vitro است. ژل ممکن است در واکنش با پلاسمای بیمار باعث تولید مواد سمی در PRP شود. همچنین ممکن است ژل این لوله ها در حین سانتریفیوژ کردن موادی را از خود آزاد کنند که برای انسان مضر و بیماری زا باشد.



## شرایط استاندارد جداسازی پلاکت و تهیه PRP

- ترکیب PRP با تکنیک تهیه آن متفاوت است. اگرچه همه فرآورده های پی آر پی واحد یک سری از فاکتورهای رشد هستند، اما غلظت نسبی هر فاکتور می تواند در فرآورده های مختلف متفاوت باشد.<sup>75</sup> حتی با پروتکل های اختصاصی تهیه PRP مورد استفاده (شامل کیت ها و سانتریفیوژها) غلظت پلاکتی در فرآورده نهایی PRP نه تنها در بین تکنیک های مختلف تفاوت دارد بلکه در یک تکنیک مشخص هم متفاوت می باشد.<sup>76</sup> یک مطالعه اخیر نشان داده است که با استفاده از یک تکنیک خاص، غلظت پلاکتی در فرآورده PRP نهایی می تواند حتی تا ۵۰٪ متفاوت باشد.<sup>78</sup> این تفاوت ها ممکن است نتایج بالینی متنضاد را بعد از استفاده بالینی از فرآورده های پی آر پی توضیح دهد.<sup>79</sup>
- 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 تغییط

75 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.

76 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

77 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: Fibrinrete®, RegenPRP-Kit®, Plateltex®, and one manual procedure. Vox Sang 97:110-118, 2009

78 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

79 Mishra A, Woodall J, Vieira A: Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. Clin Sports Med 28:113-125, 2009

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 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.<sup>۸۰</sup>
- تنها یک سوزن برای خونگیری استفاده شود، تا احتمال فعل شدن پلاکت ها کاهش یابد. اگر خونگیری یکنواخت نیست و یا لازم است سوزن در رگ چرخانده شود از محل دیگری برای خونگیری استفاده کنید. اگر خونگیری بیمار دشوار است، برای هدایت سوزن از سونوگرافی کمک بگیرید. با کاربرد روش استریل، خون وریدی را در سیستم بسته در سانتریفیوژ بگذارید. بهتر است این کار در دمای اتاق بوده و کمترین دستکاری صورت گیرد.
- اگر چند PRP برای بیماران بطور همزمان آماده شده باشد برحسب 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 پلاسمما رها می کنند. تزریق چنین محصولی، تزریق پلاسمای فاقد عوامل مفید و درمان کننده است. گرچه در ابتدا به دلیل ادم حاصله ممکن است بعلت تورم در ناحیه چروک باعث بهتر شدن چروک و یا از بین رفتگی زیر چشم شود ولی در حقیقت، پروسه درمان و تحریک دائمی فیبروبلاست ها اتفاق نمی افتد.<sup>۸۱</sup>

۸۳ ۸۲

- جهت جلوگیری از رخداد آسیب و مرگ سلولی پلاکتی و همین طور ممانعت از بروز همولیز، استفاده از سر سوزن استاندارد با قطر بزرگ (19<sup>G</sup>) که جهت تهیه فرآورده های خونی بکار می رود الزامی است. خون گیری با سوزن ریزتر، خطر همولیز و تخربی پلاکتی را در زمان خون گیری افزایش می دهد.<sup>۸۵ ۸۴</sup>

80 Richard A. Mcpherson, Mattheww R. Pincus. Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods. Edition 22. 2011 patr 5, chapter 39-42.

81 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Apr;62(4):489-96

82 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

83 Rappaport 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.

84 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.

85 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

- 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.



"**PRP** - **کیت استاندارد جداسازی پلاسمای غنی از پلاکت**

- 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.<sup>86</sup>
- 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.<sup>87</sup> 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.<sup>88 89 90 91</sup>

<sup>86</sup> <http://www.suru.com/bloodbag.htm>

<sup>87</sup> 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.

<sup>88</sup> IMPLANT DENTISTRY, Vol. 10 No. 4( 2001), Lippincott Williams & Wilkins, USA

<sup>89</sup> Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

<sup>90</sup> Robert E. Marx, (2001),"Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". Implant Dentistry, Vol. 10 No. 4( 225-228 )

- 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 گلوبلز و به دنبال آن کاهش مشخص نوکلئوتیدی های آدنین که همراه با از دست رفتن حیات پلاکتی است، ممانعت می کند.<sup>۹۲ ۹۳</sup> اسید آمینه آدنین در CPDA1 جهت تولید مولکول آدنوزین تری فسفات (ATP) استفاده می شود.<sup>۹۴</sup>
- به علت اینکه محلول ضد انعقاد باید 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 تغليظ 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.<sup>۹۵</sup> همچنین بالانس نبودن لوله ها و ایجاد لرزش در سانتریفیوژ، باعث می گردد پلاکت ها به طور کامل جدا نشوند. برای نتیجه بهتر بایستی از سانتریفیوژی استفاده نمود که بازو هایش به صورت ۱۸۰ درجه باز شوند. رعایت شرایط استاندارد سبب دست یابی به تعداد حداقل شرکت ممکن پلاکت ها خواهد شد.



"سانتریفیوژ ویژه کیت جداسازی کیسه ای"

91 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)

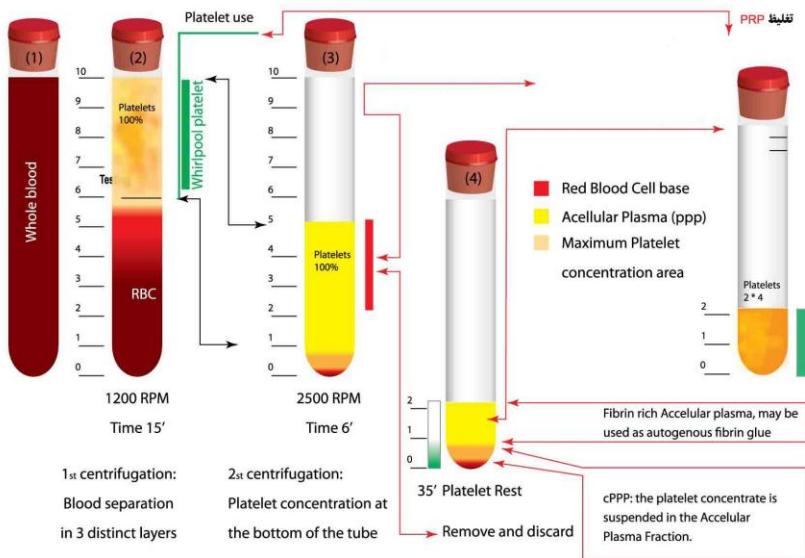
92 Holme S. Effect of additive solutions on platelet biochemistry. Blood Cells 1992;18:421-30.

93 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.

94 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

95 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

بر پایه اصل فیزیکی معروف به قانون Stoke شدت ته نشینی و رسوب ذرات در یک محیط مایع در پاسخ به نیروی گرانش با قطر ذرات تقریباً متناسب است. بنابراین پلاکت با قطر تقریبی ۲ میکرون به طور متناسب آهسته تر از گلوبول های قرمز خون با قطر تقریبی ۷ میکرون یا گلوبول های سفید با قطر تقریبی ۷ تا ۱۵ میکرون رسوب می کنند. این روند سبب می شود پلاکت ها به طور اختصاصی در مایع پلاسمما معلق باقی بمانند، در حالی که سایر ذرات جامد ( گلوبول های قرمز و سفید) سریعتر راسپ شده و بنابراین از پلاکت ها جدا شوند.

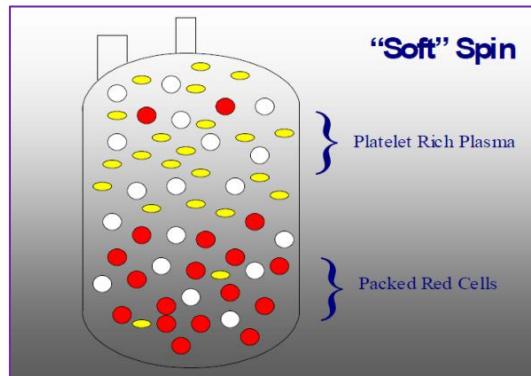


### "جدازی پلاسمای غنی از پلاکت-PRP با سانتریفوژ دو مرحله ای"

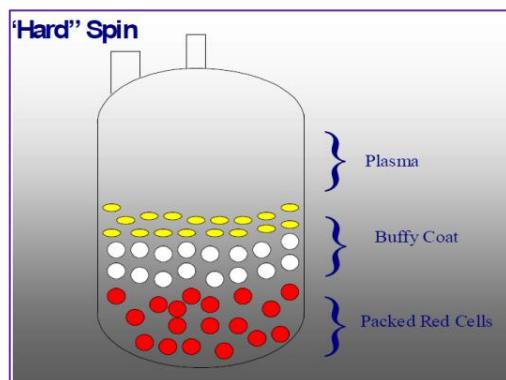
جدازی اولیه پلاسمای حاوی پلاکت با سرعت ۱۲۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه (soft spin) صورت می گیرد. تغليظ بيشتر اين فرآورده با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه (hard spin) خواهد بود.<sup>۹۷۹۶</sup>

96 Kahn RA, Cossette I, Friedman LI. Optimum centrifugation conditions for the preparation of platelet and plasma products. Transfusion 1976;16:162–165.

97 Bird RB, Stewart W, Lightfoot EN: Transport Phenomena (ed 2). Hoboken ,NJ, John Wiley and Sons, 2007



"سانتریفوژ با سرعت آرام"



"سانتریفوژ با سرعت تند"

- 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 اتفاق ۲۲ درجه سانتی گراد) باید رعایت شود. بعد از جدا سازی پلاکت ها، دادن زمان استراحت (rest time) به پلاکت ها الزامی است <sup>۹۸ ۹۹ ۱۰۰</sup> تا پلاکت هایی که در طی فرآیند سانتریفیوژ چهار تجمع (aggregation) شده اند، مجددأً به حالت سوسپانسیون یکنواخت درآیند.

- به علت حساسیت پلاکتی، باید سانتریفیوژ کردن خون و تغليظ 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

98 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

99 Mourad N. Studies on release of certain enzymes from human platelets. Transfusion 1968;8:363–367.

100 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)

پلاسما شناور بوده و با چشم غیر مسلح در محلول پلاسما به صورت "ابر پلاکتی" یا "گرداب پلاکتی" قابل مشاهده  
اند.<sup>101</sup>



"ابر 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 جداده است. مزیت این تست، این است که به راحتی در مطب، در بخش بیمارستانی یا در کنار تخت بیمار، قبیل از تزریق PRP قابل مشاهده است. همچنین آموزش افراد دخیل در درمان با PRP جهت مقایسه پلاکت های با کیفیت و سالم با پلاکت های ناکار و پلاکت هایی که در حین خون گیری یا سانتریفیوژ تخریب شده اند، بسهولت امکان پذیر است. این گونه پلاکت ها از شکل دسکوئید و فرق مانند به شکل کروی در آمده اند که نمی توانند نور را منعکس کرده و حالت گردابی را نشان دهند.<sup>102 103</sup>
- 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

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

102 Murphy S, Kahn RA, Holme S, et al. Improved storage of platelets for transfusion in a new container. Blood 1982; 60: 194-200.

103 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

پلاکت ها به ژل در هنگام کشیدن پلاسمای حاوی پلاکت وجود دارد. تزریق ژل مخلوط شده ممکن است برای بیمار مضر باشد.

- 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.<sup>104 105 106</sup>
- 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  $121^{\circ}\text{C}$  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  $121^{\circ}\text{C}$  برای کلیه مایعات تزریقی الزامی است)<sup>107 108</sup>
- پلاکت تهیه شده از کیسه های استاندارد را می توان قبلاً از فعال سازی (اضافه کردن اکتیوator- گلوکونات کلسیم) به مدت سه روز در دمای اتاق و با استفاده از روتاتور نگه داری نمود.<sup>109</sup> 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.<sup>110</sup>
- 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 کلارن و پروتئین را به راحتی پوشش داده و از لحاظ اقتصادی مقرن به صرفه است.

104 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

105 Murphy S, Kahn RA, Holme S, et al. Improved storage of platelets for transfusion in a new container. *Blood* 1982; 60: 194-200.

106 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

107 PHARMACEUTICAL MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, Sterilization Methods and Principles, Yashmin Sultana, New Delhi-110062, 2007

108Moore HC, Mollison PL. Use of a lowionic-strength medium in manual tests for antibody detection. *Transfusion*. 1976;16:291.

109 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

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



## چند نکته

- 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 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.<sup>111</sup> البته در برخی مقالات ذکر شده است که تغليظ پلاکت باید به میزان ۶-۴ برابر باشد تا دست یابی به تعداد کافی پلاکت ممکن شود.<sup>112 ۱۱۳ ۱۱۴</sup>
- PRP باید حاوی یک میلیون عدد پلاکت در میکرولیتر باشد که طبق یافته های علمی جهت کاربرد درمانی و پیشرفت روند بهبودی مناسب است. غلظت های پایین پلاکتی در محصول نهایی اثر مورد نظر را نداشته و غلظت های بالا هم به دلیل تحریکی که پلاکت ها در هنگام تماس با یکدیگر دارند، منجر به آزادسازی پیش از موعد فاکتورهای رشد از گرانول های پلاکتی شده و تداوم اثر از بین می رود.<sup>115 ۱۱۶ ۱۱۷ ۱۱۸</sup>

111 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.

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

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

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

115 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.

116 Robert E. Marx, (2001),"Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". Implant Dentistry, Vol. 10 No. 4( 225- 228 )

117 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.

118 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

- 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 های فاکتور رشد هیچگونه تاثیر اضافی ندارد.<sup>۱۱۹</sup> 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 می رسند.<sup>۱۲۰</sup>
- پروتکل های درمانی برای استفاده از PRP متفاوت است. استفاده مستقیم از آن، تزریق یک بار یا چند باره ای آن، استفاده به صورت ژل و یا به صورت اسفنج کلاژن، روند های درمانی متعدد استفاده از آن هستند.<sup>۱۲۱</sup>
- PRP تقریباً بی درد است و بیمار به راحتی آن را تحمل می کند لیکن در صورت حساس بودن بیمار، می توان نیم ساعت تا ۴۵ دقیقه قبل از درمان، از کرم های بی حسی موضعی بهره برد.
- نباید بیمار ۳۶ ساعت قبل از خونگیری آسپرین یا محصولات حاوی آسپرین را دریافت کنند، زیرا آسپرین و برخی از داروهای دیگر می توانند باعث اختلال مولکولی برگشت ناپذیر پلاکت شوند.<sup>۱۲۲</sup>
- جداسازی پلاکت ها و تهیه PRP باید سریعاً بعد از خون گیری صورت گیرد تا از انتشار فاکتورهای پلاکتی به داخل پلاسمای فاقد پلاکت-PPP جلوگیری شود.<sup>۱۲۳-۱۲۴</sup>
- 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 استاندار خون گیری، فقدان اکسیژن موجب می شود پلاکت ها رو به سوخت و ساز غیر هوایی بیاورند. این کار موجب تجمع اسید لاکتیک و افت سریع pH می شود و چنانچه pH به کمتر از ۶ بررسد، 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 آیند. این پدیده باعث تخلیه شدن گرانول های پلاکت ها شده و عملاً آن ها را غیر قابل مصرف می سازد. استانداردهای آیند.
- اثر PRP در ترمیم زخم ها وابسته به متغیرهایی نظیر غلظت پلاسما، حجم PRP تولیدی، وسعت و نوع جراحت و مهمتر از این ها شرایط بالینی بیمار است.

119 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell (ed 3). New York, NY, Garland Publishing, 1994

120 Han B, Woodell-May J, Ponticiello M, et al: The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoconductivity.

121 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

122 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

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

124 Robert E. Marx, (2001),"Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?". Implant Dentistry, Vol. 10 No. 4( 225-228 )

125 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

- 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 کلژن می شوند را شروع نمایند. بدین منظور استفاده از ویتامین C و D سودمند است.
- PRP را می توان توسط ترومبین، کلرید/الکلوفونات 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<sup>۱۲۶</sup> 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.<sup>۱۲۷</sup>
- کلژن 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.<sup>۱۲۸</sup>

126 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.

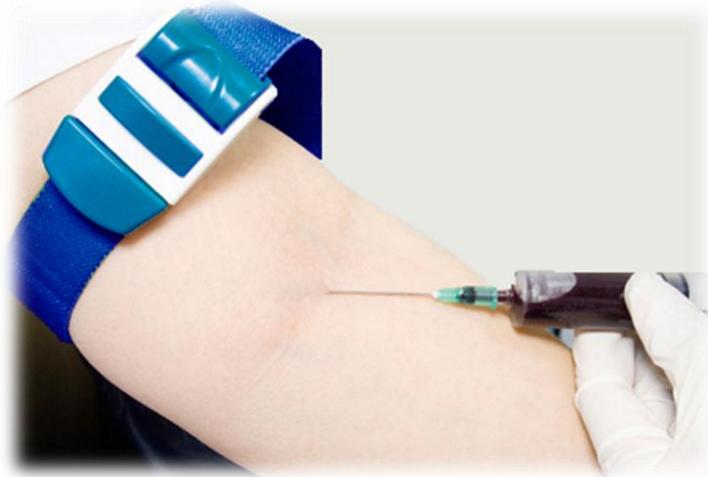
127 Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, Kim Harmon, Ron Hanson, Jay Bowen, and et al. Version 1.0, Presented by The International Cellular Medical Society.

- 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 است بلکه سبب شده در مورد ادعاهای مطرحه شده در مورد هر فرآورده شک گردد.<sup>128</sup>
- بر خلاف تجویز دارویی، که استانداردها برای کیفیت، خلوص، قدرت، ثبات بوسیله فارماکوپه ها ارائه شده است، در مورد پی آر پی و فرآورده های مرتبط با آن چنین نگاهی و بنابراین چنین گارانتی 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.<sup>129</sup>
- 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.

---

128 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.

129 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



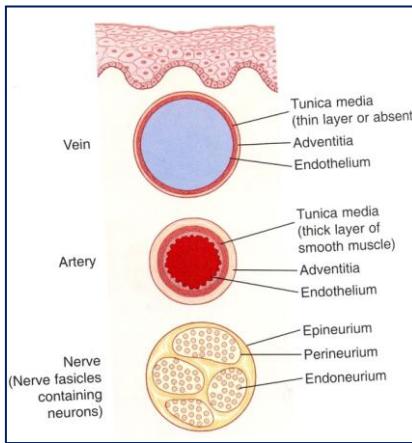
## اصول و تکنیک های خون گیری

در یک کنفرانس بین المللی معتبر جراحی دهان و بافت دندان در سال ۲۰۰۴، از یک جراح بالینی برجسته پرسیده شد چرا وی از PRP برای بیمارانش استفاده نمی کند و وی جواب داد، نمی داند 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 آنتی بیوتیک و داروها طی بیهوشی داخل وریدی یا در برخی شرایط اورژانس تهدید کننده حیات کاربرد دارد. دانشجویان پزشکی، پیراپزشکی و پرستاری طی دوره آموزش، خون گیری را می آموزند. 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، مهارت های خون گیری باعث می شود حوزه مهارت های بالینی پزشک افزایش یابد. اینمی رو شاهی درمانی او بیشتر شود و بتواند استفاده از فاکتورهای رشد را به بیمار خود پیشنهاد نماید.

### آناتومی ورید و پوست

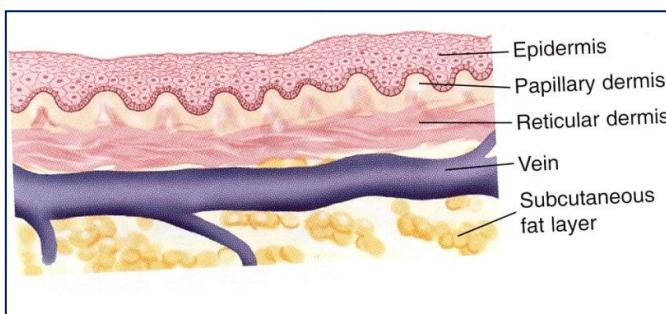
سوzen یا کانتر پلاستیکی مورد استفاده برای خون گیری یا تجویز دارو، باید از پوست و دیواره ورید عبور کند. وریدهایی که طی خون گیری از آن ها استفاده می شود، از لایه زیر جلدی پوست عبور می کنند.



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

غدد چربی و 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 ابی درم به سطح پوست می رسند. بنابراین پوست روی وریدها، پوشش سخت تشکیل داده، مقاومتی دربرابر 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 انگشتی دارد و اگر توسط فرد خون گیر محل ورید ثابت 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 خون گیری، دیواره ورید پاره می شود، خون نشست می کند و خون گیری موفق نخواهد بود. 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 و در مقابل یک دریچه قرار بگیرد، خون را نمی توان از ورید خارج ساخت و نمی توان محلول های داخل وریدی را تجویز نمود. در اکثر موارد می توان با تغییر محل سوزن یا کاتتر یا چرخاندن آن، 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 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 ۳ ورید ناحیه حفره جلوی آرچ استفاده کرد: ورید سفالیک، ورید بازیلیک و ورید Median antecubital که بین وریدها سفالیک و بازیلیک ارتباط برقرار می کند.



"وریدهای شایع در حفره جلوی آرچ 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 (Median antecubital)"

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.



"ورید سفالیک (پیکان)، روی مفصل مج در پروگریمال شست قرار دارد"

### مراحل جمع آوری خون اتولوگ

تهیه وسائل: برای این کار به دستکش، سرنگ و یا کیت جمع آوری خون، سرسوزن، تورنیکت، پد الکل ایزوپیل ۷۰٪ 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: بیمارمی نشینند و بازوی مناسب تر برای بیمار یا دارای وریدهای برجسته تر را انتخاب کنید. بازوری بیمار را به گونه ای قرار دهید که کف دست و مج دست رو به بالا و بازو از شانه تا مج 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،

آرچ کمی از خط وسط، از شانه دور شده باشد 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.<sup>۱۳</sup> 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 باید 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  $1\text{ml/sec}$  عقب بکشید تا از کلپس 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 بانداز ساده، نیز استفاده کرد. بمحض 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 انعقادی خون اطمینان حاصل شود.<sup>۱۳۱</sup>

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



"ظروف ویژه سوزن های رگ گیری برای دور ریختن وسائل نوک تیز.

استفاده از این ظروف، خطر فرو رفتن سوزن آلوده به پوست بصورت اتفاقی را کاهش می دهد"

131 Sally Rudmann. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 2007. 4th edition.

## عارض بالقوه خون گیری

عارض واقعی خون گیری، بشدت نادر هستند. روزانه میلیون ها مورد خون گیری در سراسر دنیا انجام می شود و عوارض بسیار اندکی دارد. شایعترین 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 در دندهاک در محل خون گیری ایجاد شود، نشان دهنده ی عوارضی جدی ترمانند عفونتی می باشد. چنین عفونتی می تواند در سیستم وریدی گسترش یابد و ترومبوفلبیت 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 ترومبوفلبیت 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 مج 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 ارتپد 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 پاسman 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 تهییه 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 تهییه می شود، بنابراین خطر انتقال عفونت از دیگران با استفاده از آن وجود ندارد.

برای تهییه 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، فلوبیت (التهاب و گرفتگی سیاه رگ)، خون مردگی یا آسیب عصبی شود. خون شما حدود ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ مورد تائید، 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 در خواست شما، از روش های دیگری برای فعال ساختن PRP استفاده کند.

اینچنانچه ..... 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 تغليظ شده پلاکت تولید می شود. این ماده برای تسریع ترمیم زخم های من مورد استفاده قرار می گیرد.

## توضیح خطرات و علل بروز عوارض

اینچنانچه ..... 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 تسريع کند اما 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 راجع به هماهنگی در امر مراقبت مرا، باسایر همکارانشان در میان بگذراند. 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 ..... ویا همکارانش و پرسنل ..... 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 آنرا برای بیمار شرح داده ام و در حد توان، پرسش های اورا پاسخ گفته ام.

تاریخ

امضای پزشک



آموزش تهیه پلاسمای غنی از پلاکت-PRP

جهت کاربرد پزشکی به وسیله کیسه خون ( کیت دوتایی و تکی )

## کیت دو کیسه‌ای، 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، لاتکس، حلقه استیل جهت کلمپ کردن، لوله ساده بدون ژل و بروشور آموزشی است.



- ۲) بسته آلومنیومی را باز کرده، ست خون گیری که دارای مایع ضد انعقاد CPD-A1 می باشد را خارج می کنیم. بین کیسه و سر سوزن، زائد 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 اکسٹراکتور ( جدا کننده PRP از مابقی خون ) قرار داده، کانولای مربوط بین دو کیسه را می شکنیم.



۹) با کمی فشار کنترل شونده بر روی اکسٹراکتور، خون و PRP حاصله را به درون کیسه دوم هدایت می کنیم. فشار را طوری تنظیم می نماییم تا خون داخل پلاسمای حاوی پلاکت نشود). کلمپ بین خون و کیسه حاوی PRP را می بندیم.



(۱۰) در کیسه حاوی PRP، ابر پلاکتی با چشم غیر مسلح دیده می شود. محصول فوق را از پورت تعییه شده بر روی کیسه، داخل سرنگ می نماییم. بنابر نظر برخی پزشکان این محصول برای مصارف عادی (زیبایی، زخم و ..... ) قابل استفاده است. ولی برای تغليظ پلاکت جهت استفاده در جراحی و درمان های ارتوپدی مراحل بعدی را انجام می دهیم.



(۱۱) جهت تغليظ پلاکت، PRP حاصله را مجددا در بگت قرار می دهیم. اين بگت را با بگت ديگري بالانس می کنيم.

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

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

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



(۱۲) با دور ۴۰۰۰ 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 و پلاکت تغییط شده است.



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



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

## کیت یک کیسه ای، با استفاده از لوله



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



- ۲) بسته الومینیومی را باز کرده، سنت خون گیری که دارای مایع ضد انعقاد CPD-A1 می باشد را خارج می کنیم. بین کیسه و سر سوزن زائد شاخی مانندی 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 کاملاً 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 تغليظ شده داشته باشیم، PRP حاصله را در دو لوله ریخته و آن را به مدت ۵ دقیقه و با دور ۴۰۰۰ سانتریفیوژ می نماییم. پلاکت تغليظ شده هر لوله را به مدت ۳۰ دقیقه Rest می دهیم. سپس مخلوط نموده تا سوسپانسیون یکنواختی بدست آید. پلاکت تغليظ شده حاصله را طبق پروتکل درمانی استفاده می نماییم.



