بسمه تعالی شانه

استفاده از PRP همراه با پوست جایگزین برای ترمیم زخم های مزمن
گزارش یک بیمار واقعی

چکیده

درمان رسمی زخم‌های مزمن بر بهبود روند ترمیم طبیعی و ویژه سازی درمان بسته به شرایط هر بیمار متمرکز می‌باشد. استفاده از چند روش درمانی بطور فزاینده‌ای رایج شده است. مطلب جالب توجه، استفاده از فاکتورهای رشد اتولوگ است که به ویژه در ترمیم زخم‌های مزمن نقش دارند و ممکن است در ایجاد بافت جدید و اپی تلیالیزاسیون نیز نقش ایفا کنند.

فرآورده پلاکت تلغیظ شده یا پلاسمای حاوی غنی از پلاکت (PRP)، فرآورده حاوی غلظت بالایی از ۵ فاکتور رشد اتولوگ است که نشان داده شده ترمیم زخم را تسریع می‌کند و ممکن است ویژگی‌های مقابله با عفونت نیز داشته باشد. کاهش در دسترس بودن فاکتورهای رشد و عفونت باعث می‌شوند روند ترمیم زخم‌های مزمن دچار مشکل گردد بنابراین استفاده از PRP می‌تواند نقش ارزشمندی در ترمیم این چنین زخم‌های داشته باشد.

در این گزارش، کاربرد PRP به تنهایی و به همراه پوست مهندسی شده جایگزین، به عنوان پیوند بافت غنی از پلاکت جهت ترمیم یک زخم مزمن و ترمیم نیافته به تفضیل شرح داده شده است. طی ۲۷ هفته، چندین روش درمانی برای ترمیم زخم بستر مزمن و شدید در ناحیه ساکروم در این بیمار انجام شد. استفاده از PRP طی هفته ۱۴ درمان، موجب گردید طی ۴ هفته عمق زخم ۲۶٪ کاهش یابد. در هفته ۱۹، PRP به همراه پوست جایگزین استفاده شد تا پیوند بافت غنی از پلاکت ایجاد شود. این امر به بهبود قابل توجه نتایج منجر گردید بطوری که حفرات زخم ناپدید شد و ابعاد زخم از ۶/۲ × ۶/۷ × ۲/۷ سانتی متر (طول× عرض× عمق) به ۵× ۶× ۱/۴ سانتی متر تقلیل یافت. نتایج امید بخش استفاده از PRP در درمان این بیماری نشان می‌دهد مطالعه بیشتر درباره استفاده از ترکیب PRP و پوست جایگزین ضروری می‌باشد.

کلمات کلیدی: پلاسمای غنی از پلاکت، زخم مزمن، فاکتورهای رشد، پوست جایگزین، عفونت.

ترمیم زخم، روندی پیچیده است که با مراحل التهاب، تکثیر سلولی، ترمیم و تجدید ساختار بافت[۲۱] مشخص می‌شود. مرحله التهاب در ترمیم بافت، تا حدودی با تخلیه گرانول‌های پلاکت‌ها آغاز می‌گردد.[۳]

پلاکت‌ها حاوی حداقل ۵ فاکتور رشد هستند که در تولید بافت و اپی‌تلیالیزاسیون نقش دارند: فاکتور رشد مشتق از پلاکت (**PDGF**)، فاکتور پلاکتی ۴، فاکتور ترانسفرم کننده بتا، فاکتور رگ زایی مشتق از پلاکت و فاکتور رشد اپیدرمی مشتق از پلاکت.[۵ ۴ ۶] این فاکتورها پس از رها سازی، چندین فرآیند زیستی مهم در روند ترمیم زخم را فعال و تعدیل می‌کنند.[۷ ۸ ۹ ۱۰] در برخی موارد، کمبود این فاکتورها در زخم‌های مزمن ممکن است وجود داشته باشد.[۱۱] کاهش در دسترس بودن فاکتورهای رشد ممکن است در نتیجه کاهش تولید، کاهش رهاسازی، به دام افتادن فاکتور یا افزایش تخریب یا مجموعه‌ای از چند مکانیسم باشد.[۱۲]

مطالعات جدید نشان داده‌اند فرآورده پلاکتی غنی شده با فاکتور رشد (APGF) یا پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) ممکن است ترمیم زخم را تسریع کنند.[۱۳ ۱۴ ۱۵۱۶۱۷] Maygolis و همکارانش، افزایش بهبود زخم با استفاده از APGF را در بیش از ۶۰۰۰ بیمار نشان دادند بطوری که این اثر در افراد دارای زخم های شدیدتر بیشتر بود. همچنین مشخص شده است که PRP اثرات مقابله با عفونت دارد. نشان داده شده است که PRP میزان عفونت استرنوم را کاهش می‌دهد[۱۸] و اکنون می‌دانیم که پلاکت‌ها در فراخوانی لکوسیت‌ها[۱۹] و رهاسازی عوامل باکتری کش از آن ها نقش دارند[۲۰] به این علت، استفاده از PRP در زخم های مزمن، جالب توجه است زیرا این زخم‌ها دچار عفونت می‌شوند. درمان جامع زخم‌های مزمن با هدف بهبود روند طبیعی بهبود زخم ایجاد می‌شود.[۲۱]

استفاده از PRP می‌تواند قسمتی از یک رویکرد درمانی در چند وجهی شامل استفاده از اکسیژن پر فشار، تحریک الکتریکی، اعمال فشار منفی بر سطح پوست، فاکتورهای رشد برونزاد و پوست جایگزین تولید شده توسط مهندسی زیستی باشد.

پوست جایگزین طی ۲۰ سال گذشته تولید شده و اکنون بطور گسترده برای درمان زخم‌های مزمن استفاده می‌شود.[۲۲] هدف از استفاده از پوست جایگزین برای چنین زخم‌هایی ایجاد یک پوشش زیستی موقتی است که بازسازی بافت پوستی و ترمیم زخم را از طریق تحریک سلول‌های پوستی قائده زخم تسریع نماید.[۲۳] پوست جایگزین از نظر منبع سلولی، دارا بودن مواد محرک تمایز سلولی و نوع ماتریکس، متنوع می‌باشد اما اکثر این فرآورده‌ها از لایه‌های ماتریکس زیستی تشکیل شده‌اند که حاوی سلول‌های آلوژنیک هستند.[۲۴]

ماتریکس‌های لایه لایه برای زخم‌های نامنظم که حفراتی دارند یا به بافت نرم عمقی نفوذ کرده‌اند قابل استفاده نیستند. اخیراً شکل پودری این ماتریکس‌ها ساخته شده است. داربست بافت نرم پیوندی Graft Jacket Xpress Flowable (wright medical Tech ,

Arlington , TN) بافت آلوگرافت انسانی میکرونیزه است که برای کاربرد هومولوگ در ترمیم بافت نرم آسیب دیده بکار می‌رود. این آلوگرافت به عنوان یک داربست سه بعدی برای حمایت از ترمیم بافت نرم و رگ‌زایی عمل می‌کند. این فرآورده را می‌توان به وسیله یک کاتتر قابل انعطاف و سرنگ با اندازه ۱۸ به زخم وارد نمود، بنابراین برای زخم‌های دارای حفرات ایده آل است.
در یک مطالعه Pilot بر روی ۶ بیمار دیابتی دچار زخم‌های مزمن پا، استفاده از Graft Jacket Xpress موجب شد طی ۲ هفته، در ۵ نفر از این بیماران زخم کاملاً بسته شود. بعلاوه، لایه‌های ماتریکس Graft Jacket باعث شدند میزان بسته شدن کامل زخم‌های مزمن نسبت به گروه کنترل در یک کارآزمای بالینی آینده نگر و تصادفی ۳۸/۹٪ افزایش یابد. [۲۵] ثابت شده است استفاده از Graft Jacket Xpress و PRP به تنهایی یا با هم، در درمان زخم‌های مزمن و بدون بهبودی مفید می‌باشند.

گزارش یک مورد بیمار

توصیف وضعیت

بیمار مردی ۵۵ ساله دچار فلج دو اندام تحتانی از سطح T_{10} به پایین و زخم بستر مزمن و بدون بهبودی ساکروم از بیش از یک سال قبل است. وی اظهار می‌کرد این زخم از ۴- ۵ سال قبل وجود داشته است. درمان‌های قبلی انجام شده برای این زخم عبارت بودند از Silvadene ، چندین فلپ پوستی، محلول Dakin و اکسیژن پر فشار (HBO) برای درمان فاشئیت نکروزان. درست قبل از آنکه این بیمار تحت مراقبت ما قرار گیرد، یک کانتر ورید مرکزی (مسیر PIC) برای وی قرار داده شد تا عفونت استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی سیلین (MRSA) درمان گردد. در اولین ویزیت بیمار در کلینیک مراقبت از زخم، ابعاد زخم ۷/۵ ^{cm} طول × ۷/۵ ^{cm} عرض× E/E^{cm} عمق بود (شکل ۱).

شکل ۱) هفته ۱: ظاهر زخم در ویزیت اول. کمتر از ۱۰۰٪ زخم اپی‌تلیالیزه شده، رسوب خفیف فیبرین وجود دارد و بافت گرانولاسیون بیش از حد دیده نمی‌شود. بافت گرانولاسیون سفت و صورتی پررنگ وجود دارد. اریتم اطراف زخم دیده می شود و لبه‌های زخم به بیرون برگشته است. برگشتن لبه‌های زخم به بیرون می‌تواند از اپی‌تلیالیزه شدن و بسته شدن زخم جلوگیری کند.

طی ۷ هفته، وی ۳۰ جلسه تحت HBO قرار گرفت و هر هفته در کلینیک مراقبت از زخم ویزیت شد. طی این مدت، فشار منفی بر سطح پوست بمدت ۴ هفته اعمال شد و Graft Jacket Xpress بر حفرات زخم بمدت ۴ تا ۷ هفته گذشته شد. در هفته ۷، کشت زخم از نظر MRSA مثبت بود. طی ۶ هفته بعدی Graft Jacket Xpress به حفرات زخم گذاشته شد و درمان استاندارد ادامه یافت. با این حال، بهبودی در زخم دیده نشد. ابعاد زخم به ۶/۵^{Cm}طول × ۷ ^{cm} عرض × ۲/۷ ^{cm} عمق رسید (شکل ۲).

شکل ۲) هفته ۱۴ : پس از ۱۳ هفته درمان، عمق زخم کمتر شده اما طی ۶ هفته آخر درمان، پیشرفت کندتر بوده است. کمتر از ۱۰۰٪ زخم اپی‌تلیالیزه شده، ولی رسوب قابل توجه فیبرین بدون گرانولاسیون بیش از حد وجود دارد. بافت گرانولاسیون صورتی و محکم دیده می‌شود و لبه‌های زخم سالم هستند که نشان می‌دهد اپی تلیوم تکثیر یافته است.

در این مرحله، با توجه به شدت و مدت زخم و عدم بهبودی با درمان استاندارد، با رضایت بیمار درمان با PRP آغاز شد. خون اتولوگ از طریق ورید از بیمار دریافت و بوسیله کیت تحت تأیید FDA (SmartPReP; Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA) از خون، فرآورده PRP و پلاسمای با پلاکت اندک (PPP) تهیه شد. با استفاده از کیت اپلیکاتور مایع دوگانه (Harvest Technoloies Corp) PRP و PPP هر دو با مخلوطی از ترمبین گاوی و کلریدکلسیم ۱۰٪ (۱۰۰۰ واحد محلول در ۱ میلی لیتر) و به مرکز کف زخم ریخته شدند (ابتدا PRP به زخم ریخته شد). به تدریج با کاهش ابعاد زخم، مقدار PRP کمتری استفاده شد. پس از ۴ هفته استفاده از PRP، ابعاد زخم ۶/۵ ^{cm} طول × ۷ ^{cm} عرض × ۲ ^{cm} عمق رسید و حفرات نیز به کمتر از ^{cm} ۰/۷ رسیدند (شکل ۳).

شکل ۳) هفته ۱۸: پس از ۴ هفته از درمان با PRP ، عمق زخم ^{cm} ۰/۷ کاهش یافت و ناحیه حفره دار نیز به کمتر از ^{cm} ۰/۵ رسید. کمتر از ۱۰۰٪ زخم اپی‌تلیالیزه شده، رسوب قابل توجه فیبرین دیده می‌شود. اریتم زخم خفیف در ناحیه اطراف زخم و بافت گرانولاسیون صورتی محکم در بستر زخم وجود دارد.

پس از انجام مشاوره بین بخشی، نوعی از یک روش درمانی که قبلا برای یک زخم مزمن در این کلینیک انجام شده بود، برای این بیمار انجام گردید، با رضایت بیمار، PRP و Graft Jacket xpress با هم استفاده شدند، با این هدف که مخلوط ساختن این دو فرآورده باعث شود اثر هر دو افزایش یابد. برای تهیه Graft Jacket xpress طبق دستورالعمل سازنده، باید پودر بافتی را با سدیم کلرید ۰/۹ ٪ بصورت محلول در آورد.

در اینجا، بجای کلرید سدیم ۰/۹ ٪ از مقدار مشابهی PRP استفاده شد تا پیوندی بافتی غنی از پلاکت یا قوام شبیه خمیر دندان بوجود آید. با استفاده از کاتتر قابل انعطاف و سرسوزن ۱۸ موجود در کیت Graft Jacket xpress ، پیوند بافتی غنی از پلاکت به حفرات ناحیه زخم تزریق شد. اگر چه PRP موجود در این پیوند بافتی با ترومبین و کلسیم فعال نشده بود اما پس از تماس پلاکت‌ها با پودر ماتریکس و در اثر روند انعقاد در ناحیه زخم، فاکتورهای رشد رها شده‌اند. مقدار باقیمانده PRP و PPP نیز مانند روش قبل به مرکز ناحیه زخم ریخته شد. پس از ۲ هفته از درمان جدید، مشاهده شد پیوند بافتی غنی از پلاکت به محل زخم ارتشاح یافته است (شکل ۴).

شکل ۴) هفته ۲۱: پس از ۲ هفته درمان با بافت پیوندی غنی از پلاکت، حفرات کمی در زخم دیده می‌شود. بافت پیوندی غنی از پلاکت به طرز مشهودی در ناحیه مرکزی بستر زخم فرو رفته و هنوز در بستر زخم وجود دارد. کمتر از ۱۰۰٪ اپی‌تلیالیزاسیون و رسوب قابل توجه فیبرین دیده می‌شود.

پس از ۸ هفته، بهبودی قابل توجهی دیده شد بطوری که ابعاد زخم به ۵ ^{cm} طول × ۶ ^{cm} عرض × ۱/۴ ^{cm} عمق رسید و تونل و حفرات ناپدید شدند (شکل ۵).

شکل ۵) هفته ۲۷ : پس از ۸ هفته درمان با بافت پیوندی غنی از پلاکت، حفره‌ای در زخم دیده نمی‌شود و عمق زخم به ۱/۳ ^{cm} کاهش یافته است. همه ابعاد زخم به طور واضح کاهش یافته است. میزان اپی‌تلیالیزاسیون کماکان کمتر از ۱۰۰٪ بوده، رسوب قابل توجه فیبرین وجو دارد. لبه‌های زخم سالم بوده، با انجام دبریدمان مقدار اندکی خونریزی دیده می‌شود.

متأسفانه در زمان نگارش این گزارش، بیمار دچار عفونت ناشی از E.Coli گردید که بهبود زخم را متوقف ساخت. در این زمان، پیوند بافتی غنی از پلاکت متوقف و پس از درمان عفونت، درمان با PRP از سر گرفته شد.

مشاهدات

روند ترمیم زخم طی ۲۷ هفته درمان در شکل ۶ نشان داده شده است. طی۶ هفته آغاز درمان، تمامی ابعاد زخم کوچک شد و عمق زخم بطور قابل توجهی کاهش یافت. در هفته ۷ کشت زخم از نظر MRSA مثبت شد و طی ۷ هفته بعدی، بتدریج بهبود یافت. چهار هفته پس از آغاز درمان با PRP، عمق زخم بطور پیوسته کاهش یافت، اما طول و عرض زخم تغییری نکرد. کاهش عمق زخم به اندازه سایر ابعاد نبوده است زیرا برای ترمیم زخم باید سلول‌ها به قاعده زخم مهاجرت کنند. بنابراین باید ابتدا زخم پر شود و پس از آن ابعاد زخم کاهش یابد. پس از استفاده از پیوند بافتی غنی از پلاکت، تغییرات قابل توجهی پس از ۶ هفته درمان در زخم دیده شد. پس از ۸ بار استعمال بافت غنی از پلاکت، طول زخم ۱۹/۴٪، و عرض زخم ۱۰/۴٪ و عمق آن ۴۸٪ کاهش یافت (شکل ۷). در مجموع، طول زخم ۳۳/۳٪ ، عرض آن ۲۰٪ و عمق آن ۶۸/۲٪ کاهش یافت.

شکل ۶) ابعاد زخم طی ۲۷ هفته درمان

* هفته‌های ۱ تا ۶، چندین روش درمانی شامل HBO، اعمال فشار منفی بر سطح پوست و استفاده از Graft Jacket Xpress

** هفته‌های ۷تا۱۳، MRSA در هفته ۷، Graft Jacket Xpress ، درمان استاندارد

*** هفته‌های ۱۴تا۱۸، درمان با PRP

**** هفته‌های ۱۹تا۲۷، درمان با پیوند بافت غنی از پلاکت.

شکل ۷) درجه تغییرات در طی ۲۷ هفته درمان

* هفته‌های ۱ تا ۶، چندین روش درمانی شامل HBO، اعمال فشار منفی بر سطح پوست و استفاده از Graft Jacket Xpress

** هفته‌های ۷تا۱۳، MRSA در هفته ۷، Graft Jacket Xpress، درمان استاندارد

*** هفته‌های ۱۴تا۱۸، درمان با PRP

**** هفته‌های ۱۹تا۲۷، درمان با پیوند بافت غنی از پلاکت.

بحث

ترمیم زخم‌های مزمن، چالشی بزرگ است که نیازمند برنامه ویژه درمانی می‌باشد تا فرصت ترمیم زخم برای همه بیماران فراهم گردد. مراقبت فعال از این نوع زخم‌ها با استفاده از HBO ، تحریک الکتریکی، اعمال فشار منفی بر سطح پوست، استفاده از پوست جایگزین تولید شده توسط مهندسی زیستی و فاکتورهای رشد برونزاد اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. PRP دارای غلظت بالایی از پلاکت‌ها و حداقل ۵ فاکتور رشد مهم در ترمیم زخم است. همچنین PRP ممکن است از طریق فراخوانی لکوسیت‌ها و رهاسازی فاکتورهای باکتری کش از پلاکت‌ها، اثر مقابله با عفونت داشته باشد. برای این زخم بخصوص، استفاده از PRP و Graft Jacket Xpress بهترین نتیجه را داشت. مطالعه بیشتر در مورد اثر این ترکیب درمانی عاقلانه است.

در مورد حمایت از مصرف PRP جهت تسهیل ترمیم زخم مقالات زیادی وجود دارد اما فایده این روش درمانی در مقالات اندکی مشاهده شده است. تنوع در وسایل و روش مطالعه ممکن است مسئول این نتایج منفی باشد. Marx در مقاله خود بخوبی این موضوع را تشریح کرده است که نتایج منفی کاذب به دلایل مختلف ایجاد می‌شوند و PRP باید اتولوگ وحاوی غلظت کافی از پلاکت‌های زنده باشد تا بتواند به ترمیم زخم کمک کند. [۲۶] هنگامی که این شرایط رعایت شوند، اکثریت مطالعات نشان می‌دهند PRP به تسهیل ترمیم زخم کمک می‌کند [۲۷]

PRP به تنهایی و همراه با پوست جایگزینی تولید شده توسط مهندسی زیستی مانند Graft Jacket Xpress باعث تسهیل روند ترمیم زخم های مزمن می‌شود. این روش درمان در یک رویکرد چند جانبه می‌تواند به ترمیم و بسته شدن زخم منجر گردد.

پلاکت‌های اتولوگ به عنوان منبع پروتئین برای ترمیم و بازسازی بافت ها

Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration.
Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT.
Thromb Haemost. 2004 Jan;91(1):4-15.

خلاصه

استفاده پلاکت‌ها به علت نقشی که در هموستاز دارند و از نظر خونریزی در محل آسیب عروقی جلوگیری می‌کنند، شناخته شده است. آن ها به سطوح پیشبرنده انعقاد می‌چسبند، تجمع می‌یابند که به تولید ترومبین و فیبرین منجر می‌گردد. پلاکت‌ها همچنین موادی را رها می‌سازند که به ترمیم بافتی کمک می‌کنند و بر واکنش پذیری عروق و سایر سلول‌های خونی در روند رگ‌زایی و التهاب اثر می‌گذارند. پلاکت‌های حاوی منابع ذخیره‌ای فاکتورهای رشد از جمله PDGF – TGF-β و VEGF و همچنین سیتوکین‌هایی مانند PF4 و CD40L هستند. کموکین‌ها و متابولیت‌های فعال جدیدا سنتز شده نیز رها می‌شوند. این واقعیت که پلاکت‌ها فاکتورهای رشد و متابولیت‌های فعال را ترشح می‌کنند، به معنای آن است که کاربرد آن ها می‌تواند نقش مثبتی در شرایط بالینی نیازمند ترمیم سریع داشته باشد. تجویز آن ها بصورت لخته یا چسب فیبرین باعث می‌شود چسبی به وجود آید که این فاکتورها را بطور انتخابی به محل استفاده رها می‌سازد. بعلاوه، بروز فاکتور های رشد متصل به سطح پلاکت‌ها و یا فیبرین باعث می‌شود فعالیت پروتئین‌های نوترکیب افزایش یابد. جراحی ایمپلنت دندانی با هدایت بازسازی استخوانی، یکی از شرایطی است که لخته غنی از پلاکت اتولوگ بطور واضح باعث تسهیل استخوان سازی پس از خارج کردن دندان و یا اطراف ایمپلنت تیتانیوم می‌شود. نتیجه نهایی، کاهش قابل توجه زمان لازم برای تثبیت ایمپلنت و بهبود میزان موفقیت است. جراحی ارتوپدی، ترمیم عضله و یا تاندون، بهبود زخم‌های پوستی، ترمیم حفرات در جراحی چشم و جراحی زیبایی نیز از جمله موارد کاربرد دیگر پلاکت‌های اتولوگ هستند که ترمیم بافت را تسریع می‌کنند. هدف ما در این مقاله، مروری بر پیشرفت‌های این حوزه و بحث درباره نحوه عملکرد پلاکت در این اثرات مفید بالینی است.

مقدمه

در مورد عملکرد پلاکت‌ها در هموستاز مطالب زیادی مشخص شده است تحت کنش، کمپلکس GPIb – IX-V باعث می‌شود اتصال به زیر آندوتلیوم تضمین گردد. این اتصال از طریق گیرندهای کلاژن α2β1 و GPVI تثبیت می‌شود. [۲۸] [۲۹] اینتگرین αIIbβ3 مدیاتور اصلی تجمع پلاکتی است که از طریق توانایی اتصال چند ظرفیتی به پروتئین‌های چسبندگی مختلف بر

سطح پلاکت‌های فعال شده عمل می‌کند. [۳۰] فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند (VEF)، لیگاندهای اصلی هستند که پل‌هایی بین پلاکت‌های ایجاد می‌کنند. مواد محلولی مانند ADPکه از سلول‌های عروقی آسیب دیده، اریتروسیت‌ها یا پلاکت‌های چسبنده به عروق رها می شوند و ترومبین جدیداً تولید شده، با گیرنده‌های خانواده دارای هفت دومن تراغشایی ($p2y_1$ و$p2y_{12}$ برای ADP ، PAR-4 و PRA -1 برای ترومبین) متصل می‌شوند و با متابولیت‌های تازه سنتز شده‌ای مانند ترومبوکسان A_2 (TXA_2) بصورت هم افزایی عمل می‌کنند تا توپی پلاکتی تشکیل گردد. [۳۱] پروتئین‌ها جدیداً تولید شده و سایر مواد، ترمیم بافت و بازسازی عروق را تحریک می‌کنند. سلول‌های خاصی هدف قرار می‌گیرند و لکوسیت‌ها تجمع می‌یابند. اجزای ماتریکس خارج سلولی (کلاژن‌ها، گلیگوز آمینو گلیکان ها ، پروتئین‌های چسبندگی) که به فاکتورهای رشد متصل هستند، گرادیان کموتاکتیک برای فراخوانی سلول‌ها ایجاد می‌کنند و منبعی ذخیره‌ای را بوجود می‌آورند که می‌توانند بعداً به وسیله متالوپروتئازها رها گردد. فاکتورهای مشتق از پلاکت‌ها می‌توانند بر رشد سلولی، مورفوژنز و تمایز سلولی اثر بگذارند. توانایی پلاکت‌ها در رها سازی موارد به درون لخته باعث شده است به عنوان منبعی طبیعی از فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها مطرح شوند که می‌توان از آن ها بصورت درمانی برای تسریع روند طبیعی ترمیم آسیب‌ها استفاده نمود.

پلاکت‌ها چگونه می‌توانند کمک کنند؟

در ابتدا بطور خلاصه پروتئین‌ها و موادی که توسط پلاکت‌ها تولید می‌شوند و در روند ترمیم نقش دارند را مورد بحث قرار می‌دهیم. بسیاری از این مواد در گرانول‌های مشخص ذخیره می‌شوند که با میکروسکوپ الکترونیکی به راحتی قابل تشخیص هستند و در شکل ۱ بصورت شماتیک نشان داده شده‌اند. متابولیت‌های فعال با فرآیند انتشار از عرض غشای پلاکت می‌گذرند و رها می‌شوند اما پلاکت فعال شده، یک سطح کاتالیتیک برای تولید ترومبین و رها سازی میکرو ذرات انعقادی ایجاد می‌کند.

شکل ۱. شکل شماتیک نشان دهنده ساختمان پلاکت با واسطه کلیکوپروتئینی اصلی غشای پلاکت که در هموستاز نقش دارند. گروه گیرندها، دارای هفت دومن ترا غشایی برای ADP و ترومبین، TXA_2 و سایر موارد هستند. ارگانل‌های داخل سلولی که محتویات آن ها پس از فعال سازی ترشح می‌شوند و متابولیت‌های فعالی که طی فعال سازی پلاکت‌ها تولید می‌شوند، نشان داده شده‌اند.