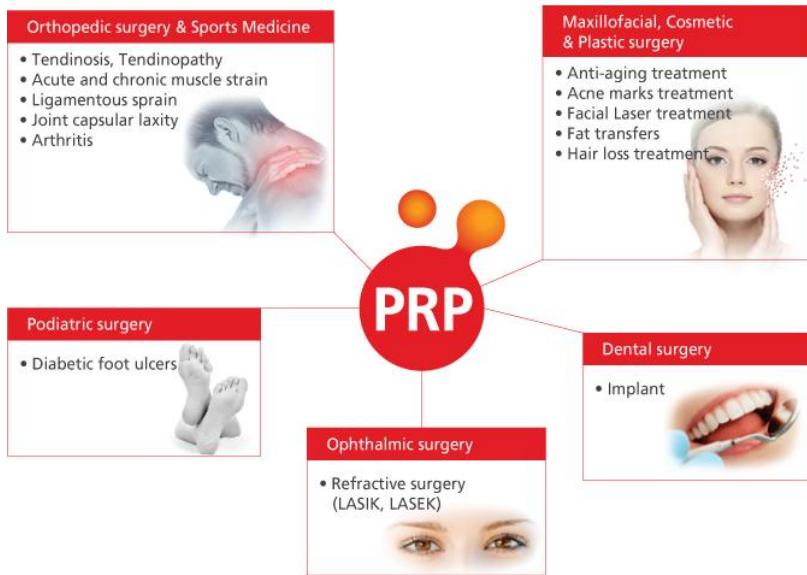
۸) تهیه ژل پلاکتی برای بهبود زخم و پر کردن خطوط درشت چهره، ساخت کرم جهت تحریک کلازن سازی پوست و درمان زیبایی صورت می گیرد.



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



۱۰) ژل آماده استفاده درمانی است.



## استفاده درمانی از پلاسمای غنی از پلاکت-PRP

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 ارتودنسی، پزشکی ورزشی، پوست و زیبایی، التیام زخم ها و غیره تحت مطالعات آزمایشگاهی و کلینیکی به اثبات رسیده است. سهولت تهیه PRP در مقایسه با مواد بیولوژیک دیگر، امکان تهیه این فرآورده در مطب و اینمنی 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 کلژن و موارد دیگر نقش دارند. قرار دادن کنسانتره پلاکت در بافت هایی که به نوعی نتیجه کاهش یا توقف تولید پروتئین هایی مانند کلژن 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 و 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 بافت 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 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.<sup>135</sup> عوامل <sup>136 ۱۳۷ ۱۳۸</sup> مترشحه از پلاکت ها در رشد و تکثیر سلول های مزانشیمی، استئوپلاستی و فیبروپلاستی نقش موثری دارند.<sup>139</sup> <sup>140</sup> فاکتورهای رشد پلاکتی می توانند سبب افزایش رسوب کلازن، افزایش آنتیوژن و سنتز ماتریکس خارج سلولی گردند که همگی در ارتباط با پروسه ترمیم زخم و بازسازی بافت نرم است.<sup>141</sup> <sup>142</sup> <sup>143</sup>

ترمیم کند استخوان، تاندون، لیگامنٹ ها و بافت های نرم بعد از جراحت، یک پدیده شایع در اغلب بیماران است. طولانی شدن زمان ترمیم بعد از جراحت، 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. هرچند 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 تسريع روند بهبودی به طور مستقیم بر روی زخم های کهنه، زخم های دیابتی، ترک های پوستی، پس از لیزر های 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 تنها 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 <sup>144</sup> بهبودی را افزایش دهد، اما نتایج استفاده از PRP به مراتب بهتر است.

ترمیم زودتر بافت های استخوانی، غضروفی و تاندون ها و آرتروزها 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

135 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.

136 - Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and Wound healing. *Prog Retinal Eye Res* 2002; 21: 75-89.

137 Lieberman JR, Daluisi 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.

138 Anitua E, Andia I, Ardanaz B. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2001; 91(1): 4-15.

139 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.

140 Hedin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiology Revs* 1999; 79: 1283-316.

141 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*; 2004. 62(4): 489-96.

142 Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*; 2005.16(6): 1043-54.

143 Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg*; 2004. 62(4): 484-88.

سینه، گونه و سایر اعضاء، 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، درمان بسیاری از ناهنجاری های مادرزادی 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 آلپسی، 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 بدن چروک و کبودی اطراف چشم و پف زیر چشم، تسریع اثر جراحی های لیفتینگ صورت، بهبود تسریع زخم در جراحی زیبائی پلک- بلفاروپلاستی، 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، ترمیم و بازسازی زودتر بافت استخوانی، غضروفی، تاندون ها، آرتroz و ناهنجاری های مادرزادی، 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، استغوا آرتربیت ها از جمله استئوا آرتربیت مفاصل زانو، مج دست و هیب، تکثیر سلولی غضروف و بازسازی آن، خار پاشنه و نیز در طب ورزشی مانند درمان آسیب های ورزشی، تسریع بهبود کشیدگی های تاندونی، آسیب های مینیسک و آسیب های بافتی در ورزشکاران قهرمانی و حرفة ای و درمان بسیاری از ناهنجاری های مادرزادی که نیازمند ترمیم استخوانی، عصبی و عضلانی می باشند، پژوهش برای 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.



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

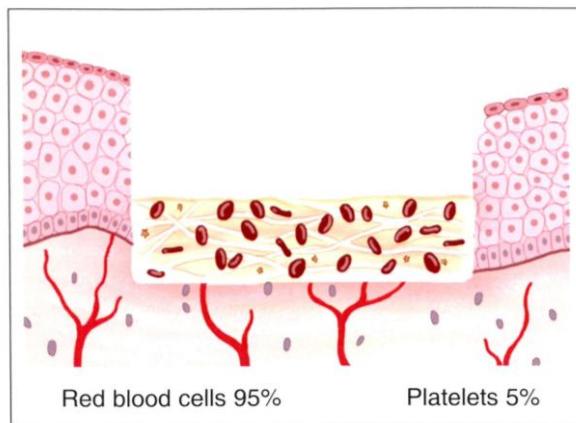
Natural Therapy, No Side Effects

## کاربرد های PRP در زیبایی

پلاکت درمانی مواجهه یا مقابله ای با روش های درمانی دیگر ندارد و موازی با روش های 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 در رویش مو، چین و چروک زیر چشم و خطوط لبخند و اخم وجود دارد، اما پلاکت درمانی هنوز در ابتدای راه است. بزرگترین نقطه ای قوت پلاکت درمانی در بی خطری و بی عارضه بودن آن است. با توجه به اینکه پلاکت درمانی، یک درمان مشتق از خود است هیچ عوارضی برای آن متصور نیست. زیرا در اکثر روش های رایج مثل تزریق ژل و بوتاکس به دلیل استفاده از مواد خارجی، احتمال بروز حساسیت، واکنش های پوستی و ... وجود دارد. برای درمان ریزش موی سر با هر علت (مردانه، بیماری، تنفسی، یا استرسی) در مردان و زنان می توان با انتظار نتایج خوب از پلاکت درمانی استفاده کرد. اگر چه پاسخ درمانی در مردان با نتایج بهتر و در برخی موارد با نتایج شگفت آوری همراه بوده است. در درمان چروک و پف و کبودی زیر چشم، پلاکت درمانی بی رقیب است و به خصوص در درمان زیر چشم نتایج فوق العاده در پی دارد. برای درمان خط لبخند و خطوط اخم نیز پلاکت درمانی موفق بوده است. نتایج ارایه شده در سطح جهان افق جدیدی را در درمان خطوط چهره و چروک پیش روی بیماران باز کرده 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.<sup>۱۴۴</sup> یک مطالعه آینده نگر و تصادفی، بر پیوند پوست استاندارد با اندازه ۷×۴ cm و قطر ۴۲ mm انجام شد. یک زخم تنها 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 موی اپی تلیوم ترمیم می گردد. پس از برداشتن پیوند پوست، یک لخته خون بر بافت همبندی پایه زخم پدید می آید.



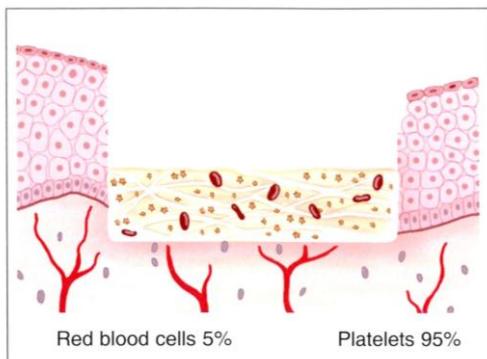
"پیوند پوستی با ضخامت ناکامل، بدون استفاده از PRP، لخته سطحی شامل ۵٪ پلاکت

و ۹۵٪ گلوبول 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 کلازن 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

144 Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. J Oral Maxillofac surg 2004; 62:489-496

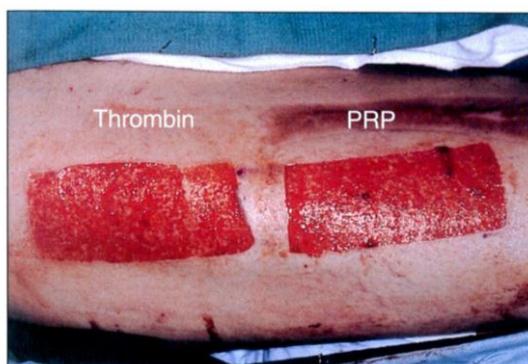
گرانولاسیون غنی از مواد مغذی در سطح مولکول های چسبندگی سلولی در لخته مهاجرت کنند. جایگزین کردن لخته طبیعی با PRP، میزان فاکتورهای رشد در دسترس بافت را افزایش می دهد.



"پیوند پوستی با ضخامت ناکامل، با استفاده از PRP، لخته سطحی شامل ۹۵٪ پلاکت

و ۵٪ گلوبول 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.

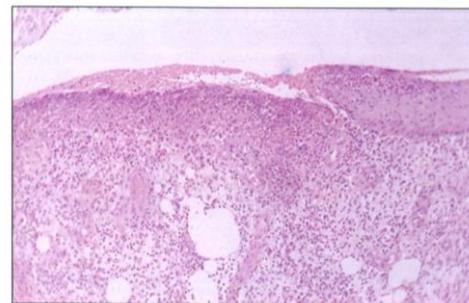


"دو محل پیوند پوست با ضخامت ناکامل. یک محل با لخته طبیعی فعال شده با ترومیین و دیگری با لخته PRP و ترومیین فعال شده، پوشانده شده است. توجه کنید که بالای محل لخته PRP، محل یک پیوند پوستی یدکی است که اسکار، جمع شدگی و تغییر رنگ دانه پوست در آن مشهود است"



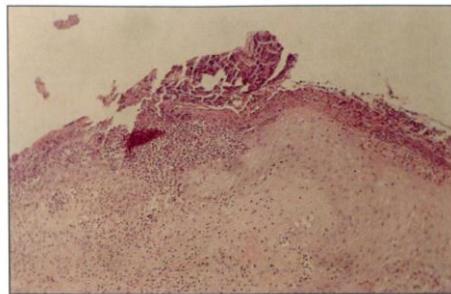
"همان محل های پیوند پس از ۶ روز، در محل لخته طبیعی، اریتم محیطی، بافت گرانولاسیون فراوان با مقدار اندکی رشد اپی تلیال دیده می شود. در محل استفاده از PRP، اریتم محیطی وجود ندارد، پوشش اپی تلیال در محل پیوند بصورت نسبتاً کامل انجام شده است"

در محل 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. درخشنده‌گی انک 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، تیپیک 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"

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 کلازن واضح است. محل لخته PRP نسبت به محل لخته خون طبیعی، بطور قابل توجهی از نظر سرعت ترمیم و میزان بلوغ، پیشرفته است. 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 کلارن) را نشان می دهد"

بتدريج که محل پيوند پوست ترميم می شود، کاهش عروق درم، کاهش سلول های فیبروبلاست، ضخامت طبيعی اپی تلیوم با کراتین و بازگشت ملانوسیت های تولید کننده ملانین دیده می شود. از ديدگاه باليني، محل پيوند بتدريج به رنگ بنفش در می آيد که نشان می دهد يك لایه اپی تلیوم نازک بر روی عروق فراوان، قرار گرفته است. بتدريج طی ۲ تا ۶ ماه، در محل لخته خون طبيعی، بافت به رنگ قرمز است و تعداد زیادی عروق خونی کوچک زیر سطح دیده می شوند.



"پيوند پوستی با ضخامت ناکامل پس از ۴۵ روز، بدون استفاده از PRP که نشان می دهد

تنها لایه نازکی اپی تلیوم روی بافت همبندی پر عروق قرار گرفته و ترميم نابالغ محل زخم را مطرح می سازد"

در مقابل ، در محل لخته PRP ، رنگ پوست طبيعی شده و عروق بافتی کاهش يافته بود که نشان می داد بلوغ بافتی رخداده است.



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

در پایان، تمامی محل های پیوند پوست ترمیم شده، در جاتی از بلوغ بافتی را پیدا کردند. پس مزیت PRP چیست؟<sup>۱۴۵</sup>  
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٪ در محل لخته PRP گزارش کردند.<sup>۱۴۶</sup>  
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.<sup>۱۴۶</sup>



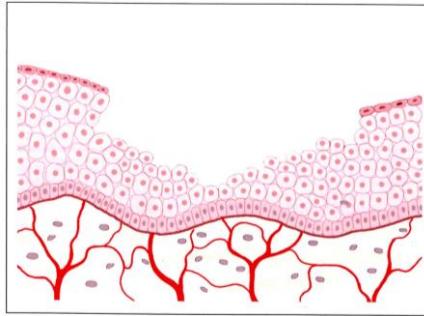
"شش ماه پس از پیوند با ضخامت ناکامل با و بدون استفاده از PRP، همان زخم هایی که در شکل های قبلی دیده می شوند.

به افزایش بافت اسکار و تغییر رنگدانه پوست در محل زخمی که PRP استفاده نشده، دقت کنید (سمت چپ)"

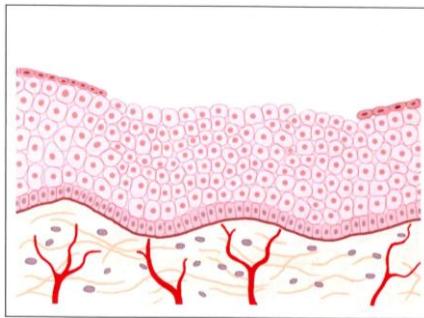
محل های لخته PRP، اسکار کمتری ایجاد می کنند و با توجه به پوشیده شدن اپی تلیوم بر روی بافت همبندی در این محل ها و بهبود ترمیم ملانوسیت ها و سلول های بازال پوست، رنگ محل های استفاده از PRP، طبیعی تر خواهد بود.

145 Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:489-496

146 Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma. Marx, Robert E., Garg, Arun K., Quintessence Pub. Chicago, USA 2005



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

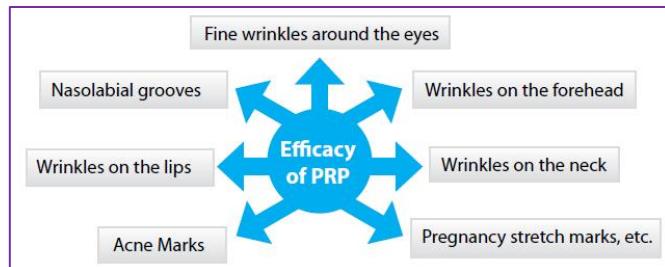


"طرحی از بافت شناسی پیوند پوستی با ضخامت ناکامل با استفاده از PRP پس از ۴۵ روز"

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، هرروشی، 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 کلازن، 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.

قوام و خاصیت کشناسانی پوست مربوط به وجود عوامل مختلف در ساختار پوست می‌باشد و کاهش اثر این عوامل منجر به بروز آثار پیری در پوست می‌گردد. بسیاری از مشکلات زیبایی نظیر چین و چروک‌ها، خطوط وغیره حاصل فرآیند پیری، قوام، کاهش کلازن، الاستین، ماتریکس بین سلولی، فیبروپلاست‌ها و چربی در لایه‌های 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 می‌گردد. با بالا رفتن سن تخریب و کم شدن تدریجی رشته‌های الاستینیک پوست رخ می‌دهد که به الاستولیز (Elastolysis) معروف است. عامل این فرآیند، تخریب توسط متالوپروتئیناز-۱ است که توسط اشعه ماروا بینفشن و سیگار

کشیدن تشدید می گردد. یافته های منتشر شده ای مرتبط با نقش پلاکت ها در فرایندهای بازسازی بافت های مختلف، گویای توانایی PRP در تحریک تکثیر فیبروبلاست ها که کلژن و الاستین تولید می کنند، ایجاد عروق جدید و ماتریکس بین سلولی و در نهایت بازگرداندن دوباره شادابی و جوانی پوست هستند.



"تاثیرات PRP در طب زیبایی"

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 تسريع ترمیم بافتی سنتز کلژن و رگ 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 کلژن می شود و قوام ورنگ پوست را بهبود می بخشد. این فرآیند برای بیمارانی که تمایل به بهبود کلی زیبایی پوست ویا موی سردارند، بسیار مورد توجه است. این درمان بازخورد مثبتی در رشد مو و تقویت موهای پیوندی دارد.

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 تنها 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.



مزوتراپی بیولوژیک درمانی است که با کمک دستگاه مزوگان و به صورت میکرودوز، پلاسمای غنی از پلاکت-PRP به منظور مشکلات بوستی 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 ضدآفات استفاده شود، از تابیش 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 پرکردن چروک های پشت دست ها که باعث پیتر نشان دادن فرد می شود، PRP کردن این ناحیه است، زیرا 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، یکی از بهترین کاربردهای PRP بوده و شاید اگر اغراق نباشد، 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 بدليل 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 بپیند.

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 تحريك سلول های بنیادی بر روی فولیکول مو باعث می شود تغییر از حالت نهفته به حالت فعال سریع تر انجام پذیرد. PRP 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 میشود، 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 گرافت آزاد است. برای دست یابی فولیکول ها به اکسیژن روش های پیشنهادی مانند استفاده موضعی از اکسیژن پرفشار وجود دارد و یا می توان از گشاد کننده های عروقی برای رسیدن بهتر اکسیژن بهره گرفت و یا از فاکتورهای محرك رشد عروقی استفاده کرد که این فاکتورها با استفاده از PRP به راحتی قابل دسترس است. برخی پژوهشان در سراسر جهان بر این باورند که PRP می تواند برای تحريك رشد فولیکول های مو، 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 برای انجام آن (برخلاف روش کاشت مو) نیازی به کوتاه کردن موی سر شخص نیست و 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 زوتا، بیماری دیابت، هرگونه اختلال لخته شدن خون دارند و یا بیمارانی که در حال مصرف داروهای ضد انعقاد خون مانند آسپرین و یا داروهای سرکوب گر سیستم ایمنی مانند سیکلوسپورین هستند، برای این روش کاندید 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.

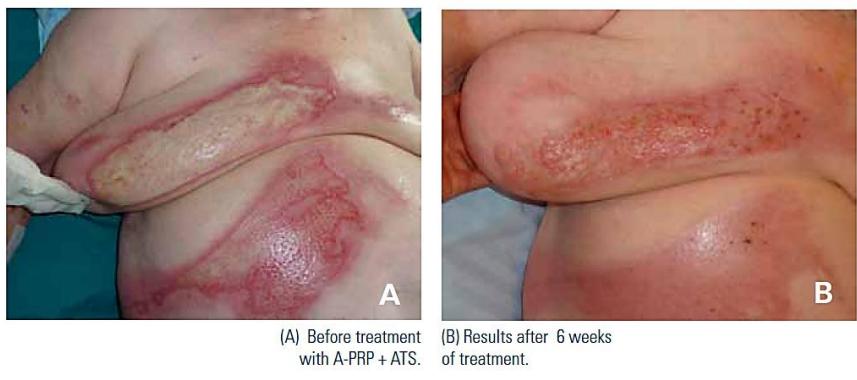
#### ❖ درمان اسکارهای جراحی و آکنه

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 سلوی با استفاده از PRP اتلوج 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 سلوی 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 قلیی، نارسایی کلیوی، حادثه عروق مغزی در گذشته و ترومبوуз 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 بردہ شد.

نتایج: در روز ۴۱- بعداز 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.<sup>۱۴۷</sup>

#### ■ 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 جایجاً می شد و باعث ایجاد منظره نامناسب در صورت شخص می گردید، از طرفی تزریق ژل نیز دوامی حداقل 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.

147 Prof P. Leprince, Institut de cardiologie, hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, université Paris 6, Paris, France.

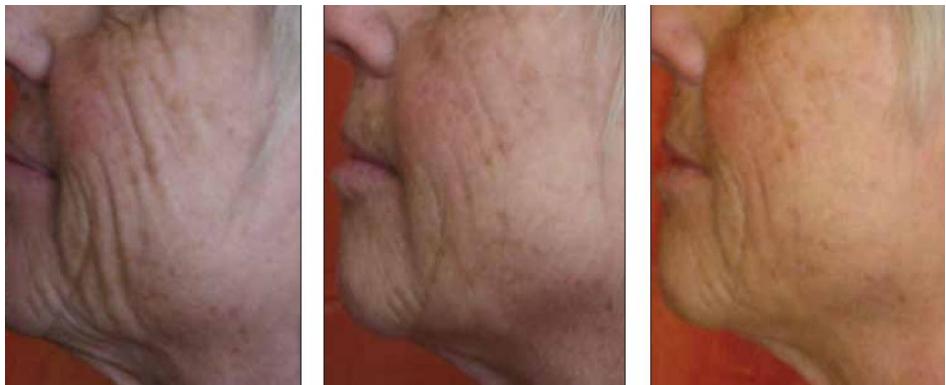
<http://www.regenlab.com/site/index.php/fr/traitement-des-plaies-fr/case-5-patients-with-sternal-wounds-eu-fr?zone=canada>

## ◆ PRP FAT-BREAST

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 متند خاصی از زیر پستان تزریق می کنند که 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 می باشد.

◆ تصاویر چند مورد PRP درمانی







Before



After



Before



After





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



## استفاده از PRP در جراحی زیبایی

در دنیای جدید، میل و اشتیاق برای انجام جراحی های زیبایی صورت در حال افزایش است. روزگاری تنها ستارگان فیلمهای هالیوودی 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 جراحی که جراحی های زیبایی صورت 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.

### رايتيدكتومي ( Rhytidectomy )

شایع ترین عارضه رايتيدكتومي 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 ناامیدی 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 را بسته به تأثیر قرار می دهد"

بنابراین، برای دستیابی به نتایج بدون عارضه و اجتناب از نتایج نامطلوب، ایجاد هموستانز حیاتی است. هماتوم، باعث بلند شدن پوست و اتساع فلپ پوستی از بافت های زیرین می شود. فشار ایجاد شده توسط هماتوم باعث مهار درناز وریدی و بعد از آن خون رسانی مویرگی به فلپ پوستی می شود. پوست برآ و پوسته ریزی آغاز می گردد 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، هموستانز 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 کلوبید 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 (تصاویر a و b).<sup>۱۴۸</sup>



"تصویر a- هفت روز پس از جراحی Face lift ، برش جراحی در سمت راست بوسیله نخ پخیه

با جذب سریع تر بسته شده است. به وجود اریتم و لبه های شکننده زخم توجه کنید"

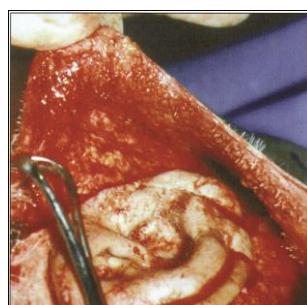


"تصویر b- هفت روز پس از جراحی Face lift، برش جراحی در سمت چپ در همان بیمار با استفاده از PRP و بدون بخیه های پوستی بسته شده است. به کاهش التهاب، اریتم و تورم در لبه های زخم و ترمیم سریعتر این تلیال نسبت به شکل a دقت کنید."

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.( تصاویر c تا e )



"تصویر c- برش جراحی Face lift با بخیه های پلی دی اکسان 0 – 5 عمقی و بدون کشش همراه با استفاده از PRP بسته شده است. به قدره ای از لخته PRP بر گونه بیمار توجه کنید"

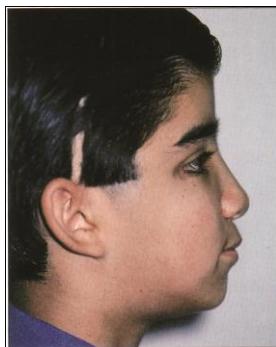


"تصویر d- دیواره های پل زننده لخته در طرفی که PRP استفاده شده است، سطح زیرین فلپ را به بافت های عمقی متصل ساخته است. این موضوع به علت وجود مولکولهای چسبندگی سلولی در PRP است که فضای مرده در زیر فلپ را از بین می برد"



"تصویر e- 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 پست 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 می دهد. در اکثر موارد، فولیکول های مو بتدريج طی دوره ای ۳ تا ۶ ماهه ترمیم می شوند. با اين حال در بعضی موارد ترمیم موها رخ نمی دهد و نواری از ریزش مو بر جای می ماند که نشان می دهد بیمار قبلًا تحت جراحی زیبایی قرار گرفته است.

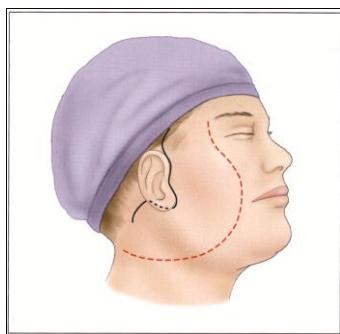


"ریزش مو به علت از دست رفتن فولیکول های مو در خط برش جراحی و تأخیر در ترمیم محل زخم"

فاکتورهای رشد موجود در PRP با تحریک رشد مویرگ ها باعث می شوند از این عارضه جلوگیری شود. 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 کشته 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 life، 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.



"برش استاندارد رایتیدکتومی روی پوست و لایه SMAS . بافت عمقی و زیرپوستی ( لایه SMAS )"

ناحیه وسیعی را تشکیل می دهد 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 Musculopaponeurotic System) باز می شود. این لایه شامل فاشیای سطحی گیجگاهی و ادامه آن بر روی غدد پاروتید، گونه ها و سطح عضله پلاتیسما (platystoma) می باشد.<sup>۱۴۹</sup>

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

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

اضافی بریده می شود.<sup>۱۵۰</sup> اگر عروقی خونی در حال خونریزی در ناحیه زخم مانده باشد، کوتր می شوند. قبل از بستن زخم، ۴ تا ۵ میلی لیتر PRP به زیر فلپ پوستی و لبه های فلپ ریخته می شود.