گرانول‌های متراکم

مواد ذخیره شده در گرانول‌های متراکم در شکل یک نشان داده شده‌اند. مسیر پیام رسانی با اتصال نوکلئوتیدها به اعضای خانواده گیرندهای P2Y و P2X می‌توانند بر مهاجرت و تکثیر سلولی اثر بگذارند و تون عروق vascular tone را تعیین کنند. [۳۲] APD باعث تجمع پلاکت‌ها می‌شود و ATP می‌تواند با اثر بر P2X1 در پاسخ پلاکت به کلاژن نقش داشته باشد. یون کلسیم کموفاکتور ضروری برای تجمعی پلاکتی و تولید فیبرین است. این عامل همچنین نقش تنظیم کننده مرکزی در روند ترمیم زخم دارد. به عنوان مثال Ca^{2+} می‌تواند بر تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها اثر بگذارد.[۳۳] سروتونین گیرندهایی بر سلول‌های عروقی دارد و رها سازی آن موجب انقباض عروق و افزایش نفوذ پذیری مویرگ ها می‌شود. هیستامین می‌تواند اثرات پیشبرنده و متوقف کننده التهاب داشته باشد. بنابراین ابتدا باید ببینیم چگونه پلاکت‌ها تأثیر عمیق خود در اطراف ناحیه فعال شده نشان را اعمال می‌کنند.

گرانول‌های آلفا

پروتئین‌های که در گرانول‌های آلفا ذخیره و از آن ها رها می‌شوند در شکل ۱ دیده می‌شوند. [۳۴] [۳۵] با پیشرفت پرتئومیکس و ژنومیکس در مورد پلاکت‌ها، این فهرست بطور قابل توجهی افزایش یافته است. ما پروتئین‌ها را بر اساس ویژگی‌های عملکردی‌شان گروه بندی کردیم. چندین پروتئین چسبندگی در این فهرست هستند: فیبرینوژن (Fg)، فیبرونکتین (Fn)، ویترونکتین (Vn) و ترومبو اسپوندین - ۱ (STP-1). در هموستاز، بخشی از این پروتئین ها به گیرندهای پلاکتی متصل می‌شوند و مستقیماً در رشد ترومبوس نقش دارند. حتی پروتئین فراوانی مانند Fg نیز ممکن است به عنوان میتوژن عمل کند زیرا اولین بار نشان داده شد که اثرات اینترلوکین – ۳ (Il-3) را بر پیش‌سازهای خون ساز انسانی تقویت می‌کند.

Fn [۳۶] و Vn نیز در ترمیم آسیب‌ها دخالت دارند. [۳۷] از میان پروتئین‌های فیبرینولتیک، مهار کننده فعال ساز پلاسمینوژن نوع I (PAL-1)، علاوه بر تنظیم فیبرینولیز، می‌تواند به Vn متصل گردد و ایجاد مولتی مرهای Vn و اتصال بین سلول‌ها و ماتریکس را تحریک نماید. [۳۸] پروتئین دیگری که در پلاکت‌ها تولید می‌شود و می تواند به پلاسیموژن متصل گردد و آن را به کلاژن اتصال دهد، استئونکتین است که به وسیله استئوبلاست‌ها نیز ترشح می‌شود.[۳۹] مطالعات جدید همچنین رها سازی مهار کننده فیبرینولیز با توانایی فعال سازی ترومبین (TAFI) را نیز از پلاکت‌ها نشان داده‌اند.[۴۰]

از میان فاکتورهای میتوژنیک ذخیره شده که برای ترمیم زخم ضروری هستند، می‌توان PDGF (ایزوفرم AB و C عمدتاً) TCF-β، VEGF، bFGF ، PDEGF و IGF-I را نام برد. [۴۱] [۴۲] [۴۳] این فاکتورها در تحریک کموتاکسی، تکثیر و تمایز سلولی دخالت دارند، PDGF عامل قوی جلب کننده سلول‌ها و محرک تکثیر سلولی است. تمامی این فاکتورها، عوامل قوی رگ‌زایی هستند و اثر میتوژن بر سلول‌های آندوتلیال دارند. TGF- β نیز یک پلی پپتید دو رشته‌ای است که در پلاکت‌ها و استخوان به فراوانی وجود دارد. اثرات آن با فعال سازی از شکل غیر فعال تنظیم می‌شود و ممکن است اثر منفی بر رگ‌زایی داشته باشد. اگر چه تولید پروتئین‌های ماتریکس را تحریک می‌کند. [۴۴] [۴۵] در حالی که اکثر فاکتورهای رشد بوسیله مگاکاریوسیت‌ها سنتز می‌شوند، IGF-1 و پروتئین تعدیل کننده استخوان، IGFBP- 3 مانند Fg، قبل از ذخیره، بوسیله اندوسیتوز از محیط خارج سلولی برداشت می‌شوند. [۴۶] IGFI-1 نوعی پروتئین تک رشته‌ای است که به گیرندهای اختصاصی سطح سلول (IGF-I-R) متصل می‌شود و مستقیماً تولید ماتریکس استخوانی و تکثیر استئوبلاست‌ها و پیش سازه‌های آن ها را تحریک می‌کنند.

هسته تیره‌ای در گرانول‌های آلفا بوسیله میکروسکوپ الکترونیکی دیده می‌شود که پروتئوگلیکان هایی مانند کندروتئیتین ۴-سولفات در آنجا قرار دارند. خانواده‌ای از پروتئین‌های بازی از جمله PF4 و β ترمبوگلبولین در نزدیکی این پروتئوگلیکآن ها بسته بندی می‌شوند. PF4 نوعی CXC- کموکین است که تنظیم کننده منفی رگ‌زایی بوده، مهار کننده توی تکثر سلول‌های آندوتلیال می باشد.[۴۷] [۴۸] PF4 می‌تواند با اتصال به پروتئوگلیکآن های سطحی، سلول‌ها را تحریک کند. اگر چه این فاکتور با فاکتورهای رشد و Il-8 نیز تعامل دارد. PF4 مانند سایر پروتئین های ذخیره شده (TSP-I و اندو استاتین) اثرات ضد رگ‌زایی دارد اگر چه اکثر پروتئین‌ها ترشح شده از گرانول‌های آلفا اثر مثبت بر رگ‌زایی دارند. PF4 همچنین یک ماده جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌ها و فیبروبلاست‌ها است. پلاکت‌ها همچنین مواد ضد باکتریال و قارچ کش را نیز ذخیره می‌کنند که به جلوگیری از عفونت کمک می‌کنند،اگر چه این موضوع هنوز ثابت نشده است. دو نوع از این پروتئین‌ها که ترمبوسیدین نامیده می‌شوند، فرآورده‌های حاصل از حذف قطعه C از پروتئین‌های کموکین CXC هستند و انواع پپتید فعال کننده نوتروفیل-2 و پپتید فعال کننده بافت همبند IIIمحسوب می‌شوند. [۴۹] توالی‌های پپتیدی ضد میکروبی در PF4 ، RANTES ، پروتئین بازی پلاکتی، تیموزین بتا – ۴ ، و فیبرینو پپتیدهای A و B که طی انعقاد خون رها می‌شوند، وجود دارند. [۵۰]

پلاکت‌ها چنانکه از نقش‌شان در روند التیام بافت بر می‌آید، منبع غنی از سیتوکین‌ها و کموکین‌ها هستند. مثالی از این کموکین‌ها، پروتئین‌ها RANTES است که با مکانیسمی وابسته به P – سلکتین پلاکتی بر روی آندوتلیوم ملتهب رسوب می‌کند و با فعال ساختن یک روند پیام رسانی سلولی، باعث توقف منوسیت‌ها در محل می‌شود. [۵۱] پروتئوگلیکآن ها از طریق موقعیت های اتصال به هپارین، RANTES را شناسایی می‌کنند. سایر کموکین‌ها که در خانواده CXC از پلاکت رها می‌شوند، عبارتنداز Il- 8 ، MIP-1α ، انکوژن تنظیم کننده رشد– α، ENA-8 و MCP- 3 . [۵۲] این کموکین ها باعث جلب لکوسیت‌ها، فعال شدن سایر پلاکت‌ها و تعدیل تولید ملکول‌های التهابی توسط سلول‌های آندوتلیال می‌شوند.

یک سیتوکین پلاکتی که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته، یک گیلکو پروتئین داخل غشایی بنام لیگاند CD40 (CD40L)است.[۵۳]

این فاکتور به علت نقشی که در پاسخ ایمنی دارد، شناخته شده است. اتصال CD40L به گیرنده‌اش (CD40) بر سطح سلول‌های عروقی موجب بروز التهاب و تولید اینتگرین و تولید اینترلوکین‌ها و کموکین‌ها می‌شود. [۵۴] CD40L سبوسترای متالوپروتئازها است و از پلاکت‌های فعال به شکل محلول رها می‌شود (SCD40L) مطلب جالب توجه اینکه این فاکتور می‌تواند دوباره از طریق توالی KGD به αIIbβ3 متصل شود که نشان می‌دهد اینتگرین می‌تواند با میل اتصالی بالایی بر برخی نواحی CD40Lمتصل گردد. [۵۵]

فاکتور بافتی (TF) که آغازگر مسیر خارجی انعقاد خون است، نیز یک تنظیم کننده طبیعی رگ‌زایی محسوب می‌شود.[۵۶] سابقاً تصور می‌شد منوسیت‌ها منبع TF در گردش خون هستند اما پلاکت‌های درون لخته در حال رشد قبلاً نشاندار می‌شوند.[۵۷] TF می‌تواند اتصال و فعال سازی پلاسیمیوژن را تنظیم کند [۵۸] و ممکن است از طریق تحریک مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف در روند ترمیم زخم نقش داشته باشد.[۵۹] در نهایت، غشای گرانول آلفا نشانگر ترکیب گلیکوپروتئینی غشای پلاکتی در حالت فعال نشده است. اینتگرین αIIbβ3 به سطح سلول می‌آید و از آن جدا می‌شود و آندوسیتوز Fg را تضمین می‌کند . [۶۰] همچنین گیرنده‌هایی برای آگونیست‌های اصلی بر سطح پلاکت‌ها وجود دارند.[۶۱] با این حال، p-سلکتین شناخته شده‌ترین گلیکوپروتئین غشای گرانول است که بیشتر مورد بررسی قرار گرفته و هنگامی که بر سطح پلاکت قرار می‌گیرد، واسطه تعامل پلاکت با لکوسیت‌ها است. [۶۲]

گرانول‌های لیزوزومی

پلاکت‌ها همچنین حاوی گرانول‌های لیزوزومی هستند که می‌توانند اسید هیدرولازها، کاتپسین‌های E و D، الاستاز و سایر آنزیم‌های تجزیه کننده را ترشح کنند.

متابولیت‌های فعال جدیداً سنتز شده

پلاکت‌ها ایکوزانوییدها را از اسید آراشیدونیک رها شده از فسفو لیپیدهای غشایی تولید می‌کنند. TXA_2 یک عامل قوی منقبض کننده عروق است اما در پاسخ تکثیری عروق به آسیب نیز نقش دارد.[۶۳] این پاسخ توسط پروستاسیکلین تنظیم می‌شود. همچنین اسفنگوزین ۱- فسفات نیز از پلاکت رها می‌شود که میتوژنز را تحریک می‌کند این ماده از پلاکت‌های فعال شده طی روند تشکیل لخته رها می‌گردد و تشکیل شبکه فیبرونکتین را از طریق مسیر پیام رسانی وابسته به Rho تحریک می کند.[۶۴] این اسفنگولیپید علاوه بر حفظ سلامتی سه سلول‌های آندوتلیال از طریق بازآرایی اسکلت سلولی با واسطه Edg ، می‌تواند TF را نیز بر سطح سلول‌های آندوتلیال افزایش دهد.[۶۵] [۶۶] فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) نیز یک لیپید زیستی مشتق از پلاکت است که می‌تواند در توقف لکوسیت‌ها و فعال سازی آن ها روی سلول‌های آندوتلیال یا اتصال پلاکت‌ها از طریق مکانیسم‌های وابسته به P - سلکتین نقش داشته باشد. [۶۷]

تولید ترومبین

انتقال فسفاتیدیل سرین (PS) به سطح خارجی غشای پلاسمایی پلاکت پس از فعال شدن و رها شدن میکروزیکول‌ها موجب می‌شود سطحی پیشبرنده ی انعقاد ایجاد شود و تولید ترومبین مستقل از تولید TF انجام گیرد. [۶۸] PS جدیداً ظاهر شده بر سطح پلاکت، در اتصال فاکتورهای انعقاد نقش دارد و موجب تشکیل سریع کمپلکسی فاکتور Va/Xa فعال شده می‌شود که در روندی وابسته به Ca^{2+}، پروتئین را به ترومبین تبدیل می‌کند. ذخایر فاکتور V در گرانول‌های آلفای پلاکت‌ها به یک ترومبین بزرگ و فراوان به نام مولتی مرین متصل هستند [۶۹] [۷۰] و منبع فاکتور V فعال شده برای تولید کمپلکسی پروترومبیناز می‌باشد. ترومبین یک عامل میتوژن قوی است و حتی فاکتور Xa می‌تواند پاسخ های سلولی ویژه‌ای را برانگیزد. [۷۱]

روش های استفاده از پروتئین‌های و متابولیت های مشتق از پلاکت

از اوایل دهه ۱۹۹۰ چسب فیبرین به عنوان یک ماده زیستی با ویژگی‌های هم‌ستاتیک و چسبندگی ابداع شد. افزودن پلاکت‌ها بعداً انجام گردید. [۷۲] [۷۳] این فرآوردها از آن زمان به بعد به صورت‌های مختلفی تولید شده‌اند و کلماتی مانند PRP – ژل، ژل پلاکتی، لخته PRP یا پلاسمای غنی از فاکتور رشد (PRGF) در مقالات به وفور یافت می‌شوند. در ابتدا، پلاکت تلغیظ شده با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ پلاسما تهیه می‌شد. اخیراً، دستگاه هایی ابداع شده‌اند که می‌توانند بصورت بهینه، PRP را برای مقاصد درمانی از حجم کوچکی خون سیتراته (۱۰- ۱۵ سی‌سی) از طریق سانتریفیوژ تیهه کنند. [۷۴] [۷۵]

هدف اساسی، تهیه سریع PRP با غلظت پلاکت بیشتر از ۳۰۰/۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر است. لخته سازی ممکن است بلافاصله قبل از استفاده از فرآورده انجام شود. اگر چه از ترومبین گاوی توسط عده‌ای از محققین استفاده شده است [۷۶] اما

امروزه از این کار اجتناب می‌شود زیرا خطر ایجاد آنتی بادی و کمبود فاکتور V وجود دارد. [۷۷] روش جایگزین، استفاده از ترومبین انسانی نوترکیب است. [۷۸]

در این مطالعه در دندانپزشکی، ما خون وریدی (حداقل ۱۰ ml) را مستقیماً به محلول سیترات سدیم ۳/۸ % (حجم ۱ به ۹) ریختیم. با سانتریفوژ خون 460×g بمدت ۸ دقیقه در دمای اطاق، PRP تهیه می‌شود. ۵٪ میلی لیتر پلاسمای بالای اریتروسیت‌های ته نشین شده که با bufty coat مخلوط نشده، جمع آوری می‌گردد. برای آغاز انقباض لخته، لوله‌های شیشه‌ای حاوی PRP در دمای ۳۷^{C} در حضور کلریدکلسیم 22/8mM انکوبه می شوند. ما توصیه می‌کنیم پس از خارج کردن دندان، قبل از اینکه لخته شروع به منقبض شدن کند، به محل حفره دندانی ریخته شود زیرا این روش باعث می‌شود پروتئین بصورت درجا از لخته خارج شوند.[۷۹]

برای برخی کاربردها، لخته در محل زخم تشکیل می‌شود. یک مشکل احتمالی، تنوع سطح PDGF در پلاکت‌ها در افراد مختلف است که نیاز به درمان قبلی برای افزایش سطح این فاکتور را مطرح می‌سازد. [۸۰]

پلاکت‌ها و بازسازی استخوان در جراحی دندان جراحی فک و صورت

وضعیت‌هایی که در ترشح هدایت شده فرآورده‌های پلاکت‌های اتولوگ می‌تواند به ترمیم زخم کمک کند در جدول ۱ فهرست شده‌اند.

جدول ۱. کاربردهای درمانی لخته – PRP اتولوگ به عنوان کمکی برای ترمیم بافت

جراحی فک و صورت و پیوند استخوان
جراحی ایمپلنت دندانی
جراحی ارتوپدی و بازسازی استخوان
جراحی زیبایی و پلاستیک صورت
زخم های پوستی
جراحی چشم – ترمیم حفرات شبکیه
پزشکی ورزشی – ترمیم تاندون و غضروف

رایج‌ترین کاربرد لخته PRP در دندانپزشکی و جراحی فک و صورت است. پلاکت‌ها در محل کشیدن دندان به عنوان پایه طبیعی آسیب عروق فعال می‌شوند. شواهد قابل توجهی حاکی از آن است که با قرار دادن مقدار بیشتری پلاکت اتولوگ در لخته فیبرین در محل کشیدن دندان و یا اطراف ایمپلنت می‌توان ترمیم استخوان را تسهیل نمود. درمان های جایگزین عبارتند از کار برد پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان نوترکیب (BMP) یا فاکتورهای رشد نوترکیب. [۸۱] [۸۲]

ترمیم استخوان به فراخوانی، تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها نیاز دارد که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) مشتق می‌شوند.[۸۳] [۸۴] اگر چه MSC عمدتاً در مغز استخوان قرار دارند اما گروهی از آن ها در خون محیطی حضور دارند. کشت MSC با دگزامتازون یاBMP-2 می‌تواند به تکامل سریع رده سلول‌های استخوان ساز منجر شود. در بدن موجود زنده، تمایز استئوبلاست‌ها به تعامل سلول- سلول و سلول – ماتریکس و چندین هورمون (استروژن، هورمون پاراتیروئید) و فاکتورهای اتوکرین/ پاراکرین نیاز دارد. این فاکتورها عبارتند از : BMP که اعضای ابر خانواده TGF- β هستند و $1, 25 (OH)_2 D_3$، اثر آن ها را افزایش می‌دهد. [۸۵] FGF , IGF-1 و TGF- β نیز نقش دارند. [۸۶]

تمایز استئوبلاست‌ها به تنظیم رونویس از ژن ها(RUNX2 , Aj18 . Dl x5 و ...) و چندین ژن خاص نیاز دارد که معلوم شده است مسئول ایجاد توده استخوانی بالا هستند. [۸۷] مشخص شده است که فرآورده پلاکت انسانی تغلیظ شده باعث افزایش تکثیر و فعالیت‌های سلول‌های شبیه استئوبلاست جنین انسان در طولانی مدت و کوتاه مدت می‌شوند. [۸۸] مطالعات in Vitvo نشان می‌دهند مواد رها شده از پلاکت نیز مهاجرت MSC را افزایش می‌دهند. [۸۹]

ژل پلاکت اتولوگ اوین بار توسط whitman و همکارانش [۹۰] در جراحی بازسازی حفره دهان و جراحی فک و صورت به عنوان یک درمان کمکی در کنار استفاده از ایمپلنت تیتانیوم بکار رفت. marx و همکارانش [۹۱] اثرات کاربرد PRP اتولوگ طی بازسازی استخوان ماندیبل را ارزیابی کردند. نشان داده شد که PDGF و TGF - β جذب پیوند می‌شوند و در نتیجه، افزودن PRP باعث افزایش سرعت و میزان تولید استخوان می‌شود. [۹۲] در این مطالعات و مطالعات بعدی، فرض بر آن بود که

تجویز مستقیم غلظت بالای فاکتورهای رشد باعث تحریک مهاجرت و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی می‌شود. [۹۳] روش‌های آلوگرافت، اتوگرافت، گرنوگرافت و alveolar ridge augmentation هنوز برای افزایش تراکم استخوان استفاده می‌شوند اما در این روش‌ها نیز استفاده از پلاکت اتولوگ می‌تواند اثر مثبتی بر نتایج داشته باشد. [۹۴] [۹۵] بنابراین با استفاده از PRP، مقدار قابل توجهی استخوان جدید که با رادیوگرافی دیده می‌شود، ۲ ماه پس از جراحی تشکیل می گردد. تصور می‌شود PRP ترمیم بافت نرم را نیز از طریق تسریع رگ‌زایی و اپی‌تلیالیزاسیون مجدد فلپ‌های جراحی تسهیل می‌کند. استفاده از استخوان گاو دپروتئینه و PRP نیز در augmentation سینوس ماگزیلری و قرار دادن ایمپلنت داخل استخوان بطور موفقیت‌آمیزی آزمایش شده است. [۹۶]

آزمایشگاه ما در ابتدا استفاده از لخته-PRP را با یا بدون استخوان اتولوگ در ۲۰ بیمار که به علت شکستگی عمودی فک یا بیماری شدید پریودنتال، دندان هایشان را از دست داده بودند، مورد بررسی قرار دادند. [۹۷] در مرحله بعدی، قراردادن ایمپلنت آزمایش شد. در برخی بیماران دچار از دست دادن چندین دندان، PRP- لخته در یک سمت در محل حفرات دندانی قرار داده شد و طرف دیگر به عنوان کنترل استفاده گردید. بیوپسی استخوانی بین هفته‌های ۱۰ و ۱۶ از محل خارج کردن دندان ها انجام شد. در اکثر بیماران با استفاده از لخته –PRP، ترمیم استخوان بطور قابل توجهی انجام شد و بافت استخوانی متراکم با ترابکول‌های کاملاً منظم تشکیل گردید. در مقابل، در گروه کنترل حفرات عمدتاً از بافت همبندی پر شده بودند. مشاهدات بافت شناختی تپیک‌های روی بیوپسی‌ها در شکل ۲ مشاهده می‌شوند.

شکل ۲. بررسی چگونگی تحریک بازسازی استخوان پس از خارج کردن دندان و جراحی ایمپلنت با استفاده از لخته – PRP

سمت چپ : (A) محل دو دندان خارج شده از یک بیمار. در تصویر (a) بیوپسی از یک ناحیه ترمیم شده از حفره دندانی با استفاده از لخته – PRP دیده می‌شود که پس از ۳ ماه حاوی استخوان متراکم و سخت با ترابکول‌های منظم استخوانی می‌باشد. در تصویر (b) بیوپسی از ناحیه بدون استفاده از لخته – PRP دیده می‌شود که ۳ ماه بعد از خارج کردن دندان، قسمت زیادی از حفره با بافت همبند فیبری متراکم پر شده و ترابکول‌های استخوانی اندکی مشاهده می‌شوند.

سمت راست: (B) بررسی اثر لخته – PRP بر ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت تیتانیومی در یک مدل حیوانی . ایمپلنت‌ها در تیبیای بز تحت بیهوشی با و بدون استفاده از لخته – PRP قرار داده شدند. ساختار استخوان از نظر بافت شناسی پس از ۸ هفته بررسی گردید. در تصویر (a) ، برش رنگ آمیزی شده‌ای وجود دارد که استخوان کورتیکال متراکم را در اطراف ایمپلنت نشان می‌دهد. برش مقطع ایمپلنت کنترل در تصویر (b) دیده می‌شود که بافت نرم در رأس ایمپلنت طی گرفتن بیوپسی جدا شده است. تصاویر (c) و (d) نمای ماکروسکوپی ایمپلنت‌های آزمایشی و کنترل را نشان می‌دهند (به ترتیب).

در گروه PRP همچنین اپی‌تلیالیزاسیون نیز بطور واضح بهبود یافت. در نهایت، ما فواید اضافه کردن لخته غنی از پلاکت به اطراف ایمپلنت تیتانیومی را در پروتزهای دندانی بررسی کردیم. [۹۸] [۹۹] در این روش ، سطح ایمپلنت با PRP خیس گردید و ایمپلنت در آلوئول قرار داده شد. پس سطوح اطراف ایمپلنت با PRP کلسیفه (۳ حجم) مخلوط با مایع روی (۱ حجم) از لخته منقبض شده، شستشو گردید. این فرآورده طی ۱۵ تا ۳۰ ثانیه لخته می‌شود.

مطالعات بیوشیمی بافت شناسی روی مقاطع بیوپسی نشان داد در اطراف ایمپلنت‌ها آغشته به لخته غنی از پلاکت، استخوان متراکم بیشتر با ترابکول های منظم‌تری ، ۲ تا ۳ ماه بعد تشکیل یافته است. مطالعات اولیه با موش نشان داد استخوان تازه تشکیل شده، سطح تماس محکمی با ایمپلنت تیتانیومی بوجود آورده است. [۱۰۰] بررسی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی اسکن کننده به وضوح نشان داد پروتئین‌های پلاسمایی با سطح ایمپلنت تیتانیومی تعامل می‌کنند (شکل ۳).

شکل ۳. تصویر سطح تماس بین لخته – PRP و سطح تیتانیومی ایمپلنت . حجم اندکی از PRP سیتراته (۱۰۰ µl) در حضور Ca^{2+} بر سطح ایمپلنت قرار داده می‌شود. سطح تماس مستقیماً با استفاده از میکروسکوپ الکترونیکی اسکن کننده محیطی بدون آماده سازی قبلی مشاهده شده است. به اتصال محکم و تماس نزدیک بین لخته (منطقه تیره رنگ) و سطح شیاردار ایمپلنت توجه کنید (بزرگنمایی ۶۰۰ ×).

بطرز جالبی، اینتگرین αIIbβ3 واسطه ی اتصال پلاکت‌ها در آغاز به سطح تیتانیومی است که احتمالاً از طریق تعامل با فیبرینوژن انجام می‌شود.[۱۰۱] سطوح تیتانیومی دارای شیارهای ریز نسبت به سطوح صاف، بهتر با پلاکت‌ها واکنش می‌کنند. [۱۰۲] اتصال مستقیم استئوبلاست‌ها به سطوح تیتانیومی نیز از طریق مسیر داخلی سلولی با واسطه اینتگرین توصیف شده است. [۱۰۳] به نظر می‌رسد استئوبلاست‌ها به سطح تیتانیومی چسبیده، تمایز می‌یابند در حالی که نقش اینتگرین‌ها در این فرآیند حاکی از آن است که پروتئین‌های پلاسمایی مانند فیبرونکتین به عنوان واسطه این اتصال عمل می‌کنند.

مطالعات روی مدل‌های حیوانی اثبات کرده است این نتایج در انسان نیز دیده می‌شوند. با این حال Anitua و Andia Ortiz [۱۰۴] نشان دادند افزودن لخته – PRP به اطراف ایمپلنت با سطح شیاردار در زمان کارگذاشتن ایمپلنت در بز، باعث می‌شود میزان و کیفیت ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت بهبود یابد. یافته‌های تیپیک این بررسی در شکل ۲ مشاهده می‌شوند. در یک مطالعه جدیدتر، Zechner و همکارانش [۱۰۵] دوره زمانی تشکیل استخوان جدید را خوک‌ها پس از کارگذاشتن ایمپلنت تیتانیومی آغشته به لخته – PRP بررسی کردند. این محققین از مدل بررسی نیمه ی دهان استفاده کردند یعنی پس از برداشتن دندان های آسیای کوچک، در یک سمت از لخته- PRP استفاده کردند و سمت دیگر را به عنوان کنترل استفاده نمودند. حیوانات در ۳، ۶ و ۱۲ هفته بعد کشته شدند. بررسی بافت شناسی بیوشیمی نشان داد افزودن لخته – PRP موجب افزایش سطح تماس استخوان با ایمپلنت در هفته‌های ۳ ، ۶ می‌شود و بویژه در طی اوایل فاز ترمیم موثر بود. در یک مطالعه دیگر، Stofani و همکارانش [۱۰۶] قبلاً نشان داده بودند ترکیب PDGF نوترکیب و IGF -1 ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت را در اوایل فاز ترمیم افزایش می‌دهد.

روند بازآرایی استخوان شامل ایجاد یک تعادل بین فعالیت جذب استخوان توسط استئوبلاست‌ها و فعالیت تولید ماتریکس توسط استئوبلاست‌ها است.[۱۰۷] استئوبلاست‌ها سلول‌های خونساز هستند که در رده منوسیت/ ماکروفاژ مشتق می‌شوند و در محیط میکروسکوپی مغز استخوان تمایز می‌یابند. استوبلاست‌ها / سلول‌های استرومایی، استئوپروتگرین (OPG) را ترشح می‌کنند OPG یک ملکول دیمر از ابرخانواده گیرنده فاکتور نکروز موتور و یک مهار کننده جذب استخوان است. [۱۰۸] [۱۰۹] OPG با یک گیرنده غشایی به نام RANKL (TRANCE , POGL) تعامل می‌کند. RANKL به گیرنده RANK متصل می‌شود (فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای KB) و میزان بیان فاکتور نسخه برداری را در استئوکلاست‌ها تمایز یافته، تنظیم می‌کند. [۱۱۰] شواهد فزاینده‌ای حاکی از آن است که OPG و RANKL به عنوان تنظیم کننده‌های پاراکرین متابولیسم استخوان و عملکرد عروق عمل می‌کنند. [۱۱۱]

بطرز جالبی، مواد رها شده از پلاکت‌ها تولید سلول‌های شبیه استوکلاست‌ها با مکانیسمی وابسته به COX -2/ RANKL می‌شوند.[۱۱۲] قبلاً ادعا شده بود PGE2 درونزاد باعث افزایش نسبت RANKL به OPG می‌شود. جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها به تماس پایین سلول و ماتریکس نیاز دارد. این تماس در موش های ژن کاسته فاقد اینتگرین β 3 دچار اختلال می‌شود، اما با بیان اینتگرین β3 با طول کامل، این وضعیت به حالت طبیعی برمی‌گردد که نشان دهنده نیاز کامل این فرآیند به وجود β 3 αV است. [۱۱۳] ادعا شده است پیام رسانی توسط β 3 در این فرآیند نقش دارد.

PDGF یک میتوژن چند گانه است که تکثیر استئوبلاست‌ها و تجزیه کلاژن استخوان را تحریک می‌کند و فاکتوری کلیدی در متابولیسم استخوان است. استئوبلاست‌ها گیرنده PDGF را تولید می‌کنند و PDGF موجب تکثیر آن ها می‌شود. [۱۱۴] [۱۱۵] PDGF –AA به عنوان یک عامل اتوکرین برای استئوبلاست‌های بالغ و طبیعی انسان شناخته شده است و تولید آن در سلول‌های جنینی بوسیله PDGF –AA ، PDGF –BB ، TGF -β ، bFGF افزایش می‌یابد. [۱۱۶] قبلاً مشخص شده بود TGF - β ممکن است پاسخ سلول‌ها به PDGF و PDEGF را تنظیم کند در حالی که از سوی دیگر نیز مشخص شده بود TGF - β می‌تواند تولید استخوان را آغاز کند. [۱۱۷] IGF- 1 فاکتور دیگر رها شده از پلاکت‌ها می‌باشد که به وسیله کشت اولیه استئوبلاست‌ها نیز سنتز می‌شود. فعالیت IGF- 1در این کشت ها به وسیله پروتئین‌های اتصال یابنده به IGF تنظیم می‌شود. ترشح پروتئین‌های اتصال یابنده به IGF توسط PGE2 تنظیم می‌گردد. [۱۱۸] بنابراین پلاکت‌ها به طریق فعالیت استئوبلاست‌ها را تقلید و افزایش می‌دهند.

سایر مواردی که پلاکت‌های اتولوگ به بهبودی کمک می‌کنند

روند ترمیم زخم بصورت تپتیک به سه مرحله تقسیم می‌شود (التهابی ، تکثیری و بازآرایی بافت). چنانکه قبلاً گفته شد، پلاکت‌ها و سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد رها شده از آن ها نقش محوری در هر یک از این فرآیندها دارند.

جراحی پلاستیک

پلاکت‌های اتولوگ بویژه برای ترمیم بافت نرم و استخوان در جراحی پلاستیک صورت و جراحی ترمیمی مفید هستند. [۱۱۹] استفاده از این موارد باعث کاهش زمان جراحی، کاهش نیاز به استفاده از درون و پانسمان فشاری و کاهش میزان عوارض می‌شود.Vallonesi و همکارانش [۱۲۰] با استفاده از چسب فیبرین- پلاکت اتولوگ در موارد از دست رفتن پوست و بافت نرم ناشی از ترومای جدید یا بیماری‌های مزمن مشاهده کردند میزان عفونت و مدت اقامت در بیمارستان کاهش می‌یابد. این موضوع به ویژگی‌های ضد باکتریایی این مواد و تحریک تکثیر سلولی توسط آن ها مربوط می‌باشد. پروتئین‌های دارای این دو ویژگی در مواد رها شده از پلاکت‌ها حضور دارند. خواص ضد التهابی و کاهش ادم و اکیموز با استفاده از ژل پلاکتی اتولوگ در ۸ زن پس از جراحی deep plane rhytidectomyمشاهده شد. [۱۲۱] ژل غنی از پلاکت اتولوگ نیز در متوقف ساختن خونریزی مویرگی در فلپ‌های جراحی در ۲۰ بیمار که تحت جراحی زیبایی (face lift ، تغییر اندازه پستان یا neck ilft) قرار گرفته بودند، دیده شد. [۱۲۲] افزایش زمان بهبودی ریز اغلب مشاهده می‌شود.

ترمیم زخم ها

از اوایل ۱۹۹۰، ادعا شد فاکتورهای ترمیمی مشتق از پلاکت انسانی اتولوگ (HPDWHF) ، روند ترمیم زخم را در زخم‌های مزمن با تسهیل ایجاد بافت گرانولاسیون در اوایل فاز ترمیمی، تنظیم می‌کنند. [۱۲۳] این نتیجه گیری بر اساس مطالعه‌ای بر روی ۲۷ بیمار دچار زخم‌های پوستی انجام شد که پس از ۲۵ هفته درمان رسمی زخم ها بهبود نیافتند. ۱۰۰٪ این بیماران بطور متوسط پس از ۱۰ هفته از استفاده از HPDWHF بهبود یافتند. اخیراً مشخص شده است میزان تولید اینتگرین Avβ 3 پس از استفاده HPDWHF طی ترمیم زخم‌های وریدی ساق پا افزایش می‌یابد و این امر با افزایش رگ‌زایی در محل‌های تشکیل بافت گرانولاسیون جدید ارتباط دارد. [۱۲۴] فاکتورهای تشدید کننده رگ‌زایی از پلاکت‌ها رها می‌شوند. ایجاد زخم در پاها یکی از عوارض شایع دیابت است. چندین علت باعث ایجاد این زخم‌ها می‌شوند اما این زخم‌ها در شرایط نوروپاتی محیطی و یا عوارض عروقی ایجاد می‌گردند. مواد رها شده از پلاکت‌ها بر روی هزاران نفر از این بیماران طی دوره‌ای ده ساله در USA آزمایش شدند و آنالیز نتایج حاصل از این بررسی باعث شد Margolis و همکارانش [۱۲۵] نتیجه‌گیری کنند استفاده از مواد حاصل از پلاکت‌ها دارای اثر بخشی ثابت شده‌ای در این بیماران بویژه در بیماران دچار زخم‌های شدیدتر است. در بررسی اروپایی بر روی موارد این بیماری نیز موفقیت این روش درمان را نشان دادند. اولین بررسی، توسط Tarroni و همکارانش [۱۲۶] انجام شد و موفقیت استفاده از ژل پلاکتی حاصل از مخلوط کردن پلاکت تغلیظ یافته و کرایو فعال شده با batroxobin در حضور کلریدکلسیم را برای درمان زخم‌های مزمن در یک مرد دیابتی در سن ۶۲ سال نشان داد. زخم های این بیماری پس از ۸ هفته استفاده از پلاکت‌ها درمان شد و از قطع پای این بیمار جلوگیری گردید. استفاده مکرر از مواد حاصل از لیز پلاکت اتولوگ به عنوان منبع PDWHF نیز برای درمان زخم های پا با طول مدت بیشتری از ۴ سال در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی موفق بوده است. بهبودی کامل این زخم‌ها نیز طی یک ماه مشاهده شد. [۱۲۷]

جراحی ارتوپدی

فرآورده تغلیظ یافته فاکتورهای رشد اتولوگ (AGF) که از تغلیظ پلاکت‌ها به دست آمده در بیماران تحت جراحی Fusiin ستون فقرات کمری مورد استفاده قرار گرفته است. مانند ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت‌های تیتانیومی، فرضیه در اینجا این بود که چندین فاکتور رشد از پلاکت‌ها رها می‌شوند که اثرات کموتاکتیک و میتوژنیک بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و استئوبلاست‌ها دارند و در نتیجه، ترمیم استخوان را تسهیل می‌کنند. Lowery و همکارانش [۱۲۸] گزارش کردند استفاده از AGF را روی ۳۹ بیمار در USA مورد بررسی قرار دادند. بویژه آن ها ۱۹ بیمار را حداقل بمدت ۶ ماه پیگیری کردند (۱۵ عمل Fusion خلفی و ۴ عمل Fusion بین دیسکی قدامی). در تمام موارد Fusion خلفی، AGF به همراه اتوگرافت و هیدروکسی آپاتیت Coraline بکار رفت و در تمام موارد Fusion بین دیسکی از اتوگرافت، coral و فضا ساز بین دیسکی استفاده شد. در ۱۵ بیمار از استخوان ستیغ ایلیاک اتوگرافت و در ۵ بیمار از اتوگرافت موضعی استفاده شد. در ۵ بیمار، Fusion محکم استخوانی پدید آمد. اگر چه در این مطالعه، کنترل وجود نداشت. در یک مدل حیوانی بازسازی استخوان ماندیل، Fennis و همکارانش [۱۲۹] گزارش کردند به نظر می‌رسد PRP بطرز قابل توجهی ترمیم استخوانی را پس از مخلوط

ساختن با استخوان پیوندی تسهیل می‌کند. کاربردهای بالینی این فرآورده‌ها در ترمیم موارد شکستگی عارضه دار و طی جراحی جایگزینی کامل مفصل نیز غالباً مطرح شده است.

جراحی چشم

یک کاربرد جدید بالقوه این فرآورده‌ها در جراحی ترمیم شبکیه است. در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و تصادفی روی ۱۱۰ بیمار فرانسوی که تحت جراحی برای مراحل ۳ یا ۴ ضایعات ماکولار با ضخامت کامل و ایدیوپاتیک قرار گرفتند، نیمی از بیماران، فرآورده پلاکتی تلغیظ شده را نیز دریافت کردند. [۱۳۰] یک ماه پس از جراحی، میزان موفقیت آناتومیک برای بسته شدن ناحیه حفره ماکولا در گروهی که پلاکت تلغیظ شده دریافت کرده بودند، بطور قابل توجهی بهتر بود. در واقع در ۵۲ نفر از ۵۳ بیمار، لبه‌های ناحیه حفره بدون هیچگونه عارضه‌ای به هم نزدیک شده بود. در گروه کنترل، موفقت آناتومیک در ۴۷ نفر از ۵۷ بیمار دیده شد. Gehring و همکارانش [۱۳۱] نشان دادند بسته شدن آناتومیک مراحل II تا IV حفرات ماکولا در ۱۸ بیمار از ۱۹ نفر درمان شده با فرآورده پلاکت اتولوگ تغلیظ شده روی داد. Callinane و همکارانش [۱۳۲] بر روی خرگوش نشان دادند درمان کمکی با پلاکت تغلیظ شده اتولوگ موجب افزایش تکثیر سلول‌ها در روند ترمیم ضایعات شبکیه می‌شود.

ترمیم تاندون و لیگامان

قدرت و کیفیت ترمیم فتق‌های جدار شکم با استفاده از مش PGA قابل جذب (پلی گلیکولیک اسید) همراه با چسب فیبرین یا مواد حاصل از پلاکت‌ها در موش بهبود یافته است. [۱۳۳] در این موارد، افزایش مقدار رشته‌های کلاژن و افزایش مقدار فیبروبلاست‌ها دیده شد. یک مطالعه موردی جدید نشان داد تزریق PRP اتولوگ کلسیفیه کننده ممکن است بازسازی لیگامان صلیبی قدامی و اتصال دوباره آن به عضروف مفصل زانو را در مردان بهبود بخشد.[۱۳۴]نقش فاکتورهای درونزاد رها شده از پلاکت‌ها مانند bFGF PDGF, VEGF , TGF - β , IGF -1, در ترمیم تاندون و لیگامان بخوبی شناخته شده است. [۱۳۵] این فاکتورها در روند التهاب، تکثر سلولی و بازآرایی بافتی به طرق مختلف نقش دارند. بنابراین، پلاکت‌های اتولوگ ممکن است منبع احتمالی برای تأمین این فاکتورها باشند. همچنین ما اکنون کاربرد این فرآوردها را در جراحی آرتروسکوپیک گزارش کردیم. [۱۳۶] کاربرد جدید این فرآوردها توسط گروه ما در ترمیم تاندون آشیل و عضلات، امید بخش بوده است (Andia I , Anitna E , SaAchez m). بطرز جالبی، تکثیر و تهاجم سلول‌های اقماری ماهیچه‌ای که به فاکتور ها وابسته است، به سیستم فبیرینولیتیک مرتبط با سلول‌ها نیاز دارد. [۱۳۷] پزشکی ورزشی نیز یک حوزه بالقوه برای کاربرد این فرآورده‌ها می‌باشد.

عوارض و خطرات بالقوه

تا کنون از عوارض عمده‌ای از کاربرد درمانی لخته – پلاکت اتولوگ مشاهده نشده است. بطور واضح هماتوکریت بالا یا تعداد پایین پلاکت‌ها ممکن است عامل محدود کننده باشد و برای تعیین تعداد پلاکت‌ها بهینه برای استفاده از این روش‌ها نیز باید مطالعات بیشتری صورت گیرد. پلاکت‌ها علاوه بر ترشح پروتئین‌ها، ملکول‌های کوچک قابل انتشار و مقدار زیادی ذرات ریز حاوی پروتئین‌ها مانند TF یا Il -1β را رها می‌سازند که خاصیت پیشبرنده انعقاد دارند. [۱۳۸] [۱۳۹] بنابراین، باید این روش‌های درمان را در نزدیک عروق بزرگ، بویژه در بیماران دارای خطر بالای ترمبوز با احتیاط استفاده نمود. استفاده هم زمان از داروهای ضد پلاکت می‌تواند بصورت تئوریک، اثر بخشی این روش درمانی را محدود سازد. استفاده از آسپرین (یک داروی ضد پلاکت) در برخی شرایط غیر قابل اجتناب است اما مطالعات روی موارد زخم معده در این باره جالب بوده است. Ma و همکارانش [۱۴۰] نشان دادند ایجاد زخم معده در موش‌ها با افزایش سطح سرمی VEGF و کاهش اندوستاتین (یک فاکتور رگ زایی) همراه است. بطرز جالبی، داروهای ضد پلاکتی تیکلوپیدین (یک آنتاگونیست گیرنده ADP) باعث اختلال در ترمیم معده و رگ‌زایی می‌شود. همچنین تغییرات سطح سرمی هر دو پروتئین را معکوس می‌سازد که این فرآیند مشابه تخلیه ایمنی پلاکت‌ها در گردش می‌باشد. اندوستاتین‌ها از دومن انتهای C از کلاژن XVIII و XV مشتق می‌شوند و به پروتئوگلیکان های سولفات هپارین و متاپروتئازهای ماتریکس متصل شده، آن ها را مهار می‌کنند. [۱۴۱] این که چگونه این مواد در مجموعه ی ترشح شده از پلاکت‌ها حضور دارند، هنوز مشخص نشده است اما آن ها فرآورده‌های پروتئولیتیک (تقریباً ۲۰کیلو دالتون) پروتئین‌های ماتریکس هستند و به احتمال زیاد، آن ها آندوسیتوز می‌شوند. این مطالعات نشان می‌دهند چگونه داروها ممکن

است بر ترمیم اثر بگذارند و اینکه چگونه تغییر تعادل در پروتئین‌های تولید شده در پلاکت‌ها ممکن است بر خصوصیات ضد رگ‌زایی یا پیشبرنده رگ‌زایی آن ها اثر داشته باشد.

نتیجه‌گیری

پیشبرد ترمیم استخوان توسط لخته – PRP موجب جلب توجه جراحان ارتوپد گردید اما در دندانپزشکی، این فرآورده‌ها به عنوان کمکی در جراحی ایمپلنت و جراحی دهان و فک و صورت استفاده می‌شوند. [۱۴۲] کاربرد این فرآورده در دندانپزشکی در USA، اسپانیا، پرتقال، آلمان و آرژانتین بویژه رایج است. اکنون ما از لخته – PRP در تقریباً ۴۰۰۰ محل خارج کردن دندان و ۲۵۰۰ ایمپلنت استفاده کرده‌ایم. استفاده از این فرآورده بطور قابل توجهی تثبیت ایمپلنت در استخوان متراکم را افزایش می‌دهد و تقریباً خطر شکست ایمپلنت را از بین می‌برد. با این حال، علیرغم این پیشرفت‌ها هنوز نمی‌توان توضیح ملکولی کامل برای این نقش پلاکت‌ها ارائه نمود. ترمیم روندای پیچیده است که مجموعه‌ای از عوامل هورمونی و سلولی در آن نقش ایفا می‌کنند. رها شدن سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و فاکتورهای رشد باعث تحریک سلول‌های کناری و انجام کموتاکسی، تکثیر و تمایز سلولی می‌شود. به عنوان مثال ، PDGF و TGF - β دارای اثرات قوی و هم افزایی برکموتاکسی استئوبلاست‌های انسانی در روند ترمیم استخوان و پاسخ به BMP- 2 هستند. [۱۴۳] ماتریکس استخوان ضخیم بسرعت فیلترهای دارای منافذ ریز آغشته به TGF - β را در پولپ دندانی سگ‌ها پر می‌کند و در حضور آنتی بادی خنثی کننده TGF - β، تشکیل ماتریکس جدید از دست می‌رود. [۱۴۴]

فیبرین و سایر پروتئین‌ها چسبندگی موجود در لخته ، فاکتورهای رشد را حفظ می‌کنند و آن ها را به سلول‌های مهاجر ارائه می‌کنند. این خاصیت در شرایطی مفید است که استفاده از پانسمان بسته به تجویز موضعی فاکتورهای رشد نوترکیب در زخم‌های پوستی امکان پذیر نمی‌باشد. [۱۴۵] PDGF می‌تواند به پروتئین‌های خارج سلولی متصل شود در حالی که TGF -β و سایر فاکتورها می‌تواند به Vn (بصورت محلول در ماتریکس) اتصال یابند.[۱۴۶] Vn و Fn بطور گسترده در بافت‌ها وجود دارند. VEGF در لخته فیبرینی گیر می‌افتد و در آنجا تکثیر سلول‌های آندوتلیال را تحریک می‌کند و موجب مهاجرت منوسیت‌ها و ترشح Il-6 و Il-8 می‌شود. [۱۴۷] FGE2 (که در پلاکت‌ها موجود است) به فیبرین متصل می‌شود و از رشد مداوم سلول‌های آندوتلیال همزمان با اتصال آن ها توسط کادهرین – VE حمایت می‌کند. [۱۴۸] [۱۴۹] در مجموع، فیبرین به عنوان یک مخزن ماتریکس برای حفاظت و ارائه فاکتورهای رشد جهت رشد سلول‌ها در محل آسیب عمل می‌کند. فیبرین همچنین به عنوان یک سد فیزیکی در اطراف محل آسیب عمل می‌کند.

اینتگرین‌ها برای بقا و تکثیر سلول‌ها طی تکامل بافت‌ها ضروری هستند. [۱۵۰] تعامل تماس پلاکت‌ها با واسطه اینتگرین ها ممکن است نقشی فعال در روند ترمیم بافت داشته باشند، به عنوان مثال سطوح غشایی پلاکت‌ها برای سلول‌های عضلانی صاف به شدت میتوژنیک هستند و از طریق مکانیسم‌های مستقل از PDGF عمل می‌کنند.[۱۵۱] برای شناسایی نقش پلاکت‌ها در این فرایندها باید موش‌های مدل تولید شوند که از کشت‌های ترانس ژنیکی استفاده نمود که فاقد یک یا چند پروتئین مهم در این روندها می‌باشند. همچنین با استفاده از سیستم‌های میکروآرایه می‌توان پاسخ هر یک از انواع سلول‌ها به تماس با این موارد رها شده از پلاکت را مورد بررسی قرار داد. پیگیری مسیرهای پیام رسانی و خاموش سازی هر یک از ژن های گیرندها یا پروتئین‌های ترشحی پلاکت می‌تواند به شناسایی سیگنال‌های اولیه کمک کند. همچنین برای شناسایی تعداد بهینه پلاکت‌ها برای ایجاد این پاسخ‌ها باید بررسی بیشتر به عمل آید.

پلاکت‌ها علاوه بر آنکه حاوی مسیرهای کلاسیک ترشح گرانول‌ها و تولید ایکوزانوییدها هستند، اخیراً مشخص شده است پلاکت ها با اینکه فاقد هسته هستند اما حاوی mRNA برای پیش ساز اینترلوکین 1β می‌باشند. [۱۵۲] این mRNA در پلی زوم‌ها مستقر می‌باشد و فعال سازی پلاکت با سنتز سریع و مداوم پروتئین پره Il-1β همراه است. این پاسخ به وسیله پروتئین‌های مهار کننده ترجمه مهار شده است. Il-1β یک سیتوکین التهابی است و mRNA مربوط به آن طی روند تشکیل لخته فیبرینی به پروتئین ترجمه می‌شود و در تشکیل شبکه فیبرین نقش دارد. [۱۵۳] سنتز این سیتوکین طی مدت طولانی‌تری تحریک را ادامه می‌دهد، Il-1β تازه سنتز شده می‌تواند با سلول‌های آندوتلیال تعامل کند و باعث اتصال سلول‌های PMN با واسطه P – سلکتین شود. به نظر می‌رسد سنتز Il-1β به پیام رسانی از طریق اینتگرین β 3 نیاز دارد اتصال سلولی با واسطه

اینتگرین و تحریک فاکتورهای رشد غالباً بصورت هم افزا بر تکثیر، تمایز، مهاجرت و بقای سلول‌ها اثر می‌گذارد. به عنوان مثال، تعامل فیزیکی بین αvβ3 از طریق دومین خارج سلولی β 3 و دو گیرنده تیروزین کینازی (VEGF- R2 و PDGF - Rβ) وجود دارد. [۱۵۴] هنگامی که سلول‌ها به Vn متصل می‌شوند، فعال شدن این گیرندها توسط لیگاندهایشان موجب تحریک و تکثیر و مهاجرت سلول‌ها می‌شود. این تعامل متقابل گیرنده‌ها ممکن است فرآیندی کلیدی برای روند ترمیم بافت باشد. بطور مشابه، تعامل بین اجزای ترشح شده نیز وجود دارد، مثلاً فیبرونکتین پلاسمایی یا ترشح شده ممکن است فعالیت میتوژنیک PDGF را تشدید نماید و اثرات آن در ترمیم بافت را تحریک نماید. [۱۵۵]

واضح است که لخته فیبرین غنی از پلاکت یک منبع عوامل زیستی است. جالب توجه اینکه پلاکت‌ها منبع پروتئین‌های پیش التهابی مانند CD40L هستند. با این حال، قرار دادن لخته غنی از پلاکت در اطراف ایمپلنت تیتانیومی باعث کاهش التهاب گردید. کشف اساس بیومولکولی این فرآیند می‌تواند جالب باشد. از این نکته نباید غفلت نمود که ایجاد لخته، نقطه پایانی پاسخ عروق به آسیب نیست بلکه یک مرحله مهم است که متعاقب آن فعال شدن کمپلمان و مسیر فیبرینولیتیک روی می‌دهد و ملکول های فعال از نظر زیستی رها می‌گردند . فعال شدن TGF – β نهفته با واسطه پلاسیمنوژن در کشت سلول‌های شبیه استئوبلاست‌ها دیده شده است که نقش احتمالی تنظیمی را برای سیستم فیبرینولتییک مطرح می‌سازد. [۱۵۶] در واقع، پیچیدگی روند ترمیم بافت باعث می‌شود استفاده از لخته غنی از پلاکت اتولوگ نسبت به استفاده از پروتئین‌های نوترکیب به تنهایی یا باهم، ارجع باشد. اگر چه انتقال ژن همراه با تعدیل تولید فاکتورهای رشد و یا سیتوکین‌ها می‌تواند به عنوان یک راه جایگزین مطرح باشد اما در بافت پریودنتال [۱۵۷] انجام این کار در جراحی روتین ایمپلنت دندانی امکان پذیر بنظر نمی‌رسد. درمان با روش پیوند سلول‌های MSC نیز یک روش انقلابی و مهیج در آینده محسوب می‌شود، اما به یک منبع سازگار از پیش‌سازهای استئوبلاست‌ها نیاز دارد.