"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 که فاکتورهای مهم در جلوگیری از بروز اکیموز و تشکیل هماتوم هستند.<sup>۱۵۱</sup> 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 دهد. از بین بردن فضای مرده و تسريع ترمیم زخم و عروق خونی موجب می شود بصورت غیرمستقیم 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.<sup>۱۵۲</sup> ترمیم فلپ پوستی می تواند باعث 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. از لحاظ تئوری مصرف PRP باعث بهبود بازگشت حس پوست می شود، زیرا فاکتورهای رشد موجود در آن باعث تحریک رشد مویرگ ها و سنتر کلاژن می شوند که از رشد عصب حمایت می کنند.<sup>۱۵۳</sup>

150 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.

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

152 Welsh W. Autologous platelet gel: Clinical function and usage in plastic surgery. Cosmet Dermatol 2000;13: 13 – 19.

153 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.

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 استویید برای کشیدن پوست صورت به میزان مطلوب، می توان از بخیه تحت کشش استفاده کرد. پس از آن، از بخیه های sabcuticular جهت بستن پوست و قرار گرفتن فلپ در وضعیت صحیح استفاده می شود. در آغاز بستن ناحیه sabcuticular 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/ پماد آنتی بیوتیک ادامه پیدا کند تا ناحیه زخم بهبود یابد.

## بلفارو پلاستی

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 اشک ریزش بیش از حد، گزروفتالمی، خستگی چشم، باز بودن مقدار زیادی از صلبیه، کنزوونکتیویت، ectropion (برگشت 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. موقوفیت 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 چشم ها به صورت بدون فشار به جلو نگاه می کنند، یک نشانه پوستی مورد استفاده برای نشانه گذاری چین پوستی اضافه، تقریباً ۷ تا ۱۰ میلی متر بالاتر از لبه مژه ها می باشد. 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 می یابد. خط دوم، در بالا و موازی خط اول کشیده می شود و در سمت داخل و خارج به آن می پیوندد. پهناهی ناحیه بین دو خط ، میزان بافت اضافی را مشخص می سازد.



" محل برش های بافتی برای بلفاروپلاستی پلک فوقانی "

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



" برش پوست بین دو خط علامت زده شده موجب می شود قسمتی از عضله orbicularis oculi نمایان شود.

سپس عضله اضافی و بافت چربی اضافی برداشته می شود و ناحیه ای باز می ماند که می توان PRP را در آن ناحیه استفاده کرد"

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 انگشتی برکره چشم، بافت چربی اضافی از جایش بیرون می زند و جراح می تواند به دقت مقدار چربی اضافی را تعیین نماید. چربی اضافی با ترکشان انگشت، 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 اتو لوگ تولید شده، به لبه های زخم وارد می شود.



"PRP فعال قبل از بستن زخم بلفاروپلاستی استفاده 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. هفت فاکتور رشد موجود در PRP، باعث کاهش اسکار و تسهیل ترمیم زخم می شوند.

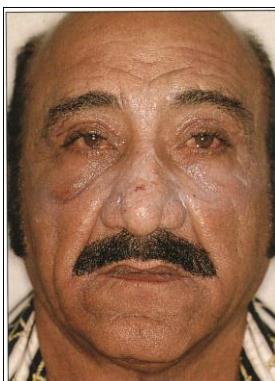
### بلفاروپلاستی پلک تحتانی

باید توجه داشت که بلفاروپلاستی برای پلک تحتانی کمتر از پلک فوقانی انجام می شود و احتمال عوارض آن بیشتر است.<sup>۱۵۴</sup> 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.

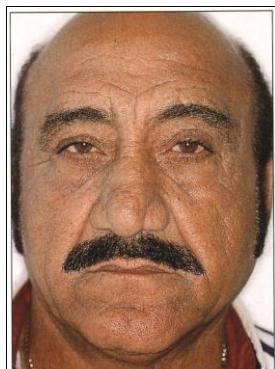
چنانچه در مورد بلفاروپلاستی پلک فوقانی گفته شد، در حالی که بیمار در حالت آرامش نشسته، به جلو نگاه می کند، محل پلک تحتانی علامت گذاری می شود. اولین خط، موازی با لبه پلک و ۲ تا ۳ میلی متر پایین تراز لبه پلک کشیده می شود. این خط بايد زیر و خارج punctum مربوط به مجرای اشکی تحتانی آغاز شود در سمت خارج تا کانتوس خارجی ادامه يابد. در يك سوم خارجي پلک، اين خط بايد ۱ ميلی متر بيشتر به زير خط پلکي منحرف شود. سپس يك فلپ پوستي

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

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 اریبیت بر اساس تخمین پیش از جراحی و فشارمدامون بر کره چشم طی جراحی تعیین می شود. ( بافت چربی برداشته شده را می توان جهت نواحی فرو رفته پوست درحوالی 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 بروی محل برش آورده می شود. بستن زخم با کشش تحتانی 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"

علیرغم پیشرفت‌های بسیار در پروتکل‌های درمان و مراقبت از زخم، روش‌های جراحی ترمیمی و جراحی زیبایی، هنوز نیاز فراوانی به استفاده از روش‌های جدید برای تسهیل روند ترمیم زخم یا بازسازی مقایص بافت نرم وجود دارند. پروتکل‌های 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.<sup>۱۵۵</sup> با این حال، موفقیت روش‌های پیوند چربی غالباً اندک بوده و میزان بقای پیوند نیز اغلب قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. در نتیجه پژوهشکان 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.

استفاده از چربی اتلوج یکی از امن‌ترین فیلر‌ها است و برای بسیاری از افراد استفاده از چربی اتلوج ایده آل ترین فیلر می‌باشد. مزایای آن شامل ممانعت از ایجاد آرژی فراوان بودن منبع استفاده از چربی، احتمال ایجاد اصلاح دائمی وغیره است.<sup>۱۵۶</sup>

لیپوترانسفر روشی است که در آن سلول‌های چربی نواحی پهلو و شکم بیمار را به میزان لازم (حدود ۲۰ الی ۵۰ سی سی) خارج کرده و پس از جداسازی سلول‌های زنده چربی، آن‌ها را به عنوان یک پرکننده بیولوژیک مشتق از بدن خود فرد، به منظور حجم دادن به ناحیه‌ای از بدن یا صورت، پرکردن نقص پوستی و اغلب با هدف جوان‌سازی صورت، در نواحی مورد نظر تزریق می‌کنند. وقتی سلول‌های چربی از شکم یا پهلو به نواحی دیگر منتقل می‌شوند از رگ‌های تغذیه کننده خود جدا می‌شوند. به همین دلیل، کم‌کم شروع به مصرف چربی انباسته خودشان کرده و این کار را تا مرگ ادامه می‌دهند. البته این فرآیند بسته به میزان چربی تزریق شده، شاید چند ماه الی دو سال طول بکشد. بر اساس شواهد تجربی تخمین زده می‌شود 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 می‌باشد.<sup>۱۵۷</sup>

تاکنون مطالعات متعددی در مورد تأثیر 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 اتلوج را در ترمیم بافت‌های

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

156 Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Textbook of Dermatology. 1st ed. Spain: Mosby; 2004.p.2445.

157 Petruschke T, Röhrlig 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.

تحلیل افزایش داد که از آن جمله، اضافه کردن فاکتورهای رشد است.<sup>۱۵۸</sup> پلاسمای غنی از پلاکت که به صورت ژل PRP پلاکتی تهیه می‌گردد، سبب افزایش بقای لیپوسیت‌ها و لیپوبلاست‌ها می‌شود. سلول‌های چربی را می‌توان با PRP مخلوط و سپس در محل‌های مورد نظر تزریق نمود. این کار موجب تحریک رگ‌سازی شده و به تبع آن، منجر به زندگاندن سلول‌های چربی و پیوند خوردن آن‌ها با بافت‌های اطرافشان می‌شود. با این عمل همراه سازی لیپوترانسفر با PRP، ماندگاری نتایج درمان، دو تا سه برابر افزایش یافته و نتایج حاصله زیباتر می‌شود. PRP طول مدت پایداری پیوند چربی را افزایش می‌دهد.

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.<sup>۱۵۹</sup> آن‌ها از پیوند چربی همراه با PRP در جراحی پلاستیک، ترمیمی و جراحی صورت و ماجزیلا 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 اتو لوگ می‌تواند روند ترمیم زخم و بازسازی بافت را تقلید و تسهیل کند. گرانول‌های الگای پلاکت‌ها، فاکتورهای رشد خود را به فضای خارج سلولی بافت چربی رها می‌سازند. در این محیط، این فاکتورهای رشد به گیرندهای ویژه شان متصل می‌شوند. فاکتورهای رشد پلاکتی رها شده با گیرنده‌های فاکتورهای پلاکتی بر سطح سلول‌های چربی تعامل می‌کنند. IGF، FGF، FGF- $\beta$ ، VEGF موجب تحریک سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان و تکثیر و تمایز فیbroblast‌های انسان می‌شوند.<sup>۱۶۰</sup>

بنابراین 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.<sup>۱۶۱</sup> هنگامی که PRP با سلول‌ها بنیادی بافت چربی مخلوط می‌شود، افزایش

158 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 Reconstr Surg; 2007. 119(7): 2287-296.

159 Cervelli, V.; Gentile, P.; Grimaldi, M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lowerextremity ulcers. Aesthetic Plast. Surg., 2009, 33(3), 340-345

160 Cervelli, V.; Gentile, P.; Scioli, M.G.; Grimaldi, M.; Casciani, C.U.; Spagnoli, L.G.; Orlandi, A. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. Tissue Eng. Part C Methods, 2009, 15(4), 625-634.

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

162 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.

سطح VEGF روی می‌دهد که با افزایش میزان آرتیول ها در بافت ترمیم مرتبط می‌باشد. همانطور که می‌دانیم تشکیل عروق جدید، روندی مهم در ترمیم زخم‌ها محسوب می‌شود.

علیرغم 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.<sup>163</sup> 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 -

براساس مقالات موجود و تجربیات دراز مدت در مورد کاربرد PRP، روش بافت پیوند چربی – PRP تعديل یافته یعنی پیوند بافت چربی مهندسی شده زیستی (Bio-Engineered Adipose tissac grapt -BEAT ) بکار برده شده است.<sup>164</sup> این پیوند از بافت چربی، PRP و مخلوطی از کلرید کلسیم با ترومین تهیه شده اتو لوگ تشکیل یافته است. علت استفاده از این پیوند، تسهیل ترمیم بافتی در مناطق با عروق اندک ( مثل پس از پرتو درمانی سرطان پستان، زخم‌های پایی دیابتی و نقایص بافت نرم می‌باشد.

تریق مایع به اطراف محل پذیرنده پیوند همراه با گزیلوکایین و اپی نفرین انجام می‌گردد. برای برداشت بافت چربی از میکروکانول استفاده و فشار منفی اندکی اعمال می‌شود. بدین ترتیب که در زمان ورود کانول به بافت چربی، پیستون سرنگ ۱۰ سی سی تا نیمه به عقب کشیده می‌شود. سرنگ با مایع بافتی و چربی پر می‌گردد. 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 آرچ گرفته می‌شود و به آن ماده ضد انعقاد اضافه می‌شود تا اجزای خون جدا گرددن. این روند برای تهیه PRP با غلظت پلاکت بالا ( تقریباً ۵ تا ۶ برابر میزان پایه ) انجام می‌شود. PPP و PRP جداگانه تهیه می‌گرددن. پس از برداشت چربی، این فرآورده خونی به صورت استریل در محل انتقال بافت وارد می‌شود. روی میز استریل اتاق عمل، PPP با محلول کلرید کلسیم ۱۰٪ مخلوط می‌شود و در ظرف پتري شیشه‌ای قرار می‌گیرد تا لخته PPP چسبنده تشکیل گردد. پس از ۲۵ تا ۴۰ دقیقه، لخته ای در ظرف شیشه‌ای تشکیل می‌شود که آن را فشرده

163 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. Reconstr. Aesthetic Surg., 2009, 62(8), 1030-1034.

164 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 Netherlands, 2009.

می‌کنند. بقایای لخته سلولی در ظرف می‌ماند و مایع حاصل که حاوی ترومبین است، با سرنگ بصورت استریل برداشته می‌شود. بافت چربی جدا شده در یک سرنگ ۶۰ میلی لیتری، با نسبت ۱ به ۰/۵ به PRP اضافه می‌شود. برای آن که به نحوی این دو ماده مخلوط شوند، بصورت آهسته آن‌ها را تکان می‌دهند.



"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"

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



"پس از فعال سازی با ترومبین، قسمت کوچکی از پیوند BEAT با یک کانولای با مجرای بزرگ،

طی عمل جراحی ترمیمی پوست اندام تحتانی جهت ترمیم زخم ناشی از یک تصادف، تزریق می‌شود"

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 پیش‌بینی در مورد فلپ‌های فاشیای پوستی دارای عروق باعث شده است علاقه به پیوند‌های چربی درم فاقد عروق که ساده تراست، دوباره افزایش یابد. سابقاً پیوند چربی درم بعنوان غیر قابل پیش‌بینی، نامناسب از نظر اندازه و مستعد تغییر ابعاد شناخته شده بود.<sup>165</sup> 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 با 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 پیش‌بینی نیست.<sup>166</sup> باگذشت زمان، از پیوند چربی درم زمانی استفاده شد که پیوند بار اول مناسب نبود. در این موارد نقايس بزرگ باید با دو پیوند چربی درم درمان می‌شند تا از نکروز حجم زیاد پیوند جلوگیری شود. امروزه با توجه به نقش محوری PRP در انجام پیوند چربی درم، دوباره علاقه به استفاده از این روش افزایش یافته است. مانند سایر موارد کاربرد PRP، اصول و تکنیک‌های عمل آوری و انجام پیوند را نباید دست کم گرفت. برداشت ماده پیوند باید با تکنیک استریل انجام شود و فقط چربی ازتوخی برداشت شود که بطور طبیعی به مقدار زیاد ذخیره می‌شود. محققین، از چربی چین باسن در افرادی لاغر ( تصاویر a و b ) و از چربی پوست شکم برای برداشت چربی زیر جلدی خارج صفاقی در افراد چاق ( تصاویر c و d ) استفاده می‌کنند.



165 Niechajev I, sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: Clinical and histologic studies. Plast Reconstr Surg 1994; 94:496-506.  
166 pinski KS, Roenigk HH Jr. Autologous fat transplantation: Long-term follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18:179-184.



"تصاویر a و b - ناحیه باسن ، برای برداشتن مقدار قابل ملاحظه ای چربی درم، مناسب است"



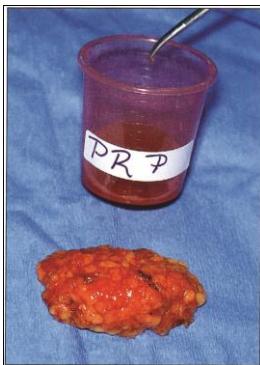
"تصویر c - چین پوستی طبیعی در ناحیه سوپر اپوبیک نیز مکانی مناسب از نظر زیبایی برای برداشت چربی درم است"



"تصویر d- بستن خط برش اطراف ناف یا سوپر اپوبیک 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"

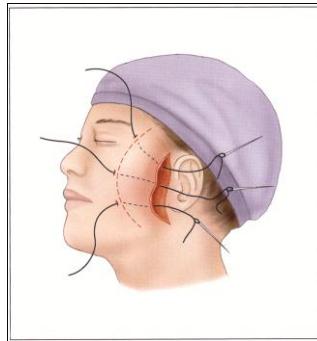
چربی باید با حداقل ترومای و بدون تکه شدن برداشته شود و در سالین یا PRP غیرفعال گذاشته شود تا از دهیدراسیون آن جلوگیری شود و لیپوبلاست ها زنده بمانند. پیوند چربی درم نباید قطعه قطعه شود. بصورت ایده آل باید آن را مستقیماً از محل دهنده جدا کرد و در محل پذیرنده پیوند قرار دارد. اگر پیوند را نتوان بلا فاصله در محل قرار داد، قراردادن آن در PRP غیرفعال یا حتی سالین می تواند به حفظ حیات لیپو پلاست ها و لیبوسیت ها کمک کند.



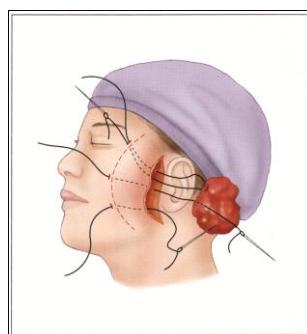
"نگه داری چربی در PRP غیر فعال یا سالین"

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

متخصصین توصیه می‌کنند 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 لبه‌های پیوند را بتدریج باریک نمود و از بالشتك های خارجی استفاده کرد تا بتدریج بافت پیوندی با بافت طبیعی جوش بخورد. این بالشتك‌ها با استفاده از بخیه پرولن یا نایلون ۰-۳ یا ۴-۰ که از پوست طبیعی می‌گذرند، به بافت اطراف ناحیه زخم تثبیت می‌شود. سوزن بخیه باید ۱ تا ۲ سانتی متر دورتر از لبه‌های زخم وارد پوست شوند؛ سوزن باید در محل فضای زخم از جایی که بافت طبیعی وجود دارد، عبور کند (شکل a). 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 (شکل b). بدین ترتیب، یک بخیه horizontal mattress بخیه دوباره بوجود می‌آید. پس از سفت کردن بخیه‌ها، چربی درم پیوندی در محل پذیرنده قرار داده می‌شود ( تصاویر c و d ). بخیه ها ببروری یک دکمه استریل، لوله پلاستیکی یا حلقه پنبه‌ای بعنوان بالشتك سفت می‌شوند ( تصویر e ). این مانور به جراح اجازه می‌دهد 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 می‌شود ( تصویر f ).



"شکل a - 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 میلیتری از پیوند را شبیه بخیه horizontal mattress در بر بگیرد"



"شکل b - بخیه ها از پیوند چربی درم گذاشته اند و پس از عبور دوباره از فضای زخم، دوباره از پوست مجاور محل ورود سوزن، خارج شده اند"



"صویر c - بخیه های بالشتک دار پس از ورود و گذشتن از پیوند چربی درم ورود سوزن، خارج شده اند"



"تصویر ۴- با سفت کردن بخیه ها، چربی درم پیوندی به محل زخم وارد می شود و به صورت مناسب دریافت طبیعی جای می گیرد"



"تصویر ۵- برای ثبات برابر چربی درم پیوندی در محل، بخیه ها کشیده می شوند و به دکمه های خارجی بسته می شوند  
تا در مقابل کشش بخیه مقاومت وجود داشته باشد"



"تصویر ۶- قبل از بست 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 ( تصاویر h و g).



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



"تصویر h - همان فرد پس از پیوند چربی درم با استفاده از PRP چنانکه در شکل های a تا f نشان داده شد"

به علاوه با استفاده از PRP، میزان عفونت، باز شدن زخم ، تورم و خون مردگی نیز کاهش می یابد.<sup>۱۶۷</sup> این مزایا ناشی از تسریع رشد مویرگ ها به داخل پیوند است که اجزا 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 نکروز 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 نکروز بیشتر چربی ها می شد. در نتیجه پیوند به میزان غیر قابل پیش بینی کوچک می شد و گاهی کلیسفيه شده، آبse داخلی در جای آن تشکیل می گردید و اسکار بد شکلی بجای می گذاشت. توانایی PRP در افزایش رشد مویرگ ها باعث

167 Abuzeni PZ, Alexander RW. Enhancement of autologous fat transplantations with platelet rich plasma. Am J Cosmet Surg 2001; 18:59-70.

شد تمامی معاایب استفاده از پیوند چربی درم برطرف گردد و این تکنیک دوباره به عرصه جراحی صورت به عنوان روش جراحی رسمی بازگردد ( با کاهش مدت بستره در بیمارستان و کاهش عوارض ).<sup>۱۶۸</sup> این تکنیک را می توان در سایر موارد نقایص بافت نرم ناشی از جراحی تومورها ، ترومما ، نقایص مادرزادی یا تکاملی نیز بکار برد( تصاویر a تا e ) .



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



"تصویر b - برش نوع رایتید کتومی برای پیوند چربی درم"



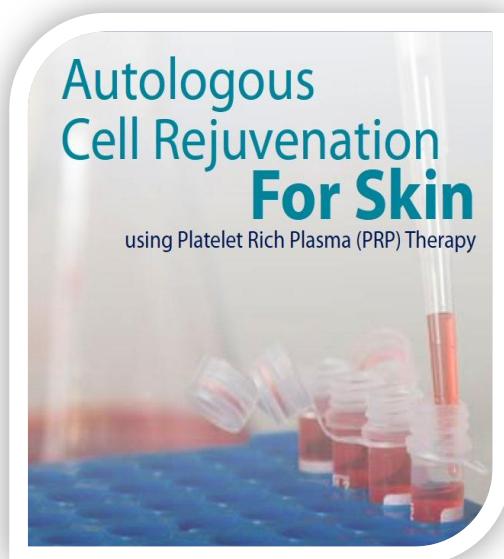
"تصویر c - چربی درم از ناحیه چین باسن برداشته شده و همراه با PRP فعال در محل قرارداده شده است"



"تصویر d - پس از قرار دادن پیوند چربی درم در محل، پانسمان فشاری جهت کاهش فضای مرده و تثییت محل پیوند، لازم است"



"تصویر e - با پیوند چربی درم با استفاده از PRP ، اصلاح قلبل پیش بینی آتروپی صورت انجام شده است"





## کاربردهای PRP برای درمان زخم‌ها

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.<sup>۱۶۹</sup> به ویژه، عوامل رشد مشتق از پلاکت (PDGFs) که در گرانول های مختلف پلاکت ذخیره می‌شوند، نقش محوری در ترمیم دارند.<sup>۱۷۰</sup><sup>۱۷۱</sup>

سالیانه تعداد زیادی از افراد علی الخصوص افراد مسن مبتلا به زخم‌های مزمن درمان نشده می‌شوند. زخم‌های مزمن، به زخم‌هایی اطلاق می‌شوند که در طی ۴ هفته التیام بسیار کمی دارند و یا بعد از گذشت ۸ هفته بهبود نمی‌یابند. خطر عفونی شدن زخم‌های مزمن بیشتر است و این خود احتمالاً می‌تواند منجر به عوارض جدی تری شود. افراد مبتلا به دیابت، مشکلات گردش خون و یا افراد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر بیشتری برای دچار شدن به زخم‌های مزمن هستند.

یکی از درمان‌های نوظهور برای زخم‌های مزمن استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ است.<sup>۱۷۲</sup> از مزیت‌های استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت جهت درمان زخم و بهبود جراحت می‌توان به افزایش عوامل رشد مورد نیاز برای ترمیم در موضع زخم، ایجاد بستر مناسب برای ترمیم زخم، تقویت سلول‌های پیش‌ساز و بنیادی شرکت کننده 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.

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

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

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

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

پلاکت ها را می توان از خون تازه اتو لوگ با استفاده از وسایلی که خون را به پلاسما با پلاکت انداز (PRP)، پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، گلبول های قرمز و سایر واسطه های بیولوژیک تبدیل می کنند، بر بالین بیمار جدا نمود.<sup>۱۷۳</sup> در اکثر مواقع، PRP از لایه buffy coat بدست می آید و بنابراین از حجم اندازی پلاسما تشکیل یافته است که در آن، مقدار پلاکت ها و لکوسیت ها بیشتر از مقدار پایه است. اصلاح PRP - پلاسمای غنی از پلاکت تا حدودی نادرست است زیرا فراورده نهایی همیشه قسمتی از پلاسما نیست بلکه می تواند نوعی از ژل باشد.

اکثر فاکتورهای رشد پلاکتی در گرانولهای آلفا ذخیره می شوند و در هنگام فعال شدن پلاکت، غیر فعال هستند. فعال سازی و تجمع پلاکت ها بوسیله آگونیست های پلاکت (مانند ترومبوپین، کلسیم یا سایر پروتئین ها) موجب تشکیل محلول غلیظی بنام ژل پلاکتی (PG) می شود این لخته پلاکتی را می توان بصورت اسپری یا توده ژلاتینی جامد به بافت نرم، زخم های مزمن، استخوان یا استخوان سنتتیک وارد نمود. علت استفاده از PG در بافت ها، اضافه نمودن فاکتورهای رشد پلاکتی و سایر واسطه های بیولوژیک (مانند پروتئین چسبندگی سلولی، فیبرینوژن، فیبرو نکتین، ویترونکتین، و ترومبوپسیوندین-1) به بافت، جهت تقلید و تسريع روند ترمیم فیزیولوژیک زخم می باشد.<sup>۱۷۴ ۱۷۵</sup>

فرآیند ترمیم بافت و ترمیم محل زخم جراحی، روندهای کاملا منظم و هماهنگ هستند که مجموعه ای از مراحل تعامل سلول-سلول و سلول-ماتریکس را شامل می شوند. در این روندها، فاکتورهای رشد پلاکتی به عنوان رساننده پیام برای تنظیم روند های متنوع ترمیمی عمل می کنند. در ابتدا، روند ترمیم بافت با فعال شدن آبشار انقادی، تشکیل لخته پلاکتی، تجمع پلاکت و دگرانولاسیون آن ها آغاز می شود. طی مرحله دگرانولاسیون، پلاکت ها مجموعه ای از پروتئین های فعال بیولوژیک (PDGFs) و سایر مواد به فضای خارج سلولی رها می سازند. در این محیط، پروتئین های فعال از نظر بیولوژیک ممکن است به گیرنده های مخصوص خود در بافت متصل شوند. فاکتورهای رشد رها شده به گیرنده های تیروزین کینازی پلاکت (TKR) متصل شده، با آن ها تعامل می کنند. این گیرنده ها در غشای سلول های بافت نیز وجود دارند.<sup>۱۷۶</sup> بنابراین، محل اتصال اصلی این فاکتورها غشای سلول است و این فاکتورها مستقیما بر هسته سلول اثر نمی کنند. TKR نوعی پروتئین غشاگذر است که تا سیتوپلاسم سلول ادامه می باید. پس از تعامل فاکتور رشد پلاکتی با قسمت خارجی پروتئین های پیام رسان در سیتوپلاسم سلول فعال می شوند و در آنجا ژن های مسئول کنترل تقسیم سلول را

173 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 inetics using three devices. Transf. Med., 2006, 16(5), 363-368.