فن آوری زیستی پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)
مفاهیم و کاربردهای درمانی در ارتوپدی و پزشکی ورزشی

Platelet Rich Plasma (PRP) Biotechnology: Concepts and Therapeutic Applications in Orthopedics and Sports Medicine, Innovations in Biotechnology
Mikel Sánchez, Isabel Andia, Eduardo Anitua and Pello Sánchez (2012).
Dr. Eddy C. Agbo (Ed.), ISBN: 978-953-51-0096-6, InTech, DOI: 10.5772/28908.
Available from: http://www.intechopen.com/books/innovations-in-biotechnology/platelet-rich-plasma-PRP -biotechnology-concepts-and-therapeutic-applications-in-orthopedics-and-spor

۱- مقدمه

پزشکی ترمیمی، تسهیل بازسازی یا جایگزینی سلول‌ها یا بافت‌های بیمار و آسیب دیده به یکی از دو روش زیر است:

(۱) افزایش توانایی سلول‌های بدن در ترمیم بافت آسیب دیده

(۲) استفاده از سلول یا بافت‌های برونزاد جهت جایگزینی سلول‌ها یا بافت‌های آسیب دیده

پیشرفت‌های بعمل آمده در پزشکی ترمیمی اساساً به بهبود شناخت از بیولوژی سلولی و پیام رسانی ملکولی ارتباط دارد. پیام رسانی سلولی روند پیچیده است که به علت متعدد بودن تعاملات بین اجزای مختلف سیستم، کاملاً شناخته نشده است. بدن انسان از ۱۰۰ میلیارد سلول تشکیل شده که در وضعیت سلامت با هم از طریق تبادل پیام‌های شیمیایی تعامل می‌کنند تا هموستاز بدن را حفظ نمایند. هر فنوتیپ سلولی چندین پروتئین پیام رسان را ترشح می‌کند که بر رفتار خود آن سلول (اتوکرین) یا سایر سلول‌های اطراف (پاراکرین) از طریق تعامل با گیرنده‌های خاص ترا غشایی واقع بر غشایی سلول‌ها اثر می‌گذارند. امروزه تحقیقات زیادی بر شناخت ارتباطات بین سلولی و انتقال پیام بین سلولی متمرکز شده است. در حوزه پزشکی ترمیمی این دانش می‌تواند به درک معماهای ترمیم بافت و دستیابی به ترمیم صحیح بافت‌های بدن کمک کند. همچنین برای

دستیابی به این هدف، ما باید تمامی اطلاعات حاصل از تحقیقات پایه‌ای را به صورت روش‌های درمانی جدید تلفیق کنیم تا ترمیم بافتی بصورت موثرتر و سریع تر انجام شود.

طی دهه گذشته، فن آوری PRP پدید آمد. تأثیر اکتشافات به عمل آمده درباره قابلیت ترمیمی PRP باعث شد خوش بینی در مورد پیشرفت پزشکی ترمیمی اتولوگ افزایش یابد. در واقع ظهور و کاربرد فن آوری PRP ، یعنی مجموعه مولکولی اتولوگ، باعث شد حوزه پزشکی ترمیم تا حدودی به علت قابلیت‌های ترمیمی فاکتورهای رشد(GF) و سیتوکین‌های مترشحه از پلاکت‌ها متحول شود. پروتکل‌های تهیه آسان، ایمنی و تأثیرات PRP موجب شد تحقیقات شدت گیرد و جامعه علمی پزشکی به آن علاقمند شوند. درمان با PRP یک مسیر میان بر عمده در درمان بسیاری از وضعیت‌های پزشکی ایجاد کرد و اکنون یکی از موضوعات مهم مورد تحقیق در پزشکی ترمیمی است زیرا اثرات مهمی بر سلامتی ما در آینده دارد. اکتشافات در این حوزه نه تنها درمان بالینی بسیاری از بیماری‌های مختلف را تسهیل نمود بلکه دیدگاه ملکولی جدیدی در حوزه دانش PRP برای کشف مکانیسم‌های سلولی و ملکولی ترمیم بافت ایجاد کرد. این فن آوری فرصت استفاده از دانش ملکولی موجود را فراهم آورد و ارتباط این روش با کابرد بالینی را میسر ساخت و بین آنچه از تحقیقات بدست آمده است و کاربردهای بالینی ارتباط برقرار نمود.

در این متن ما مروری بر کاربردهای درمانی باالقوه پلاکت‌ها و پلاسما برای رهاسازی پروتئین‌های پیام رسان در پزشکی ترمیمی ارائه خواهیم نمود. هدف، ارائه اصول پایه ترمیم بافت و نقش پلاکت‌ها به عنوان ذخایر ملکولی می‌باشند. بدون شک، کلید پیشرفت‌های آینده، در دانش PRP و کاربردهای آن در درمان بیماری ها و تروما شناخت بهتر ما از روندهای ترمیم بافت می‌باشد.

۲- تصویری از مکانیسم های ترمیم

مؤثرترین روش برای بهبود ترمیم بافت، شناخت مکانیسم‌های طبیعی ترمیم بافت پس از آسیب ناشی از بیماری ها می‌باشد که اساس بهبود مراقبت از بیمار را تشکیل می‌دهد. مکانیسم‌های ترمیم بافت تا حدود زیادی در بافت‌های مختلف، مشابه هستند و آن‌ها را می‌توان به صورت فازهای پشت سر هم و هم پوشان در نظر گرفت که به وسیله روندهای پیام رسانی از سیستم‌های مختلف مشخص می‌گردند. دینامیک بودن زمانی و فضایی مکانیسم‌های ترمیم باعث می‌شود شناخت مکانیسم‌های حیاتی دشوار شود. ابتدا هموستاز از طریق شبکه‌ای از فرایندها (شامل سیستم انعقادی و پلاکت‌ها) برقرار می‌شود، یعنی خونریزی متوقف می‌گردد و پاسخ التهابی آغاز می‌گردد.

۱- ۲ پاسخ التهابی اولیه

التهاب و انعقاد خون به شدت با هم در ارتباط هستند. التهاب حاد (واکنش پیچیده و سیستمیک زودرس سیستم دفاعی بدن) اولین واکنش سیستم دفاعی ذاتی (پلاکت، ماکروفاژها و لکوسیت) به آسیب بافتی است. مواجهه مستقیم سلول‌ها با ترومای فیزیکی، مکانیکی و شیمیایی بسته به شدت آسیب (یعنی وضعیت نکروز یا آپوپتوزی در فیبروبلاست‌های ساکن بافت) می‌توان تبعات ایمونولوژیک داشته باشد. همچنین مکانیسم‌های تنظیمی موضعی، شدت پاسخ التهابی را به محل آسیب بافتی محدود می‌سازند و باعث می‌شوند میزان ارتشاح سلول‌های ایمنی در بافت و مدت زمان اقامت آن‌ها در بافت برای فاگوسیتوز سلول‌های نکروتیکر آپوپتوتیک کافی باشد. همچنین سلول‌های آندوتلیال که بطور فعال در روند ترمیم دخالت دارند، تشکیل لخته را به محل آسیب محدود می‌سازند. سپس پلاکت‌های فعال شده در لکوسیت‌های درون این لخته، فاکتورهای رشد و انواع سیتوکین‌ها را رها می‌کنند تا التهاب بافتی آغاز گردد.

در نهایت، تغییر زمانی و مکانی الگوی مهاجرت انواع لکوسیت‌ها از خلال آندوتلیوم رخ می‌دهد. نوتروفیل‌های در گردش خون به سرعت به وسیله سلکتین‌های روی سلول‌های آندوتلیال به دام می‌افتند. سپس این سلول‌ها در پاسخ به پیام‌های شیمیایی به بافت آسیب دیده تهاجم می‌کنند. مدت زمان اقامت نوتروفیل‌ها در بافت آسیب دیده حدود ۲ روز است که طی این مدت آن‌ها پیام‌هایی را از محیط دریافت می‌کنند و با ترشح سیتوکین‌ها به آن‌ها پاسخ می‌دهند.[۱۵۸] همچنین، نوتروفیل‌ها مواد ذخیره شده

در انواع گرانول‌ها از جمله گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن، پپتدهای کاتیونی یا پروتئازها را ترشح می‌کنند. نقش کلیدی نوترفیل‌ها، پاک سازی هجوم اولیه باکتری‌ها است.

ارتشاح منوسیت‌ها در محل آسیب چند روز بعد رخ می‌دهد و به وسیله ملکول‌های چسبندگی بر سطح سلول‌های آندوتلیال و کموکین‌ها و سایر مواد مترشحه از پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها[۱۵۹] و سلول‌های نکروتیکر آپوپتوتیک[۱۶۰] به شدت تنظیم می‌شود. تحت کنترل پیام‌های حاصله از محیط، منوسیت‌ها به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند (فاگوسیت‌های متعهد شده) و تغییرات عمده‌ای در بیان ژن و عملکرد سلولی پیدا می‌کنند. در واقع، شدت آسیب بافتی می‌تواند مراحل مختلف فعال سازی ماکروفاژها را تعیین کند. فعال سازی ذاتی (innate) توسط لیپوپلی ساکارید یا IFN-γ انجام می‌شود و با وضعیت پیش التهابی همراه است (تولید اینترلوکین1β، اینترلوکین -۶ و TNF-α). فعال سازی کلاسیک از طریق Il-23/Il- 4 انجام می‌شود و با سنتز فاکتورهای رشد مانند TGF-α، TGF-β، bFGF ، PDGF وVEGF همراه است.[۱۶۱]

بر اساس مطالعات جدید این ویژگی های التهاب ممکن است تفاوت بین ترمیم مؤثر و اختلال در ترمیم بافت را مشخص سازند. بعنوان مثال، در مطالعات حیوانی، نوتروپنی باعث تسریع بسته شدن زخم جراحی[۱۶۲] می‌شود اما بر ترمیم تاندون ترمیم شده با جراحی اثری نمی‌گذارد. کمبود ماکروفاژها با کاهش رسوب کلاژن و رگ‌زایی و اختلال در پاسخ به ایجاد زخم در موش دیابتی، ترمیم زخم پوستی را مختل می‌سازد. سایر مطالعات نشان می‌دهند فعال سازی ماکروفاژها ممکن است رویکرد درمانی جدیدی برای محافظت بافت‌ها از ایسکمی و پیشبرد ترمیم بافتی باشد. مطلب جالب توجه اینکه کاهش تعداد ماکروفاژها باعث بهبود قابل توجه شکل و ویژگیهای بیوشیمایی محل اتصال تاندون با استخوان در ترمیم آزمایشی ACL زانو می‌شود. بنابراین هنوز مطالب زیادی درباره نقش ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در ترمیم بافتی ناشناخته مانده است. دشواری شناخت ریشه‌های پاسخ التهابی، تا حدودی به علت پیچیدگی زیستی می‌باشد. یک ملکول می‌تواند نقش‌های مختلف و متعددی داشته باشد و ملکول‌های مختلف ممکن است عملکردهای مشابه ایفا کنند.

۲-۲ فاز تروفیک

تشکیل بافت جدید ۲ تا۱۰ روز پس از آسیب روی می‌دهد و با تکثیر سلولی و مهاجرت سلول‌های مختلف مشخص می‌شود. عروق خونی جدید طی روند رگ‌زایی بوجود می‌آیند و سپس، مویرگ‌ها در کنار فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها جایگزین ماتریکس فیبرینی و بافت گرانولاسیون می‌شوند.

۲-۲-۱ . تکثیر سلولی و مهاجرت سلولی

فاز تکثیری با تولید فیبرین، فیبرونکتین گلیکوزآمینوگلیکان و ماتریکس هیالورونیک اسید آغاز می‌شود که در ابتدا با حضور تعداد زیادی ماکروفاژ و پلاکت همراه است. سیتوکین‌های مختلف مترشحه از این سلول‌ها، مهاجرت انواع سلول‌ها به محل آسیب را با استفاده از فیبرین و داربست فیبرونکتین تسهیل می‌کنند. تصور می‌شود پیش سازهای انواع سلول‌های تمایز یافته مانند سلول‌های استخوان، غضروف، عضله، عصب و بافت همبندی در تجمع سلول‌های پیش ساز در حال تکثیر نقش دارند. همچنین، سلول‌های پیش ساز شبه بنیادی برای ترمیم بافت‌ها، مهاجرت کرده، تقسیم می‌شوند و به فیبروبلاست‌های بافتی تمایز می‌یابند. فیبروبلاست‌ها با اتصال به فیبرونکتین، ویترونکتین و فیبرین در ماتریکس خارج سلولی از این فضا عبور می‌کنند. گیرنده‌های اینتگرین فیبروبلاست‌ها توالی‌های اسیدهای آمینه آرژینین – لیزین- اسید آسپارتیک را شناسایی می‌کنند. فیبروبلاست‌ها در پاسخ به فاکتورهای رشد (GF) و سیتوکین‌ها تکثیر می‌یابند و در روز سوم تا پنجم پس از آسیب، سلول‌های عمده بافتی را تشکیل می‌دهند. فیبروبلاست‌ها همچنین آندوپپتیدازهای وابسته به روی (بنام متالوپروتئینازها، MMP) را ترشح می‌کنند که حرکت آن‌ها از درون ماتریکس و برداشت اجزای ماتریکس آسیب دیده را تسهیل می‌کنند. پس از ورود فیبروبلاست‌ها به محل زخم، آن‌ها کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و سایر اجزا را تولید می‌کنند. فعالیت فیبروبلاست‌ها عمدتاً توسط انواع GF مانند,PDGF و TGF-β تنظیم می‌شود. PDGF ترشح شده توسط پلاکت‌ها و ماکروفاژها موجب تکثیر و کموتاکسی فیبروبلاست‌ها و ترشح کلاژناز توسط آن‌ها می‌شود. TGF-β چندین عملکرد دارد بطوری که عملکرد آن بستگی به زمینه ترشح آن دارد.

۲-۲-۲. رگ زایی

رگ زایی با تشکیل شبکه مویرگی جدید از طریق تکثیر و مهاجرت سلول‌های آندوتلیال انجام می‌شود. تحریک سلول‌های آندوتلیال برای تشکیل عروق جدید موجب می گردد جریان خون برای پشتیبانی از فعالیت متابولیک بالا در محل ترمیم بافت افزایش یابد. فاکتورهایی مانند VEGF و فاکتورهای ضد رگ زایی مانندآنژیوتانسین، اندوتانسین و ترومبوسپوندین روند رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند. فاکتورهای موضعی تحریک کننده رگ‌زایی عبارتند از: کاهش فشار اکسیژن، کاهش PH و سطح بالای لاکتات. واسطه‌های محلول مانند bFGF، HGF، TGF-β و VEGF نیز تولید عروق توسط سلول‌های آندوتلیال را تحریک می‌کنند. سطح اکسیژن بافتی مستقیماً از طریق سطح فاکتور HIF (فاکتور القا پذیر هیپوکسی) که به اکسیژن متصل می‌شود، رگ‌زایی را تنظیم می‌کند. کاهش سطح اکسیژن در بافت اطرف سلول‌های آندوتلیال مویرگی، باعث افزایش سطح HIF-1 و تحریک رونویسی از ژن VEGF و پیشبرد رگ‌زایی می‌شود. مطالعات حیوانی تا حدودی الگوی طبیعی بیان فاکتورهای رشد را طی این فاز روشن ساخته است. به عنوان مثال، پیام رسانی VEGF-A از طریق گیرنده‌های آندوتلیالی VEFR2 و VEGFR1 در اوایل آسیب بافتی در حال ترمیم دیده می‌شود. سایر فاکتورهای رشد مؤثر در ترمیم بافتی و تثبیت عروق مانند TGF-β، PDGF-BB و آنژیوپویتین-۱ بعداً طی روند ترمیم، تولید می‌شوند.

عروق جدید، تأمین مواد قندی و برداشت مواد زاید را امکان پذیر می‌سازند. چناچه قبلاً گفته شد بافت جوشگاهی از شبکه متراکم عروق خونی و مویرگ ها، تراکم بالای فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها و رشته‌های نامنظم کلاژن تشکیل یافته است. سرعت متابولیسم این بافت زیاد بوده، منعکس کننده مهاجرت، تقسیم سلولی و تولید پروتئین در این بافت می‌باشد و اهمیت تأمین اکسیژن و مواد معدنی کافی برای ترمیم صحیح را بیش از بیش روشن می‌سازد. بافت جوشگاهی بویژه در بدن فراوان است و در روند ترمیم ثانویه زخم دخالت دارد.

۲-۲-۳. سنتز ماتریکس خارج سلولی

غلظت بالای فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی که در ابتدا توسط پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها و بعداً توسط ماکروفاژها تولید و ترشح می‌شوند، باعث افزایش سریع جمعیت سلول‌های خاص (از جمله فیبروبلاست‌های مهاجر و مقیم در بافت) می‌شود. تعداد سلول‌های استرومایی هم زمان با رگ‌زایی افزایش می‌یابد و این موضوع به راحتی با ایجاد محیط هیپوکسیک در محل آسیب دیده مشهود است. بنابراین تولید ملکول‌های ماتریکس خارج سلولی متناسب با افزایش تعداد سلول‌ها افزایش می‌یابد.

فاکتورهای رشد مانند TGF-β1، PDGF، BDNF ، bFGF، IGF-1 در مراحل مختلف ترمیم بافت اثر دارند و بر حسب شرایط موجب نتایج بالینی متفاوتی می‌شوند. به عنوان مثال، PDGF یک فاکتور کموتاکتیک و میتوتیک برای فیبروبلاست‌هاست و باعث سنتز کلاژن نوع I نیز می‌شود. TGF-β1 که مقدارش در اوایل آسیب بافتی به حداکثر می‌رسد، برای بسیج و حفظ سلول‌های پیش ساز برای تشکیل بافت جدید ضروری می‌باشد. همچنین تعامل TGF-β1 با سایر ایزوفرم‌های TGF-β (TGF-β2و TGF-β3) تنظیم نوع کلاژن سنتز شده در بافت ترمیمی را به عهده دارد.

اثرات آنابولیک و ضد آپوپتوزی IGF-1 با اتصال به پروتئین‌های اتصالی به IGF-I مانند IGFBP-2 ، IGFBP-3، IGFBP-4، که در اوایل پاسخ ترمیمی در بافت حضور دارند، تنظیم می‌شود. در انسان و حیوانات، بیان IGF-I، TGF-β1 قبل از تحریک سنتز کلاژن دیده می‌شود. فعالیت زیستی این فاکتورهای رشد نه تنها در سطح گیرنده بلکه از طریق فعال سازی کمپلکس TGF-β و پروتئین‌های اتصالی IGF تنظیم می‌گردد.

۲-۳. باز آرایی بافت و تولید اسکار

در نهایت، بافت وارد آخرین مرحله ترمیم می‌شود یعنی مرحله طولانی مدت بازآرایی که طی این مرحله، بافت جوشگاهی به بافت اسکار تبدیل می‌شود. تجمع کلاژن طی ۲ تا ۳ هفته پس از آسیب به حداکثر می‌رسد و روند بازآرایی بافت آغاز می‌شود. طی این مرحله، بین سنتز و تجزیه بافت، تعادل ایجاد می‌گردد. عروق کوچک به هم ملحق می‌شوند تا عروق خونی بزرگ‌تر ایجاد شوند و مقدار آب در زخم در مجموع کاهش می‌یابد. بطور مشابه، تراکم سلولی و فعالیت متابولیک کلی زخم، کاهش پیدا می کند. برجسته‌ترین تغییر در شکل کلی، مقدار سازمان دهی رشته‌های کلاژن صورت می‌گیرد که قدرت کششی بافت را

افزایش می‌دهد. در ابتدا رسوب کلاژن تیپ III افزایش می‌یابد (کلاژن رتیکولر) که به تدریج با کلاژن تیپ I جایگزین می‌گردد. رشته‌های کلاژن توسط آنزیم لیزیل‌اکسیداز به هم متصل می‌شوند. این آنزیم توسط فیبروبلاست‌ها به ماتریکس خارج سلولی ترشح می‌شود. نسبت طبیعی و بالغ کلاژن تیپ I به III (۴ به ۱) طی مرحله بازآرایی حاصل می‌گردد. با تولید کلاژن جدید و تجزیه کلاژن تیپ III، تعادل برقرار می‌شود.MMP، کلاژناز، ژلاتیناز و Stromelysin تجزیه اجزای ماتریکس خارج سلولی جهت تسهیل مهاجرت سلول‌ها در محل زخم، رگ زایی و بازآرایی بافتی را کنترل می‌کنند.

در هر یک از مراحل گفته شده، فعالیت پیام رسان های ویژه به وسیله پیام‌های درونزاد ممکن است خاموش شود یا برعکس گردد بطوری که مدت هر مرحله و پیشرفت به سمت مراحل جدید محدود گردد. در تمام این مراحل، الگوهای متفاوتی از انواعGF و سیتوکین‌ها در تلاش برای تأمین نیازهای موقتی بافت در حال ترمیم، توسط سلول‌های موضعی یا مهاجر سنتز می‌شوند. در نتیجه، رویکرد درمانی در جهت روند ترمیم ممکن است به تلفیق چندین نوع سلول مختلف و شبکه‌ای بزرگ از پیام رسان‌ها برای ارتباط دینامیک بین سلول‌ها نیاز داشته باشد. با توجه به نیاز به هدف گیری همزمان چندین مسیر پیام رسانی، لازم است ترکیبی متعادل از واسطه‌های التهابی بجای یک پروتئین خالص شده، تجویز گردد تا نیازهای متعدد بافت آسیب دیده تأمین شود. بنابراین توانایی رهاسازی ملکول‌های پیام رسان به شیوه‌های متعادل در زمان و مکان مناسب که نیازهای بافت در حال ترمیم را تأمین نماید، هنوز چالشی در زمینه مطالعات علمی و پزشکی می‌باشد.

۴-۲. ترمیم پاتولوژیک بافت

چندین گروه از موانع بر سر ترمیم بافت وجود دارند. این موانع، موضعی یا سیستمیک می‌باشند. عوامل موضعی عبارتند از: حیات بافت، وجود سرم و یا هماتوم، عفونت، تامین خون ناکافی و یا عوامل مکانیکی. به عنوان مثال، خونرسانی کافی باید برای تأمین مواد قندی و اکسیژن کافی برای ترمیم بافت در دسترس باشد. نبود خونرسانی کافی موجب ایسکمی بافتی می‌شود که خطر عفونت را افزایش می‌دهد. اگر بیشتر از ۱۰ باکتری در هر گرم بافت حضور داشته باشد بافت، ترمیم نمی‌یابد. بنابراین جهت کاهش خطر عفونت که در ترمیم بافت تداخل می‌کند، باید بافت نکروتیک دبریدمان گردد.

تصور می‌شود اکثر تفاوت‌های بالینی موجود بین بافت‌های در حال ترمیم حاد و مزمن، تا حدودی با تغییر در محیط بیوشمیایی موضعی توضیح داده شوند. مشاهده افزایش مقدار TGF- β1 در اسکار هیپرتروفیک به تلاش‌های بالینی جهت توقف تولید اسکار از طریق تجویز آنتی بادی‌های ضد TGF - β1 و سایر واسطه‌های پیش التهابی منجر گردید. شواهد جدید نیز حاکی از آن است که تغییر محیط سلولی سلول‌های زخم باعث تغییر در سرنوشت ترمیم بافت یا عضو می‌شود. همچنین بطور فزاینده‌ای مشخص می‌شود سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد نقش‌های کلیدی متنوعی طی روند ترمیم طبیعی بافتی دارند و بسیاری از آن‌ها ممکن است اثرات بالینی و درمانی در موارد اختلال ترمیم بافت داشته باشند. اگر چه مطالعات متعددی در زمینه شناسایی مجموعه فاکتورهای دخیل در ترمیم طبیعی و پاتولوژیک زخم انجام شده، اما مشخص گردیده است که یک فاکتور مانند تجویز فاکتورهای رشد، تنها اثرات محددی بر ترمیم زخم دارد که احتمالاً به علت انعطاف پذیری و تنوع اجزای دخیل در ترمیم بافت یا تجزیه سریع آن‌ها در محل آسیب بافت می‌باشد.

در این زمینه، ظهور فن آوری PRP به عنوان روشی برای تسریع ترمیم بافت در پزشکی، امید برای بهینه سازی پیام رسانی سلولی را در پزشکی ترمیمی افزایش داده است. شناخت عمیق‌تر این مباحث، تکامل روشهای درمان PRP را تسریع خواهد نمود.

۳. پلاکت ها: نقش ملکولی آن‌ها در روند ترمیم

راه حل نهایی برای ترمیم بافت احتمالاً تجویز فرآورده‌های حاوی چندین ملکول با توانایی رهاسازی مجموعه پیچده‌ای از پیام‌های بیولوژیک است. این پیام‌ها، سرنخ‌های محیطی مورد نیاز برای تنظیم مکانیسم‌های بیولوژیک شرح داده شده در بالا را شامل می‌شوند. پلاکت‌ها منبع طبیعی فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های دخیل در ترمیم بافت هستند. تاکنون تهیه یک فرآورده بصورت مخزن پیام رسان‌های ملکولی و داربست سلولی موقتی برای آغاز ترمیم بافت، امکان پذیر نبوده است. پیشرفت قابل

توجه در شناخت بیولوژیک پلاکت به شناخت پیچیدگی PRP کمک کرده است. اطلاعات مربوط به پروتئوم پلاسما می‌تواند به شناخت بیشتر PRP منجر گردد.

۳-۱. بیولوژی پلاکت

شناخت ما از ویژگی‌های بنیادی بیولوژی و عملکرد پلاکت طی دهه‌های اخیر افزایش یافته است. پلاکت‌ها اجزای سلولی دیسکی شکل با اندازه متنوع هستند که کمترین تراکم را در بین سلول‌های خونی با قطر۲µm دارند. قطر لکوست‌ها حدود µm ۲۰ است. پلاکت‌ها فاقد هسته بوده، در مغز استخوان از برجستگی‌های پای کاذب مگاکاریوسیت‌ها منشأ می‌گیرند. پیش پلاکت‌ها سپس به پلاکت‌های مجزا تبدیل شده، به جریان خون رها می‌شوند. این سلول‌ها حدود ۷-۱۰ روز در گردش خون هستند و پس از پیر شدن از خون برداشته شده، توسط سلول‌های جوان‌تر جایگزین می‌گردند. پلاکت‌ها پر از گرانول‌های ترشحی هستند که نقش حیاتی در عملکرد این سلول‌ها دارند. از میان ۳ نوع گرانول پلاکتی (یعنی گرانول‌های متراکم، گرانول‌های آلفا و لیزوزوم‌ها)، گرانول‌های آلفا فراوان‌تر هستند. تقریباً ۵۰ تا ۸۰ گرانول آلفا در هر پلاکت وجود دارد. این گرانول ها از نظر محتوا ناهمگون هستند [۱۶۳] به عنوان مثال، پروتئین‌های ضد رگ‌زایی و پیشبرنده رگ‌زایی در گرانول‌های آلفای مجزایی تجمع می‌یابند. بعلاوه بر اساس برخی شواهد ترشح این دو دسته از گرانول‌های آلفا نیز به هر یک از آگونیست‌های اختصاصی ارتباط دارد.[۱۶۴] محتوای تمام پروتئین‌های موجود در پلاکت‌ها شامل دودسته پروتئین‌های محلول که به فضای خارج سلولی رها می‌شوند و پروتئین‌های غشایی است که بر سطح پلاکت‌ها حضور دارند. بسیاری از پروتئین‌های موجود در گرانول‌های آلفا در پلاسما نیز حضور دارند. در یک مطالعه جدید، در غشای پلاکت حاوی ۶۲۹ پروتئین غشایی شناسایی گردید.[۱۶۵] مطالعات پروتئومیک نشان می‌دهند بیش از ۱۰۴۸ پروتئین محلول در مایع رونشین حاصل از پلاکت‌ها وجود دارند.

۳-۲-عملکرد پلاکت

تا همین اواخر، پلاکت‌ها فقط به عنوان عوامل انعقاد خون شناخته می‌شد. با این حال با افزایش شناخت محققین از پلاکت‌ها، واقعیت‌های بیشتری مطرح گردید. در حدود ۱۹۸۰، عملکرد پلاکت‌ها در روند ترمیم شناخته شد. سپس Folkman نشان داد پروتئین‌های القا کننده رگ‌زایی بطور انتخابی از مگاکاریوسیت مادر به جوانه‌های پیش پلاکتی پمپ می‌شوند و در حیوانات دارای تومور، PF-4 در پلاکت‌ها به دام می‌افتد. ابداع بعدی فن آوری PRP به عنوان یک روش درمانی طی چند سال بعد، باعث شد اثرات مواد مترشحه از پلاکت‌ها نه در جریان خون، بلکه در بافت‌های دچار آسیب مستقیماً مشاهده شود.

در روند فیزیولوژیک ترمیم زخم، پلاکت‌های به دام افتاده درون لخته خونی به عنوان منبع اصلی فاکتورهای فعال زیستی عمل می‌کنند. بنابراین مفهوم استفاده از PRP روشن است. با توجه به اینکه پلاکت‌ها به عنوان منبع عمده فاکتورهای ترمیم کننده در لخته خون شناخته می‌شوند، این ایده که تغلیظ پلاکت‌ها در محل آسیب می‌تواند روند ترمیم زخم را تسریع یا بهینه سازد، موجب شد درمان با PRP ابداع شود. به عنوان مثال، پس از کشیدگی یا له شدگی عضله، هماتوم ناشی از آسیب عروقی حاوی حدود ۹۴٪ گلبول‌های قرمز خون، تعداد اندکی پلاکت (۴٪) و کمتر از ۱٪ لکوسیت است. دلیل استفاده از PRP ، جایگزینی لخته خونی PRP چسبنده، و در نتیجه به حداقل رساندن حضور اریتروسیت‌ها (حدود ۹۵٪ حجم لخته) و افزایش غلظت پلاکت‌ها در محل آسیب است. بدین ترتیب می‌توان غلظت پلاکت‌ها و پروتئین‌های پلاسما را به بیشتر از حد فیزیولوژیک رساند تا روند ترمیم آسیب از طریق مکانیسم‌های مستقیم و غیر مستقیم (یعنی جلب سلول‌های ایمنی از طریق کموتاکسی یا تسهیل سنتز بیشتر پروتئین‌های ترمیمی توسط سلول‌های محل آسیب) تسریع گردد. بعلاوه، توانایی رهاسازی این فاکتورهای پیام رسان در الگوی زمانی و مکانی مورد نیاز برای ترمیم بافت در داربست فیبرینی، با نیازهای ترمیمی بافت آسیب دیده همخوانی دارد.

اگرچه، دانش کنونی درباره PRP و مکانیسم‌های ترمیمی لازم است مورد بررسی قرار گیرد تا در جهت بهبود درمان‌های بیولوژیک از این دانش استفاده شود.

۴. فن آوری پلاسمای غنی از پلاکت، ابزاری جدید برای ترمیم بافت

۴-۱ تاریخچه : چشم انداز سه دهه

از نظر تاریخی، اولین بانک خون تهیه PRP از دهه ۱۹۶۰ آغاز به کار کرد و طی دهه ۱۹۷۰ تولید این فرآورده معمول گردید. طی دهه ۱۹۸۰، پیشرفت‌های ترمیمی در تلاش برای استفاده از دانش روز در مراقبت از بیماران موجب شد از پلاکت‌ها به عنوان مخازن مجموعه متعادلی از فاکتورهای رشد و ترمیم استفاده شود. در آن زمان مشخص شد پلاکت‌ها مواد ترمیم کننده‌ای ترشح می‌کنند که ترمیم بافت و عروق آسیب دیده در زخم‌های پوستی را آغاز می‌کنند.[۱۶۶] بعداً در دهه ۱۹۹۰، پلاکت‌ها بصورت نوع اتولوگ چسبی قوی به نام چسب فیبرینی به جراحی فک صورت راه یافتند. با توجه به اینکه علاقه آغازین استفاده از خاصیت هموستاتیک و چسبندگی فیبرین هومولوگ طی جراحی استخوان بود، استفاده از پلاکت‌ها بطور اتفاقی انجام شد. پس از مشاهده اثرات مثبت بالینی مانند تسهیل و تشکیل استخوان و عملکردهای ضد التهابی PRP طی کاربردهای جراحی دهان و فک صورت، قابلیت بالینی استفاده از PRP مشخص گردید.[۱۶۷] [۱۶۸] [۱۶۹] در ابتدا، PRP برای اولین بار در درمان آسیب‌های زانو در جراحی آتروسکوپی استفاده شد. [۱۷۰] و بعداً در درمان آسیب‌های تاندون[۱۷۱]، آسیب‌های عضلانی[۱۷۲] ، استوآرتریت زانو [۱۷۳]، هیپ[۱۷۴]و کندروپاتی‌ها[۱۷۵] مورد استفاده قرار گرفت. در شکل زیر، نمودار زمانی کاربرد PRP مشاهده می‌گردد.

شکل ۱. توانی زمانی تکامل فن آوری PRP .

۴-۲ اصطلاحات

بسیار قبل از آنکه کاربردهای درمانی مطرح گردند، اصلاح PRP برای توصیف پلاسمای حاوی تعداد در پلاکت بالاتر از خون محیطی در بین هماتولوژیست‌ها رایج بود. در سال ۲۰۰۷، کاربرد تازه‌ای از PRP به مرکز داده‌های موضوعات پزشکی (MeSH) ارائه گردید. PRP به معنای فرآورده حاوی پلاکت تغلیظ شده در حجمی اندک از پلاسما است که در جراحی‌های ترمیمی مختلف استفاده می‌شود و فاکتورهای رشد پلاکتی به ترمیم بازسازی بافت کمک می‌کنند. اکنون (سال ۲۰۱۱) این حوزه بسیار پیچیده‌تر شده است و اولویت استفاده از فاکتورهای رشدی که از پلاکت‌ها رها می‌شوند و در ترمیم نقش کلیدی دارند، نیز مطرح شده است.

۴-۳ فرآورده PRP

خون محیطی منبع تهیه PRP است. تعداد متوسط پلاکت‌ها در گردش خون ۲۰۰/۰۰۰/ µl می‌باشد. برای تهیه PRP، خون محیطی تحت شرایط استریل از بیمار گرفته می‌شود و با یا بدون مواد ضد انعقاد، برای سانتریفیوژ یا فیلتراسیون مورد استفاده قرار می‌گیرد. حجم فرآورده را می‌توان با توجه به نیاز بالینی از ۱۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر تنظیم نمود. اساساً روش‌های تهیه PRP، میزان ترکیب و غلظت لکوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها را در حجم مشخصی از پلاسما تعیین می‌کنند.

سه روش برای تهیه PRP وجود دارد:

(۱) روش double spinning با استفاده از ماشین‌های خودکار و کیت‌های تجاری

(۲) روش single spinning با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ آزمایشگاهی و سپس جدا سازی دستی PRP

(۳) فیلتراسیون انتخابی خون با استفاده از فن آوری موجود.

روش single spinning باعث می‌شود غلظت پلاکت‌ها به ۱ تا ۳ برابر حد پایه برسد. روش double spinning باعث می‌شود غلظت پلاکت‌ها به ۴ تا ۸ برابر حد پایه برسد و لکوسیت‌ها را نیز تغلیظ می‌کند. همچنین فرآورده‌های تلغیظ شده پلاکتی به چند دسته تقسیم می‌شوند: پلاسمای غنی از پلاکت خالص (P-PRP) که لکوسیت‌ها از PRP حذف شده‌اند و پلاسمای غنی از پلاکت حاوی لکوسیت (L-PRP) که حاوی غلظت بالای لکوسیت‌ها می باشد.[۱۷۶]

شکل۲. روش‌های تهیه PRP ، غلظت لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها در حجم مشخصی از پلاسما و ترکیب فرآورده را تعیین می‌کنند.

در حال حاضر، تردیدهای بسیاری در مورد چهار پرسش محوری در پزشکان وجود دارد:

آیا تعداد پلاکت‌ها مهم است؟

آیا وجود لکوسیت‌ها اهمیت دارد؟
چه موقع باید PRP را فعال نمود ؟
چگونه باید PRP را فعال نمود ؟

در مطالعات مختلف انجام شده در مورد برخی تکنیک‌های مشخص گردیده است تنوع بالینی در فرآورده وجود دارد و بعضی روش‌ها نمی‌توانند تعداد کافی از پلاکت‌های دارای عملکرد تهیه کنند. بطور مشابه، در مورد روش کاربرد PRP ، زمان درمان، تعداد تزریقات در هر مطالعه و حجم تزریق شده، بین مقالات مختلف همخوانی وجود ندارد. در نتیجه، ایجاد استانداردهای لازم برای تلفیق نتایج مقالات پایه و بالینی امکان پذیر نمی‌باشد. به عنوان مثال در تکنیک‌های double spinning، فرآورده PRP با حجم حدود ۱۰٪خون کشیده شده، تولید می‌گردد (یعنی از ۲۰ml خون کامل ۲ml فرآورده PRP بدست می‌آید). در مقابل، ۴۰ تا ۵۰٪ از خون کامل در روش single spinning در فرآورده باقی می‌ماند. همچنین، ویژگی های فرآورده حاصل از هر روش و کاربردهای احتمالی آن‌ها متفاوت می‌باشند. بر اساس نظر برخی محققین، فرآورده PRP حاوی افزایش متوسط تعداد پلاکت‌ها، فواید بیولوژیک بهینه خواهد داشت. غلظت پایین پلاکت‌ها دارای اثرات کمتر از بهینه و غلظت‌های بالاتر پلاکت‌ها دارای اثرات مهاری خواهند بود.

با توجه به نظرات سایر محققین " دوز درمانی " PRP حداقل ۴ تا ۶ برابر تعداد پلاکت طبیعی می‌باشد. همچنین، مقدار محتوای واقعی فاکتورهای رشد نیز با تعداد پلاکت‌ها در خون کامل یا PRP در حضور لکوسیت در فرآورده، مطابقت ندارد و شواهدی از اثر جنس یا سن بر تعداد پلاکت‌ها یا غلظت فاکتورهای رشد موجود نمی‌باشد. با این حال، سن ممکن است بر تعداد گیرنده‌های سلول‌های موضعی تعامل کننده با پیام‌های پلاسمایی تأثیر داشته باشد.

۴-۴ فعال سازی PRP و تجویز فیبرین

از آنجایی که این روش‌ها را محققین اکثر کشورها به عنوان اتوگرافت می‌شناسند، پلاسما را باید فرآوری و بلافاصله بر بالین بیمار استفاده نمود و نباید آنرا ذخیره کرد. پلاکت ها را قبل از استفاده می‌توان با اضافه کردن کلریدکلسیم (یک فاکتور ضروری برای تبدیل پروترومبین به ترومبین) به آهستگی فعال نمود. بطور جایگزین با اضافه کردن یک محلول استاندارد ترومبین انسانی یا گاوی با کلرید کلسیم ۱۰٪ نیز می‌توان PRP را فعال نمود. پس از فعال سازی پلاسما، داربست فیبرینی بصورت in vivo یا ex vivo تشکیل می‌شود. روش دوم باعث می گردد فاکتورهای رشد بصورت تدریجی در محل آزاد شوند و برای کاربرد فرآورده در محل جراحی یا در مراقبت از زخم‌ها مفید است. بسته به آنکه فرآورده توسط کلرید کلسیم یا کلاژن و ترومبین فعال شود، می‌تواند بصورت تدریجی یا ناگهانی فاکتورهای رشد را رها سازد. در واقع، پرسش اصلی در بیولوژی و پیام رسانی سلولی این است که چگونه فاکتورهای خارج سلولی باعث بروز پاسخ‌های پیچیده‌ای می‌شوند که به عملکردهای سلولی خاص منجر می‌گردند.

در شکل ۳ نقش بیوپلیمر طبیعی فیبرین در آبشار انعقادی و تشکیل آن پس از برش فیبرینوژن توسط ترومبین نشان داده شده است. فیبرین بصورت مخزنی برای فاکتورهای رشد، سلول‌ها و آنزیم‌ها طی روند ترمیم زخم عمل می‌کند و داربستی برای سنتز ماتریکس خارج سلولی فراهم می‌آورد. داربست فیبرینی مسیری طبیعی برای بازسازی بافت فراهم می‌آورد. فیبرین ماده داربستی کلیدی برای تحویل بیو ملکول‌ها به سلول‌ها است و مدت زمان کافی برای حضور فاکتورهای رشد به منظور تعامل بهینه زیستی با سلول‌ها را فراهم می‌آورد.

کینتیک پیام رسانی سلول‌ها نه تنها به گیرنده‌های سطحی سلول‌ها بلکه به روش ترشح یا تجویز لیگاندهای آن‌ها نیز بستگی دارد. یک گیرنده ممکن است با افزایش ناگهانی غلظت لیگاندش فعال شود (این فرایند در اکثر مطالعات فارماکولوژیک دیده می‌شود). با این حال، در بسیاری از روندهای سلولی در بدن موجود زنده، افزایش تدریجی غلظت فاکتورهای خارج سلولی روی می‌دهد یعنی فاکتورها بصورت مداوم ترشح می‌شوند و به تدریج تجمع می‌یابند تا به حد آستانه برای اتصال به گیرنده برسند.

شکل ۳. فیبرین یک داربست موقتی برای چسبیدن سلول‌ها در محل آسیب است و به عنوان مخزنی برای تحویل فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها عمل می‌کند.

هنوز پرسش‌هایی درباره ایمنی کاربرد معمول PRP مطرح است. با توجه به ماهیت اتولوگ PRP، نگرانی در مورد انتقال بیماری‌های مانند هپاتیت، کروتز فیلد– ژاکوب، ایدز یا بروز واکنش‌های ایمنی (آلوگرافت یا گزنوگرافت) وجود ندارد. با این حال، در برخی سیستم‌ها از ترومبین گاوی خالص برای فعال سازی پلاکت‌ها استفاده می‌شود. این موضوع می‌تواند موجب اختلالات انعقادی شود و اکنون اکثر سیستم‌های تجاری از ترومبین انسانی نوترکیب استفاده می‌کنند.

برخی محققین در مورد ناپایداری ژنتیکی هشدار داده‌اند و این فرضیه را مطرح کرده‌اند که کاربرد PRP می‌تواند موجب ایجاد نئوپلاسم شود. فاکتورهای رشد بر گیرنده‌های واقع بر غشای سلولی (نه هسته سلول) عمل می‌کنند و از طریق مسیرهای پیام رسانی داخل سلولی باعث می‌شوند بیان طبیعی ژن‌ها (نه غیر طبیعی) فعال گردد. فاکتورهای رشد مستقیماً جهش‌زا نیستند و فعالیت آن‌ها در روند ترمیم زخم، شدیداً توسط مکانیسم‌های کنترلی بازخوردی تنظیم می‌شود. بعلاوه تا کنون هیچ اثر سیستماتیکی از فاکتورهای رشد در گردش خون با استفاده از PRP مشاهده نشده است.

مقداری فعالیت ضد میکروبی از PRP بر علیه استافیلوکوک طلایی (ژل پلاکتی لکوسیت) در محیط بدن موجود زنده و محیط آزمایشگاه مشاهده شده، اگرچه این اثر با اثر آنتی‌بیوتیک سیستماتیک قابل مقایسه نیست.

۵-۴ فن آوریهای مربوط به فن آوری PRP

صنایع پزشکی از تقاضای شدید برای فرآورده‌های فن آوری پیشرفته که سبک زندگی بسیار فعال افراد متولد دهه ۱۹۴۰ تا ۱۹۶۰ بوجود آورده است، منفعت برده است. پیشرفت در حوزه فاکتورهای رشد استخوان و قطعات پروتئینی بنام Orthobiologics خوانده می‌شود.

در واقع فن آوری PRP حداقل در دو حوزه تجاری اهمیت دارد:

۱) ترمیم استخوان که شامل استفاده از PRP یا کامپوزیت‌های PRP ساخته شده از PRP و مواد زیستی یا گرافت استخوان است.

۲) ترمیم بافت نرم که شامل ابداع فن آوری‌های استفاده از PRP و ابزارهای جراحی مورد نیاز برای کاربرد صحیح PRP و تعیین ویژگی های فیزیکی- شیمایی- مواد زیستی است. تقریباً ۳۰٪ از فرآورده‌های جدید تحت فرایند ساخت، " فرآورده‌های ترکیبی" هستند که شامل اجزای دارویی یا زیستی می‌باشند. درمان‌های سرپایی PRP از سونوگرافی بر بالین بیمار بهره می‌برند. هدایت سونوگرافی میزان موفقیت روش‌های داخل مفصلی و خلال پوستی PRP را بهبود می‌بخشد.

اخیراً صنایع پزشکی قابلیت کاربرد فرآورده‌های اتولوگ را شناخته‌اند. طی چند سال اخیر، چندین ماشین خودکار برای جدا سازی و سانتریفیوژ فرآورده PRP به بازار عرضه شده‌اند. روند تهیه PRP روندی ساده است و می‌توان در مطب یا اتاق عمل آن را انجام داد. در اکثر موارد این فرایند طی چند دقیقه انجام می‌شود. هزینه استفاده از PRP بسته به روش مورد استفاده برای تهیه آن برای بیمار و پزشک، متفاوت می‌باشد.

۵ کاربردهای درمانی

با توجه به در دسترس بودن و قابلیت سازگاری زیستی فن آوری PRP ، کاربردهای درمانی آن در حوزه‌های مختلف از جمله در ارتوپدی، پزشکی ورزشی، چشم پزشکی، دندانپزشکی، جراحی پلاستیک و فک صورت، جراحی زیبایی گسترش یافته است. در اینجا برخی از جالب‌ترین کاربردهای درمانی PRP با تأکید بر کاربردهای عضلانی – اسکلتی مورد بحث قرار گرفته است.

شکل ۴. کاربرد درمانی PRP در حوزه‌های مختلف پزشکی: درمان آسیب‌های عضلانی در پزشکی ورزشی، جراحی باز ارتوپدی، جراحی آرتروسکوپی، مراقبت از زخم‌ها، ترمیم اعصاب محیطی یا درمان زخم های قرنیه در چشم پزشکی.

نیاز به مراقبت‌های عضلانی- اسکلتی

اختلالات عضلانی - اسکلتی میلیون‌ها نفر را در سراسر دنیا گرفتار کرده‌اند و می‌توانند به درد مزمن و ناتوانی فیزیکی منجر گردند. بر اساس نظرات متخصصین درد، تعداد افراد دچار دردهای عضلانی – اسکلتی در سراسر دنیا نسبت به سایر دردها بیشتر

است (اجماع جهانی بر ضد دردهای عضلانی – اسکلتی، اکتبر ۲۰۰۹ تا اکتبر ۲۰۱۰ ، www.iasp-pain.org). تنها در ایلات متحده ۲/۵ میلیون جراحی بازسازی ترمیمی بر روی استخوان، غضروف، لیگامان و تاندون سالانه انجام می‌شود. با افزایش سن جمعیت انسانی و افزایش امید به زندگی، تعداد بیماران دچار اختلالات عضلانی – اسکلتی مانند استئوپروز و آرتریت در آینده افزایش خواهد یافت. اکنون بیش از ۱۰ میلیون آمریکایی بالاتر از ۵۰ سال به استئوپروز مبتلا هستند و از هر ۳ نفر از بالغین آمریکایی، یک نفر به علت بیماری عضلانی – اسکلتی به آرتریت مبتلا است. بعلاوه، هر ساله آسیب‌های لیگامان، غضروف و عضلات طی فعالیت‌های ورزشی روی می‌دهند. در مجموع این اختلالات عضلانی– اسکلتی موجب ناتوانی و عوارض می شوند و عواقب اجتماعی و اقتصادی آن‌ها رو به افزایش است. در نتیجه، دوره زمانی سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ به عنوان "دهه استخوان و مفاصل " نامیده شد تا توجه دانشمندان به مشکلات مربوط به این اختلالات جلب گردد و پیشرفت‌هایی در این حوزه ایجاد شود.[۱۷۷]

۱-۵ کاربردهای ارتوپدی

۱-۱-۵. ترمیم استخوان

بیش از ۶ میلیون شکستگی استخوان سالیانه در ایالات متحده روی می‌دهد که ۵ تا ۱۰٪ آن‌ها به علت اختلال در ترمیم استخوان موجب درد و ناتوانی می‌شود. دانشمندان برای بهبود بخشیدن نتایج مراقبت از بیماران، تلاش‌های زیادی در جهت جایگزینی استخوان انجام دادند و روش‌هایی برای بهبود ترمیم استخوان ابداع کردند. استفاده از PRP می‌تواند به تأمین برخی از این نیازها کمک کند (بویژه در کمک به بازسازی استخوان). در واقع، مطالعات در محیط آزمایشگاهی نشان دادند PDGF بطور واضح تکثیر سلول‌های استخوان ترابکولر و تمایز سلول‌های شبیه استئوبلاست را در انسان تحریک می‌کند. مطالعات ثابت نمود کاربرد موضعی PRP بویژه در شرایط پاتولوژیک تضعیف کننده ترمیم استخوان (جریان خون ناکافی مثلاً در عدم جوش خوردن شکستگی آتروفیک) مهم است. تزریق پوستی و یا توسط جراحی PRP تازه تولید شده می‌تواند کالوس استخوان را به حالت طبیعی در آورد.[۱۷۸] صدها پروتئین محلول، از جمله PDGF، VEGF-A، FGF، HGF،EGF و IGF از پلاسما و پلاکت‌ها جدا شده‌اند. این فعال کننده‌های رگ‌زایی در مجموع نفوذپذیری جدار عروق و رشد و تکثیر سلول‌های آندوتلیال را افزایش می‌دهند.[۱۷۹] این یافته‌ها با آنچه در بیماران دیابتی مبتلا به پای شارکو دیده شد، مطابقت دارد. در این بیماران، بهبود نتایج درمان و کاهش عوارض پس از Ankle fusion همراه با استفاده از PRP تازه مشاهده شد.

در مقابل، فرآورده PRP منجمد که در موارد عدم جوش خوردن شکستگی استخوان‌های دراز همراه با فیکاسیون خارجی استفاده شد، فایده‌ای نداشت. هنوز مطالعات بالینی کافی برای نتیجه‌گیری در ترومای ارتوپدی در دسترس نمی‌باشد. با این حال در برخی شرایط بالینی، اگر PRP با سلول‌ها یا داربست‌ها استفاده شود تشکیل استخون جدید ممکن است هدفی معقول باشد. در واقع، می‌توان با تولید مواد زیستی که نیازهای خاص ساختاری و بیولوژیک را در قسمت‌های مختلف بدن تأمین می‌کنند، کارایی پیوند استخوان را بهبود بخشید. در این حوزه، انواع مختلف کامپوزیت‌های مواد زیستی را می‌توان با مخلوط کردن PRP با مواد طبیعی یا مصنوعی تولید کرد. بعلاوه، استفاده از PRP می‌تواند دستکاری، چسبندگی و تطابق کامپوزیت را بهبود بخشد. این امر به دلیل آن است که این فرآورده بیولوژیک بصورت یک چسب بیولوژیک، ذرات ماتریکس را به هم متصل می‌کنند. ترکیب این دو ماده با هم علاوه بر تسهیل استفاده از آن، می‌تواند اثر هم‌افزایی بر ترمیم استخوان داشته باشد. به عنوان مثال هنگامی که برای درمان کیست استخوانی منفرد از گرافت آلوژنیک و PRP استفاده می‌شود، این کیست‌ها طی ۱۲ ماه با استخوان جدید پر می‌شوند. [۱۸۰] در یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی بیمارانی که تحت استئوتومی مدیال قسمت پروگزیمال تیبیا قرار گرفته بودند، نشان داده شد استفاده از آلوگرافت به همراه PRP در تمام مراحل پیگیری، میزان استخوان سازی رادیوگرافیگ را بهبود می‌بخشد.[۱۸۱]

مهندسی بافت روش جالب دیگری برای ترمیم بافت است. این روش ممکن است با ترکیب سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) با فرآورده PRP شبه داربستی انجام گیرد. در واقع، سلول‌های مجزا، فاکتورهای رشد و داربست حمایت کننده دارای هم خوانی زیستی، معمولاً برای روش‌های مهندسی بافت لازم هستند. در چند سال اخیر، چندین مطالعه به ویژه برای ترمیم استخوان، غضروف و بافت اطراف دندانی انجام شده است. به عنوان مثال، توانایی بالقوه ترمیم استخوان مخلوط MSC وPRP را

می‌توان با سایر روش‌ها مقایسه نمود (مثلاً با استخوان گاوی طبیعی و پروتئینه، استخوان اتولوگ و استفاده از PRP به تنهایی). بررسی‌های مکانیکی و بافت شناسی نشان می‌دهند، ترکیب MSC/PRP موجب بهبود بلوغ استخوانی و ترمیم زودتر استخوان نسبت به سایر روش‌ها می‌شود. این فرآورده ترکیبی برای ترمیم موفق استخوان در چندین بیمار بکار رفته است. نتایج امید بخشی در چندین مطالعه، به ویژه در کودکان مشاهده شده است. به عنوان مثال، در کودکانی که تحت کشش استخوان بلند قرار گرفته‌اند، kitoh و همکارانش[۱۸۲] گزارش کردند میزان بروز عوارض در کودکان که باMSC/PRP درمان شدند، نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکردند، کمتر بود. همین محققین همچنین گزارش کردند شاخص ترمیم در کودکان مبتلا به آکندروپلازی یا هیپوکندروپلازی که تحت درمان‌های طویل سازی اندام قرار گرفتند، بهبود یافت. با وجود این، دستیابی به میزان کنترل ترمیم استخوان دشوار است و چالش‌های موجود بر سر راه درمان با PRP متعدد بوده، از حوزه دانش کنونی فراتر می‌رود.