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

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

176 Everts, P.A.M.; Overdevest, 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.

تنظیم می‌نمایند. بنابراین، نسخه برداری mRNA انجام و پاسخ بیولوژیک آغاز می‌شود که به نوبه خود، ترمیم و بازسازی بافت را تحریک می‌کند.<sup>177 178</sup>

فاکتور رشد مشتق از پلاکت یکی از اولین فاکتورهای رشد بود که در پلاکت‌ها شناسایی گردید. سپس سایر فاکتورهای رشد موجود در پلاکت شناسایی شدند.<sup>179 180</sup> فاکتورهای رشد پلاکتی، عملکرد و فعالیت بیولوژیک خاص خود را دارند. مطالعات سلوی در ترمیم زخم نشان داده است مجموع چند فاکتور رشد، از یک فاکتور رشد موثرتر هستند.<sup>181</sup> جداسازی و تغليظ پلاکت‌های اتلولگ و انتقال خون به محل زخم (به محیط اتلولگ بافت نرم) موجب می‌شود غلظت بالاتری از چندین فاکتور رشد مستقیماً به محل زخم وارد گردد.<sup>182</sup>

طی اولین روزهای ترمیم زخم، با مهاجرت نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفازها به محل زخم یک روند التهابی آغاز می‌شود. ماکروفازهای فعال شده چندین فاکتور رشد از جمله FGF، TGF- $\beta$ ، TGF- $\alpha$ ، PDGF، اینترلوکین ۱-۲ و FGF می‌سازند.<sup>183</sup> مدت کوتاهی پس از روز سوم، رگ‌زایی و فیبرو‌پلازی آغاز می‌گردد که در روزهای سوم تا پنجم با تولید کلژن ادامه می‌باید. این روند به افزایش زودرس مقاومت زخم در برابر پاره شدن منجر می‌شود که مهمترین شاخص ترمیم زخم جراحی می‌باشد، سپس اپی‌تیلیالیزاسیون روی می‌دهد و در نهایت با رخداد روند تجدید ساختار بافت، اسکار شکل می‌گیرد.<sup>184</sup>

با توجه به اثرات فاکتورهای متنوع رشد پلاکتی در مراحل مختلف روند ترمیم زخم، استفاده از PG اتلولگ برای تحریک ترمیم و بازسازی بافت، جالب توجه است. پژشکان از فاکتورهای رشد نو ترکیب نیز برای ترمیم زخم استفاده می‌کنند.<sup>185</sup> با این حال مزیت PG در مقایسه با فاکتور رشد نو ترکیب منفرد، اتلولگ بودن آن است. علاوه‌هذا، در PG چندین فاکتور رشد پلاکتی و سایر پروتئین‌های بیولوژیک و چسبندگی سلوی نیز باهم وجود دارند و اثر می‌کنند و باعث می‌توz در سلوول‌های

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

178 Everts, P.A.M.; Knape, J.T.A.; Weibrich, G.; Schönberger, J.P.A.M.; Hoffmann, J.J.H.L.; Overdevest, 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

179 Antoniades, H.N.; Williams, L.T. Human platelet-derived growth factor: structure and functions. Fed. Proc., 1983, 81(9), 2396-2400.

180 Knighton, D.; Fiegel, V.; Austin, L. Classification and treatment of chronic non healing wounds. Ann. Surg., 1986, 204(3), 322-330.

181 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

182 Pierce, G.; Mustoe, T.; Altrock, B. Role of Platelet-Derived Growth Factor in Wound Healing. J. Cell Biochem., 1991, 45(4), 319-326

183 McGrath, M.H. Peptide growth factors and wound healing. Clin. Plast. Surg., 1990, 17(3), 421-432

184 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

185 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

بنیادی مزانشیمی و افزایش فاکتورهای رشد در محل زخم جراحی می‌شوند. بنابراین می‌توانند روند ترمیم زخم را تسريع کنند.<sup>۱۸۶</sup>

با توجه به مقالات و گزارش های موجود، مشخص است که ژل پلاکتی PG و PRP اتلولوگ، کاربرد ایمن و گستردگی در اعمال جراحی مختلف به عنوان عوامل ترمیم کننده بافت دارند. کاربرد این عوامل به بیمارانی که درمعرض عوارض شدید جراحی هستند از زخم های مزمن و غالباً دیابتی رنج می‌برند، نیز گسترش یافته است. توانایی PRP در فراهم ساختن چندین فاکتور رشد با اثرات هم افزا در محل زخم، جالب است. PRP فعال شده می‌تواند یک لخته پلاکتی ایجاد کند که به عنوان سدی در برابر تهاجم میکروارگانیسم ها به زخم عمل می‌کند. فاکتورهای رشد پلاکتی و سایر سیتوکین های پلاکت باعث میتوانند در انواع سلول ها (مانند ماکروفازها) و سلول های بنیادی مزانشیمی در محل زخم می‌شوند. در نهایت، این مکانیسم ها ممکن است روند ترمیم زخم را طی بسته شدن اولیه زخم جراحی را بویژه در بیماران درمعرض اختلالات ترمیم زخم، بهبود بخشدند. همچنین در بیماران مبتلا به ضایعات مزمن نیز ممکن است به ترمیم زخم ها کمک کنند. مجموعه PRP تحریک شده با ترومیبین و بافت چربی، مجموعه ای سه بعدی از بافت نرم همبندی را به وجود می آورند که با ماتریکس بافتی فعال و منحصر به فردی را برای مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول ها و در نهایت تشکیل بافت گرانولاسیون فراهم می آورند.

کارایی کلی ژل های PRP در درمان زخم ها احتمالاً به چندین عامل از جمله غلظت پلاکت در PRP، نوع دستگاه مورد استفاده برای تهیه PRP، فعال ساختن پلاکت، حجم بکار رفته از PRP در محل زخم و وضعیت کلی سلامتی بیمار وابسته است. تا کنون، مطالعات با کیفیت اندکی در حوزه های مرتبط با بیماری های 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 اتلولوگ انجام شود تا اثرات آن ها در حمایت از ترمیم بافت طی ترمیم اولیه و تاخیری زخم ها مشخص گردد. همچنین، در مورد نسبت هزینه - کارایی استفاده از PRP در تمامی حوزه های پژوهشی هنوز مطالعه ای انجام نشده است.

علاوه بر ورود فاکتورهای رشد به محل زخم توسط ژل پلاکتی PG، داده های اندکی حاکی از اثر لکوسیت های موجود در آن به عنوان اجزای ضد میکروبی وجود دارد. گزارش های محققین نشان می دهند PRP تهیه شده از buffy coat تنها غلظت بالایی از پلاکت دارد، بلکه حاوی مقدار زیادی لکوسیت، بویژه نوتروفیل، منوسیت و لنفوسیت می باشد.<sup>۱۸۷</sup>

نوتروفیل ها و منوسیت های دارای گرانول های متعدد پر از میلوبراکسیداز و اکنش اکسیداسیون

186 Brown, R.L.; Breedon, 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

187 Moojen, D.J.; Everts, P.A.M.; Schure, R.M.; Overdevest, 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.

188 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

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.<sup>۱۸۹</sup> Yeaman<sup>۱۹۰</sup> و همکارانش<sup>۱۹۱</sup> و Tang<sup>۱۹۲</sup> و همکارانش<sup>۱۹۳</sup> 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 بیماری زایی دارند که می‌توانند به جریان خون راه یابند.<sup>۱۹۴</sup>

### کاربرد PRP در بیماری‌های زنان

Fanning و همکارانش یک کار آزمایی بالینی آینده‌نگر و غیر تصادفی را روی ۵۵ بیمار که تحت عمل جراحی بزرگ زنان قرار گرفته بودند، انجام دادند.<sup>۱۹۴</sup> 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 آزمایی بالینی فاز II/I درباره کاربرد پلاکت اтолوگ در جراحی زنان از نظر اثرات سمعی و کارایی آن در کاهش درد انجام دادند. در این مطالعه عارضه‌ای مرتبط با مصرف پلاکت اтолوگ دیده نشد. در گروه دریافت کننده پلاکت اтолوگ، 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 اтолوگ کمتر بود.

یک مطالعه تصادفی دو سوکور، 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.<sup>۱۹۵</sup> 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  $45 \pm 26$  روز و بیماران گروه دارو طی  $35 \pm 15$  روز (P = 0.05) بسته شد. با تحلیل Kaplan-Meier مشخص گردید استفاده از ژل PDGF نوترکیب انسانی ۱٪ به طور قابل توجهی ترمیم زخم‌های جراحی را بهبود می‌بخشد.

189 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.

190 Junqueira, L.C.; Carneiro, J. *Basic Histology*. McGraw-Hill: New York, 2003, pp. 97-101

191 Yeaman, M.R. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25(5), 951-968

192 Tang, Y.Q.; Yeaman, M.R.; Selsted, M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.*, 2002, 70(12), 6524-6533

193 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

194 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

195 Shackel ford 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

در یک مطالعه PRP in vitro برای بستن یک آسیب غشای جنینی استفاده شد.<sup>۱۹۶</sup> 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 غشاها جنینی مورد بررسی قرار دادند. بعلاوه اثرات PRP بر ترمیم غشاها و تکثیر سلول‌ها در کشت تک لایه سلولی و بافت کوریون - آمنیون مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد پلاکت PRP در مایع آمینوتیک تا ۷ روز باقی می‌ماند و همچنین بسته شدن کامل غشاها جنینی نیز مشاهده گردید. بعلاوه تحریک تکثیر سلولی توسط PRP در کشت تک لایه سلولی موجب تولید یک ماتریکس خوب برای تکثیر سلولی و مهاجرت سلول‌ها در بافت آمنیون - کوریون گردید.

Siparzynski – Badrass و همکارانش موردی را گزارش کردند که بارگی غشاها جنینی پس از آمینوستز ژنتیکی در هفته ۱۶ بارداری بطور موقتی آمیزی با پلاکت تغليظ یافته درمان شد.<sup>۱۹۷</sup> 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.<sup>۱۹۸</sup> Matsumoto مطالعه‌ای اثرات ایزو فرم‌های PDGF-BB ، PDGF -AB,PDGF-AA ) بر تکثیر سلولی، و حرکت سلول‌ها، قدرت تهاجم و قدرت انقباضی سلول‌های استرومای اندومتر انسان کشت شده را در یک مدل آزمایشگاهی بررسی کردند.<sup>۱۹۹</sup>

## کاربرد PRP در جراحی قلب

از ده سال قبل، پلاسمای غنی از پلاکت با استفاده از دستگاه‌های جدا کننده 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 باز پسلی - ریوی و اختلال عملکرد پلاکت، شایعترین علل خونریزی غیر جراحی هستند. تزریق مکرر پلاکت تغليظ شده و گلیوبول‌های قرمز آلوفئنیک در حین جراحی برای غلبه بر این وضعیت‌های خطرناک و کشنده انجام شده است. جداسازی اجزای خون کامل پیش از باز پسلی - ریوی جهت تولید فرآوردهای اجزای خونی اتلولوگ ( PPP, PRP و گلیوبول قرمز تغليظ شده ) یکی از راه حل‌های احتمالی برای مشکل خونریزی و انتقال فرآورده‌های خونی طی جراحی قلب می‌باشد.

196 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

197 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

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

199 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

در سال ۱۹۹۸ یک آنالیز از نتایج بالینی و هزینه‌های این روش توسط Mahoney انجام شد.<sup>۲۰۰</sup> ایده خارج ساختن پلاکت‌ها از بدن بیمار بلافصله قبیل از بای پس 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 بای پس قلبی – ریوی جلوگیری شود.

RBC و همکارانش در یک مرور سیستماتیک نشان دادند انفوژیون PRP بطور کلی در کاهش ترانسفوزیون Carless آلوژنیک در بیمارانی که تحت جراحی برنامه ریزی شده قرار می‌گیرند، موثر است.<sup>۲۰۱</sup> 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 نتیجه گیری کردند مطالعات موجود برای نتیجه گیری قاطع در مورد اثرات انفوریون 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 پیشگری از بروز عفونت در برخی بیماران بود. PG در جراحی قلب تنها پس از بای پس قلبی – ریوی و برای برطرف ساختن اثرات سیستمیک هپارین استفاده می‌شود. زمانی که دو لبه برش استرنوم به یکدیگر نزدیک و متصل شدند، PG با استفاده از تکنیک تک سوزن یا اسپری از نوک کانتر در محل لبه‌ها ریخته می‌شود. سپس می‌توان قبل از بستن پوست، PG را بصورت زیر جلوی 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 پلاسمما با پلاکت اندک PPP طی بسته شدن استرنوم و ورید سافن در یک آنالیز گذشته‌نگر توسط Kalafi و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت.<sup>۲۰۲</sup> برای بررسی اثرات این روش بر میزان عفونت و درناز از محل زخم‌های استرنوم و پا، متغیرهای متعددی مورد ارزیابی قرار گرفتند. استفاده از پلاسمما با پلاکت اندک و PRP بطور قابل توجهی میزان عفونت زخم قفسه سینه و درناز از محل زخم پا را کاهش داد. بعلاوه هیچ عاضه‌ای ناشی از این درمان مشاهده نشد.

200 Mahoney CB. Platelet-rich plasmapheresis: a meta-analysis of clinical outcomes and costs. J. Extra Corpor. Technol., 1998, 30(1), 10-19  
201 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

202 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

اولین گزارش در مورد کاربرد PG اتولوگ به عنوان یک فرآورده جداسازی PRP طی جراحی قلب توسط Englert و همکارانش ارائه شد.<sup>۲۰۳</sup> هدف از این مطالعه، بررسی اثرات PG بر میزان درد خونریزی بافتی در محل استرنوم و زخم پا، پس از عمل جراحی قلب بود. یک مطالعه پیگیری گذشته نگر توسط همین گروه نشان داد گروه تحت درمان با PG مدت کوتاه تری در ICU بستره شده، مدت بستره کوتاه تری در بیمارستان داشته و نسبت به گروه کنترل، پس از عمل جراحی کمتر خونریزی داشتند. علاوه میزان عفونت زخم نیز در گروه تحت درمان با PG کمتر بود. در یک مطالعه گذشته نگر بزرگ دیگر بر روی ۲۲۵۹ بیمار نیز شیوع کمتر عفونت زخم پس از عمل جراحی قلب با استفاده از PG مشاهده شد.<sup>۲۰۴</sup> 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 استرنوم 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.<sup>۲۰۵</sup> 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 کردند.<sup>۲۰۶</sup> چندین مطالعه نیز اثری مربوطه به PG در بیماران جراحی قلب گزارش نکردند. یک مطالعه دو سوکور و آینده‌نگر در مورد ۴۴ بیمار در خطر عوارض محل زخم توراکوتومی و زخم محل برداشتن ورید سافن با استفاده از فرآورده حاصل از دستگاه جداسازی سلول‌ها انجام شد.<sup>۲۰۷</sup> میزان بروز عوارض عفونی جدی و خفیف در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. احساس درد، میزان خونریزی و میزان نیاز به مراقبت شدید بین دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت. میزان بستره 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.<sup>۲۰۸</sup> BVchwald و همکارانش نیز سطح EGF, 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 پنجم‌ها پس از جراحی از نظر میزان ترمیم زخم پیگیری

203 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.

204 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.

205 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.

206 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

207 Litmathie, 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.

208 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.

شدند. طی دوره بستری در بیمارستان، تفاوت قابل توجهی از نظر آماری از نظر تعداد هماتومها، تورم پا پس از جراحی یا میزان درد وجود نداشت. اگر چه تعداد هماتومهای بزرگ در گروه PG کمتر بود. در حالی که غلظت ab EGF, PDGF نسبت به آنچه در خون کامل وجود دارد، بالاتر بود. Vany 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.<sup>۲۰۹</sup>

نتایج چندین مطالعه در مورد کارایی درمان PG در جراحی قلب منشر 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 محبوسیت استفاده از فاکتورهای رشد پلاکتی اتولوگ و نوتروفیل های 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 عواملی مزاحم وجود دارد که باید اصلاح شوند و بنابراین برای آنکه نتایج از نظر آماری قابل توجه باشند، به گروه بزرگی از بیماران نیاز است.<sup>۲۱۰</sup>

### کاربرد PRP در جراحی عمومی و ترمیمی

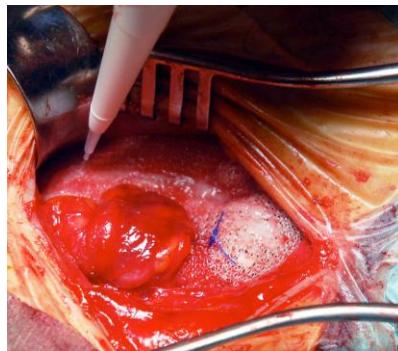
جراحی عمومی به نواحی مختلف پزشکی مانند شکم و احشای آن، سیستم عروقی، پوست، پستان، بافت نرم، تروما و جراحی ترمیمی تمرکز دارد. علی‌رغم تجربه جراحی زیادی که در مورد استفاده از PRP وجود دارد تعداد مطالعات با کیفیت در این موضوع اندک است. کاربرد PRP/PG را پس از ترمیم فتق اینگونیال، درمان عوارض پس از جراحی عروق 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. اولین مقاله در مورد مناسب بودن استفاده از فیبرین غنی از پلاکت اتولوگ (PRF) توسط De Hingh انتشار یافت.

209 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.

210 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.



"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"

PRF فرآورده ای مشابه PRP اما فاقد لکوسیت است. این مطالعه به استفاده از PRF بجای بخیه و منگنه برای ثابت کردن mesh پرداخت<sup>۲۱۱</sup> و میزان درد و اختلال عملکرد روزمره را پس از جراحی مورد بررسی قرار داد. نتیجه این مقاله این بود که استفاده از PRP 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 (EVAR) روش جایگزی اعمال جراحی باز در حوزه‌های مختلف عروقی، از جمله آنوریسم های آورت شکمی (AAA) می‌باشد.<sup>۲۱۲</sup> برای انجام EVAR لازم است تکنیک کاتتراسیون از خلال پوست از مسیر شریان های فمورال مشترک انجام شود. به دلیل استفاده از این تکنیک، عوارض محل زخم شامل هماتوم، سروم، عفونت، تشکیل آنورسیم کاذب و خونریزی شریانی گزارش شده است.

Saratzis و همکارانش یک مطالعه دو سو کور و کنترل شده بر روی ۱۰۰ بیمار که تحت EVAR به دلیل ابتلاء به AAA قرار گرفتند، انجام دادند.<sup>۲۱۳</sup> یک تزریق زیر جلدی PRP اتو لوگ 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. اینمی 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

<sup>211</sup> de Hingh, I.H.; Nienhuis, S.W.; Overdevest, 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

<sup>212</sup> 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

<sup>213</sup> 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

عوارض کلی جراحی مرتبط با زخم نیز بطور قابل توجهی در گروه تحت درمان با PRP کمتربود. علاوه بر این، عوارض مشاهده شده در گروه کنترل نیز شدت و وسعت بیشتری نسبت به گروه تحت درمان PRP داشت.

### کاربرد PRP درمان زخم پای دیابتی

در طی ۲۰ سال اخیر افزایش مرگ و میر ناشی از عوارض عروقی دیابت بوده است که شامل درگیری عروق ریز مانند درگیری‌های کلیه و رتینوپاتی و درگیری عروق بزرگ شامل عروق انتهای اندام تحتانی که به دنبال آن اختلال در فرآیند ترمیم زخم رخ می‌دهد.

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

زخم‌های پای دیابتی یکی از عمده‌ترین مشکلات پزشکی، اجتماعی اقتصادی در بسیاری از کشورها هستند.<sup>۲۱۴</sup> تقریباً ۱۵٪ از افراد مبتلا به دیابت حداقل یک بار طی زندگی شان دچار زخم پای می‌شوند و در ۵ تا ۸ درصد مبتلایان به دیابت طی یکسال، قطع عضو را می‌توان انتظار داشت.<sup>۲۱۵</sup>



214 American Diabetes Association Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care, 2008, 31(3), 596-615

215 Reiber, G.E. The epidemiology of diabetic foot problems. Diab. Med., 1996, 13(Suppl. 1), 6-11.



سه گانه اختلال عروقی، نوروپاتی و اختلال ایمنی، تکیه‌گاه بنیادی و علت مزمن شدن زخم‌های دیابتی هستند. در اکثر این زخم‌ها بطور تیپیک، افزایش سطح پرتوتازها، بویژه متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPS) و الاستازهای نوتروفیل دیده می‌شود. بعلاوه ثابت شده است که فاکتور نکروز تومور- آلفا موجب افزایش تولید MMPS و مهار تولید متالوپروتئینازهای مهاری می‌شود.<sup>۲۱۶</sup>

هدف از درمان زخم پای دیابتی، بستن زخم در کوتاه‌ترین زمان ممکن است. استانداردها پذیرفته شده برای مراقبت از زخم‌های پای دیابتی عبارتند از کاهش فشار در ناحیه زخم، درمان مناسب زخم، درمان عفونت و ایسکمی، درمان سایر بیماری‌های همراه و در صورت نیاز دبریدمان زخم. اعتقاد بر این است که دبریدمان شدید موجب تبدیل زخم‌های مزمن به زخم حاد می‌شود و عملکرد موثرتر فاکتورهای رشد را امکان پذیر می‌سازد. بدین ترتیب روند طبیعی ترمیم زخم (التهاب، تکثیر سلولی و تجدید ساختار) انجام می‌شود. در این مراحل، اثرات پیچیده فاکتورهای رشد مختلف نقش دارند که بر فعالیت TCF و تمایز سلولی اثر می‌گذارند. Cooper و همکارانش نشان دادند سطح برخی فاکتورهای رشد مانند  $\beta$ - $TCF$  در مایعات محل زخم مزمن نسبت به زخم‌های حاد بطور قابل توجهی کمتر است.<sup>۲۱۷</sup>

روش‌های سلول درمانی در حال تکامل (مانند PRP) نیز ممکن است نقش عملکرد در برنامه درمان استاندارد بیماران داشته باشند. استفاده از فاکتورهای رشد پلاکتی برای درمان موضعی زخم‌های مزمن بر اساس این واقعیت است که فاکتورهای رشد موجود در PRP به سه مرحله ترمیم زخم در زخم "حاد" ایجاد شده پس از دبریدمان کمک می‌کنند.

216 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.

217 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.



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



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

از سال ۱۹۸۵، موارد رها شده از پلاکت، PRP ، PG به عنوان درمان زخم های مزمن مورد استفاده بوده‌اند.<sup>۲۱۸</sup> 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 اتو لوگ را در درمان ۲۶۵۹۹ بیمار مبتلا به زخم پای نورپاتی دیابتی به صورت گذشته‌نگر بررسی کرده بود.<sup>۲۱۹</sup> 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 واضح‌تر است.

218 Knighton, D.R.; Ciresi, K.; Fiegel, V.D.; Schumert, 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.

219 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. *Diabetes Care*, 2001, 24(3), 483-488

Crovetti و همکارانش بر اساس تکنیک استفاده از PG بصورت یک بار در هفته مطالعه‌ای انجام دادند.<sup>۲۴۰</sup> آن‌ها ۲۴ بیمار مبتلا به زخم‌های پوستی منفرد یا متعدد با پاتوژن متفاوت را مورد بررسی قرار دادند. در همه موارد، تولید بافت گرانولاسیون پس از اولین استفاده PG افزایش یافت اما ترمیم اپی‌تلیال کامل با تاخیر انجام شد. یک مطلب جالب توجه، کاهش درد در همه بیماران تحت درمان با PRP بود.

یک مطالعه بالینی آینده‌نگر تصادفی، کنترل شده، دو سوکور و چند مرکزی توسط Dviver و همکارانش برای بررسی و ایمنی و کارایی ژل اтолوگ PRP برای درمان زخم‌های پای دیابتی که بهبود نمی‌یابند، انجام شد.<sup>۲۴۱</sup> هدف اصلی این مطالعه این بود که نسبت بیمارانی که بهبود نمی‌یابند، تعیین شود. در این مطالعه که روی ۷۳ بیمار انجام شد، نسبت موارد بهبود کامل زخم در گروه تست درمان با ژل PRP از گروه کنترل بیشتر بود (۸۱/۳٪ در برابر ۴۲/۱٪ 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. چندین مقاله مزبوری به کارایی استفاده از فاکتورهای رشد پلاکت‌های اтолوگ در درمان زخم‌های مزمن و دیابتی اشاره کرده‌اند.<sup>۲۴۲ ۲۴۳</sup>

بطور کلی همه محققین معتقدند زخم‌های پای دیابتی از مشکلات بهداشتی عمدی شوند و قطعه عضو در اثر قطع زخم‌های 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 زخم‌های پای دیابتی به فاکتورهای رشد وابسته است و کاربرد موضعی این فاکتورهای رشد همراه با سایر درمان‌های استاندارد زخم موجب تسهیل و ترمیم این زخم‌ها می‌شود.

Santos ، Villeia با استفاده از ۱۸ مقاله گزارش کرده استفاده از PRP موجب تسهیل روند ترمیم زخم ( ۹۵٪CI معادل ۲۰/۳۱-۲۹/۴) می‌شود و شواهد علمی در حمایت از کاربرد PRP برای درمان زخم‌های دیابتی وجود دارد ( ۷ مورد از این مقالات بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی و ۵ مورد مقالاتی درباره علت بروز زخم‌های دیابتی بودند).<sup>۲۴۴</sup>

موارد افزایش یابنده‌ای از کاربرد PRP در درمان زخم‌های دیابتی و سایر زخم‌های مزمن به همراه مطالعات بالینی گستردۀ در این زمینه‌ها وجود دارد که گزارش‌های مطلوبی در استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت ارائه داده اند.<sup>۲۴۵ ۲۴۶</sup>

<sup>۲۴۷</sup>

220 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

221 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

222 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.

223 Vuorisalo, S.; Venermo, M.; Lepäntalo, M. Treatment of diabetic foot ulcers. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2009, 50(3), 275-291.

224 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.



"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 شدو پوست کاملاً جدید زخم را پوشاند"

225 Knighton DR, Phillips GD, Fiegel VD. Wound healing angiogenesis: indirect stimulation by basic fibroblast growth factor. J Trauma. 1990;30(12 Suppl):S134-44.

226Ganio 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.

227 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-

## گزارش موارد درمانی زخم ناشی از پرتو درمانی

برای درمان اولسر های غیر قابل درمان ایجاد شده بوسیله پرتدرمانی هم از PRP بهره گرفته شده است.<sup>۲۲۸</sup>

در روز صفر، بر روی ناحیه صدمه دیده بوسیله پرتو، پلاسمای غنی از پلاکت استفاده شده و ناحیه مورد درمان با گاز مرطوب پوشیده می گردد. هر هفت روز، فرآورده جدید PRP تا تکمیل درمان مورد استفاده قرار می گیرد.