۲-۱-۵. ترمیم مفصل

آرتروسکوپی روشی با تهاجم اندک است که به پزشکان امکان می‌دهد از یک سوراخ پوستی کوچک، آسیب‌های مفصلی را درمان کنند. ایده انجام جراحی بدون برش جراحی بزرگ جذاب است زیرا بهبودی بیمار سریع‌تر بوده، درد بیمار نسبت به جراحی باز کمتر است. ابتدا استفاده از PRP توسط Sanchez و همکارانش[۱۸۳] در درمان کندگی غضروف زانو در یک جوان ورزشکار و ترمیم ACL انجام. در سال های اخیر، Guadilla و همکارانش[۱۸۴] نشان دادند درمان آرتروسکوپیک سر فمور می‌تواند با چندین روش با استفاده از PRP انجام شود: اول گرافت کردن ناحیه نکروتیک با استخوان ترابکولر همراه با PRP جهت القای رگ‌زایی و تسهیل حیات و عملکرد سلول‌ها، دوم می‌توان PRP را به داخل مفصل وارد نمود تا به بهبود شرایط کندروسیت‌ها، سلول‌های سینوویال و استوبلاست‌های زیر غضروفی کمک کند.[۱۸۵]

سایر محققین نیز نشان دادند استفاده از PRP در حوالی زمان جراحی در آتروپلاستی باعث کاهش نیاز به انتقال خون، کاهش مدت زمان بستری در بیمارستان، کاهش میزان خونریزی و آرتروفیبروز، همراه با افزایش دامنه حرکات مفصل می‌شود. مرحله بعدی، استفاده از اثرات ضد التهابی و ضد درد PRP است. فواید دیگر استفاده از PRP از جمله میزان خونریزی، مدت کمتر بستری در بیمارستان و بهبود سریع‌تر را نیز باید مورد بررسی قرار داد.

PRP مهندسی بافت Ex-vivo

شواهد مربوط به اثرات PRP بر تکثیر و تمایز سلولی عمدتاً از مهندسی بافت فراهم آمده است. به عنوان مثال، ضایعات غضروفی به دلیل توانایی محدود کندروسیت‌ها در تکثیر در بدن موجود زنده، یک چالش بالینی بوجود می‌آورند. بنابراین سلول‌های اتولوگ را می‌توان از یک بیوپسی کوچک بافتی بدست آورد و برای کاشت بصورت Ex-vivo کشت داد. هنگامی که کندروسیت‌های مفصلی منبع سلولی هستند، PRP تکثیر Ex-vivo را بهبود می‌بخشد اما همچنین موجب تمایز زدایی سلول‌ها نیز می‌شود. مطلب مهم اینکه سلول‌های تکثیر شده در اثر PRP ، توانایی تمایز دوباره و سنتز پروتئین‌های ویژه غضروف را وقتی به محیط سه بعدی منتقل می‌شوند، حفظ می‌کنند.

کشت سلول‌های بنیادی نیز یک روش دیگر مورد مطالعه بالینی برای درمان استئوآرتریت است، زیرا این سلول‌ها قادرند به کندروسیت تمایز یابند و انواع فاکتورهای فعال زیستی حمایت کننده از تکثیر سلولی و تشکیل بافت را ترشح کنند. منابع این سلول‌های بنیادی عبارتند از: مغز استخوان و مایع سینوویال. سلول‌های بنیادی حاصل از مینیسک، سینوویوم، چربی Hoffa، چربی سینوویال و ACL ویژگی های مشابهی از نظر الگویی بیان ژنی دارند. کشت این سلول‌ها تحت شرایط هیپوکسیک، قابلیت تمایز آن‌ها به بافت شبیه غضروف را افزایش می‌دهد.

به منظور اجتناب از تماس این سلول‌ها با فرآورده‌های گاوی بر طبق پروتکول‌های منطبق بر GMP، می‌توان از لیزات PRP به عنوان جایگزین سرم گاو یا جنین گاو برای تکثیر این سلول‌ها در مهندسی غضروف استفاده نمود. استفاده از PRP (در مقایسه با سرم جنین گاو) تکثیر سلولی را افزایش می‌دهد و توانایی تمایز به سمت رده‌های استخوان ساز، غضروف ساز و چربی

ساز را بیشتر می‌کند. همچنین، PRP را می‌توان به عنوان حامل کندروسیت‌ها طی کاشت مجدد این سلول‌ها مورد استفاده قرار داد.

استئوآرتریت

افزایش شدید میزان بروز و شیوع آسیب‌های مفصلی طی دو دهه گذشته باعث افزایش توجه به مداخلات درمانی شده است که آسیب مفصلی پیشرونده را معکوس یا درمان می‌کنند. استئوآرتریت دژنراتیو (OA) شایع ترین شکل آرتریت است و تقریباً ۲۷ میلیون نفر از بالغین را در ایالات متحده مبتلا ساخته است. [۱۸۶]. علی رغم مقدار زیادی اطلاعات ملکولی که طی چند سال گذشته درباره این بیماری بدست آمده است، هنوز پیشرفت عمده‌ای در درمان OA بوجود نیامده است. مشکل اصلی در OA این است که هنوز به مقدار کافی در مورد بیولوژی OA نمی‌دانیم تا اهداف درمانی صحیح را تشخیص دهیم. این بیماری نتیجه زنجیره طویلی از پدیده‌ها است اما برخی حلقه‌ها در این زنجیره هنوز به صورت معما باقی مانده‌اند. هیچ کس بطور قطع نمی‌داند قطع کدام حلقه می‌تواند پیشرفت بیماری را متوقف سازد. شناخت ناقص اساس مولکولی پیشرفت این بیماری و نبود شاخص‌های زیستی دینامیک منعکس کننده مراحل خاص بیولوژیک یا پاتولوژیک این بیماری باعث محدود شدن تلاش‌ها برای درمان شده‌اند. بنابراین، بجز جراحی، تمامی رویکردها جنبه تسکینی دارند. درمان محافظتی OA و کندروپاتی‌ها با فن آوری PRP بطور فزاینده‌ای محبوبیت یافته اما شواهد بالینی هنوز ابتدایی و اندک بوده، اکثراً محدود به مطالعات مشاهده موارد بیماری است که نتایج درمان بیماران را به عنوان نقاط انتهای گزارش کرده‌اند. نتایج اولیه بالینی ما در یک مطالعه گذشته‌نگر درباره OA زانو نشان داد تزریق داخل مفصلی PRP در مقایسه با تزریق اسید هیالورونیک موجب کاهش بیشتر درد و بهبود بیشتر عملکرد می‌شود. [۱۸۷] در یک گزارش از مجموعه‌ای از موارد بیماری که توسط kon و همکارانش در سال ۲۰۱۰ برروی ۱۱۵ بیمار جوان مبتلا به درجات ضعیف دژنراسیون مفصلی زانو ارائه گردید تزریق PRP موجب کاهش درد و افزایش عملکرد مفصل شد که تا ۱۲ ماه ادامه داشت اما تا ۲۴ ماه ادامه نیافت. [۱۸۸] Sampson و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۰ در یک گزارش از مجموعه‌ای از موارد بیماری (n =۱۳) ادعا کردند درد و علائم مفصلی بطور قابل توجهی کاهش می‌یابد اما تغییر قابل توجه در فعالیت‌های روزانه یا کیفیت زندگی بیماران درمان نشده مشاهده نگردید.[۱۸۹] تزریق PRP برای OA هیپ موجب کاهش قابل توجه درد و بهبود عملکرد شد اما این موضوع تنها در ۴۰٪ بیماران تحت مطالعه دیده شد.[۱۹۰] در بحث PRP باید تفاوت موجود بین فرآورده‌های مختلف را مورد توجه قرار داد. اگر چه PRP خالص و فرآورده لکوسیت خالص از نظر محتوای لکوسیت، تعداد پلاکت یا حجم پلاسما قابل مقایسه نیستند اما کاهش درد و بهبود عملکرد را نمی‌توان به یک نوع فرآورده منحصر دانست. با تعدیل اهداف در مطالعات بالینی آینده می‌توان تلاش برای شناسایی درمان‌های جدید برای OA را تسریع نمود.

۲-۵. پزشکی ورزشی

آسیب‌های بافت نرم مرتبط با ورزش باعث می‌شود ورزشکاران مدت قابل توجهی از عمر ورزشی خود را از دست بدهند و هزینه درمانی قابل توجهی بر جامعه تحمیل می‌کند و موجب محدودیت فعالیت و ناتوانی افراد می‌شود. در سال ۲۰۰۲، تخمین زده شد ۱۵/۸ میلیارد دلار هزینه‌های مراقبت عمومی برای درمان این آسیب‌ها به مصرف رسیده است. اختلالات بافت نرم شامل آسیب‌های تاندون، عضله، لیگامان و کپسول مفصلی بیشتر از ۵۰٪ تمامی آسیب‌های عضلانی– اسکلتی گزارش شده در ایلات متحده در هر سال را به خود اختصاص می‌دهند. مطالعات مراقبت اولیه نشان می‌دهد ۱۶٪ از جمیعت عمومی از درد شانه رنج می‌برند در حالی که اختلالات تاندونی آرنج در ۱ تا ۲٪ جمعیت دیده می‌شود. اهمیت این مشکل از آن جهت است که حوزه پزشکی ورزشی بر میلیون ها نفر اثر می‌گذارد (از ورزشکاران تا کسانی که بطور تفریحی، تا کسانی که برای حفظ سلامتی خود ورزش می‌کنند).

۱-۲-۵. آسیب‌های عضلانی

آسیب‌های عضلانی ناشی از مکانیسم‌های درونزاد یا برونزاد بویژه در ورزش شایع هستند و تقریباً ۳۵ تا ۴۰٪ تمامی آسیب‌ها را تشکیل می‌دهند و بیشترین خطر بروز آسیب‌های عضلانی در ورزش‌های نیازمند تولید نیروی گریز از مرکز فراوان و در ورزش‌های دارای تماس بدنی وجود دارد. آسیب‌پذیری ورزشکاران فوتبالیست در برابر کشیدگی یا آسیب دیدگی عضله، مشکل قابل توجهی برای این ورزشکاران و باشگاه‌های آن‌ها به شمار می‌رود و چنین آسیب‌هایی موجب از دست رفتن مدت زمان زیادی از تمرین و مسابقه یک بازیکن می‌شوند. به علت افزایش تقاضا برای انجام مسابقات رقابتی در طول یک فصل، درمان‌های عضلانی باید بتوانند بدون اثر گذاری بر میزان عود عارضه (یعنی با به حداقل رساندن ایجاد اسکار) مدت زمان بهبودی را کاهش می‌دهند.[۱۹۱]

هنوز دارویی که بتواند بازگشت عملکرد عضله پس از آسیب را سرعت بخشد، در دسترس نمی‌باشد. بنابراین، در نبود هر گونه درمان مبتنی بر شواهد، درمان‌های تزریقی می‌توانند گزینه‌ای مهم برای کمک به ورزشکاران حرفه‌ای باشند. در دومین کنگره طب ترمیمی، Sanchez برای اولین بار کاربرد PRP فاقد لکوسیت را برای ۲۱ آسیب عضلانی با شدت‌های مختلف در مناطق متفاوت بدن گزارش نمود.[۱۹۲] پارگی‌های کوچک با یک تزریق بهبود یافتند اما پارگی‌های شدید به ۲ تا ۳ تزریق تحت هدایت اولتراسوند نیاز داشتند. حجم تزریق شده به شدت پارگی بستگی داشت. این ورزشکاران در تیم‌های دسته اول فوتبال باشگاههای اسپانیا بازی می‌کردند و در نصف مدت زمان مورد نیاز برای ترمیم این ضایعات در گروه کنترل بهبود یافتند. Wee در سال ۲۰۰۹ با استفاده از فرآورده PRP فاقد لکوسیت، پس از ۳ تزریق تحت هدایت اولتراسوند برای درمان کشیدگی عضله adductor longus در یک ورزشکار حرفه‌ای رشته بدن سازی، توانست نتایج مطلوبی را به دست آورد (۱ هفته زمان تا بازگشت به فعالیت‌های پیش از آسیب).

یک فن آوری مشتق از خون اتولوگ، ACS (سرم اتولوگ دارای شرایط خاص) نامیده می‌شود. این فن آوری از یک سرم مایع اتولوگ دارای شرایط خاص تشکیل شده است که از انکوباسیون خون کامل با دانه‌های شیشه بدست می‌آید. این فرآورده حاوی پروتئین‌های پیام رسانی از جمله Il-Ib، TNF-α، FGF-2، IL-7، آنتاگونیست گیرنده Il-1 (lL-IR a) ، HGF، PDGF-AB، TGF-β1 و IGF-1 بود. Wright و Carpenter در سال ۲۰۰۴ اثرات تزریق ACS را در یک مطالعه Case-contol غیر تصادفی و غیر دوسوکور مورد بررسی قرار دادند.[۱۹۳] گروه تحت آزمایش تحت درمان با ACS قرار گرفتند و گروه کنترل که بصورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند، تحت درمان با Traumeel/Actovegin بودند. داروی Traumeel نوع فرآورده هامیوپاتیک حاوی اجزای بوتانیکال و معدنی است و ادعا می‌شود موجب کاهش رهاسازی واسطه‌های التهابی و تحریک رهاسازی سیتوکین‌های ضد التهابی می‌شود. Actovegin خون دپروتئینه گاو است که پس از همودیالیز مورد استفاده قرار می‌گیرد و حاوی مخلوط فیزیولوژیک یکی از اسیدهای آمینه است. نتیجه مورد بررسی، زمان مورد نیاز برای بازگشت به فعالیت‌های ورزشی کامل بود. گروه مورد آزمایش پس از ۱۶/۶ روز و گروه کنترل پس از ۲۲/۳ روز به رقابت بازگشتند. بعلاوه تصاویر MRI در روز ۱۶ نشان داد کاهش خونریزی ادم در گروه تحت درمان با ACS سریع‌تر بود. و هر دو روش درمانی بی‌خطر بودند.

۲-۲-۵. آسیب‌های تاندونی

درد مزمن در تاندون‌ها بسیار شایع است و مطالعات نشان می‌دهد overuse، underload، overload در ایجاد آسیب تاندونی و درد نقش دارند. بیش از ۳۰ تا ۵۰ درصد از آسیب‌های موجود در ورزشکاران حرفه‌ای و تفریحی به علت آسیب تاندونی ناشی از overuse بوده، باعث بروز درد و ناراحتی می‌شوند. داده‌های حاصل از افراد با سبک زندگی غیر متحرک نشان داده است. تاندینوز ضرورتا ناشی از overuse نمی‌باشد. با این حال نسبت شیوع اختلالات تاندونی در ورزشکاران استقامت حرفه‌ای، ۱ از ۲ نفر است. بنابراین، ابداع راهبردهای جدید برای درمان آسیب‌های تاندونی وظیفه‌ای مهمی است اما به شناخت بیشتر مکانیسم‌های ملکولی و سلولی زمینه ساز آن بستگی دارد. استفاده از PRP در این زمینه می‌تواند به بازسازی ساختار طبیعی بافت و جلوگیری از آسیب بیشتر کمک کند. هنگامی که ما اثرات فاکتورهای رشد مترشحه از PRP بر سلول‌های تاندونی را بررسی کردیم، مشخص شد

سرعت تکثیر سلولی توسط رها سازی VEGF و HGF تحریک می‌شود. VEGF رگ زایی را افزایش می‌دهد که مستقیما با توانایی ترمیم تاندون ارتباط دارد.HGF یک فاکتور قوی ضد فیبرینی است که می‌تولند تولید اسکار در اطراف بافت تاندونی را

کاهش دهد. سایر مطالعات نشان دادند تزریق PRP یک هفته پس از جراحی باعث افزایش قدرت بازسازی تاندون می‌شود. کاربرد بالینی این رویکرد در یک مطالعه پیشرو و درباره ورزشکاران حرفه‌ای غیر حرفه ای آمده است. پس از بخیه تاندون، PRP به رشته‌های تاندون تزریق شد. پس از بستن پارا تاندون و قبل از بستن پوست، ناحیه مبتلا به داربست فیبرینی پوشانده شد. نتایج این مطالعه نشان داد کسانی که تحت درمان با PRP قرار گرفتند، به طرز قابل توجه‌ای سریع تر از افراد تحت درمان با جراحی سنتی بهبودی عملکردی یافتند. بعلاوه، اثرات ناشی از PRP به مدت طولانی ادامه یافت (مثلا کاهش سطح مقطع تاندون آشیل پس از ۱۸ ماه). [۱۹۴] با توجه به ایمنی و کارایی PRP، استفاده از این روش درمان در جراحی و درمان‌های محافظتی اختلالات تاندونی امکان پذیر شده است.

اخیرا، درمان‌های محافظتی همراه با تزریق PRP و تحقیق در مورد آن افزایش یافته است. [۱۹۵] اخیرا ۳ مطالعه در مورد تزریق PRPدر بیماران مبتلا به تاندینوپاتی مزمن پاتلار با استفاده از سه تزریق PRP (لکوسیت – پلاکت) گزارش شده است. بعلاوه بهبود درد و عملکرد پس از یک تزریق PRP در بیماران مبتلا به اپی‌کوندیلیت گزارش شده است. [۱۹۶] دو کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور در مورد بیماران مبتلا اپی‌کوندیلیت خارجی[۱۹۷] و تاندینوپاتی مزمن آشیل انجام شد.[۱۹۸] در هر مطالعه یک تزریق بافر شده PRP مورد آزمایش قرار گرفت. در بیماران مبتلا به اپی‌کوندیلیت خارجی، تزریق PRP موجب کاهش درد و بهبود عملکرد گردید. در مقابل در بیماران مبتلا به تاندینوپاتی مزمن آشیل، تزریق PRP موجب کاهش درد و بهبود عملکرد نشد. [۱۹۹] به نظر می‌رسد یک تزریق PRR قادر باشد روند دژنراتیتو را متوقف سازد، اما تزریقات مکرر می‌تواند در بیماری‌های دژنراتیتو موثر باشد. هیچ عارضه‌ای پس از درمان به PRP گزارش نشد.

۳-۲-۵ . ترمیم ACL

در آخر، تلاش‌های بسیاری در زمینه ابداع روش‌های درمانی جدید برای ترمیم آسیب ACL انجام شده است. ACL یکی از ۴ لیگامان اصلی متصل کننده استخوان‌ها زانو در انسان است. پارگی ACL شایع و در جمعیت جوان و فعال بطور معمول روی می‌دهد. این آسیب به ترمیم جراحی برای تثبیت زانو و جلوگیری از آسیب غضروف و مینیسک نیاز دارد (این آسیب‌ها به بیماری دژنراتیو مفصلی منجر می‌شوند). ترمیم ACL (مهندسی بافت ACL) به فرآوری سلول‌ها و بافت‌ها برای جایگزین لیگامان آسیب دیده گفته می‌شود و روند پیچیده‌ای با چالش‌های مکانیکی و بیولوژیک متعدد است. برای انجام این روند به دانش مکانیک و شناخت نحوه نگهداری و رشد سلول‌ها و تبدیل آن ها به بافت دارای عملکرد برای جایگزینی لیگامان آسیب دیده نیاز است. تاکنون شایع ترین گزینه‌های جایگزینی ACL، اتوگراف یا آلوگراف بوده‌اند. روش درمان جدیدتر با استفاده از PRP می‌تواند ترمیم ACL را تسهیل کند و عملکرد بافت را بهبود بخشد و در نهایت به مراقبت بهتر بیمار منجر گردد. مطالعات حیوانی و کشت‌های سلولی و مطالعات بالینی روی انسان، فرضیه استفاده از فن آوری PRP برای ترمیم ACL را مطرح ساخت. این کاربردها ابتدا شامل ترمیم اتصال استخوان – استخوان و استخوان – تاندون و در مرحله بعد، اثر گذاری بر الگوی تغییرات در بدن اتوگراف (تشکیل لیگامان) می‌باشد. در آخر، کاربرد PRP به ترمیم محل پذیرنده نیز کمک خواهد کرد. محل فیکاسیون پیوند، ضعیف‌ترین محل ترمیمACL است زیرا پس از جراحی تا زمانی که فیکاسیون بیولوژیک در تونل استخوان رخ دهد، زانو شل است. بطور کلاسیک، فیسکاسیون گراف با روش bone plug-patella tendon-bone (BPTB) نسبت به روش هامسترینگ سریع تر انجام می‌شود. گرافت BPTP به استخوان متصل می‌شود. در این شرایط، استفاده ار PRP می‌تواند به تشکیل کالوس کمک کند و اتصال استخوان را تسریع نماید. در یک مطالعه اولیه توسط sanchez و و همکارانش در سال ۲۰۰۳ روشی برای درمان تونل استخوان و آماده سازی گرافت قبل از کاشت همراه با PRP توصیف شده است. وی گروهی شامل ۵۰ بیمار تحت درمان با جراحی همراه با استفاده از PRP را با گروهی ۵۰ نفره از بیمارانی که فقط تحت جراحی قرار گرفتند، مقایسه نمود. دو گروه از نظر سن و نوع گرافت با هم مشابه بودند. گرافت‌های درمان شده با PRP بهتر درون تونل استخوان قرار گرفتند و این مسئله در عکس برداری اشعه ایکس مشهود بود. همچنین در این بیماران ثبات کامل زانو، بیشتر دیده شد. سایر محققین اثرات میخ های استخوانی اتولوگ (با یا بدون PRP) را برای پیشبرد ترمیم تاندون – استخوان ران بررسی کردند. آن‌ها گزارش نمودند میخ های استخوانی بطرز قابل توجهی از وسیع شدن تونل‌های فمورال جلوگیری می‌کنند (اما درمان با PRP اثری نداشت).

شکل ۵. انتقال سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد اتولوگ به گرافت تاندون، با کاربرد مهندسی بافت و فن آوری PRP برای تحریک مکانیسم‌های زیستی مانند رگ‌زایی.

عملکرد مناسب گرافت ACL برای عملکرد بیومکانیکی زانوی طبیعی فردی است که این مسئله به لیگامان سازی موفق داخل مفصلی وابسته می باشد. یک گزینه جالب برای افزایش لیگامان سازی، انتقال همزمان چندین سیتوکین و فاکتور رشد (از جلمه PDGF , VEGF , TGF-β1) به گرافت با کاربرد PRP درونزاد است. اتوگرافت‌ها را می‌توان با مخزنی متعادل از ملکول‌های پیام رسان در محل قرار داد. این ملکول‌ها نه تنها می‌توانند تنوسئیت‌های گرافت را فعال سازند بلکه همچنین می‌توانند سلول‌های آندوتلیال یا سلول‌های بنیادی را از محل‌های مجاور (مانند سینوویوم و یا چربی داخل پاتلار) به محل گرافت جلب کنند. اثر بالینی این پدیده می‌تواند تسهیل روند ترمیم گرافت و تطابق داخل سینوویال آن با محیط معضل باشد. اخیرا ما ظاهر و کیفیت میکروسکوپی گرافت‌های درمان شده و درمان نشده با PRP را طی دوره تجدید ساختار (Remodeling) بین ۶ تا ۲۴ ماه مورد مقایسه قرار دادیم. شکل ظاهری با انجام آرتروسکوپی ثانویه با تمرکز بر ضخامت گرافت، وجود فشار و پوشش سینوویال مورد بررسی قرار گرفت. بررسی آرتروسکوپیک کلی نشان داد درصد بالا از گرافت‌ها در گروه ضعیف در ۲۰٪ موارد در گروه کنترل وجود داشت. هم زمان درمان با PRP بر ویژگی‌های بافت شناسی تاندونی نیز اثر دارد و موجب می‌شود این بافت نسبت به گروه کنترل، بالغ‌تر باشد. بررسی بافت شناسی نشان داد بافت همبند جدیدا ساخته شده در ۷۷/۳٪ در گرافت‌های درمان شده با PRP و ۴۰٪ در صد در گروه کنترل، تشکیل شده بود. سایر محققین از صابون ژلاتینی متراکم آغشته به فرآورده تغلیظ شده غنی از پلاکت و لکوسیت (GPS system by Biomet Biologic, Warsaw, USA) به صورت بخیه شده به بخش‌های داخلی گرافت استفاده و مشاهده کردند بلوغ گرافت با استفاده از PRP در بررسی به کمک MRI تسریع می‌شود.

۳-۵- زخم های پوستی

مقالات بالینی بین زخم‌های حاد و مزمن تا حدودی به علت تفاوت در محیط بیوشیمیایی موضعی آن‌ها می‌باشد. به عنوان مثال، فعالیت سیتوژنیک در زخم های حاد نسبت به زخم‌های مزمن بیشتر است.