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



وضعیت بالینی: بیمار دچار آنزیوپسی کامپرسی 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  $35 \times 25$  میلی متر بود. این قسمت به درمان های متعدد پوستی پاسخ نداده و عفونی شده بود.

نتایج: پس از استفاده از پی آر پی پیشرفت بهبودی مشاهده شد و بسته شدن زخم بعد از ۱۸۹ روز با ایجاد پوشش مجدد اپیتلیوم از اطراف زخم مشاهده گردید. عوارض جانبی در طول درمان مشاهده نگردی. در طول درمان فقط یک بار از محلول آنتی باکتریال استفاده شد.

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



وضعیت بالینی: بیمار به علت مشکلات ناحیه پا تحت پرتو درمانی به میزان GYY7 قرار گرفته بود. دو ماه بعد نکروز جلدی به علت تابش پرتوها ایجاد شده که منجر به زخم عمیقی به وسعت  $50 \times 30$  میلی متر با محدوده‌ی مشخص و بدون هیچگونه التهابی گردید.

نتایج: پس از استفاده از پی آر پی پیشرفت بهبودی منظم همراه با ساخت اپی تلیوم از گوشه‌های زخم مشاهده گردید. موردی از آرزی یا عفونت باکتریال دیده نشد. بهبودی کامل پوستی در ۴۱ روز بدست آمد.

### گزارش موارد درمانی زخم‌ها

افزایش شناخت در مورد نقش‌های فیزیولوژیک پلاکت‌ها در بهبودی زخم سبب شده است که از پلاکت‌ها به عنوان یک ابزار درمانی در درمان زخم‌ها استفاده شود.<sup>۲۲۹</sup> تاثیر PRP در کاربردهای جراحی، در درمان سوختگی‌های شدید و در پیوند‌های سلولی و بافتی اثبات شده است. پلاسمای غنی از پلاکت، فرآیند بهبودی را در زخم‌های مزمن که به درمان پاسخ نمی‌دهند آغاز نموده و میزان بهبودی زخم را افزایش و میزان درد را کاهش می‌دهد. همچنین ادعا شده است که خصوصیات آنتی باکتریال PRP سبب می‌شود این محصول برای پیشگیری از بروز عفونت‌ها بعد از جراحی یا درمان زخم‌های 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 سپتیک و سرم فیزیولوژی، بدون دبریدمان، استفاده از PRP اتولوگ تازه. این روند هر هفت روز تکرار می‌شود که مناسب با بازه زمانی است که پلاکت‌ها به طور فعال فاکتورهای رشد را آزاد می‌کنند.

مورد یک: زخم استرنوم ترک خورده‌ی عفونی، مرد ۴۴ ساله<sup>۲۳۰</sup>

وضعیت بالینی: ۳ هفته بعد از عمل جراحی با پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ترک خورده ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده‌ی خود گردید. عامل عفونت زا استرپتوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۲۱ روز، زخم تقریباً بسته شده بود 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 متر مربع و بعد از درمان ۱ سانتی متر بود.

مورد دوم: زخم استرنوم عفونی، بیمار خانم ۸۱ ساله<sup>۲۳۱</sup>

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

230 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>

وضعیت بالینی: ۱ ماه بعد از عمل جراحی با پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده‌ی خود گردید. عامل عفونت را استرپتوکوک کواگولاز مشتب (استرپتوکوک ارئوس) بود.

نتیجه: بعد از ۴۳ روز، زخم تقریباً بسته شده بود و بوسیله اپی تلیوم تازه‌ای 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 ۰/۰ سانتی متر مربع بود.

مورد سوم: زخم استرنوم عفونی، بیمار آقا ۷۷ ساله<sup>۲۳۲</sup>

وضعیت بالینی: ۱ ماه بعد از عمل جراحی با پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده‌ی خود گردید. عامل عفونت را سیترو باکتر koseri بود.

نتیجه: بعد از ۲۱ روز، زخم تقریباً بسته شده بود و بوسیله اپی تلیوم تازه‌ای 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 حداقل 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 آقا ۶۶ ساله<sup>۲۳۳</sup>

وضعیت بالینی: یک ماه بعد از عمل جراحی با پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده‌ی خود گردید. عامل عفونت را استرپتوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۱۱ روز، زخم تقریباً بسته شده بود و بوسیله اپی تلیوم تازه‌ای 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 حداقل 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 آقا ۶۶ ساله<sup>۲۳۴</sup>

231 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>

232 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>

233 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>

234 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>

وضعیت بالینی: پنج هفته بعد از عمل جراحی با پس قلبی، بیمار دچار زخم عفونی ناحیه استرنوم در ناحیه عمل شده‌ی خود گردید. عامل عفونت را استرپتوکوک کواگولاز منفی بود.

نتیجه: بعد از ۲۷ روز از پیشرفت روند عادی درمان، جراح تشخیص داد که استفاده از PRP مجدد 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 زخم‌های مزمن تحت درمان با پلاسمای غنی از پلاکت قرار گرفتند. زخم‌ها مواردی بودند که نشانه‌ای از ساخت بافت اپی‌تیالی و بهبودی در دوره چهار هفته‌ای علیرغم درمان علت ایجادی زخم استاندارد دیده نشد. بعد از درمان با پلاسمای غنی از پلاکت، ۵۰٪ موارد زخم بهبود یافته بودند، ۳۵/۷ درصد موارد، کاهش سایز زخم را نشان دادند و ۱۴/۲ درصد موارد هم هیچگونه نشانه‌ای از بهبودی و کاهش وسعت زخم را نشان ندادند. بازگشت زخم در طی درمان و پی‌گیری‌های بعدی به طور متوسط ۳۴/۵ (از ۶/۵ هفته تا ۵۲ هفته) مشاهده نشد.<sup>۲۳۵</sup>

همچنین در یک مطالعه دیگر درمان زخم مزمن با وجود پدیده رگ‌زایی مجدد در یک بیمار خانم ۸۳ ساله با زخم مزمن پا گزارش شده است.<sup>۲۳۶</sup>



Case at day 1, before the treatment with PRP. Total surface area of the lesion is 97.6 cm<sup>2</sup>.



Ulcer healing after 5 months of treatment with PRP (7 applications). Total surface area of the lesion is 20.7 cm<sup>2</sup>.

وضعیت بالینی: بیمار به مدت ۳ ماه در بیمارستان بستری شده، ولی هیچگونه پیشرفت بهبودی دیده نشد. نتیجه: بیمار بعد از اولین دفعه کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت توانست به منزل برود و درمان را در ان‌جا ادامه دهد. بعد از ۵ ماه تقریباً زخم بهبودی یافته بود. رگ‌زایی 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.

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

236 Prof. MD Humbert, PD MD S. Cairey-Remonay, 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>

درمان های سلولی با استفاده از PRP اتولوگ انتخاب های جدیدی را در درمان زخم ها ایجاد کرده است. فاکتورهای رشد اتو لوگ از سوسپانسیون پلاکتی تغفیل شده برای درمان زخم های مزمن بیش از بیست سال است که مورد استفاده قرار می گیرد.<sup>۲۳۷</sup> درمان زخم روند پیچیده ای است که به وسیله همکاری مابین یک تعداد زیادی از انواع سلول ها، پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و میانجی ها مانند سیتوکین ها و فاکتورهای رشد بقوع 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 باکتری ها است که منتهی به پاسخ التهاب طولانی مدت با سطوح بالای سیتوکین ها می شود. این منجر به تولید افزایش یافته متالوپروتئاز های ماتریکسی می گردد. فعالیت میزان زیاد متالوپروتئاز های ماتریکسی سبب تجزیه غیر قابل کنترل ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد می گردد. اگر اقدامات درمانی لازم انجام نشود و توازن لازم پذید نیاید، زخم های مزمن بهبود نمی یابند.<sup>۲۳۸</sup>

هنوز تمام فرآیندهای مولکولی که باعث تاثیرات ترمیم کننده PRP می شود، به طور کامل شناخته نشده است. در مطالعه ای که توسط Cho JW و همکارانش انجام گرفت، مشخص شد که درمان PRP باعث القا در ساخت G1 (رگولاتور سیکل سلولی) و کلازن تیپ یک و MMP-1 (متالو پروتئیناز ماتریکس ۱) در فیبروبلاست های پوست انسانی و در نتیجه تسریع روند ترمیم زخم می شود.<sup>۲۳۹</sup> در مطالعه ای که تتوسط Kim DH و همکارانش بر روی مورد زخم مزمن پوستی که با درمان های رایج خوب نشده بود، مشاهده شد که که پس از چند مرحله پی آر پی درمانی زخم مزبور بهبودی یافت.<sup>۲۴۰</sup> 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 سکته 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.

237 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.

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

239 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

240 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.

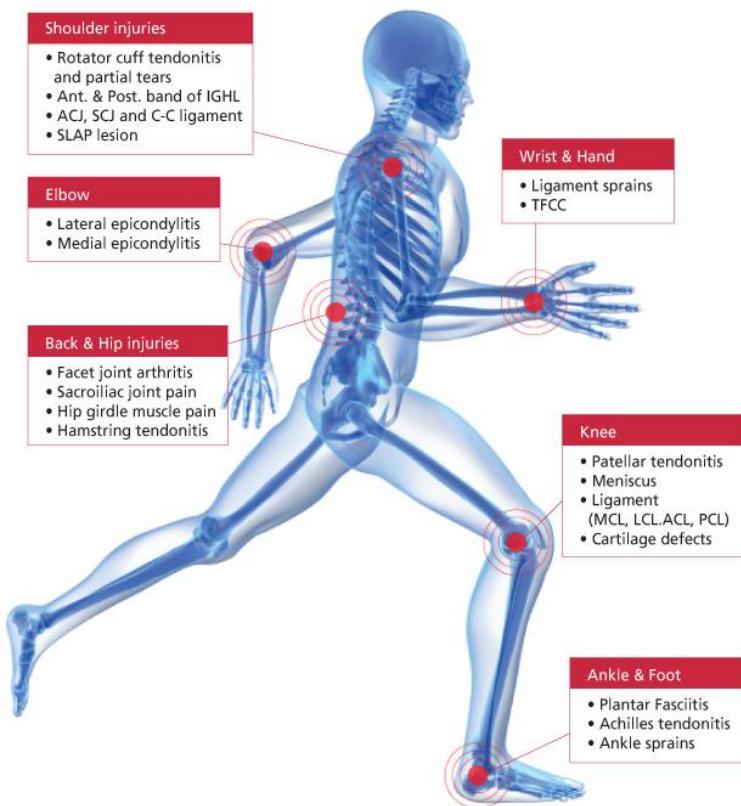
درمان‌های مرسوم زخم‌های مزمن دو چیز را دنبال می‌کنند: با استفاده از آنتی بیوتیک‌ها و پانسمان تمیز از عفونی شدن آن پیشگیری کنند. با پاک سازی یا دبرید زخم و مرطوب نگه داشتن آن فرآیند بهبود و بازسازی را تحریک کنند.

آنالایز سطح زخم‌های فشار مزمن، کاهش قابل توجه در غاظت فاکتورهای رشد را در آن ها، در مقایسه با زخم‌های حاد آشکار می‌کند. بررسی‌های بافت شناسی نشان داده اند که در بافت سطح این زخم‌ها شبکه خون رسانی مختلف شده است. به نظر می‌رسد، درمان زخم‌های مزمن علاوه بر پیشگیری از عفونت و دبرید زخم، بایستی شامل جبران نقص فاکتورهای رشد و تامین شرایط و محیط لازم برای بافت سازی باشد.

در موارد استفاده از پیوند پوست برای ترمیم زخم، همراه سازی جراحی با PRP، موجب تسريع 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 آنتی باکتریال 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 آن ها 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 یافته. 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.

برای استفاده از PRP به صورت ژل لازم است که این ترکیب قبل از استفاده توسط ترومیبن و یا کلسلیم 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 طرف کاملاً استریل انتقال داده و بعد از فعال نیاز، 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. برای استفاده از ژل پلاکتی لازم است که قبل از استفاده اطراف زخم کاملاً تمیز شده باشد تا میزان تماس ژل با زخم حداقل بررسد. 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.



## کاربرد PRP در ارتوپدی

## mekanisem-hay-e-therapie-prp-dar-astxوان-sazi

آسیب‌های مزمن عضلانی – اسکلتی که تاندون‌ها، لیگامان‌ها، عضلات و استخوان‌ها را درگیر می‌سازند، صرف نظر از علت شان، مدت‌ها است که استفاده از پروتکل‌های درمانی استاندارد را با مشکل مواجه ساخته‌اند. تنوتومی(Tenotomy) یا آزادسازی تاندون آشیل تحت هدایت اولتراسوند، به عنوان درمان بالقوه آسیب‌های مزمن تاندونی بکار رفته است.<sup>۲۴۱ ۲۴۲</sup> علاوه کارایی انواع عوامل تزریقی، مانند محلول‌های ساده مثل دکستروز هیپراسمولار (Prolotherapy)<sup>۲۴۳</sup> تا مواد پیچیده بیولوژیک مانند پروتئین مورفوژنیک استخوان<sup>۲۴۴</sup> توسط محققین مورد آزمایش قرار گرفته، اما هیچ یک از آن‌ها بطور دائمی با موققیت همراه نبوده است.

تزریق پی آر پی اکنون به عنوان یک روش درمانی جایگزین برای بسیاری از اختلالات عضلانی – اسکلتی مطرح گردیده است. اگر چه درمان با استفاده از پلاکت تلغیظ شده از ۲۰ سال قبل انجام می‌شده، اما اخیراً با مشاهده اثرات مثبت آن در لیگ فوتیال حرفاي Amerikaii و تسریع بازگشت بازیکنان به میادین و پیروزی‌های کسب شده توسط آن‌ها در سال ۲۰۰۹ محبوبیت یافت.<sup>۲۴۵</sup>

پی آر پی به عنوان فرآورده پلاکت تلغیظ شده با غلظت پلاکت بالاتر از آنچه در خون کامل افراد سالم یافت می‌شود، شناسایی می‌گردد.<sup>۲۴۶</sup> برخی محققین، تعریفی عینی تر درباره پی آر پی ارائه داده‌اند: فرآورده پلاکتی با غلظت پلاکت ۵ برابر غلظت پلاکت در خون کامل.<sup>۲۴۷</sup>

تلغیظ پلاکت موجب می‌شود غلظت فاکتورهای رشد زیستی که باعث تسریع بهبود زخم می‌شوند افزایش یابد. اخیراً چندین کاربرد بالینی برای پی آر پی یافت شده است از جمله ترمیم استخوان در جراحی ماگزیلا و صورت، ترمیم زخم

241 Housner JA, Jacobson JA, Misko R. Sonographically guided percutaneous needle tenotomy for the treatment of chronic tendinosis. J Ultrasound Med 2009; 28:1187–1192

242 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

243 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

244 Park EJ, Kim ES, Weber HP, Wright RF, Mooney DJ. Improved bone healing by angiogenic factorenriched platelet-rich plasma and its synergistic enhancement by bone morphogenetic protein-2. Int J Oral Maxillofac Implants 2008; 23:818–826

245 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. Accessed December 1, 2010

246 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

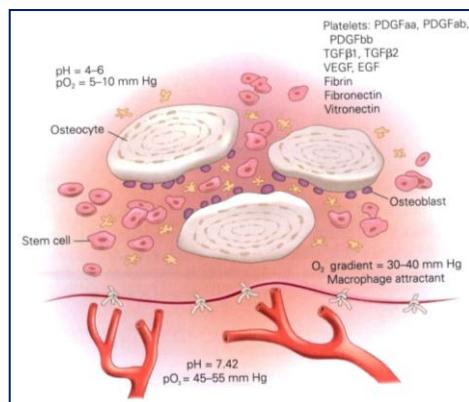
247 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

248 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

جراحی و ترمیم روتاتور کاف در جراحی ارتوپدی. استفاده از آن در کلینیک‌های سرپاپی پزشکی ورزشی، عمدتاً برای درمان آسیب‌های مزمن تاندونی در حال افزایش است.

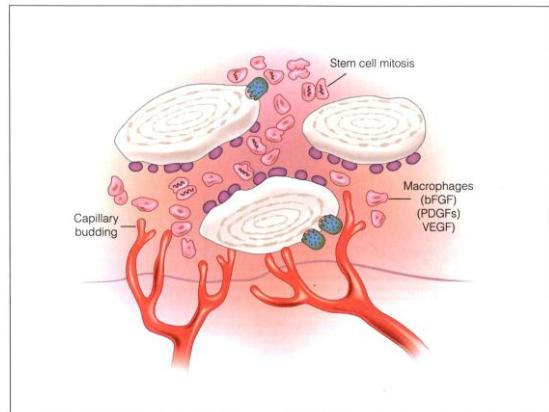
### نقش پلاکت‌ها در پیوند استخوانی

گرانول‌های آلفا در پلاکت‌ها (چه در خون لخته شده طبیعی و چه در لخته PRP) طی ۱۰ دقیقه تخلیه می‌شوند و بیش از ۹۰٪ از فاکتورهای رشد خود را طی یک ساعت ترشح می‌کنند. فاکتورهای رشد بالافاصله به گیرنده‌های میان‌غشایی بر سطح سلول‌های پیش‌ساز استخوان، سلول‌های اندوتیال و سلول‌های بنیادی مزانشیمی متصل می‌شوند. فیبرین و فیبرونکتین موجود در قسمت بدون سلول لخته، و ویترونکتین موجود در گرانول‌های اندوتیال آن‌ها، بصورت قالبی اولیه، گرافت را در خود می‌گیرند. سه ایزومر PDGF بعنوان میتوژن برای استئوبلاست‌ها، سلول‌های اندوتیال و سلول‌بنیادی مزانشیمی عمل می‌کنند. دو ایزومر TGF $\beta$  نیز اثر میتوژن و رگ‌زایی مشابهی دارند، اما باعث پیشبرد تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز می‌شوند. VEGF موجب پیشبرد رشد مویرگ‌ها می‌گردد. با توجه به نبود سلول‌های اپی‌تلیال، احتمالاً EGF در این موارد نقشی ایفا نمی‌کند.



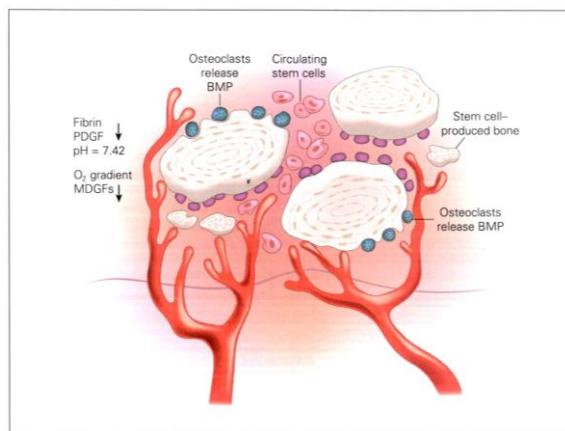
"محیط بیوشیمیایی یک پیوند استخوان خودی(اتلوج)"

با توجه به غلظت بالاتر پلاکت‌ها در PRP، پاسخ سلولی اولیه با استفاده از آن در پیوند استخوانی، نسبت به خون طبیعی، بیشتر و سریع‌تر است. میتوز سلول‌های پیش‌ساز استخوانی و نفوذ جوانه‌های مویرگی به داخل پیوند، سه روز پس از قراردادن پیوند استخوانی در محل دیده می‌شوند.<sup>۲۴۹</sup>



### ۳ روز پس از انجام پیوند استخوان\*

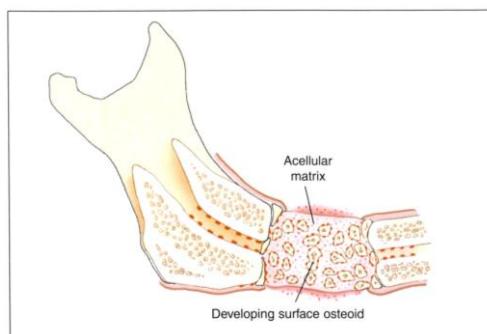
در روز ۱۷ تا ۲۱، نفوذ کامل مویرگ‌ها به درون پیوند استخوانی و خون‌رسانی کامل شده، تعداد سول‌های پیش‌ساز استخوانی (استئویید) بشدت افزایش می‌یابد.



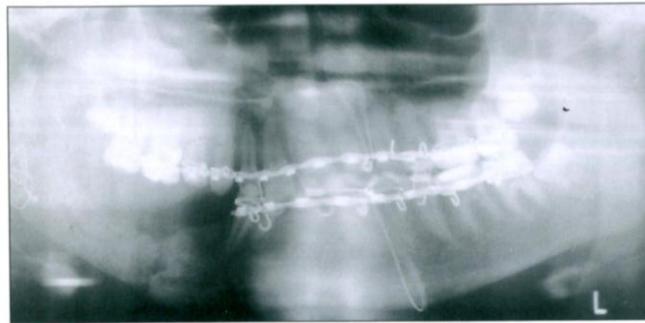
### ۱۷ تا ۲۱ روز پس از پیوند\*

بنابراین، اولین مرحله از ترمیم پیوند استخوانی طی ۳ هفته نخست پس از پیوند روی می‌دهد و با رشد مویرگ‌ها و متابولیسم، تکثیر و فعالیت سلولی سریع مشخصی می‌شود. طی این مرحله، پیوند استخوانی نسبت به عفونت شدیداً حساس و کاملاً بی ثبات است و این دو مشکل می‌توانند باعث لیز و پارگی سلول‌ها یا اختلال عملکرد آن‌ها شوند. برشکان با درک این مسئله سعی می‌کنند از عفونت و آلودگی بافتی جلوگیری کنند و ثبات پیوند را در حد مطلوب طی این دوره حفظ نمایند.

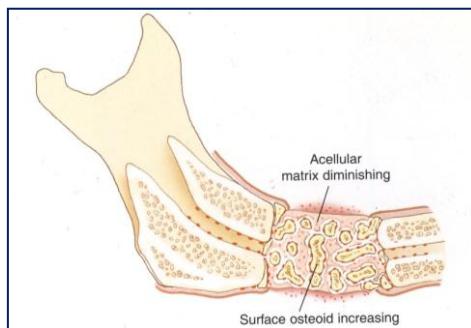
اگر چه پلاکت ها طی ۷ تا ۱۰ روز از بین می روند اما اثراشان بر پیوند باقی میماند. در طی این مدت، پلاکت ها سرعت و میزان ترمیم استخوان را تعیین میکنند. ماکروفاژهای گردش خون و منوسيت ها که در زخم به ماکروفاژها تبدیل میشوند، عمدتاً به علت هیپوکسی بافتی و تا حد کمتری، به علت وجود لاكتات و اسیدوز در محیط زخم تجمع مییابند. ماکروفاژها گیرندهای غشایی دارند که نواحی دارای غلظت اندک اکسیژن را شناسایی میکنند. هیپوکسی ذاتی ناحیه پیوند استخوانی در مراحل اولیه، بشدت ماکروفاژها را به محل جذب میکند که به محل زخم وارد شده، فاکتورهای رشد دیگری را ترشح میکنند که ترمیم استخوان را تحریک مینمایند. مطلبی که نباید نادیده گرفته شود وجود شبکه ای از فیبرین، فیبرونکتین و ویترونکتین 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 میکنند. این ماتریکس بعداً بعنوان داربست ابتدایی برای تولید استئویید نیز عمل میکند که آغازگر مرحله بعدی ترمیم میباشد. بین ۳ تا ۶ هفته پس از انجام پیوند، سلول های پیش ساز استخوان تکثیر یافته، به حد کافی تمایز یافته اند که استئویید تولید کنند. تولید استئویید باعث سخت شدن پیوند و اتصال آن به استخوان های مجاور میشود. رادیوگرافی از پیوند فوق که نشان میدهد پیوند هنوز معدنی نشده، ظاهری کدردارد. خط رادیولوست، پیوند و استخوان میزان درنتیجه جذب استخوان میزان در ناحیه پریوست میباشد. با اتصال قطعات پیوند به هم و به استخوان میزان، پیوند مقاومتی افزایی استئویید تولید میکند بطوری که تا هفته ششم، محل پیوند سفت شده است. رادیوگرافی از همان پیوند که محکم شدن محل پیوند را نشان میدهد که نشاندهنده تولید استئویید و ارگانیزه شدن پیوند استخوانی است. خط رادیولوست بین پیوند و استخوان میزان تقریباً ناپدید شده، زیرا استخوان سازی در محل اتصال پیوند و استخوان میزان آغاز شده است.



"قطعه بریده شده از استخوان میزان در ۳ هفته پس از انجام پیوند"



"رادیوگرافی از پیوند، ۳ هفته پس از انجام پیوند"



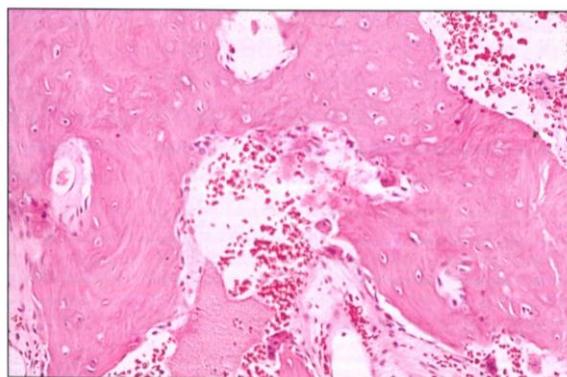
"۶ هفته پس از انجام پیوند"



"رادیوگرافی از پیوند، ۶ هفته پس از انجام پیوند"

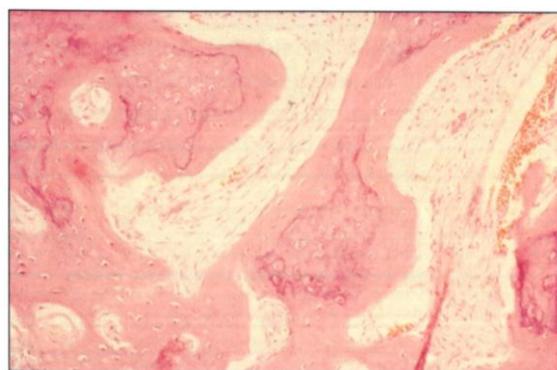
این مرحله بعنوان مرحله دوم ترمیم استخوان شناخته می‌گردد. طی این مرحله، تکمیل رشد مویرگ‌ها و فرار گرفتن سلول‌های adventitial به دور آن‌ها باعث شده بهتر در برابر بی‌ثباتی مقاومت کنند. ورود اکسیژن به بافت توسط این عروق موجب می‌شود هیپوکسی بر طرف گردد و ماکروفاژ‌ها از بافت خارج شوند، تا روند ترمیم به سمت هیپر پلازی ادامه نیابد. از هفته ششم، استئویید توسط فرآیند جذب، تحت تغییر ساختار قرار می‌گیرد. پس از حدود ۶ هفته، چرخه جذب -

تجدد 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.



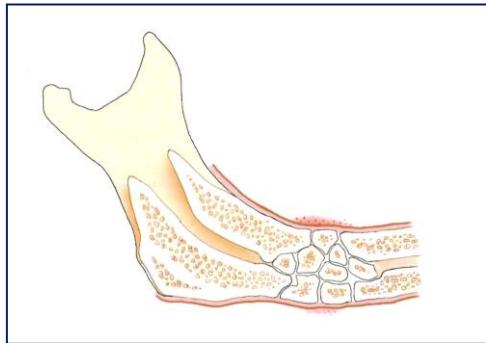
"آغاز چرخه جذب - تجدید ساختار استخوان، پس از حدود 6 هفته"

استئویید ضعیف و ارجاعی توسط استئوکلاست ها هضم می شود. استئوکلاست ها فاکتور های ILG2، ILG1، BMP را ترشح می کنند که این فاکتورها باعث تمایز استغوبلاست ها و سلول های بنیادی مزانشیمی شده، استخوان بالغ ترا تولید می کنند. در مرحله گذار بین استخوان بالغ و نابالغ، استخوان نابالغ پرسلو 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 7٪ 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.



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



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

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.

#### اثرات بالینی PRP بر ترمیم استخوان

در سال ۱۹۹۸ طی مطالعه‌ی اعتبار سنجی غلظت مصرفي 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.<sup>۲۵</sup> این مطالعه همچنین نشان داد سلول های پیوندی، دارای گیرنده های غشایی برای تقریباً تمامی فاکتورهای رشد موجود در پلاکت ها هستند. در رنگ آمیزی ایمونو پردازیک پیوند اتو لوگ، سلول های پیش ساز استخوانی به رنگ قهوه ای دیده می شوند و دارای گیرنده های غشایی TGF $\beta_1$  هستند. استنبولاست ها عنوان سلول های پیش ساز استخوانی عمل می کنند، اما استئووسیت های

250 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.

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.



"رنگ آمیزی ایمونو پراکسیداز یک پیوند اتلوج"

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.



"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"

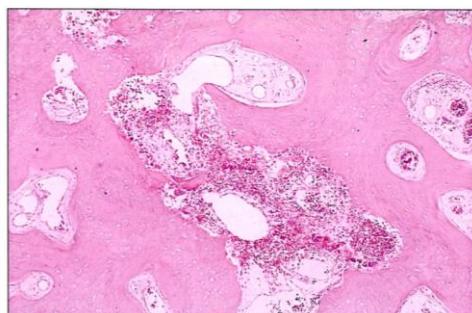


"تصویر رادیوگرافی پانورکس از یک پیوند فک تحتانی در بیماری با همان سن، جنس و همان مدت زمان پس از انجام پیوند، با تجویز PRP که نشان می دهد میزان تراکم استخوان و بلوغ استخوانی، بیشتر است"

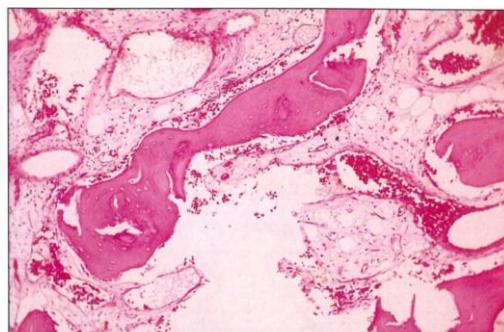
## شاخص بلوغ استخوان پیوندی

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

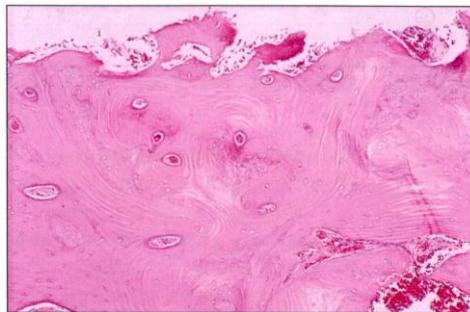
این موضوع نشان دهندهٔ تشكیل سریع‌تر و بلوغ زودتر پیوند استخوانی با استفاده از PRP می‌باشد. مطالعات بافت‌شناسی نشان داد در حالی که پیشرفت تولید میزان بافت ترابکولر استخوانی اتوژن بدون استفاده از PRP در حدود ۷/۸٪ می‌باشد (در مقایسه با میزان اولیه  $۸\% \pm ۳/۸\%$ ، پیشرفت بهبودی پیوند با PRP  $۱۱\% \pm ۷/۴\%$  است. این امر نشان دهندهٔ افزایش تراکم استخوان تولید شده و افزایش سرعت بلوغ استخوان با استفاده از PRP می‌باشد.



"پیوند استخوان بدون استفاده از PRP، چهارماه پس از انجام پیوند، ۶٪ پیوند از استخوان ترابکولر تشكیل یافته است و اکثر به شکل استخوان نابالغ بوده، در حال جذب تجدید ساختار فعال می‌باشد"



"استخوان فک تحتانی طبیعی که حاوی ۳۸٪ استخوان ترابکولر می‌باشد و از استخوان بالغ در یک استرومای فیبری - عروقی تشكیل یافته است"



"پیوند استخوانی با تجویز PRP، پس از چهارماه از انجام پیوند، تراکم استخوانی ۸٪- این استخوان

تقریباً کلأ از استخوان بالغ با ساختار تیغه ای با تجدید ساختار اندک، تشکیل یافته است"

### بافت شناسی پیوند پس از ۶ ماه از پیوند

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

### ▪ مطالعات در محیط آزمایشگاه بروی حیوانات با استفاده از PRP

اولین مطالعات منتشر شده در محیط آزمایشگاه حاکی از آن بود که آر پی موجب تحریک تکثیر سلول های مختلف مانند استئوپلاستها، فیبروبلاستها، تنوسیت ها، کندروسیت ها و سلول های بنیادی مزانشیمی می شود.<sup>۲۵۳ ۲۵۲ ۲۵۱</sup> Lucarelli و همکارانش<sup>۲۵۴</sup> نشان دادند آر پی اثر مثبت بر تکثیر سلول های بنیادی انسان دارد و مقدار سلول ها با افزایش غلظت آر پی از ۱ به ۱۰ درصد بطور قابل توجهی افزایش می یابد. یک مطالعه دیگر در محیط آزمایشگاهی نشان داد آر پی با افزایش تکثیر سلول های تنوسیت انسانی و تولید کلازن، ترمیم تاندون را تسهیل می کند.<sup>۲۵۵</sup> با این حال، در

251 Park EJ, Kim ES, Weber HP, Wright RF, Mooney DJ. Improved bone healing by angiogenic factorenriched platelet-rich plasma and its synergistic enhancement by bone morphogenetic protein-2. Int J Oral Maxillofac Implants 2008; 23:818–826

252 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

253 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

254 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

255 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

سایر مطالعات در محیط آزمایشگاهی نتایج متفاوتی بدست آمد.<sup>۲۵۶</sup> توانایی پی آر پی در تحریک تمایز رده‌های مختلف سلولی نیز مورد توافق همگان نمی‌باشد. در یک مطالعه مشاهده شد پی آر پی می‌تواند تمایز سلول‌های بنیادی به استئوپلاست‌ها را تحریک نماید اما در سایر مطالعات نتایج مختلفی بدست آمد.<sup>۲۵۷</sup> استفاده از پی آر پی در حیوانات در چندین مطالعه، نتایج امید بخشی داشته است. ترمیم استخوانی با توجه به تولید کالوس محکم‌تر در ضایعات جمجمه خرگوش و ترمیم ماندیبل بز، تسهیل گردید.<sup>۲۵۸</sup><sup>۲۵۹</sup> با توجه به مطالعه Tamoyasu و همکارانش<sup>۲۶۰</sup> مکانسیم این اثر پی آر پی به تحریک تمایز استئوپلاست‌ها مربوط می‌باشد. در مطالعات حیوانی همچنین اثرات مشبت پی آر پی بر ترمیم تاندون نیز مشاهده شد. تزریق پی آر پی به تاندون پاتلار موش صحرایی بی خطر بوده، با تحریک تولید کلژن نوع III و I مورد نیاز برای ترمیم و تجدید ساختار تاندون به ترمیم آن کمک می‌کند.<sup>۲۶۱</sup>

با این حال، سایر مطالعات حیوانی نتایج متفاوتی داشته‌اند. Aghaloo و همکارانش<sup>۲۶۲</sup> در مطالعه‌ای، تفاوتی میان قدرت استخوان پیوند شده در موارد پیوند استخوان خرگوش اتلوج، استفاده از پی آر پی به تنها یی یا استفاده از استخوان خرگوش اتلوج و پی آر پی نیافتند. Chaput و همکارانش<sup>۲۶۳</sup> نشان دادند پی آر پی نقش قابل توجهی در افزایش رشد استخوانی در استخوان پیوند شده در انتهای فمور خرگوش‌ها همراه با استفاده از پی آر پی ندارد. برای روشن ساختن اثرات بیولوژیک پی آر پی در مدل‌های حیوانی باید از فرآورده‌های پی آر پی با غلظت و ترکیب استاندارد استفاده نمود.

256 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

257 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

258 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

259 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

260 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

261 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

262 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

263 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

## مطالعات بالینی با استفاده از پی آر پی

آسیب‌های شایع عضلانی اسکلتی تقریباً سالانه موجب ۱۰۰ میلیون ویزیت در مطب پزشکان عمومی و مطب‌های ارتودوکسی در ایالات متحده می‌شوند.<sup>۲۶۴</sup> بسیاری از پزشکان عمومی، متخصصین ارتودوکسی و پزشکی ورزشی از پی آر پی 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، فاشیت کف پا و آسیب‌های حاد لیگان‌ها و غلاظت را مشاهده می‌نمایند.

بر اساس مطالعات بالینی استفاده از پی آر پی باعث کاهش مدت بیهوشی، افزایش قدرت استخوان، کاهش قدرت ترمیم استخوان، کاهش میزان عفونت زخم و کاهش درد و تورم ناشی از جراحی می‌شود.<sup>۲۶۵</sup> با این حال اکثر این مطالعات، بصورت غیر تصادفی با تعداد نمونه اندک انجام شده‌اند یا مطالعات گزارش موارد هستند.

محبوبیت و افزایش کاربردی آر پی از شواهد علمی موجود و در دسترس فرازیر رفته است.<sup>۲۶۶ ۲۶۷</sup> افزایش روز افزون استفاده پی آر پی بویژه پس از توجه رسانه‌ها به استفاده از آن توسط ورزشکاران حرفه‌های و تسهیل بازگشت آنان به مسابقات لیگ حرفه‌ای آمریکایی رخ داد.<sup>۲۶۹</sup>

یکی از اولین موارد کاربردی آر پی، اضافه کردن فیبرین اتولوگ ساخته از پلاکت‌های تلغیظ شده به استخوان اسفنجی طی جراحی ترمیمی صورت و مانگزیلا بود. در بررسی بی در پی رادیولوژیک مشخص گردید سخت شدن استخوان بجای ۸ هفته در گروه کنترل، در گروه مورد آزمایش طی ۴ هفته رخ داد.<sup>۲۷۰</sup> که این امر به هدایت رشد استخوانی توسط پلاکت‌ها نسبت داده شد.<sup>۲۷۱</sup> مطالعات دیگری نیز در مورد استفاده از پی آر پی در جراحی پلاستیک، جراحی بای‌پس قلبی، بیماری‌های پوست و ارتودوکسی صورت گرفته است. همچنین در کلینیک‌های پزشکی درمانی نیز از پی آر پی استفاده شده است. تزریق پی آر پی امروز بطور شایع برای درمان اختلالات تاندونی مزمن، از جمله آرنج تنیس بازان، فاشیت کف پا و اختلالات

264 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

265 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

266 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen 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

267 Jeong GK, Sandhu HS, Farmer J. Bone morphogenic proteins: applications in spinal surgery. HSS J 2005; 1:110–117

268 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

269 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

270 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

271 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

تاندون آشیل و پاتلار انجام می‌شود. در کلینیک‌های پزشکی ورزشی نیز از طریق پی آر پی برای درمان آسیب‌های حاد مانند پارگی‌ها عضلات پارگی لیگامان جانبی داخلی زانو و پیچ خورده‌گی کف پا استفاده می‌گردد. تعداد فرآیندهای کارآزمایی بالینی کنترل شده، آینده نگر و تصادفی برای ارزیابی اثرات پی آر پی در حال انجام است.



#### ✚ اثرات بالینی ایمپلنت PRP بر سلامت استخوان

سلامتی و یکپارچگی استخوانی ایمپلنت دندانی 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 ماسکریلا استفاده کرد.

استفاده از 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 پریودنتال، جراحی بافت نرم و بازسازی فک است می‌توان از روش PRP بهره‌مند 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 دندانی می‌توانند 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 ماکروسکوپی، 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.



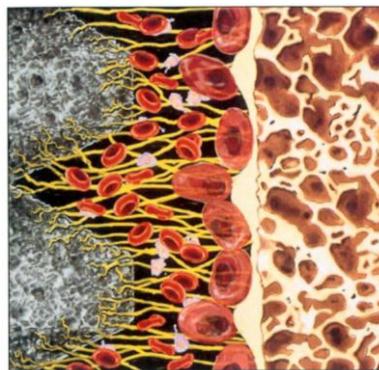
"سوراخ های میکروسکوپی بین فلز و استخوان در هنگام استفاده از ایمپلنت"

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



"تصویر میکروسکوب الکترونی از یک ایمپلنت دندانی که یک گلبول قرمز را در وسط نشان می دهد و با تعداد زیادی پلاکت های کوچک (پیکان ها) احاطه شده است. این پلاکت ها دارای زوئد پای کاذب بوده، در شیشه فیبرینی قرار دارند"

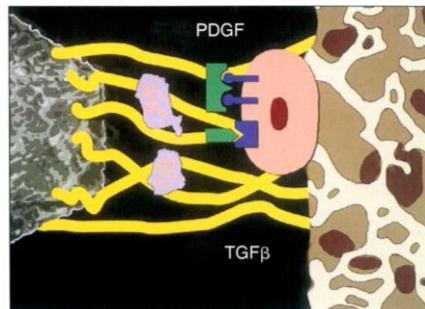
در این شرایط، ملکول های چسبندگی سلولی، نقش مهم پوشاندن سطوح ایمپلنت و پل زدن بین سطح ایمپلنت و استخوان را انجام می دهند. مدل سلامت استخوانی نشان می دهد سطح ایمپلنت، حفره اطراف آن و سطح حفره استخوانی ایمپلنت بوسیله استئو بلاست های پوشاننده سطوح استخوان، گلبولهای قرمز و پلاکت ها پوشیده می شود.



"مدل سلامت استخوانی نشان می دهد سطح ایمپلنت، حفره اطراف آن و سطح حفره استخوانی ایمپلنت

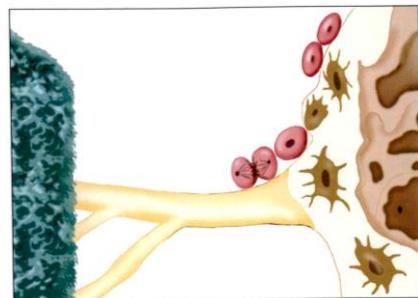
"بوسیله استئو بلاست های پوشاننده سطوح استخوان، گلوبولهای قرمز و پلاکت ها پوشیده می شود"

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

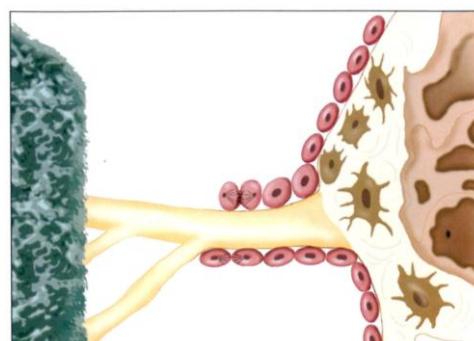


"اتصال فاکتورهای رشد به سطح غشای استئو بلاست ها و فعال سازی آن ها"

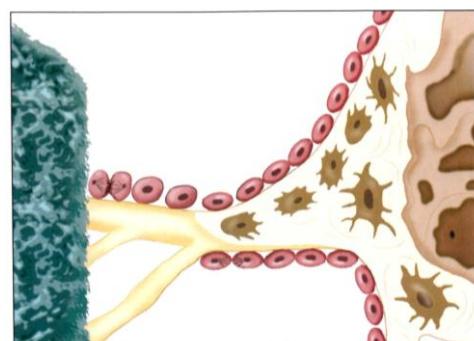
در نتیجه استئو بلاست ها و سلول های بنیادی مغز استخوان در دیواره استخوانی ناحیه سوراخ شده، تکثیر یافته، روی رشته های فیبرین و سایر مولکول های چسبندگی سلولی که در این فضا قرار دارند، مهاجرت می کنند (شکل های a تا d).



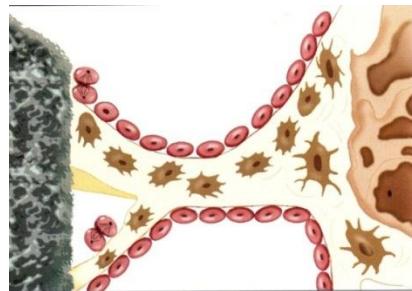
"شکل a. فعال شدن استئوبلاست ها توسط فاکتورهای رشد موجب تکثیر سلولی در امتداد رشته های فیبرین می شود"



"شکل b. 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 استئویید ترشح می کند"



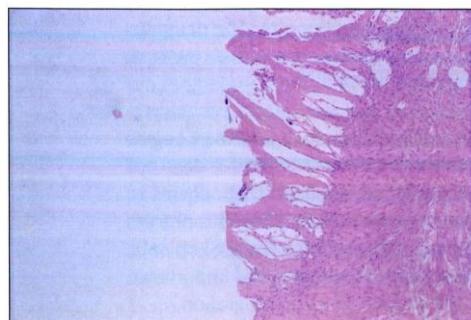
"شکل c. پس از تکثیر سلول ها، سلول های دختری به استئوبلاست تبدیل شده، در تماس با سطح ایمپلنت قرار می گیرند. سلول های دختری که استئویید ترشح کرده اند، در ماتریکس معدنی استخوانی به دام می افتدند و به استئوسیت تبدیل می شوند و در نهایت پلی استخوانی بین استخوان و سطح ایمپلنت بوجود می آید"



"شکل ۱. 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"

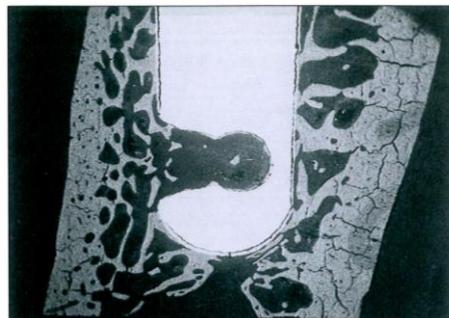
با مهاجرت این سلول ها روی رشته های فیبرین، سلول های مغز استخوان، رشته های فیبرین را از سطح ایمپلنت جدا می سازند (فیبرین به ایمپلنت های دارای سطوح بافتی بهتر متصل می شود و سلامت استخوانی از این ایمپلنت ها بیشتر خواهد بود). پس از آنکه سلول های مغز استخوان در امتداد رشته های فیبرین مهاجرت کردن، تمایز یافته، استئویید تولید می کنند که این فرآیند در بررسی بافت شناسی ایمپلنت دیده می شود. بررسی بافت شناسی، وقایع گفته شده در شکل های a تا d را تأیید می کند. توجه کنید که سلول های بنیادی، زوائدی از استئویید به سمت لبه ایمپلنت در سمت چپ تولید کرده اند، تعدادی از استئوبلاست ها در لبه زوایه استئوییدی قرار دارند و تعدادی از آن ها درون استئویید به دام افتاده، به استئوسیت بالغ تبدیل شده اند. همچنین باقیمانده رشته های فیبرین بین زوائد استئویید قرار دارند.



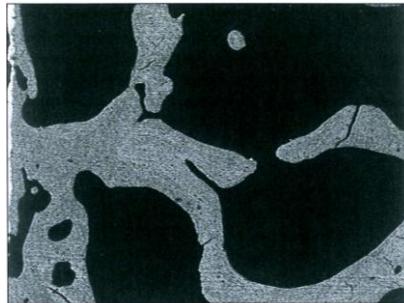
"بررسی بافت شناسی، وقایع گفته شده در شکل های a تا d "

این توالی مهاجرت، تمایز و تولید استخوان غالباً نادرست درک می شود. این تصویر که استئو بلاست روی رشته ای از فیبرین به جلو می خзд و مانند یک حلزون که ردی از خود بر جای می گذارد، پشت سرش استخوان بر جای می ماند، نادرست است. در واقع، رشد زنجیره ای صحیح تر می باشد: یک سلول بنیادی در حال مهاجرت، تکثیر می شود و به استئوبلاست تمایز می یابد، سپس مهاجرت متوقف شده، استئویید ترشح می شود که استئوبلاست را در بر می گیرد و آن را

تبديل به استئو سیت می کند. سلول دختری حاصل از تقسیم سلولی که به جلو رانده شده، اکنون خود تقسیم می شود تا سلول دختری دیگری تولید کند. این فرآیند تکرار می شود تا اینکه لبه استخوان به ایمپلنت می رسد و سپس همین فرآیند بر سطح ایمپلنت نیز ادامه می یابد. تنها تفاوت آن است که این فرآیند مستقیماً روی سطح فلزی ایمپلنت انجام نمی شود بلکه روی فیبرین متصل به سطح فلز روی می دهد(شکل های a و b).



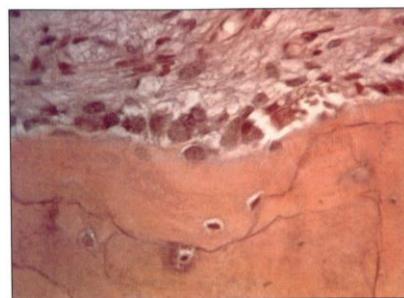
"شکل a - تصویر میکروسکوب الکترونی از روند الحق ایمپلنت. این مدل را تأیید می کند و اتصالات استخوانی را بین سطح داخل استخوانی ماندیبولا و سطح ایمپلنت و همچنین تشکیل استخوان در امتداد سطح ایمپلنت نشان می دهد"



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

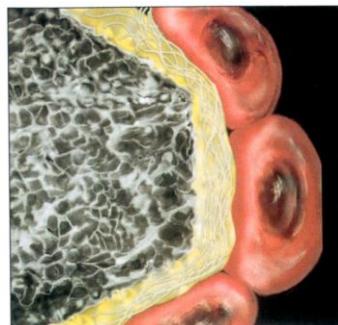
یک بار دیگر، درک این موضوع نشان داد چرا ایمپلنت های با سطح بافتی، سطح تماس استخوانی بیشتری دارند زیرا فیبرین راحت تر به این سطوح متصل می شود و اهمیت فیبرین و سایر مولکول های چسبندگی سلولی در فرآیند سلامت استخوانی بهتر مشخص می شود.

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.<sup>۳۷۲</sup> این فرآیند مشابه روند تجدید ساختار استخوان است که در آن، استئوپلاست ها سیمانی تولید می کنند که روی سطوح استخوان بالغ قرار می گیرد و استخوان جدید را به آن متصل کرده، از جاذشدن 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"

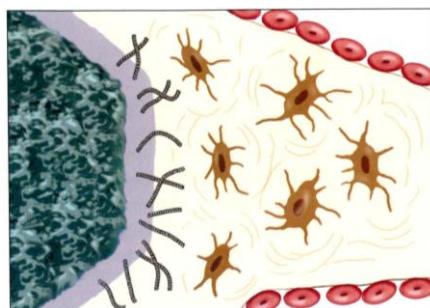
روند الحق استخوانی نیز به همین سیمان وابسته است که استخوان جدید را به سطح ایمپلنت متصل می سازد. استخوان طبیعی از رشته های کلائزن تیپ I در میان آنها ، بلورهای هیدروکسی آپاتیت کلسیم و مقادیر اندکی فاکتورهای رشد ( ILG، BMP ) تشکیل یافته اما سیمان گفته شده از سیالوپروتونین و استئوپونتین و درمیان آن ها، بلورهای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



272 Davies JE, Lowenberg B, Shiga A. The bone-titanium interface in vitro. J Biomed Mater Res 1990, 24:1289-1306.

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

این سیمان زیستی در شکاف ها، حفرات و شیارهای سطح ایمپلنت جریان می یابد زیرا قوامی شبیه خمیر دندان دارد و مانند خمیر گچ سفت نشده عمل می کند. با سفت شدن این سیمان ( یعنی زمانی که بلورهای کلسیم هیپوفسفات شکل می گیرند)، استئو بلاست های کلاژن و استئویید را به آن اضافه می کنند و مانند سیم های فولادی، این رشته های کلاژن، استخوان جدید را به سیمان متصل می سازند.



"روندهای استخوان در واقع اتصال به سطح فلزی ایمپلنت با سیمانی به قطر 5mm است. هنگامی که استخوان روی رشته های کلاژن درون سیمان بافتی تشکیل می شود، استخوان واقعی به سیمان اتصال می یابد. این رشته های کلاژن، عملکردی مانند سیم های فولادی در ساختمان پل ها بازی می کنند"

بنابرین طی روند الحق استخوان، یک سیمان با قطر 5mm به سطح ایمپلنت می چسبد و آن را به استخوان واقعی متصل می سازد. این توالی فرآیند از تکثیر اولیه سلول ها، مهاجرت سلولی، تمایز سلولی، تولید سیمان و استئویید ، همگی توسط فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت ها آغاز شده، به آن ها 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.<sup>۲۷۳ ۲۷۴</sup> علت این موضوع این

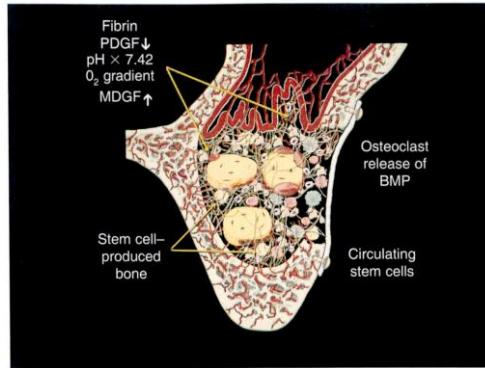
273 14- kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platele-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. j periodontal 2000; 71:1654 -1661.