شکل ۶. درمان زخم‌های مزمن با کاربرد PRP جهت تسهیل تکثیر سلولی و تشکیل بافت جوشگاهی.

سطح سیتوکین‌های پیش التهابی در زخم‌های مزمن، معمولا بالاتر از زخم های حاد است. با پیشرفت ترمیم زخم های مزمن، وضعیت التهابی کاهش می‌یابد. افزایش سطح فعالیت پروتئینازها در زخم‌های مزمن ممکن است مستقیما با ضیعف بودن روند ترمیم ارتباط داشته باشد، زیرا پروتئین‌های مورد نیاز برای ترمیم طبیعی زخم را تجزیه می‌کند. زخم های مزمن بصورت زخم هایی که روند صحیح و زمان بدی شده ترمیم عملکردی و آناتومیک را طی نمی‌کنند، می‌توان تعریف نمود. از لحاظ علمی، زخم مزمن زخمی است که طی ۳ ماه ترمیم نشود. ویژگی‌های سلولی، بیوشیمایی و ملکولی مشخص زخم های مزمن کاملا شناخته شده‌اند از جمله تداوم روند التهابی، پیر شدن سلول‌ها، کمبود فاکتورهای رشد و یا گیرندهای آن‌ها، کمبود تولید فیبرین و سطح بالای پروتئازها. در زخم‌های طبیعی در حال ترمیم، التهاب حاد ارتشاح نوتروفیل‌ها موجب می‌شود آنزیم‌های پروتئاز مشتق از نوتروفیل‌ها به محل زخم آزاد شوند. این آنزم‌ها مواد زائد را از بین می برند و مسیر را برای ساخت بافت جدید آماده می‌کنند. در زخم های مزمن، نظم روند ترمیم به علت چند اختلال زمینه‌ای دچار اختلال شده بطوری که مرحله التهاب ادامه یافته آبشاری از پاسخ‌های بافتی موجب عدم بهبود زخم می‌شوند ترمای مکرر، وجود اجسام خارجی در زخم، نکروز فشاری، عفونت، ایسکمی و هیپوکسی بافتی نیز وضعیت التهابی مزمن را تشدید می‌کنندکه این وضعیت با وجود تعداد زیادی نوتورفیل، ماکروفاژها و لنفوسیت در محل زخم مشخص می‌گردد. وجود قطعات بافت مرده، فرآورده های باکتریال و اجسام خارجی، از جمله موارد جلب کننده قوی سلول‌های ایمنی هستند که موجب می‌شود ورود مداوم سلول‌های التهابی به محل رخم رخ دهد. این مسئله به نوبه خود موجب تولید انواع آنزیم‌های تجزیه کننده ماتریکس، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد توسط این سلول‌ها می‌شود. از میان این آنزیم‌ها، الاستاز و MMP از جمله قوی ترین آنزیم‌ها بوده، در مقادیر زیاد در زخم های مزمن وجود دارند. با توجه به سطح پایین TIMPها، تعادل مقدارMMP/TIMP به هم خورده و در نتیجه، مقدار زیاد آنزیم‌های پروتئولتیک باعث می‌شود این

تعادل به سمت تخریب ECM و تجزیه پروتئین‌های پیام رسان جابجا گردد. بنا براین هر مداخله درمانی باید شامل راهبردی برای درهم شکستن این چرخه باشد تا مسیر ترمیم زخم هموار گردد. از لحاظ تاریخی، اولین کاربرد بالینی فرآوردهای مشتق از پلاکت به مواردی مربوط می‌شود که زخم های مزمن پا بوسیله کلاژن حاوی پروتئین‌های پلاکتی پر شد. این فرآورده که PDHF (فاکتور ترمیم کننده زخم مشتق از پلاکت) نامیده شد تولید بافت همبندی دارای عروق در زخم‌های در حال ترمیم را تحریک می‌کرد. پس از آن، چند نوع فراوده پلاکتی دیگر در چند مطالعه اولیه و کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفت.
فاکتورهای رشد، نقش محوری در ترمیم به موقع زخم دارند. ناکافی بودن مقدار فاکتورهای رشد، عامل مهم و تاثیر گذار در مزمن شدن زخم می‌باشد (ممکن است این فاکتورهای رشد توسط پروتئازهای باکتریال یا سلولی تجزیه شوند). ابتدا Margolis و همکارانش نشان دادند مواد ترشح شده از پلاکت‌ها نسبت به درمان استاندارد موثرترند.[۲۰۰] سپس، فرآورده‌های PRP بوجود آمدند و عمیقا بصورت غشاهای فیبرینی برای درمان زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند، استفاده شدند. اخیرا استقاده از PRP در درمان زخم‌های پای مزمن دیابتی موفقیت آمیز بوده است.[۲۰۱] بعلاوه، PRP در گرافت پوست برای زخم‌های عود کننده نیز مفید بوده است. مدتی است فرآورده‌های پلاکتی آلوژنیک برای درمان زخم های عود کننده و مزمن در بیماران شدیدا مسن که فرآورده خون اتولوگ از آن‌ها دشوار است، استفاده شده است. [۲۰۲] در نهایت، استفاده از ژل PRP موجب بهبود کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌های درمان طی دوره‌ای ۵ ساله برای بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی بدون بهبودی، نسبت به سایر ویژگی‌ها درمانی گردیده است. هر چند نتایج واقعی این روش‌های درمانی ممکن است متفاوت باشد اما PRP روش درمانی جالب برای بیمه گذاران و پزشکان برای کاهش هزینه‌های درمان و اثرات سلامتی در مورد زخم های پای دیابتی بدون بهبودی می‌باشد.[۲۰۳]

۴-۵ سایر رویکردهای درمانی

ارزش درمانی بالقوه و تنوع فرآورده‌های غنی از پلاکت موجب شد در سایر حوزه‌های پزشکی نیز تحقیقات افزایش یابد. فن آوری PRP به عنوان فرآورده‌ای ترمیم کننده در اعمال جراحی و درمان بیماری‌های مختلف، امید بخش بوده است. کاربرد PRP برای انتقال سلولی و مهندسی بافت، نگرش جدیدی را به درمان های جدید ایجاد کرده است. به عنوان مثال، پیوند چربی اتولوگ که انتقال چربی یا تزریق چربی نیز نامیده می‌شود، از مدت‌ها قبل در جراحی ترمیمی و زیبایی به کار رفته است. پیوند چربی در بازسازی نقایص بافت نرم بسیار موثر بوده است بویژه برای جراحی ترمیمی و زیبایی صورت. با این حال، همیشه یک نقص قابل توجه در پیوند چربی اتولوگ وجود داشته است، غیر قابل پیش بینی بودن و غالبا عدم قطعیت در مورد میزان بقای پیوند. شوااهد جدید و امید بخش نشان می دهند PRP می‌تواند میزان بقای پیوند را افزایش دهند. همچنین، چین های nasolabial، شیارهای سطحی پوست و اسکارهای آکنه نیز بطور موفقیت آمیزی با تزریق ماتریکس فیبرینی PRP اتولوگ درمان شده‌اند. همچنین، PRP را می توان با روش‌های درمان جدید پوست برای کمک به ترمیم بافتی استفاده کرد. به عنوان مثال، PRP روش موثری بریا افزایش زخم و کاهش عوارض جانبی پس از Resurfacing با لیزر دی اکسید کربن است. [۲۰۴]
یک کاربرد دیگر PRP در چشم پزشکی می‌باشد. چندین مثال موفق شامل استفاده از مواد حاصل از PRP بصورت قطره چشمی برای درمان طیف وسیعی از آسیب‌های مزمن قرنیه ارائه شده است. [۲۰۵] بعلاوه، استفاده PRP اتولوگ در درمان بیماران مبتلا به علائم خشکی چشم، بسیار موثر بوده است. این روش درمان باعث بهبودی علائم ونشانه‌های بیماری شده است. [۲۰۶] PRP موجب بهبودی زخم های قرینه مزمن حتی در مواردی که در خطر سوراخ شدن قرینه هستند، شده است. PRP روش درمان موثر و قابل اعتماد برای تسهیل ترمیم اپی‌تلیال زخم های سطحی چشم است.
سایر رویکردهای جدید در فن آوری PRP عبارتند از: کاربرد موفقیت آمیز PRP در ترمیم اعصاب محیطی[۲۰۷] و استفاده از فن آوری PRP جهت درمان بافت میوکارد آسیب دیده. با استفاده از مدل موشی لیگاسیون دائمی و ایسکمی/ خونرسانی مجدد، اثرات مثبت PRP در عملکرد بطن چپ مشخص گردید. استفاده از PRP برای جوان سازی پوست، کاربرد دیگر این فن آوری می‌باشد.

۶. نتیجه گیری

بصورت واقع گرایانه باید مقدار زیادی تحقیقات انجام شود تا فن آوری PRP بربالین بیمار استفاده شود، زیرا یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی نشانگر فواید بالقوه این روش درمانی، باید با استفاده از تحقیقات بالینی مورد ارزیابی قرار گیرند. ثابت شدن کارایی این روش درمانی برای درمان بیماری‌های مختلف برای پذیرش گستردهPRP حیاتی است. طرحی شماتیک از چهار حوزه دانش PRP درشکل ۷دیده می‌شود.

شکل ۷ . چهار حوزه دانش PRP. بهبود شناخت بیولوژی مکانیسم‌های ترمیم موجب تولید فرآورده‌های جدیدPRP در کاربردهای جدید برای آن شده است. برای ابداع رویکردهای جدید درمانی، شناخت اجزای کلیدی تعامل کننده در روند ترمیم زخم حائز اهمیت می‌باشد.

ایمنی فرآوردها، علوم پایه، کشفیات بالینی و تحقیقات بیمار محور ، مراحل وابسته به یک دیگر هستند، نه مراحل پشت سرهم. برای شناخت نقش احتمالیPRP باید نتایج تحقیقات را تلفیق نمود و بر چالش‌های متعدد بر سر راه استفاده از این نتایج در مراقبت بالینی غلبه کرد. اگر چه فرآورده‌های PRP دارای ترکیب و روش کاربرد متفاوتی هستند، اما همگی آن‌ها با هدف افزایش پیام‌های سلولی تسهیل کننده ترمیم بافتی بکار می‌روند. افزایش شناخت، از مکانیسم‌های ترمیم می‌تواند به بهنیه سازی درمان های ترمیمی کمک کند.

کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در جراحی دهان و دندان : از التیام زخم تا بازسازی استخوان

Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration

Antonino Albanese, Maria E Licata, Bianca Polizzi and Giuseppina Campisi

Immunity & Ageing 2013, 10:23

خلاصه:

استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) رویکردی جدید در بازسازی بافت است که برای پیشبرد و التیام زخم در بسیاری از اعمال جراحی دهان و دندان، بویژه در افراد مسن، کمکی مفید محسوب می‌شود. PRP از سانتریفوژ کردن خون بیماران بدست می‌آید و حاوی فاکتورهای رشدی است که بر التیام زخم اثر می‌گذارند و در نتیجه، نقش مهمی در التیام بافت‌ها ایفا می‌کنند. کاربرد PRP در اعمال جراحی می‌تواند نتایج مثبتی داشته باشد و باعث کاهش خونریزی و تسهیل ترمیم بافت و بازسازی استخوان شود. مطالعات انجام شده بر روی انسان در مورد کاربرد PRP در بسیاری از اعمال جراحی دهان و دندان (مانند کشیدن دندان، اعمال جراحی پریودنتال، جراحی ایمپلنت) نتایج امید بخشی داشته است. کاربرد PRP همچنین دردرمان نکروز استخوان فک مرتبط با مصرف بیس فسفونات‌ها (BRONJ) با هدف تسهیل ترمیم و تکامل استخوان مطرح شده است.

اهداف این مقاله مروری عبارتند از : (۱) شرح کاربردهای مختلف PRP در جراحی دندان (کشیدن دندان و جراحی پریودنتال) و جراحی دهان (جراحی بافت نرم استخوان، جرای ایمپلنت و جراحی BRONJ) ، (۲) بحث در مورد کارآیی، اثر بخشی و نسبت منافع / خطرات این روش. این مقاله نشان می‌دهد استفاده از PRP در حفره آلوئولار پس از کشیدن دندان، مطمناً می‌تواند التیام بافت نرم را تسریع کند و اثرات مثبتی بر بازسازی استخوان دارد، اما اثر دوم به نظر می‌رسد چند روز پس از خارج ساختن دندان کاهش می‌یابد.

هنگامی که PRP با سایر مواد در جراحی پریودنتال بکار می‌رود، نسبت به زمانی که به تنهایی بکار می‌رود، نتایج بهتری دارد. هنگامی که از PRP به تنهایی برای پوشاندن بافت استفاده می‌شود نیز نتایج امید بخشی در جراحی ایمپلنت مشاهده شده است. ترکیب کورتاژ بافت استخوان نکروز و PRP به نظر می‌رسد برای درمان موارد مقاوم به درمان (BRONJ) امید بخش باشد زیرا نتایج موفقی با عوارض اندک داشته است. از آنجایی که PRP فاقد خطرات بالقوه برای بیماران بوده، بدست آوردن و مصرف آن آسان است، می‌تواند درمان کمکی با ارزشی در جراحی‌های دهان و دندان باشد. با این حال، برای تأیید این شواهد، انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

مقدمه

تحقیقات در حوزه جراحی دهان و دندان غالباً در مورد مواد و روش هایی انجام می‌شود که قادرند نتایج بالینی را بهبود بخشند. هدف از این تحقیق، یافتن روش درمانی بود که بتواند میزان خونریزی را کاهش داده، به پیشبرد ترمیم استخوانی و تسریع التیام بافت نرم کمک کند و از منابعی استفاده کند که استفاده از آن ها آسان بوده، هزینه متوسطی داشته باشند.

استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) رویکردی جدید در ترمیم بافت است. این فرآورده در حوزه‌های مختلف جراحی شامل جراحی سر و گردن، گوش و حلق و بینی، جراحی قلب عروق و جراحی فک و صورت بکار رفته است. بطور رایج، PRP به صورت ژل به کار می‌رود که سپس از مخلوط کردن PRP (حاصل از سانتریفوژ خون کامل اتولوگ) با کلرید کلسیم و ترومبین حاصل می‌آید. ژل PRP حاوی غلظت بالای پلاکت‌ها و غلظت طبیعی فیبرینوژن است[۲۰۸] [۲۰۹]

طی روند ترمیم زخم، پلاکت‌ها از اولین سلول‌هایی هستند که به محل آسیب می‌آیند و نقش حیاتی برای آغاز روند ترمیم دارند. پلاکت‌ها علاوه بر نقشی که در روند انعقاد دارند، منبع غنی از فاکتورهای رشد مهم مانند PDGF , TGFb-1 , TGFb-2 وVEGF هستند. تمام این فاکتورها در روند رگ زایی دخالت دارند که به ترمیم آسیب استخوان و بافت نرم کمک می‌کند[۲۱۰] [۲۱۱] [۲۱۲]

اخیراً از PRP به عنوان درمان کمکی ارزشمند برای پیشبرد ترمیم بافت در بسیاری از اعمال جراحی دهان و دندان استفاده شده است. این اعمال جراحی عبارتند از اعمال جراحی امحا کننده، بازسازی استخوان ماندیبل و ترمیم جراحی شکاف آلوئولی، درمان نقایص پریودنتال و جراحی پلاستیک پریودنتال، همچنین اعمال جراحی قرار دادن ایمپلنت داخل استخوانی. در این اعمال جراحی، ماهیت چسبنده PRP موجب می‌شود کار کردن با بافت پیوندی تسهیل شود، انطباق فلپ و هموستاز قابل پیش بینی گردد و بستن زخم نسبت به استفاده از بخیه به تنهایی، بیشتر قابل پیش بینی گردد.[۲۱۳] [۲۱۴] اخیراً کاربرد PRP در درمان نکروز استخوان فک مرتبط با مصرف بیس فسفونات‌ها (BRONJ) یا نکروز آواسکولر بعلل دیگر (مانند نکروز استخوان ناشی از پرتوتابی)، با هدف پیشبرد ترمیم زخم تکامل استخوان مطرح شده است[۲۱۵] [۲۱۶]

این اعمال جراحی معمولاً به صورت انتخابی (elective) در افراد مسن انجام می‌شوند. این بیماران از نظر دندانی، نیازمند توجه ویژه هستند و به رویکردهای درمانی خاصی نیاز دارند. افزایش سن یک عامل مهم در ابتلا به بیماری پریودنتال است که علت اصلی از دست دادن دندان در بالغین می‌باشد. همچنین بیمارهای سیستمیک که به پاسخ درمان جراحی اثر می‌گذارند، در افراد مسن شایع‌ترند. بهبود کیفیت زندگی افراد مسن در ده های اخیر نیاز به انجام درمان‌های انتخابی و وسائل پاسخ به این نیاز ها را افزایش داده است.[۲۱۷] [۲۱۸]

اهداف این مقاله مروری عبارتند از:

(۱) شرح کاربردهای مختلف PRP در جراحی دهان و دندان

(۲) بحث درباره کارآیی، اثر بخشی و نسبت منافع به خطرات این روش درمانی.

این مقاله از سه بخش تشکیل یافته است: اولین بخش، مکانیسم اثر PRP در ترمیم زخم را بیان می‌کند، بخش دوم به کاربرد PRP در جراحی دندان (کشیدن و جراحی پریودنتال) و جراحی دهان (جراحی بافت نرم و بافت استخوانی، جراحی ایمپلنت و جراحی BRONJ) و منافع آن از نظر کارآزمایی و اثر بخشی می‌پردازد. مطالعات مورد استفاده برای این بخش به ترتیب در جدول ۱، ۲، ۳ و یا برای جراحی دندان و جراحی دهان فهرست شده‌اند. از یک مقیاس کیفی با استفاده از سه امتیاز متفاوت (ضعیف، متوسط، قوی) در این جدول ها برای بررسی اثرات PRP استفاده شده است. روش امتیاز دهی به اثرات PRP در این جداول، بر اساس اهمیت آماری اثر بخشی PRP در مطالعات آنالیزه می‌باشد: a، ضعیف اما از نظر آماری قابل توجه نیست b، متوسط، اثر بخشی بینایی، از نظر آمار قابل توجه c، قوی، اثر بخشی قابل توجه از نظر آماری. قسمت سوم به بحث درباره نسبت خطرات به منافع استفاده از PRP می‌پردازد.

مکانیسم اثر PRP

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) به عنوان غلظت بالای پلاکت اتولوگ در حجم اندکی از پلاسما اتولوگ شناخته می‌شود [۲۱۹] [۲۲۰]

بصورت ویژه، غلظت پلاکت‌ها در PRP حداقل ۱۰۰۰/۰۰۰در هر میلی لیتر پلاسما است، هنگامی که تعداد نرمال پلاکت‌های انسان در خون بین ۱۵۰/۰۰۰ تا ۳۵۰/۰۰۰ عدد در هر لیتر باشد. پلاکت‌های موجود در این فرآورده ی پلاسمای اتولوگ پس از آغاز روند انعقاد در محل زخم گرانول‌های آلفای خود را رها می‌سازند. این گرانول‌های آلفا حاوی مخلوطی از فاکتورهای رشد هستند که باعث پیشبرد رشد تکثیر سلولی کموتاکسی و تمایز سلول‌ها می‌شوند که برای تولید استخوان ضروری‌است. بنابراین، PRP علاوه بر اثرات پیشبرنده انعقادی، منبع فاکتورهای رشدی است که در آغاز و تداوم التیام زخم از طریق تسریع ترمیم استخوان، پیشبرد تکثیر فیبروبلاست‌ها و افزایش عروق بافتی نقش دارند [۲۲۱]

ژل PRP با مخلوط کردن PRP (حاصل از سانتریفیوژ خون کامل اتولوگ) با ترومبین و کلریدکلسیم بدست می‌آید. افزودن کلرید کلسیم و ترمبین به PRP موجب فعال شدن اتوماتیک گرانول‌های آلفا و رهاشدن فاکتورهای رشد زیر می‌شود[۲۲۲]:
PDGF، PGF-b ، VEGF، IGF-I ، EGF، ECGF،

اثرات اصلی PRP به PDFG مربوط می‌شود که پروتئینی مهم در ترمیم بافت نرم و بافت سخت است. مشخص گردیده است که PDGF باعث تحریک کموتاکسی، میتوژنز و تکثیر سلول‌های بنیادی در محل زخم و آسیب بافتی می‌شود. این موضوع باعث تشکیل بافت ماتریکس استخوانی و رگ‌زایی از نظر افزایش سطح VEGF می‌شود. این پدیده نیز به نوبه خود باعث تسریع ترمیم بافت نرم به علت تشکیل عروق جدیدی می‌شود. PDGF همچنین تولید فیبرونکتین (یک ملکول چسبندگی سلولی که در تکثیر و مهاجرت سلولی طی ترمیم بافت و هدایت رشد استخوان نقش دارد) و اسید هیالورونیک را افزایش می‌دهد و به کوچک شدن زخم و بازآرایی بافتی کمک می‌کند[۲۲۳] سایر سیتوکین‌های رها شده از PRP ، فاکتورهای TGF-b1 و TGF-b2 هستند که در ترمیم بافت نرم و استخوان دخالت دارند. نقش های مهم این فاکتورها عبارتند از: تحریک کموتاکسی فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن و فیبرونکتین، مهار تجزیه کلاژن از طریق کاهش پروتئازها و افزایش تولید مهارکننده‌های پروتئاز. مطالعات in vivo و in vitro نیز نشان داده‌اند TGF باعث افزایش تکثیر سلولی‌های بنیادی مزانشیمی و استئوبلاست‌ها می‌شود که به ترمیم استخوان کمک می‌کند. TGF-b2 بطور خاص تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها را افزایش می‌دهد. افزایش TGF-b2 از طریق کنترل فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها ممکن است روند ترمیم استخوان را سرعت بخشد. [۲۲۴] [۲۲۵]

کاربرد PRP در جراحی دندان

اثرات PRP بر ترمیم حفره آلوئولار پس از کشیدن دندان

جراحی کشیدن دندان، جراحی رایجی است که برای خارج ساختن دندان دچار پوسیدگی شدید و آسیب بافتی پریودنتال که قابل درمان نیست، انجام می‌شود. این جراحی می‌تواند با درد قابل توجهی پس از جراحی همراه باشد، بخصوص اگر برای دندان آسیای سوم مانده در لثه انجام شود. همچنین، ممکن است خونریزی طولانی مدت، بویژه در افرادی که داروهای ضد انعقاد مصرف می‌کنند، روی می‌دهد [۲۲۶] برای کاهش ناراحتی بیمار پس از جراحی و تسهیل مکانیسم‌های ترمیم، چندین روش (مثل اسفنج فیبرینی، تحریک زیستی به کمک لیزر) بکار رفته است[۲۲۷] [۲۲۸]

اخیراً از PRP به عنوان روشی برای دستیابی به غلظت بالای فاکتورهای رشد دخیل در ترمیم و بازسازی بافت استفاده شده است. راه کار درمانی در این روش، پیشبرد ترمیم بافتی و بهبود کیفیت روند ترمیم و زمان ترمیم بافت است.[۲۲۹] با این حال، مطالعات اندکی روی انسان انجام شده و نتایج متناقضی در مورد اثر بخشی PRP بدست آمده است. نتایج امید بخشی توسط Alissa و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش شد که یک مطالعه pilot را در مورد اثرات PRP بر ترمیم بافت نرم و سخت حفره ناشی از خارج کردن دندان بررسی کردند. ترمیم بافت نرم در بیماران درمان شده با PRP نسبت به گروه کنترل بطور قابل توجهی بهتر بود. همچنین بیمارانی که با PRP درمان نشدند، دچار عوارض قابل توجهی شدند (حفره دندانی خشک و التهاب حاد آلوئول فکی). در ارزیابی رادیولوژیک این بیماران، تنها تفاوت قابل توجه در حفرات دندانی مشاهده شد که الگوی ترابکولر متراکم و همگن داشتند.