274 14- kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platele-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. j periodontal 2000; 71:1654 -1661.

است که حتی با استفاده از مواد جایگزین استخوان نیز، استخوان جدید سریع تر تولید می شود و سلول های اتوئنیک بجای آنکه انتقال یابند، به ناحیه پیوند مواد جایگزین مهاجرت می کنند و فضای بین اطراف این ذرات را پر می کند ( مشابه مکانیسم گفته شده برای الحق 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 اتوئنیک باعث تولید استخوان جدید از طریق انتقال سلول های پیش ساز استخوانی از محل دیگرمی گردد. مطمئناً پیوند استخوان اتوئنیک 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 استخوانی 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.

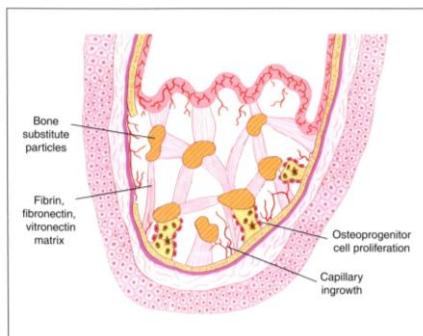
علی رغم ادعاهای موجود، هیچ ماده جایگزین استخوان یا فرآورده استخوان آلوژنیک در انسان، رشد استخوانی را هدایت نکرده است.<sup>۲۷۵</sup> حتی استخوانی آلوژنیک ( بصورت معدنی شده یا غیر معدنی) غلظت کافی از BMP ندارد تا باعث القا رشد استخوان جدید در انسان شود. بنابراین امروزه مواد جایگزین استخوانی برای هدایت 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 جایگذاری 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 و گلبولهای قرمز و سفید خون و مقدار زیادی پلاکت، غوطه ور می شوند.



"پیوند جایگزینی استخوان در دیواره سینوس ماگزیلری در محیط بیوشیمیابی لخته خون که

حاوی فیبرین، فیبرونکتین، 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.



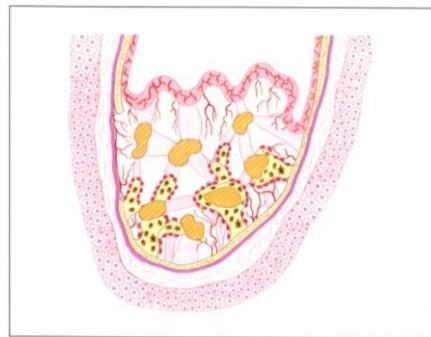
"ترمیم استخوان در استفاده از مواد جایگزین استخوان در سینوس ماگزیلری که به نفوذ مویرگ ها به حجم پیوند شده، تکثیر

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 آنها را به یک دیواره استخوانی متصل می سازد تا پیوندی با ثبات بوجود آید.



"از آنجایی که ترمیم ذرات جایگزین استخوان به فرآخوانی 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. بنابراین، 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 آنها قبل از انجام نشده است ( در مقایسه با پیوند استخوان اتوژنیک که مقدار زیادی سلول تمایز یافته در آن وجوددارند)، 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.

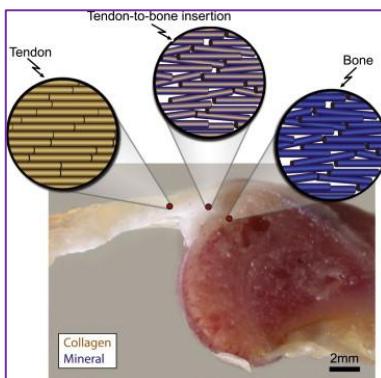
### کاربرد PRP در درمان آسیب بافت های نرم

درمان با استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) ، روش درمان نوینی است که برای کمک به ترمیم و بازسازی بافت های نرم مانند تاندون ها و لیگامان ها طراحی شده است.

تاندون (Tendon) یا وتر از بافت های فیبر مانند تشکیل شده که عضله را به استخوان متصل می کند و توانایی مقاومت دربرابر کشش را دارد. تاندون ها از سلول های ویژه ای به نام سلول های tenocyte ساخته شده است. این اجزا با هم دیگر ساختار بافتی محکم، قوی و پردوامی را می سازند که به استخوان متصل می گردد.<sup>۳۷۶</sup> تاندون ها مانند رباط ها از کلائز ساخته شده اند و تفاوت آن ها در این است که رباط استخوانی را به استخوان دیگر متصل می کند. رباط هایی که از

276 Antuita 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.

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. ۷۰٪ ساختمان تاندون از آب تشکیل شده‌است. ۸۶٪ وزن خشک تاندون از کلاژن، ۲٪ از الاستین، ۱-۵٪ از پروتئوگلیکان و ۰٪ از اجزای غیر ارگانیک مانند مس، منگنز و کلسیم تشکیل شده‌است.



"اتصال تاندون به بافت استخوانی"

تاندون‌ها می‌توانند نیروی زیادی را منتقل کنند و اگر بیش از حد مورد استفاده قرار گیرند یا بر روی آن‌ها فشار بیش از حدی وارد شود، آسیب بیینند. اگر این حادثه رخ دهد، پارگی‌های ریزی در بافت آن دیده می‌شود.<sup>۲۷۷</sup> تکرار اعمال فشارهای بالاتر از حد توان موجب پارگی میکرونی فیبرهای کلاژن در داخل تاندون می‌شود و این آسیب به بیماری Tendinopathy یا مناسب‌تر Tendinosis و یا آسیب‌های Tendonitis ختم می‌شود. صدمات بافت نرم که شامل آسیب‌های وارد به تاندون‌ها و لیگامنت‌ها است بیش از ۴۵٪ تمام موارد صدمات عضلات و اسکلتی را شامل می‌شود.<sup>۲۷۸</sup>

277 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.

278 Anuita 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.



"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 بايد بصورت منظم و لایه لایه روی هم قرار گیرند تا روند ترمیم این ساختارها بطور صحیح انجام شود و تاندون یا لیگامنت، قابلیت ارجاع و قدرت طبیعی خود را بازیابد.

با این وجود، گاهی این روند ترمیم بطور صحیح پیش نمی رود و فیبرهای کلاژن، بافت جوشگاهی یا (Scar) را تشکیل می دهند. یکی از عوامل بروز این اختلال در ترمیم صحیح 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 آنجایی 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<sup>۲۷۹</sup> 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.<sup>۲۸۰</sup> این پاسخ تحلیل رونده به پارگی های کوچک در کلازن، علت اصلی تاندینوپاتی یا تاندونیت است. اغلب درد موضعی، تورم و مشکل حرکتی رخ می دهد.<sup>۲۸۱</sup> کورتیکوستروئید گاهی اوقات تزریق می شود، اما عوارض جانبی مانند آتروفی و آسیب ساختاری دائمی به تاندون ها ممکن است رخ دهد.<sup>۲۸۲</sup> همچنین داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی می توانند سبب مشکلات معده ای- روده ای یا آسیب کلیوی گردد.<sup>۲۸۳</sup>

درمان با PRP راه حل این مشکل است. در این روش درمانی، 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 کلازن، 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 ها 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. این روش درمانی 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 آسیب بافتی تسريع 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 تسريع نمایند. به همین علت PRP در میان ورزشکاران محبوبیت یافته است.

279 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.

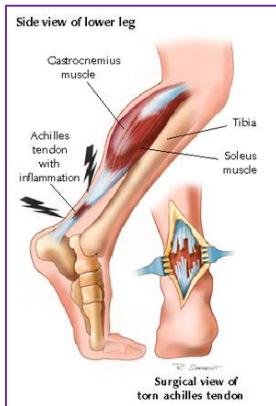
280 Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasulation and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res.* 2002;4: 252–60

281 Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;10(10):1–5.

282 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.

283 Jobe F, Ciccotti M. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:1–8.

284 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.



### آسیب تاندون آشیل"

### 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. 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 معمولاً بسیار دردناک است. این وضعیت به عنوان "تاندونیت آشیل" شناخته می شود. 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.

تاندونیت آشیل اغلب ناشی از استفاده بیش از حد و یا حرکت مکرر تاندون است که ممکن است در طول ورزش، کار و یا فعالیت های دیگر رخ دهد. پارگی های طریف تاندون همچنین می تواند در حین ورزش، به خصوص اگر ورزش شما 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. همچنین برخی از فعالیت ها در طی کار و در خانه می توانند بر روی تاندون آشیل فشار وارد کنند که باعث می شود تاندون را در معرض خطر بیشتری برای ایجاد این آسیب قرار دهد. اگر فرد اضافه وزن دارد، احتمال ایجاد تاندونیت آشیل به دلیل اینکه تاندون آشیل تحمل کننده وزن است، بیشتر می باشد.

افراد میان سال، ورزشکاران و افراد مسن احتمال ابتلا به این نوع آسیب دیدگی را دارند. تاندونیت آشیل در حدود ۶-۱۸٪ 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.<sup>۲۸۶ ۲۸۵</sup> عمولا 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 می دهد.<sup>۲۸۷</sup>

درمان اولیه بر اساس رویکردی محافظه کارانه است. با پرهیز از نرمش یا ورزش، باید به پا استراحت داده شود. داروهای ضد درد می تواند 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، شанс بهبود بیشتر خواهد بود. حتی موارد خفیف تاندونیت آشیل می تواند نیاز به هفتة ها تا ماه ها استراحت داشته باشد تا تاندون خود را ترمیم کند. بیماران نیاز به زمان کافی برای بهبود آسیب دارند و نباید در شروع ورزش و فعالیت هایی که برای تاندون استرس زا هستند، عجله کنند. درمان برای مشکلات شدید مانند پارگی های بزرگ تر ممکن است نیاز به عمل جراحی و یا وسائل محافظه ساق پا در حرکت، باشد.

ترزیق پی آر پی می تواند یک روش درمانی برای این اختلال فراهم آورد. اگر چه هنوز کارآزمایی های بالینی برای این موضوع اندک هستند، de vos و همکارانش در مطالعه ای اثرات ترزیق سالین را با پی آر پی مقایسه کردند<sup>۲۸۸</sup> 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) روی تعداد کمی بیماران انجام شده بود (۲۷ نفر) و با انجام ورزش هایی همراه بود که برای درمان اختلالات تاندون آشیل موثرند.<sup>۲۸۹</sup>

ترزیق سالین ممکن است بهترین دارو نما نباشد زیرا احتمالا برای اختلالات تاندونی اثر بخش است، ترزیق سالین به تاندون، نسبت حجم- فشار را در یک فضای محدود تغییر می دهد و در نتیجه عروق اعصاب پاتولوژیک رشد یافته درون محل

285 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

286 Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L, Jarvinen M. Achilles tendinopathy. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A:2062-2076

287 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

288 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

289 Rabago D, Wilson J, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy (letter and reply) JAMA 2010; 303:1696-1698

آسیب را تخریب می‌کند.<sup>۲۹۰</sup> همچنین ترمومای سوزن در محل تزریق موجب خونریزی موضعی می‌شود و بنابراین در هر دو گروه پلاکت‌ها در محل تجمع می‌یابند. یک مطالعه نشان داد dry needling یا تنوتومی از راه پوست ممکن است روشی جایگزین برای درمان اختلالات مزمن تاندونی، از جمله اختلالات تاندون آشیل باشد.<sup>۲۹۱</sup>

### فاشیت کف پا

فاشیت کف پا نوعی اختلال عضلانی اسکلتی است که فاشیای کف پا را درگیر می‌کند و شایع ترین علت درد زیر پاشنه پا محسوب می‌شود.<sup>۲۹۲</sup> <sup>۲۹۳</sup> <sup>۲۹۴</sup> فاشیت کف پا یک علت مهم در 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.

۲۹۵ <sup>۲۹۶</sup>

علت فاشیت مزمن کف پا ممکن است دژنرسانس مزمن به علت آسیب استرسی مکرر باشد.<sup>۲۹۶</sup> این ویژگی‌های دژنرایتو ممکن است با تاندینوز موجود در آرنج تنیس بازان<sup>۲۹۷</sup> اختلال تاندون آشیل<sup>۲۹۸</sup> و تاندون پاتلار (زانوی پوش کنندگان)<sup>۲۹۹</sup> همخوانی داشته باشد. هنوز هیچ درمان ثابتی برای بهبودی موثر این اختلال وجود ندارد و هیچ روش درمان رسمی برای برطرف ساختن پاتوفیزیولوژی زمینه در بافت دژنراتیو در دسترس نمی‌باشد.<sup>۳۰۰</sup> از سوی دیگر، بیمارانی که با درمان

290 Rabago D, Wilson J, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy (letter and reply) JAMA 2010; 303:1696–1698

291 Kubo K, Yajima H, Takayama M, Ikebukuro T, Mizoguchi H, Takakura N. Effects of acupuncture and heating on blood volume and oxygen saturation of human Achilles tendon in vivo. Eur J Appl Physiol 2010; 109:545–550

292 Glazer JL. An approach to the diagnosis and treatment of plantar fasciitis. Phys Sportsmed 2009; 37:74–79

293 Neufeld SK, Cerrato R. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2008; 16:338–346

294 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

295 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

296 Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 2003; 93: 234–237

297 Levin D, Nazarian LN, Miller TT, et al. Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. Radiology 2005; 237:230–234

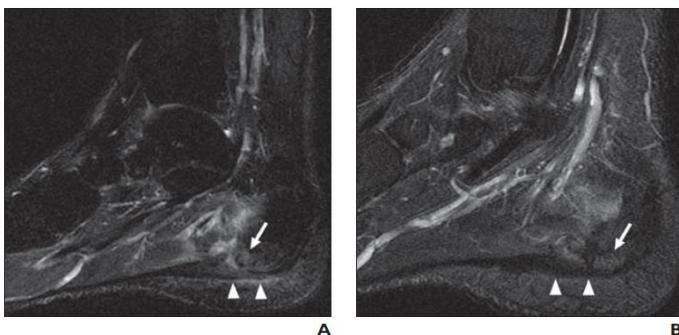
298 Hartgerink P, Fessell DP, Jacobson JA, van Holsbeeck MT. Full- versus partial-thickness Achilles tendon tears: sonographic accuracy and characterization in 26 cases with surgical correlation. Radiology 2001; 220:406–412

299 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

300 Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 2003; 93: 234–237

301 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

های محافظتی بهبود نیافته‌اند، کاندیدای ایده ال برای درمان با پی آر پی هستند که احتمال نیاز به جراحی را مرتفع می‌سازد.



ترمیم فاشیای کف پا پس از تزریق بی آر پی در یک مرد ورزشکار ۲۴ ساله. تصویر MRI سازیتال از فاشیای کف پا که افزایش ضخامت در محل اتصال فاشیا و ادم اطراف فاشیا و دور آن را نشان می‌دهد (سر پیکان‌ها) که با ادم نفر استخوان همراه است (پیکان).  
B تصویر MRI سازیتال از نوع T2 با اشباع چربی که ۲ ماه پس از درمان با پی آر پی گرفته شده و کاهش ضخامت و بهبود سیگنال های داخل فاشیا و ادم اطراف فاشیا (سر پیکان‌ها) را نشان می‌دهد، اما ادم مغز استخوان همچنان ادامه دارد (پیکان).



"تزریق PRP در آسیب فاشیت پا"

<sup>۳۰۲</sup> گزارش کردند علائم فاشیت کف پا یک سال پس از تزریق پی آر پی در مورد ۷۸٪ بیماران برطرف گردید. با این حال این مطالعه بروی تعداد کمی از بیماران انجام شد و گروه کنترل نداشت. برای بررسی نقش پی آر پی در درمان این آسیب شایع عضلانی اسکلتی به مطالعات بزرگ تر و تصادفی نیاز است. اطلاعات مربوطه به پیگیری پس انجام این درمان اندک بوده، استاندارد ندارند. بصورت تیپیک، بیماران تا ۴۸ ساعت پس از تزریق پی آر پی روی پا سنتگینی نمی اندازند و سپس به مدت ۲ هفته از گج استفاه می کنند و سپس طی ۶ تا ۸ هفته به تدریج به فعالیت طبیعی باز می گردند. با این حال، در برخی مطالعات مشاهده شده بازتوانی زودرس همراه با حرکات ورزشی کششی برای ترمیم ضایعات اثر مفیدی دارد. <sup>۳۰۳</sup> در یک مطالعه مشاهده گردید تحریک مکانیکی تاندون ترمیم شده حیوان باعث افزایش قدرت تاندون می شود. این افزایش قدرت به اثرات پی آر پی نسبت داده شد که انجام تحریک مکانیک زود رس را امکان پذیر ساخت و موجب تسريع ترمیم تادون گردید. <sup>۳۰۴ ۳۰۵</sup> پروتکل های پیگیری بعداز تزریق پی آر پی به صورت استاندارد باید برای وضعیت های اسکلتی عضلانی تحت درمان با پی آر پی تهیه شوند.

### آسیب های حاد لیگامان ها

علیرغم محدود بودن شواهد، کاربرد پی آر پی برای آسیب های عضلانی اسکلتی نیز در حال محبوبیت یافتن است. در یک مطالعه جدید، Foster و همکارانش <sup>۳۰۶</sup> 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٪ افرادی که با پی آر پی درمان شدند نسبت به گروه کنترل که تحت درمان استاندارد ( استراحت و بازتوانی ) قرار گرفتند، زودتر به میادین بازگشتند. در این مطالعه نیز حجم نمونه کوچک بود ( ۲۲ نفر ). بطور مشابه، یک مطالعه راهنمای توسط Frei و همکارانش <sup>۳۰۷</sup> انجام شد که استفاده از پی آر پی فعال شده با کلسیم برای آسیب سین دسموتیک مچ پا را روی ۱۱ بیمار ارزیابی قرار دادند. مدت زمان متوسط ترمیم آسیب حدود ۵ هفته بود و ۵ بیمار بدون بی ثباتی مفصل، کاملا در هفتنه ۴ بهبود یافتند. در

302 Barrett SL, Erredge SE. Growth factors for chronic plantar fasciitis. Podiatry Today 2004; 17:37-42

303 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

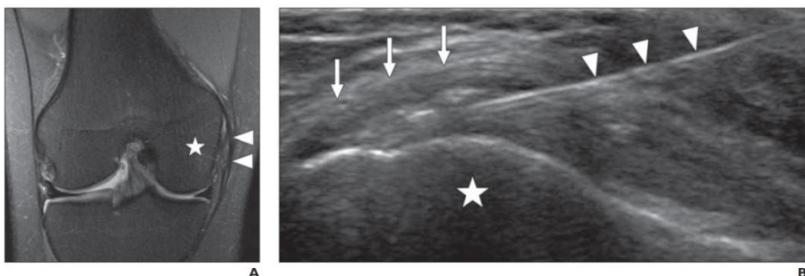
304 Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. Acta Orthop Scand 2004; 75:93-99

305 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

306 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

307 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

حالی که بر اساس گزارش های قبلی، مدت زمان میانگین بازگشت به میادین با درمان محافظتی استاندارد ۸ هفته بود.<sup>۳۰۸</sup> علی رغم کوچک بودن حجم نمونه در این مطالعه، نبود تصویربرداری و گروه کنترل، بر اساس نتایج اولیه پی آر پی ممکن است در تسريع 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 همکاران بالینی مفید و ارزشمند باشد.



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 - اشاعر چربی که افزایش ضخامت MCL (سر پیکان ها) را در اثر آسیب چرخش حد مزمن زانو نشان می دهد.

B. تصویر اولتراسوند از همان بیمار (۹۰ درجهت عقربه های ساعت چرخیده است) که محل سوزن (نوك پیکان ها) را در داخل قسمت پروگزیمال MCL نشان می دهد. (سر پیکان ها)

### آسیب های حاد عضلانی

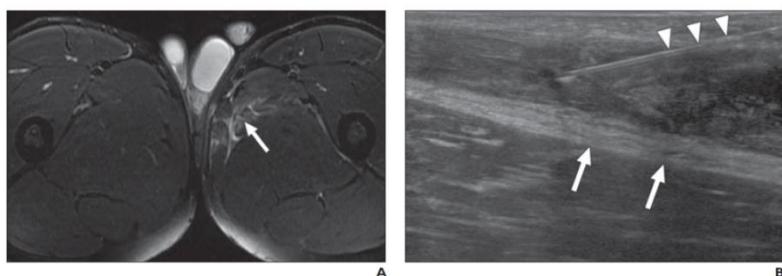
آسیب های حاد (کشیدگی) عضلانی از آسیب های شایع ورزشکاران (بویژه ورزشکاران حرفه ای) است. مکانیسم این آسیب معمولاً ضربه مستقیم به عضله یا فشار غیر قابل تحمل طی انقباض عضله است.<sup>۳۰۹</sup> کشیدگی عضلات ران، شایعترین تشخیص (۱۶٪) در مطالعه به عمل آمده توسط انجمن بین المللی ورزشکاران و قهرمانان جهان در سال ۲۰۰۷ بود.<sup>۳۱۰</sup> سایر گروه های عضلانی که بطور شایع دچار آسیب می شوند، عضلات گاستروکنیمیوس و چهار سر ران بودند. تشخیص

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

309 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

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

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 بی آر پی در آسیب حاد عضله adductor در یک مرد ورزشکار ۲۰ ساله.

A. تصویر MRI از نوع T2 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 بی آر پی 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٪ می‌باشد.<sup>۳۱۱</sup> داده‌های بالینی اولیه که مovid کاربرد پی آر پی 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 ارتودسی ارائه گردید). در این مطالعه مشخص گردید ۵۰٪ افرادی که پس از آسپیراسیون هموتوم تحت هدایت اولتراسوند، بی آر پی دریافت کردند، سریع تر به میادین بازگشتند.<sup>۳۱۲</sup> بررسی بالینی و سونوگرافیک بیماران بصورت پیگیری نشان داد ترمیم پیش رونده آسیب عضله رخ داده است.<sup>۳۱۳</sup> 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 بی آر پی در مقایسه با درمان استاندارد (شامل استراحت، استفاده از یخ، فشردن محل و بالا بردن عضو) به مطالعات بیشتر و با کیفیت بالاتری نیاز دارد.

311 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

312 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

313 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

## آرتروز

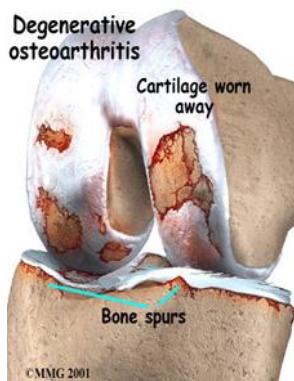


تقریبا تمام مشکلات سیستم عضلانی – اسکلتی به نوعی منجر به محدودیت حرکتی می‌شوند. سلامتی سیستم عضلانی – اسکلتی رابطه تنگاتنگی با میزان و نحوه حرکات فردی دارد چرا که حرکات نرمال لازمه سلامتی این سیستم و حرکات غیر نرمال، ترومای بی حرکتی، بدحرکتی و بیش حرکتی، ایجاد کننده بیماری‌ها و آسیب‌های مختلف در این سیستم است. از طرفی، ماهیت بسیاری از مشاغل جاری بین مردم به گونه‌ای است که بطور اجتناب ناپذیر منجر به حرکات غیر نرمال، 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 نظری نمی‌باشد، بطور اجتناب ناپذیر منجر به بیش حرکتی و آسیب‌های مزمن صعب‌الالعاج 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 کشک 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 آرتربیت، استئوآرتربیت یا Degenerative Joint Disease زمانی به کار می‌رود که مفصل دچار التهاب شده باشد و مفصل زانو بیشتر از تمام مفاصل بدن دچار آرتربیت می‌گردد. این بیماری در اثر سائیدگی - فرسودگی و خراشیدگی غضروف مفصلي بوجود می‌آيد و گاهی کنده شدن قسمتی از غضروف به داخل مفصل وضعیت این بیماری را شدید تر می‌نماید. در این بیماری لایه سطحی غضروف‌ها به علل مختلف (غلب ناشناخته) دزنه شده و از بین می‌رود و باعث ساییدگی استخوان‌ها می‌شود که با درد، ورم و کاهش حرکت مفصلي همراه است. آرتربیت مفصل زانو در خانم‌ها بیشتر اتفاق می‌افتد

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 آرتروز بیشتر می باشد.



"تخرب مفصلی در استواارتیت"

امروزه یکی از مشکلات اصلی به ویژه در میان سالی و سنین 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 عمدها 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 نگه دارنده که درد بیمار را کاهش دهد و عملکرد مفاصل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد، افزوده می شود. مطالعات گسترشده 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 موسمی به تزریق پلاسمای غنی از پلاکت PRP گسترش یافته است. با استفاده از فن آوری PRP درمانی، با متند 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، می‌تواند اثرات مفید درمانی امیدوارکننده‌ای را در برخی بیماری‌ها از جمله بیماری‌های سیستم اسکلتی عضلانی در برداشته باشد.

البته باید توجه داشت PRP درمانی معمولاً خط اول درمان بیماری‌های تاندونی و آرتروزی نیست، ضمن این که سایر درمان‌های 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 احتمالاً کاهش عواملی که جلوی تکثیر و بازسازی سلول‌های عضروفی را می‌گیرند، سبب بهبود ترمیم بافت‌ها و از جمله بهبود آرتروز بیماران شود.

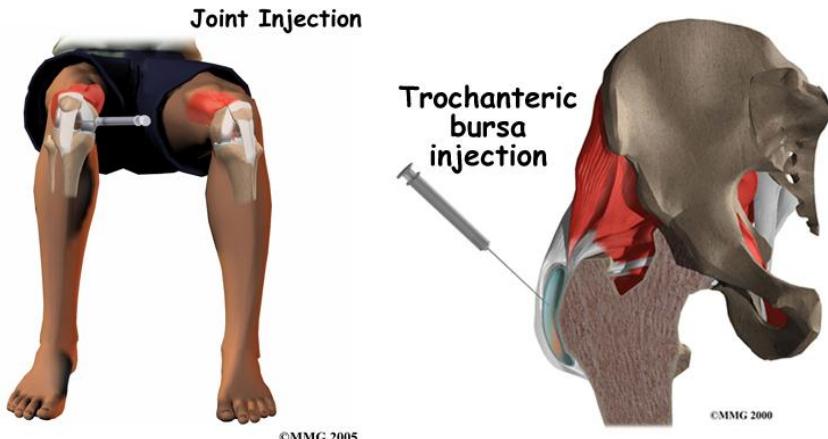
تفکر استفاده از PRP در رفع مشکلات استخوان و مفاصل بر پایه این تئوری شکل گرفت که ترمیم بافت سخت و نرم توسط پروتئین‌های خاص و روندی از واکنش‌های داخل و خارج سلولی منظمی انجام می‌شود که در حال حاضر به طور کامل شناخته نشده‌اند، اما آنچه مسلم است این است که پلاکت‌ها نقش برجسته و مهمی در فعال سازی فرآیند و تولید فاکتورهای رشد و پروتئین‌های خاص دارند. برخی مطالعات اولیه آزمایشگاهی و مطالعه بر روی حیوانات، قابلیت فاکتورهای رشد موجود در پلاکت‌ها را در تکثیر سلول‌ها، غضروف سازی و ترمیم بافت‌های آرتروزی نشان داده، اما هنوز شواهد کافی و دقیق درباره اثرات پیشگیری کننده یا درمانی دراز مدت پلاسمای غنی از پلاکت در آرتروز انسان وجود ندارد. مطالعات بالینی انجام شده طی سالیان اخیر، اثرات مثبت تزریق پلاسمای غنی از پلاکت را در کاهش درد و خشکی مفصلی، بهبود عملکرد و افزایش کیفیت زندگی در مبتلایان آرتروز را اثبات کرده‌اند. ضمن این که مطالعات مذکور تاکنون عوارض جانبی قابل توجهی را نشان نداده‌اند. PRP می‌تواند در درمان استئوارتریت، به ویژه در مراحل اولیه بیماری خیلی موثر باشد. همچنین ممکن است تولید غضروف را تحریک کند، که می‌تواند بالقوه روند رو به وخامت و پیر شدن ناشی از افزایش سن را مهار و پیشرفت آرتربیت را آهسته نماید.



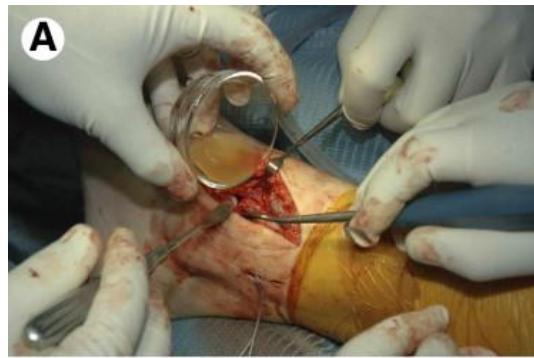
تشخیص اثرات درازمدت درمان با پلاسمای غنی از پلاکت، بهترین و مناسب ترین غلظت پلاکتی موثر، فاصله زمانی تزریقات و تکرار مناسب این درمان در طول سال نیاز به تحقیقات بیشتر و گذر زمان دارد. اما در این میان ذکر چند نکته ضروری به نظر می رسد: پلاسمای غنی از پلاکت جایگزین درمان های جراحی ارتودپدی از جمله تعویض مفصل در مبتلایان آرتروز شدید نیست. سالمدنان بیش از ۷۵ سال، مبتلایان دیابت، بیماران دارای بیماری های نقش سیستم ایمنی و سرطان، بیماران دچار کم خونی شدید یا اختلالات انعقادی و پلاکتی و بیمارانی 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. 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 شود. استفاده از کیت معتبر 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 در دنک 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 ضددرد انجام شود. بیمار باید تا یک روز بعد از تزریق، از فعالیت فیزیکی و فشار روی ناحیه تزریق خودداری کرده و 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 معمولاً شدید نیست و اکثراً طی یکی دو هفته از بین می رود. برای جلوگیری از فعل 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 دئنراتیو 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، پاسخگویی میزان آسیب ایجاد شده نبوده است و یا با اتیولوژی‌های دیگر مزمن شده‌اند، یکی از بافت‌ها مانند غضروف یا تاندون، دُزنه و یا دچار التهاب، نکروز یا کلسفیکاسیون می‌شود. بنابراین این آسیب‌ها نیز، چه با درمان طبی درمان شوند و چه جراحی شوند، باز هم رفع آن‌ها مستلزم بازسازی بافت دُزنه شده و حذف بافت اسکار است و این در حالی است که می‌دانیم در بسیاری از ضایعات مزمن روند التیام متوقف شده است.



شایان ذکر است در صورت عدم رعایت شرایط استریل، استفاده از کیت‌های متفرقه و عدم رعایت دستورالعمل‌ها، احتمال بروز عوارض مانند، عفونت، خونریزی، آسیب‌های عصبی، عدم جواب دهی به درمان و حتی مرگ وجود دارد لیکن هیچکدام از آن‌ها 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 کاملاً بسته و استریل می‌باشد ولی چون در مجموع تزریق داخل مفصل رسک 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 بپردازد. 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 (ممکن‌باش) 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 مؤثرتر می‌دانند لیکن مطالعات جدید حاکی از اثرات مثبت PRP در تسريع 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.





## کاربرد های PRP در طب ورزشی

آسیب های عضلانی اسکلتی در ورزشکاران و افراد کم تحرک، شایع هستند. اگر چه اکثر این آسیب ها با درمان های محافظتی درمان می شوند، اما در تعداد قابل توجهی از آن ها با این درمان ها بهبود نمی یابند. با توجه به تنوع زیاد آسیب های عضلانی اسکلتی که در کارهای روزمره رخ می دهند، نبود توافق همگانی در مورد روش درمان استاندارد این آسیب ها، هزینه زیاد این آسیب ها برای بیماران و اجتماع از نظر کیفیت زندگی و غیبت از محل کار یا میادین ورزشی، هر گونه پیشرفت از روش های درمان کمتر تهاجمی مانند استفاده از پی آر پی لازم است مورد مطالعه دقیق و همه جانبه قرار گیرد. اگر چه استفاده از پی آر پی طی دهه های گذشته انجام شده است اما تنها اخیرا، تا حدودی به علت تبلیغات رسانه ها مورد توجه و محبوبیت قرار گرفته است.<sup>۳۱۴</sup> بسیاری از مطالعات در مورد پی آر پی، نتایج امید بخشی در زمینه تسهیل ترمیم بافت ها و توانایی تولید استخوان محکم تر، ترمیم سریع تر تاندون ها و عضلات و افزایش رگ زایی در بافت ها نشان داده اند که همگی آن ها در دوره های زمانی کوتاه تر بوده اند.<sup>۳۱۵</sup> با این حال، به علت اندک بودن این مطالعات و معایب روش شناسی در این تحقیقات، هنوز نمی توان اظهار نظر قطعی درباره اندیکاسیون های این درمان نمود.

314 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/](http://www.nytimes.com/2009/02/17/sports/)

17blood.html?scp=1&sq=A promising treatment for athletes, in blood&st=cse. Accessed December 1, 2010

315 Alousou 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

316 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen 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

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی جدیدتر نشان داده‌اند پی آر پی می‌تواند روش درمانی امید بخشی برای اختلالات تاندونی مزمن باشد. این گروه از اختلالات، پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای یکسانی دارند. اختلالات تاندونی احتمالاً به علت استرس مکرر مزمن بر یک ناحیه دارای عروق اندک ایجاد می‌شوند. بر خلاف مرحله التهابی، اکثریت اختلالات عضلانی اسکلتی مزمن ناشی از بکارگیری بیش از حد، مانند آرنج تیس بازان، اختلالات تاندون آشیل، فاشیت کف پا فاقد شواهد آسیب شناختی وجود سلول‌های التهابی هستند.<sup>۳۱۷</sup> در مورد بهترین درمان برای این اختلالات هنوز تفاوتی وجود ندارد و هیچ درمان رسمی برای ترمیم پاتوفیزیولوژی زمینه در بافت دئنراتیو درد دسترس نمی‌باشد.<sup>۳۱۸</sup>

mekanisim مطرح شده برای اثر بی آر پی، 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.<sup>۳۲۰</sup>

پی آر پی ممکن است حتی برای آسیب‌های حاد مانند پارگی عضلات، پیچ خودگی مج با در آسیب لیگامان کلاتزال 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.<sup>۳۲۱</sup> این آسیب‌ها غالباً به آهستگی بهبود می‌یابند و مستعد آسیب مجدد هستند.<sup>۳۲۲</sup> آسیب‌های حاد ورزشی غالباً در مجموعه‌های پزشکی ورزشی یا حتی در مجموعه‌های ورزشی درمان می‌شوند. پی آر پی بعنوان یک روش درمان فاز حاد به خوبی مناسب است، زیرا دستگاه سانتریفوژ قابل انتقال بوده، استفاده از آن آسان است و تهیه پی آر پی به سرعت و با خطر اندکی انجام می‌شود. هیچ گونه عارضه‌ای در اثر مصرف پی آر پی در مطالعات جدید گزارش نشده است.<sup>۳۲۳</sup> محققین از کاربرد سونوگرافی برای هدایت عمل دقیق تزریق و مشاهد سوزن در زمان تزریق

<sup>317</sup> Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 2003; 93: 234–237

<sup>318</sup> Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 2003; 93: 234–237

<sup>319</sup> 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

<sup>320</sup> Alfredson H, Lorentzon R. Chronic Achilles tendinosis: recommendations for treatment and prevention. Sports Med 2000; 29:135–146

<sup>321</sup> 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

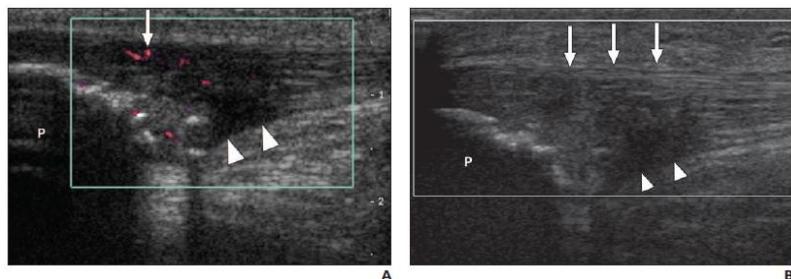
<sup>322</sup> Malliaropoulos N, Papacostas E, Kiritsi O, et al. Posterior thigh muscle injuries in elite track and field athletes. Am J Sports Med 2010; 38:1813–1819

<sup>323</sup> 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

<sup>324</sup> 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

<sup>325</sup> 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

حمایت می‌کنند.<sup>۳۲۷</sup> 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 پی آر پی استفاده کرد و در مطالعات بعدی باید برای اثبات تغییرات بافتی و ساختاری پس از درمان با پی آر پی مورد استفاده قرار گیرند. در مطالعات با استفاده از اولتراسوند، کاهش ضخامت و سطح مقطع بافت و نرمال شدن ناحیه هیپوکوئی تاندون پس از درمان گزارش شده است.<sup>۳۲۸</sup>



ترمیم آسیب تاندون پاتلار پس از تزریق پی آر پی در یک مرد ورزشکار ۲۳ ساله (P قسمت تحتانی پاتلار)

A تصویر سونوگرافی داپلر که از محور طولی که افزایش ضخامت، کاهش اکوژنیسیته (نوک پیکان‌ها) 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 پیکان‌ها) و طبیعی شدن رشته‌های کلازن (پیکان‌ها) را در ناحیه پروگزیمال تاندون پاتلار نشان می‌دهد.

در آسیب‌های عضلانی هامسترنگ، 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.

<sup>۳۲۹</sup>

سایر مطالعات در مورد پی آر پی نتایج متناقضی داشته‌اند. برخی مطالعات بالینی و حیوانی هیچ فایده‌هایی از درمان با پی آر پی نشان نداده‌اند. با این حال، منتقدین می‌گویند این مطالعات با روند استاندارد پی آر پی انجام نشده‌اند و احتمالاً غلظت فراورده مصرفی نیز کافی نبوده است. برخی محققین ادعا می‌کنند ترکیب پی آر پی (مثلاً غنی از لکوسیت یا با

326 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

327 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

328 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98–105

329 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

لکوسیت اندک ) ممکن است اثرات متفاوتی بر ترمیم بافت داشته باشد. باین حال، قبل از آنکه پی آر پی 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 استاندار پی آر پی در حال انجام است. به علاوه برنامه‌ریزی یک پروتکل استاندارد پس از طریق پی آر پی نیز می‌تواند در پیشبرد اثرات آن ( بجای مهار اثرات ) نقش داشته باشد. این چنین پروتکلی شامل بی‌حرکت سازی کوتاه مدت و متعاقب آن، بازتوانی مناسب است.

پارگی تاندون و آسیب عضله از شایع ترین 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 خدمات ورزشی بهره می‌برند.

آسیب‌های عضلانی متناسفانه گاهی به شکل مناسب درمان نمی‌شوند. عضله ممکن است بر اثر ضربه مستقیم یا غیر مستقیم دچار آسیب شود که نتیجه آن پارگی و خونریزی ( هماتوم ) است. عوارض احتمالی آسیب‌های عضلانی معمولاً شامل : تشکیل بافت جوشگاهی و تشکیل بافت استخوانی در عضله است.



آسیب‌های بافت استخوان معمولاً 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 نسبتاً 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 آنژیوژنیس) 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 خونرسانی 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 مبتدى ممکن است تحت درمان با PRP قرار گیرند. به لحاظ تئوریک، عوامل رشد متربشنه از پلاکت‌ها می‌توانند موجب افزایش سرعت بهبود و ترمیم زخم گرددند، اتفاقی که در محیط آزمایشگاهی به کرات شاهد آن هستیم. استفاده از PRP در مدل‌های حیوانی متعاقب ایجاد زخم حاکی از تسريع روند تولید کلازن 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، ارتپدی، زیبایی، جراحی صورت و ارتوپدی کاربرد دارد.<sup>۳۳۰</sup> تزریق PRP یک فن آوری درمانی طبی جدید مورد استفاده برای درمان بسیاری از آسیب‌های ورزشی است.<sup>۳۳۱</sup> 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 ۹۶٪ طی ۸ هفته، ۸۱٪ در ماه ششم و ۹۳٪ در پیگیری نهایی (۱۲ تا ۲۸ ماه) بهبود علایم را نشان دادند. عوارض جانبی با این درمان مشاهده نشد.<sup>۳۳۲</sup>

هم اکنون سالیان متمادی است که متخصصین ارتپدی و به ویژه پزشکی ورزشی (با توجه به اهمیت بازگرداندن سریع ورزشکار به میدان مسابقه) در کشورهای مختلف دنیا، از پلاسمای غنی از پلاکت (در شکل‌های مختلف آن نظر، پلاکت غنی از فاکتورهای رشد، پلاکت غنی از ماتریکس فیبرینی، سیمان فیبرینی و کنسانتره پلاکت)، بطور وسیعی به منظور درمان بیماری‌های عضلانی- اسکلتی و صدمات ورزشی بهره می‌گیرند. 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

330 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.

331 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.

332 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

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.



### آرنج تنیس بازان

ای پنجه 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 حسایست در لمس می‌شود.

این عارضه شایع ترین علت درد آرنج در ورزشکاران می‌باشد که در بیش از ۵۰٪ درصد از تنیس بازان رخ می‌دهد،<sup>۳۳۳</sup> و

موجب ضعف عضلات، درد و کاهش عملکرد ورزشی می‌شود. این ضایعه با ترومای ریز مکرر و دژنرسانس موکوبید تاندون

مشترک اکستنسورها در محل اتصال به اپیکوندیل خارجی بازو مشخص می‌شود. اولتراسوند در بررسی در قسمت خارجی

آرنج، بویژه جهت ارزیابی میزان آسیب بافتی در بیماران مقاوم به درمان های محافظتی، مفید است.<sup>۳۳۴</sup> در بررسی تاندون

آسیب دیده با استفاده از داپلر ممکن است کاهش اکو، افزایش قطر تاندون، از هم گسیختگی رشته‌های تاندون<sup>۳۳۵</sup> یا

افزایش جریان خون دیده شود.<sup>۳۳۶</sup>

333 Field LD, Savoie FH. Common elbow injuries in sport. Sports Med 1998; 26:193–205

334 Tuite MJ, Kijowski R. Sports-related injuries of the elbow: an approach to MRI interpretation. Clin Sports Med 2006; 25:387–408; v

335 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

آرچ تنیس بازان یک مشکل شایع است که در گروه سنی ۳۰ تا ۵۰ سال دیده می شود، با این حال افراد از هر گروه سنی می توانند دچار آن شوند. این وضعیت در حدود ۱ تا ۳ درصد از جمعیت عمومی را مبتلا می کند. تقریباً نیمی از تمام بازیکنان تنیس دچار این بیماری می شوند و این آسیب در مردان شایع تر از زنان است. این حالت معمولاً در افرادی که در فعالیت های تفریحی (به خصوص ورزش های راکتی) شرکت می کنند و در کسانی که شغلشان مستلزم استفاده مکرر و قوی از عضله ساعد است (مانند نقاشان، لوله کش ها، باغبانان و نجاران) رخ می دهد.

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

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) برای کاهش درد و تورم ممکن است تجویز شود. تزریق های استروئیدی (کورتون) نیز ممکن است برای کاهش درد داده شود. با این حال، این کار منافع بلند مدتی را فراهم نمی کند. عمل جراحی در صورتی که بیمار به درمانهای ذکر شده در بالا پاسخ ندهد ممکن است مد نظر قرار گیرد. عمل جراحی با توجه به محدوده ای آسیب، سلامت عمومی فرد و نیازهای شخصی بیمار در نظر گرفته می شود. عمل جراحی برای آرچ تنیس بازان شامل برداشتن عضله بیمار و اتصال مجدد عضلات سالم به استخوان است. این عمل معمولاً به عنوان یک عمل جراحی سرپایی انجام می شود. پس از جراحی، چند ماه توانبخشی و کار با متخصص فیزیوتراپ مورد نیاز است.

PRP درمانی در حال تبدیل شدن به یکی از موثر ترین گزینه های درمانی برای افراد مبتلا به آرچ 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 دارد. تاندون ها خون بسیار کمی را دریافت می کنند، در نتیجه تمایل بسیار آرامی به بهبود دارند. با تزریق پلاکت های تغليظ شده و عوامل رشد به این منطقه، احتمال زیادی برای ترمیم خوب این آسیب خاص ایجاد می شود. Mishra و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کوچک (تعداد افراد ۱۵ نفر) با استفاده از ارزیابی نتایج بالینی گزارش کردند<sup>۳۳۶</sup> افرادی که به علت تندینوز مزمن آرچ، یک تزریق پی آر پی

336 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

337 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-

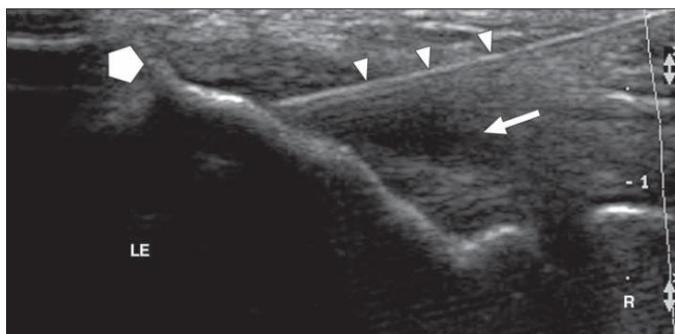
590; viii

338 Levin D, Nazarian LN, Miller TT, et al. Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. Radiology 2005; 237:230-234

339 Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. Am J Sports Med 2006; 34:1774-1778

دریافت کردند، ۸۱٪ بهبودی را طی ۶ ماه و تا ۹۳٪ بهبودی را طی ۲۵ ماه نسبت به وضعیت پایه خود تجربه نمودند. یک کارآزمایی بالینی کنترل شده که تصادفی و دو سوکور جدیدتر که تزریق پی آر پی را با تزریق کورتیکواستروئید مقایسه نمود، نشان داد بهبود کیفیت زندگی از نظر میزان درد در گروه دریافت کننده تزریق پی آر پی بطور قابل توجهی بهتر بود. به طرز جالبی، گروه پی آر پی 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 می‌دهد بهبود بالینی در گروه پی آر پی به بهبود تدریجی ضایعه مرتبط می‌شود. با این حال، در هیچ یک از این دو مطالعه از بررسی اولتراسوند استفاده نشد، بنابراین میزان ترمیم بافتی مشخص نمی‌باشد.

بررسی‌های تصویربرداری می‌تواند به اثبات ترمیم بافت ضایعات کمک کند. تصویربرداری تشخیصی قبل از درمان با پی آر پی نیز به اثبات تشخیص بالینی و تشخیص یافته‌های بالینی یاری می‌رساند. علاوه‌های سونوگرافی برای تزریق پی آر پی نیز هدف قراردادن دقیق بافت محل ضایعه را تضمین می‌کند.

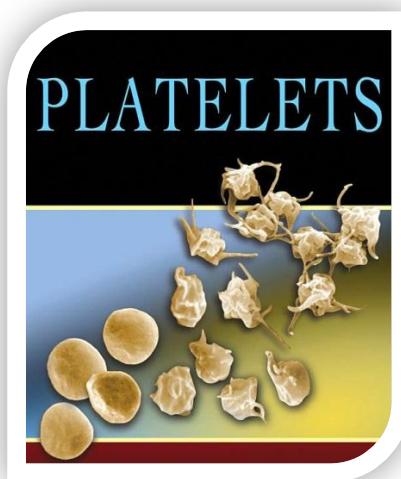


تصویر اولتراسوند از تاندون اکستنسور مشترک طی قراردادن سرسوزن در یک مرد ۴۵ ساله مبتلا به درد قسمت خارجی آرنج بررسی محل ضایعه قبل و طی تزریق پی آر پی به قراردادن سوزن در محل بافت غیر طبیعی تاندون کمک می‌کند. محل بافت غیر طبیعی با کاهش اکوژنیستیه (پیکان) یا افزایش جریان خون (نشان داده نشده) مشخص می‌باشد. به سر سوزن ۲۲/۵ به طول ۱۱/۵ اینچ (نوک پیکان‌ها) درون بافت تاندون اکستنسور مشترک دقت کنید. استنتوفیت نیز بطور شایع در آرنج تنیس بازان بافت می‌شود (بنج ضلعی). LE: سر رادیال، R: ابی کوندیل خارجی.

البته به مطالعات و تحقیقات بیشتری نیاز است. با این حال، نتایج سیار 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 می پوشاند ولی بهبود را افزایش نمی دهد. کورتون حتی ممکن است باعث آسیب بیشتر و دریافت تزریقات بیشتر شود. PRP برعکس، بهبود را افزایش می دهد و این به طور بالقوه می تواند آن را تبدیل به انتخاب طولانی اثر بهتری بکند.

پژشک هنگامی که بیشتر علاوه 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 کند. 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 می شود. این در مورد کسانی که دچار دزنانسیون یا استحاله تاندون و مبتلایان به درد های طولانی مدت هستند هم صدق می کند و پی آر پی 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 پی آر پی وجود ندارد و هنوز مطالب زیادی درباره اثرات بالینی و کاربردهای مختلف پی آر پی ناشناخته باقی مانده است.<sup>۳۴</sup> مطالعات پایه ای آینده باید فعالیت بیولوژیک پی آر پی را در زخم های مختلف روشن سازد. به عنوان مثال:

340 Alousou 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

غلظت بهینه پی آر پی جهت به حداکثر رساندن ترمیم بافتی چیست؟

آیا غلظت مهاری برای این اثرات وجود دارد؟

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

آیا تزریق پی آر پی 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 پی آر پی چیست؟

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

و در آخر، یک مطالعه اولیه نشان داده است تاثیر پی آر پی ممکن است به pH و استه باشد که در شرایط زخم های مختلف

ممکن است متفاوت باشد<sup>۳۴۱</sup> و باید مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

برای مشخص ساختن غلظت و ترکیب بهینه پی آر پی باید مطالعات پایه ای انجام شود. اکثر مطالعات در مورد پی آر پی از پروتکل های استاندارد برای سانتریفوژ، فعال ساختن پلاکت یا ترکیب پی آر پی استفاده نکرده اند. به عنوان مثال، مقدار لکوسیت موجود در پی آر پی کاملاً مورد مطالعه قرار نگرفته است. برخی محققین توصیه می کنند برای تولید فرآورده پی آر پی خالص تر، لکوسیت ها باید جدا شوند اما شواهد واضحی در حمایت از این موضوع وجود ندارد. نشان داده شده که لکوسیت ها، رادیکال های آزاد اکسیژن، آزاد می کنند که در شرایط آسیب عضله می تواند به آسیب بافتی ثانویه منجر شود.

۳۴۲ ۳۴۳

با این حال چند مطالعه جدید به اهمیت وجود لکوسیت ها در فرآورده پی آر پی اشاره کرده اند.<sup>۳۴۴</sup> لکوسیت ها ممکن است اثرات ضد عفونت داشته، فاکتور های رشد اندویلیتم عروق را رها سازند و به تنظیم اینمی کمک کنند. وجود لکوسیت ها در پی آر پی همچنین از میزان عفونت های زخم می کاهد و بر اثرات پی آر پی در جراحی مفاصل اثر منفی ندارد.<sup>۳۴۵</sup> مطالعات جدید نشان داده اند مصرف لکوسیت در پی آر پی می تواند ترمیم و بازسازی تاندون ها را بهبود بخشد.<sup>۳۴۶</sup> برای افتراق اثرات

341 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

342 Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop 2010; 20:98-105

343 Smith C, Kruger MJ, Smith RM, Myburgh KH. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. Sports Med 2008; 38:947-969

344 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

345 Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen 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

346 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Plateletrich 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

همافزا و جدایگانه پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها از یکدیگر و بهینه ساختن ترکیب پی آر پی و کاربرد فرآورده‌های پی آر پی مختلف به مطالعات بیشتری نیاز است.

هنوز طبقه بندی انواع پی آر پی 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 فرآورده‌ها کمک نماید. 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 ارتپد و پزشکان متخصص طب ورزشی از پی آر پی استفاده می‌کنند و مشتق‌آن 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 پی آر پی در درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی، به ویژه ورزشکاران حرفة‌ای، 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 با احتیاط برخورد نمود. البته برای تهیه پروتکل‌ها و مشخص ساختن ان迪کاسیون‌ها و تاثیر پی آر پی در درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی به مطالعات بیشتری نیاز است. با توجه به مکانیسم عملکرد PRP درمانی، که با تحریک فرآیند طبیعی بافت و کمک در تسريع روند، عمل می‌کند، می‌توان گفت PRP درمانی، مکملی فوق العاده 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.





"این کتاب با حمایت مالی شرکت نوآوران سلامت ارزشگ چاپ و منتشر شده است"

۱۳۹۲