مطلب جالب توجه اینکه Alissa و همکارانش نیز میزان درد پس از جراحی را در گروه ارزیابی کردند (تحت درمان و عدم درمان) و درد بیشتر را بویژه در سه روز اول پس از جراحی در گروه کنترل گزارش کردند.[۲۳۰]

کاهش قابل توجهی درد در بیمارانی که دندان آسیایی سوم نهفته در لثه آن ها خارج گردیده، با استفاده از PRP توسط Ogundipe و همکارانش (۲۰۱۱) گزارش گردید. همچنین ، بهبود تورم و حفره محل دندان در این بیماران دیده شد: در گروه تحت درمان با PRP ، امتیاز lamina dura، الگوی ترابکولر و تراکم استخوانی بهتر بود اگر چه این تفاوت از نظر آماری قابل توجه نبود. [۲۳۱]

Ruktowski و همکارانش (۲۰۱۰) نیز تغییرات تراکم رادیوگرافیک را در محل درمان شده با PRP با محل‌های درمان نشده با PRP در همان طرف با انجام CT اسکن و رادیوگرافی دیژیتال مقایسه کردند و به نتایج مشابهی دست یافتند. در گروه تحت درمان با PRP، میزان تراکم رادیولوژیک بطور قابل توجهی بالاتر از مقادیر پایه بود و در مدت زمان کمتری پس از کشیدن دندان، این مقادیر حاصل گردید. بیشترین فایده مرتبط با PRP طی ۲ هفته اول پس از جراحی بدست آمد: در گروه کنترل، تراکم استخوان در محل خارج کردن دندان پس از ۶ هفته مشابه وضعیت در گروه تحت درمان با PRP ، یک هفته پس از جراحی است. درد خونریزی پس از جراحی با استفاده از PRP بطور قابل توجهی تغییر نکرد[۲۳۲] همچنین مطالعه ای جدید توسط Celio – Mariano و همکارانش (۲۰۱۲) نیز نشان داد میزان تراکم رادیوگرافیک استخوان در گروه تحت درمان با PRP بالاتر است، در نتیجه میزان تراکم استخوانی در حفره پس از خارج کردن دندان آسیای سوم از فک تحتانی نسبت به گروه کنترل، به میزان قابل توجهی بهتر است.[۲۳۳]

در یک مطالعه آینده‌نگر که توسط Arenaz - Bua (۲۰۱۰) انجام شد و اثر بخشی PRP در پیشبرد و تراکم استخوان پس از کشیدن دندان آسیایی سوم بررسی گردید. مولفین این مقاله تفاوتی را از نظر تولید استخوان ۶ ماه پس از جراحی یا تفاوت قابل ملاحضه‌ای از نظر درد، تورم، تریسموس و عفونت طی دوره پس از جراحی بین دو گروه مشاهده نکردند. [۲۳۴] بطور مشابه، Gurbuzer و همکاران (۲۰۰۸) نیز مشاهده کردند کاربرد PRP بر بافت نرم حفره حاصل از خارج کردن دندان آسیایی سوم فک تحتانی نمی‌تواند فعالیت استئوبلاستیک را در ۱ و ۴ هفته پس از جراحی نسبت به عدم استفاده از PRP بهبود بخشد.[۲۳۵]

مرور مقالات فوق نشان می‌دهد استفاده از PRP در حفره آلوئولار حاصل از کشیدن دندان مطمئناً می‌تواند ترمیم بافت نرم را بهبود بخشد اما شواهدی برای اثر بخشی کاربرد PRP در بهبود ترمیم استخوانی کافی نیست. همچنین در مورد اثر بخشیPRP اتفاق نظر وجود ندارد زیرا کاربرد PRP در حفره حاصل از کشیدن دندان به نظر می‌رسد در فاز ابتدایی ترمیم استخوان اثر می‌گذارد و تولید استخوان را در این مرحله تسهیل و تسریع می‌کند، اما این اثر طی چند روز کاهش می‌یابد. در مورد کنترل درد پس از جراحی نیز نتایج یکسانی بدست نیامده است و نتایج در مورد کارایی و اثر بخشی PRP قابل استفاده نیست. فهرست این مطالعات در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. خلاصه کازمایی‌های بالینی کنترل شده درباره استفاده از PRP در کشیدن دندان

کاربرد PRP در جراحی پریودنتال

فاکتورهای رشد موجود در PRP می‌توانند لخته فیبرین ایجاد کنند و تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید کلاژن در ماتریکس خارج سلولی را تحریک نمایند. بنابراین، استفاده از PRP در محل آسیب می‌تواند روند ترمیم زخم را تحریک کند و به ترمیم بافت نرم پریودنتال کمک نماید. [۲۳۶] همچنین، این فاکتورها می‌توانند از طریق افزایش میتوز استئوبلاست‌ها و رگ‌زایی بافت، ترمیم استخوان را تسریع نموده، به درمان نقایض داخل استخوانی کمک کنند. [۲۳۷] [۲۳۸] با این حال ، اثر بخشی درمان PRP دردرمان پریودنتال هنوز مورد بحث است.

نتایج یک مقاله مروری سیستماتیک جدید نشان داد PRP می‌تواند باعث بهبود پیشرفت لثه می‌شود، اما در پریودنتیت مزمن نمی‌تواند سطح اتصال دندان‌ها را بهبود ببخشد.[۲۳۹] همچنین Pradeep و همکارانش[۲۴۰] مطالعه‌ای درباره درمان نقایص ماندیبل انجام دادند و گزارش کردند این نقایص علیرغم بهبودی، بطور کامل ترمیم و بسته نشدند. این موضوع نشان دهنده نقش محدود PRP به عنوان یک ماده ترمیم کننده است.[۲۴۱] با این حال، ارزیابی اثربخشی PRP به تنهایی مشکل است زیرا اکثریت این مطالعات از ترکیب PRP با یک ماده پیوندی استفاده کرده‌اند تا نتایج ترمیم پس از جراحی بهبود یابد. همچنین در اکثر مطالعات بالینی از یک غشاء برای پوشاندن محل نقص بافتی استفاده شده است که ممکن است این غشاء اثرات PRP را کاهش دهد.

نتایج مرور سیستماتیک Del Fabbro و همکاران(۲۰۱۱) نشان داد PRP هنگامی که به یک ماده ی پیوندی برای درمان نقایص استخوانی استفاده شود، ممکن است اثر مثبت کمکی داشته باشد. با این حال، فایده قابل توجهی از PRP در درمان پیشرفت لثه مشاهده نشد.[۲۴۲] بطور مشابه دو کارآزمایی بالینی کنترل شده برای بررسی اثر بخشی PRP همراه با مواد پیوندی در درمان نقایص استخوانی پریودنتال نشان دادند ترکیب PRP و ماده پیوندی نسبت به ماده پیوندی به تنهایی، اثر بهتری در ترمیم نقایص بافت پریودنتال دارد.[۲۴۳ ۲۴۴] Bharadwaj و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند اضافه کردن PRP به پیوند استخوانی، اثر مفیدی به درمان نقایص استخوانی پریودنتال انسانی دارد.[۲۴۵]

سایر محققین نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند بطوری که اثر مثبت قابل توجهی با افزودنPRP به بافت پیوندی در درمان نقایص استخوانی ندیدند. Ozdemiy و همکارانش (۲۰۱۲) نشان دادند ترکیب PRP با ماده پیوندی در درمان نقایص استخوانی در دوره ۶ ماهه موثر است اما از مصرف PRP به تنهایی، بهبودی قابل توجهی از نظر آماری بدست نیامد. [۲۴۶] Harnack و همکارانش (۲۰۰۹) نیز با استفاده از این ترکیب، نتایج مشابهی را گزارش کردند.[۲۴۷] Rodrigues و همکارانش (۲۰۱۱) نتیجه گرفتند ترکیب PRP و ماده استخوانی غیر زنده گاو (ABM) و PRP به تنهایی می‌توانند باعث بهبود قابل توجه بالینی نقایص استخوانی و پریودنتال انسانی شوند اما افزودن PRP به ABM نتایج را بطور واضحی بهبود نمی‌بخشد.[۲۴۸] Dori و همکارانش (۲۰۰۹ ، ۲۰۰۸) و piemontese و همکارانش (۲۰۰۸) اثر بیشتری مشاهده نکردند. در تمام این مطالعات نتیجه‌گیری شد افزودن PRP نمی‌تواند نتایج حاصل از کاربرد ماده پیوندی را بهبود بخشد.[۲۴۹ ۲۵۰]

مطالعات مقایسه‌ای اندکی درباره کاربرد PRP در درمان پیشرفت لثه انجام شده است. Keceli و همکارانش (۲۰۰۸) نتایج امید بخشی مشاهده نکردند و تفاوتی در نتایج بالینی بین استفاده از پیوند بافت همبندی (CTG) و ترکیب PRP - CTG ندیدند.[۲۵۱]

نتایج این آنالیز نشان می‌دهد داده‌ها، محدود و ناهمخوان هستند و انتخاب نوع مواد / اعمال جراحی برای استفاده از PRP مهم می‌باشد. فهرست این مطالعات در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. خلاصه کازمایی‌های بالینی کنترل شده درباره استفاده از PRP در جراحی پریودنتال

کاربرد PRP در جراحی دهان

کاربرد PRP در جراحی بافت نرم و استخوان و جراحی ایمپلنت

مطالعات روی انسان‌ها و حیوانات نشان داده‌اند PRP به تسهیل ترمیم بافت نرم و بازسازی استخوان کمک می‌کند.[۲۵۲ ۲۵۳] در حوزه جراحی استخوان، یک مطالعه جدید توسط Daif (۲۰۱۲)، اثرات PRP اتولوگ بر بازسازی استخوان فک تحتانی در شکستگی‌های این استخوان را بررسی نمود. وی نتیجه گرفت قراردادن مستقیم PRP روی لبه‌های شکستگی می‌تواند بازسازی استخوان را تسهیل نماید[۲۵۴] Wojtowics و همکارانش (۲۰۰۷) اثرات تحریک استخوان سازی در استخوان آلوئولار از طریق پیوند بافت مغز استخوان اتولوگ وسلول‌های تک هسته‌ای تازه جدا شده از مغز استخوان (حاوی سلول‌های CD 34+) و PRP را باهم مقایسه نمود. ولی نشان داد تولید بافت استخوان جدید تحت تاثیر PRP افزایش می‌یابد.

Esposito و همکارانش (۲۰۱۰) در یک مقاله مروری نتیجه گرفتند درمان با PRP به نظر نمی‌رسد نتایج بالینی جراحی Sinus lift با استخوان اتولوگ یا استخوان جایگزین را بهبود بخشد.[۲۵۵] همچنین Khairy و همکارانش (۲۰۱۲) کیفیت استخوان در سینوس را با استفاده از استخوان اتولوگ با یا بدون PRP مورد بررسی قرار دادند. آن ها نتیجه گرفتند استفاده از PRP بصورت قابل ملاحضه‌ای تراکم استخوان را در سه ماه پس از پیوند بهبود نمی‌بخشد اما پیوند استخوان غنی‌شده با PRP، میزان تراکم استخوان را پس از ۶ ماه پس از پیوند افزایش می‌دهد. [۲۵۶] Poeschl (۲۰۱۲) از کاربرد PRP با مواد پیوندی طی جراحی augmentation سینوس ماگزیلری نتیجه مثبتی را مشاهده نمود.[۲۵۷] Cabbar و همکاران (۲۰۱۱) نتایج حاصل از استفاده از بافت استخوان گاو گزنوگرافت با و بدون PRP را برای جراحی augmentation سینوس ماگزیلری مقایسه کردند. آن ها نتیجه گرفتند ترکیب PRP و بافت گزنوگرافت اثری بر تشکیل استخوان جدید و ثبات ایمپلنت ندارد. [۲۵۸]

PRP می‌تواند به سطح ایمپلنت مالیده شود و به فلز چسبیده، سطح دینامیک جدیدی را بوجود آورد که می‌تواند فعالیت زیستی داشته باشد. در سال ۲۰۰۶ ، Anitua نشان داد با پوشاندن ایمپلنت با PRP می‌توان الحاق ایمپلنت به استخوان آلوئولار را بهبود بخشید[۲۵۹] بطور مشابه Gentile و همکارانش (۲۰۱۰) نیز نتایج ۱۵ بیمار خود شامل جراحی ترمیم فک، ترمیم استخوان آلوئولار پس از کشیدن دندان و ایمپلنت دهانی را گزارش کردند. نتایج بررسی آن ها نشان دهنده اثر بخشی PRP از نظر افزایش رضایت بیماران پس از جراحی و کاهش عوارض بود. [۲۶۰] Anand و همکاران (۲۰۱۲) اخیراً روش جدید را گزارش کردند (پوشاندن ایمپلنت با PRP) که می‌تواند پیش آگاهی درمان را بهبود بخشد. [۲۶۱]

نتایج این مطالعات نشان می‌دهد PRP درترمیم بافت نرم و بازسازی استخوان موثر است. به نظر می‌رسد ترکیب PRP با سایر موارد زیستی در جراحی Sinus lift نتایج امید بخشی داشته اما این نتایج به ماده مورد استفاده بستگی دارد. نتایج استفاده از PRP در جراحی ایمپلنت نیز امید بخش بوده است (PRP به عنوان ماده پوشاننده). فهرست این مطالعات در جدول ۳ مشاهده می‌شود.

جدول ۳. خلاصه کازمایی‌های بالینی کنترل شده درباره استفاده از PRP در جراحی بافت نرم / استخوان و جراحی ایمپلنت

کاربرد PRP در جراحی BRONJ

برخی محققین استفاده از PRP برای جراحی BRONJ مطرح کرده‌اند. [۲۶۲] [۲۶۳] BRONJ اخیراً به عنوان یک عارضه قابل توجه مطرح شده که می‌تواند با مصرف بیس فسفونات‌ها (BPS) همراه باشد. این داروها گروهی رایج از داروها هستند که برای پیشگیری از بیماری‌های ناشی از افزایش باز گردش بافت استخوانی (استئوپروز، متاستاز استخوانی، مرتبط با تومورهای توپر و میلیوم مالتیپل، هیپرکلسیمی بدخیم) بکار می‌روند. داروهای BP می‌توانند جذب استخوانی توسط استئوکلاست‌ها را مهار کنند و همچنین فعالیت ضد رگ‌زایی دارند. بنابراین استخوان‌های بیماران تحت درمان با BP، دارای عروق کمتری بوده، میزان دسترسی کمتری به مواد ترمیم کننده آسیب دارند[۲۶۴] [۲۶۵]

استفاده از این داروها می‌تواند آغاز BRONJ را به تأخیر اندازد که به عنوان نوعی ناحیه استخوانی نکروزه و بدون عروق در استخوان‌های فک و صورت شناخته می‌شود. این ناحیه نکروزه استخوانی همیشه دراستخوان دچار تروما دیده می‌شود اگر چه برخی موارد گزارش شده، بدون علامت بوده‌اند اما اکثر موارد دچار عوارض می‌شوند. این عوارض عبارتند از: تغییر حس روی ناحیه مبتلا (مثلاً عصب آلوئولار از شاخه مندیبولر)، اگزودای چرکی، فیستول پوستی-دهانی و شکستگی مندیبولر.[۲۶۶]

در مورد درمان BRONJ هنوز اتفاق نظر وجود ندارد (از درمان طبی تا جراحی، بدون وجود استانداردی برای درمان). درواقع، میزان پاسخ به جراحی رادیکال نسبت به سایر بیماری‌ها کمتر قابل پیش بینی است (سایر بیماری‌های نکروز استخوانی مانند استئوسیلیت یا پرتوتابی استخوان). [۲۶۷] انجام دبریدمان جراحی تهاجمی نیز به علت خطر تشدید از دست رفتن بافت استخوانی، مورد اختلاف می‌باشد. گاهی به علت مشکلات موجود در درمان ضایعه، استخوان بصورت باز رها می‌شود[۲۶۸]

درمان با PRP به عنوان کمک به جراحی محافظتی برای تسهیل درمان استخوان مطرح شده است. منطق استفاده از PRP در بیماران دچار BRONJ این فرضیه است که وجود فاکتورهای رشد (که به علت مصرف داروهای BP کاهش یافته‌اند) می‌تواند ترمیم استخوان را مشابه روند فیزیولوژیک، تحریک نماید. فاکتورهای رشد موجود در PRP ممکن است ترمیم آسیب اپی‌تلیال را افزایش داده، التهاب پس از جراحی را کاهش دهند و ترمیم استخوان و بافت نرم و ساخت عروق جدید در بافت را بهبود بخشند. مزیت دیگر این فرآورده، بی‌خطر بودن و سازگاری زیستی آن می‌باشد زیرا بصورت اتولوگ استفاده می‌شود.[۲۶۹] [۲۷۰] [۲۷۱]

مطالعات اندکی از موارد استفاده از PRP در بیماران دچار BRONJ گزارش و منتشر شده‌اند: Cetiner و همکارانش در سال ۲۰۰۹ یک مورد BRONJ مرتبط با مصرف zoledronate را در مردی ۶۸ ساله پس از tooth exodontia گزارش کردند. این بیمار به مالیتپل میلوما دچار بود و با انجام و بردیدمان جراحی و استفاده از PRP درمان گردید ومدت ۶ ماه پیگیری شد.[۲۷۲] Curi و همکارانش در سال ۲۰۰۷ این روش درمان را برای سه بیمار دچار ضایعات فک انجام دادند و به مدت ۶ ماه ۲ بیمار و بمدت ۸ ماه یک بیمار را پیگیری نمودند.[۲۷۳] Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۷ دو بیمار را گزارش کردند که بصورت موفقت‌آمیزی درمان شدند و دچار عوارض ثانویه ایمپلنت دندانی شده بودند: یک بیمار دچار ارتباط سینوس چپ به دهان شده بود (که ۹ ماه پیگیری شد) و بیمار دیگر دچار ضایعه فک چپ شده بود و ۶ ماه پیگیری گردید. [۲۷۴]

Bocanegra و همکارانش (۲۰۱۲) هشت بیمار را مورد درمان قرار دادند که طی دوره ی متوسط سه هفته (۲ تا ۴ هفته) پس از درمان بهبود یافتند: بهبود سریع مخاطی، کاهش نیاز به مصرف مسکن و بهبود ضایعات دهان. پیگیری این بیماران ادامه یافت بدون آن که شواهدی از ضایعات استخوانی ۱۴ ماه بعد وجود داشته باشد. [۲۷۵] Adornato و همکارانش (۲۰۰۷) دوازده بیمار را که دچار زخم‌های بافت نرم و اکسپوز شدن استخوان بودند (با ابعاد ۵ تا ۲۵ میلیمتر) درمان کردند. این ضایعات پس از ۶ ماه درمان با محلول شستشوی کلرهگزیدین 0.12% و درمان متناوب با آنتی‌بیوتیک درمان نشده بودند. این بیماران با رزکسیون لبه استخوان آلوئولار و بستن اولیه روی نقص استخوان، PRP و قرار دادن غشای قابل جذب تحت پوشش آنتی بیوتیک درمان شدند. پس از ۶ ماه در هر ده بیمار کاملاً بافت نرم التیام یافت اما یک بیمار دوباره دچار از هم گسیختگی اپی‌تلیال شد. در بیمار دیگری که پس از بستن ثانویه ضایعه، بهبود یافته بود، پسرفت ضایعه دیده نشد.[۲۷۶]

Mozzati و همکارانش (۲۰۱۲) که روی ۳۲ بیمار بررسی انجام دادند نیز نتایج مثبتی را گزارش کردند. این بیماران تحت درمان داخل وریدی BP برای ابتلا به پاتولوژی‌های بدخیم بودند که دچار BRONJ شدند. این بیماران با زرکسیون استخوان نکروز و ترمیم اولیه مخاط روی ضایعه استخوانی با استفاده از PRP درمان شدند. تصاویر ارتوپانورامیک و CT اسکن قبل و بعد از جراحی گرفته شدند که نتایج مثبت را نشان می‌دادند. [۲۷۷] همچنین Coviello و همکارانش (۲۰۱۲) ۷ بیمار دچار مالتیپل میلوما را که تحت درمان با BP بودند گزارش کردند و نتیجه گرفتند استفاده از PRP موجب تسهیل التیام آسیب و کاهش بافت استخوان اکسپوز شده می‌گردد و درمان موثری در موارد BRONJ می‌باشد. [۲۷۸] نتایج این مطالعات نشان داد ترکیب کورتاژ استخوان نکروز و PRP برای درمان موارد مقاوم به درمان BRONJ درمانی موثر می باشد. از آنجایی که هنوز درمان موثر و استانداردی برای این وضعیت موجود نمی‌باشد، با توجه به اینکه نتایج امید بخشی از این روش درمانی دیده شده، عوارض اندکی دارد، می‌توان آن را به عنوان یک گزینه درمانی در این بیماران مطرح نمود.

جدول ۴. خلاصه گزارشات موارد بیماری درباره استفاده از PRP در جراحی (BRONJ)

نسبت خطر / منفعت و استفاده از PRP

PRP نوعی فرآورده اتولوگ است که از خون خود بیمار در حجم بسیار اندکی تهیه می‌شود. به همین علت، این فرآورده بی خطر است و هیچ گزارشی از خطر ایجاد عفونت، انتقال بیماری مسری (مانند HIV، هپاتیت، بیماری کروتزفلد – ژاکوب) و بروز واکنش‌های ایمنی یا سایر عوارض جانبی شایع در مورد مواد آلوگرافت و گزنوگرافت در مورد PRP وجود ندارد. [۲۷۹]

در گذشته، استفاده از ترومبین گاوی (فعال کننده‌ای که باعث پلیمریزه شدن فیبرین به شکل ژل غیر محلول می‌شود) برای تهیه PRP موجب بروز اختلالات انعقادی کشنده شده است.[۲۸۰] با این حال، واکنش‌های مضر گزارش شده به منبع و مقدار ترومبین مورد استفاده ارتباط داشتند. استفاده از دوز پایین ترومبین گاوی (کمتر از ۲۰۰ واحد)، استفاده موضعی از PRP بدون آنکه به گردش خون سیستمیک وارد شود و PRP که قبل از تماس با بافت انسانی لخته شده باشد، نمی‌تواند واکنش ایمنی خطرناک ایجاد کند. [۲۸۱]

همچنین، در نسل دوم فرآورده ی پلاکت تلغیظ شده، تنها از کلریدکلسیم برای فعال سازی استفاده می‌شود و خطر مرتبط با استفاده از ترومبین برطرف شده است. هیچ عارضه جانبی با استفاده از کلریدکلسیم گزارش نشده است. [۲۸۲] [۲۸۳]

اگر چه در تعداد زیادی مطالعه بالینی که در مورد کاربرد PRP انجام شده هیچ عارضه نامطلوبی از آن گزارش نشده است اما این فرضیه که مقدار زیادی فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آن ها می‌تواند با ایجاد تومور و دیسپیلازی بافتی مرتبط باشد، هنوز مطرح است. این فرضیه بر اساس این واقعیت مطرح شده که به نظر می‌رسد فاکتورهای رشد، روندهای مختلف سلولی شامل میتوژنز، کموتاکسی، تمایز سلولی و متابولیسم سلولی را تنظیم می‌کنند. با این حال، برای تبدیل این پدیده به رشد نئوپلاستیک باید دوزهای بالاتری از فاکتورها رشد بصورت مداوم در مدت زمات طولانی‌تر در بدن وجود داشته باشد، زیرا فاکتورهای رشد خارج سلولی موجود در PRP طی ۷ تا ۱۰ روز تجزیه می‌شوند. بعلاوه باید تغییراتی از قبل وجود داشته باشد تا نئوپلاسم ایجاد گردد و در موارد زیر باید از مصرف PRP خودداری نمود: در بیماران دچار ضایعات پیش- سرطانی و در نزدیکی ضایعات پیش- سرطانی (لکوپلاکی دهانی، اریتروپلاری یا Solar cheilitis) ، نواحی دیسپلازی اپی‌تلیال دهان و در بیماران دارای سابقه تماس با مواد سرطانزا یا دچار کارسینوم سلولی سنگفرشی اولیه دهان.[۲۸۴]

تنها عیب فرآورده‌های PRP به هزینه آن ها در مقایسه با فواید آنها مربوط می‌شود. تردید درباره میزان موفقیت درمان با PRP باعث می شود پزشکان هزینه خرید دستگاه تولید PRP و کیت یک بار مصرف و بیماران هزینه این درمان را تقبل نکنند. همچنین، مورد مهم دیگری که باعث زحمت بیماران می‌شود، نیاز به رگ‌گیری و گرفتن خون برای تهیه PRP است. [۲۸۵] [۲۸۶] [۲۸۷] از سوی دیگر مزیت PRP این است که براحتی تولید می‌شود و تولید آن برای پزشک و بیمار وقت گیر نیست. حتی اگر تهیه PRP مرحله‌ای به مراحل جراحی اضافه کند، تنها تقریباً ۳۰ دقیقه طول می‌کشد و بهتر است توسط دستیار پزشک تحت نظارت جراح دندانپزشک دوره دیده انجام شود. این فرآیند را می‌توان بطور همزمان طی جراحی انجام داد و بنابراین، زمان ماندن روی صندلی را برای پزشک و بیمار افزایش نمی‌دهد. [۲۸۸] [۲۸۹]

نتیجه گیری

استفاده از PRP برای کاربردهای مختلف در جراحی دهان و دندان مطرح شده است. راحتی استفاده از PRP در بسیاری از اعمال جراحی این رشته می‌تواند به متخصصین این رشته کمک کند و ایمنی استفاده از آن نیز می‌تواند به استفاده گسترده از آن منجر گردد. [۲۹۰] [۲۹۱] [۲۹۲] [۲۹۳] البته هنوز شواهد علمی در مورد اثر بخشی و کارآیی PRP مورد اتفاق همگان نمی‌باشد، همچنین کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده در مورد این موضوع انجام شده و اکثر مطالعات انجام نشده و اکثر مطالعات انجام شده نیز PRP را به همراه مواد پیوندی و به روش‌های مختلف بکار برده‌اند.

این مطالعه مروری نشان می‌دهد استفاده از PRP در حفره آلوئولار پس از خارج کردن دندان مطمئناً می‌تواند ترمیم بافت نرم را بهبود بخشد و اثر مثبتی بر بازسازی استخوان دارد، اما این اثر به نظر می‌رسد چند روز پس از خارج ساختن دندان کاهش می‌یابد. استفاده از PRP در جراحی پریودنتال همراه با سایر موارد نسبت به استفاده از PRP به تنهایی نتایج بهتری داشته است که نشان می‌دهد انتخاب مواد / روش های استفاده از PRP می‌تواند در دستیابی به نتایج مهم باشد. [۲۹۴] [۲۹۵]

از استفاده از PRP در جراحی ایمپلنت به عنوان پوشش ایمپلنت نیز نتایج امید بخشی گزارش شده است. همچنین، به نظر می‌رسد استفاده از PRP همراه با سایر مواد زیستی در جراحی sinus lifting نتایج مطلوبی داشته باشد. اگر چه انتخاب مواد مورد استفاده در این زمینه حیاتی می‌باشد. [۲۹۶] [۲۹۷] ترکیب کورتاژ استخوان نکروز و PRP به نظر می‌رسد نتایج امید بخش بخش در درمان مواد مقاوم به درمان BRONJ داشته باشد زیرا نتایج موفقی با عوارض اندک از این روش درمان به دست آمده است. [۲۹۸] [۲۹۹] از آنجایی که PRP فاقد عوارض برای بیماران است و استفاده و تهیه آن آسان می‌باشد، می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی با ارزش در بسیاری از اعمال جراحی دهان و دندان بکار رود. با این حال، برای حمایت از استفاده از PRP در طب رایج باید کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده در مورد آن به عمل آید.

---

[1] Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg. 1993;166:74– 81.

[2] Crovetti G, Martinelli G, Issi M, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apheresis Sci. 2004;30:145–51.

[3] Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg. 1993;166:74– 81.

[4] Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg. 1993;166:74– 81.

[5] Crovetti G, Martinelli G, Issi M, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apheresis Sci. 2004;30:145–51.

[6] Weed B, Davis MDP, Felty CL, et al. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: A pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. WOUNDS. 2004;16:273–82.

[7] Herouy Y, Mellios P, Bandemir E, et al. Autologous platelet-derived wound healing factor promotes angiogenesis via alphavbeta3- integrin expression in chronic wounds. Int J Mol Med. 2000;6:515–9.

[8] Weed B, Davis MDP, Felty CL, et al. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: A pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. WOUNDS. 2004;16:273–82.