

پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ: در مورد آن چه می‌دانیم؟

مفاهیم مهم درباره جراحی ترمیم مو

مقدمه

گرانولهای آلفا و متراکم پلاکت‌ها منبع غنی از سیتوکین‌ها (ملکول‌های پیام رسان که ارتباط سلول‌ها را امکان پذیر می‌سازند و باعث تغییر عملکردی سلولی می‌شوند)، فاکتورهای رشد، کموکین‌ها (خانواده‌ای از سیتوکین‌ها که گلوبول‌های سفید خون را به حرکت در آورده، فعال می‌کنند) و سایر ملکول‌های زیستی مهم برای ترمیم و بازسازی بافت هستند.^۱ بنابراین تعجب بر انگیز نیست که فرآورده‌های حاصل از پلاکت و PRP در جراحی فک و صورت، جراحی دهان و دندان، ترمیم زخم، جراحی ارتوپدی و جراحی چشم نتایج امید بخشی داشته‌اند.^۲

از لحاظ تاریخی، استفاده از فرآورده‌های PRP به اندیکاسیون‌های خاصی محدود بوده است (مثلاً جراحی ارتوپدی و دندانپزشکی) اما اخیراً استفاده از فرآورده PRP اتولوگ در حوزه‌های زیادی محبوبیت یافته است. به طرز جالب توجهی اگر چه PRP فواید بالینی استفاده از PRP در ترمیم مو از اوایل دهه ۱۹۹۰ مشاهده و گزارش شده بود اما توجه و اشتیاق به کاربرد اتولوگ در حوزه ترمیم مو در سال‌های اخیر افزایش یافته است. دکتر Cerlos Uebel در سخنرانی که در مجمع سالیانه ISHRS در سال ۲۰۰۹ ایجاد کرد، اعلام نمود استفاده از PRP مقدار مدت زمان عمل را افزایش می‌دهد، اما فواید آن در افزایش رشد موها از خطرات آن بیشتر بوده، روشنی مقرن به صرفه است. بعلاوه، چند مقاله منتشر شده توسط محققین مختلف از جمله دکتر Perez - Meza ، Greco ، Rinaldi ، Uebel و نویسنده این مقاله، از فواید استفاده از PRP در تکنیک‌های ترمیم مو برای افزایش رشد موها، بهبود بازسازی عروق فلیکول پیوند شده و تسريع ترمیم از محل دهنده و پذیرنده بافت حمایت می‌کنند.

۹۸۷۶۵۴۳

1 Werner, S., and R. Grose. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological Reviews. 2003; 83:835-870.

2 Anitua, E., et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb. Haemost. 2004; 91:4-15.

3 Uebel, C. A new advance in baldness surgery using platelet-derived growth factor. Hair Transplant Forum Int'l. 2005; 15(3):77-84

4 Reese, R. Presented at the 14th Annual Scientific Meeting of the International Society of Hair Restoration Surgery in San Diego, California. October 18-22, 2006.

5 Perez-Meza, D. Presented at the 14th Annual Scientific Meeting of the International Society of Hair Restoration Surgery in San Diego, California. October 18-22, 2006.

با توجه به افزایش علاقه و شواهد موجود درباره کاربرد PRP در ترمیم مو، نویسنده این مقاله معتقد است هم زمان با تدوین راه کارهای درمانی مختلف برای استفاده از این روش درمانی، باید مطالعات درباره اساس علمی استفاده از PRP نیز انجام شود. بنابراین، هدف از این مقاله فراهم ساختن زمینه برای شناخت روش‌های تهیه PRP و اساس علمی برای شناخت عمیق‌تر روش‌هایی است که ما مورد بررسی قرار می‌دهیم و در رژیم‌های درمانی برای جراحی ترمیم مو کاربرد دارند.

کارایی PRP به فعالیت زیستی مواد رها شده از پلاکت‌ها بستگی دارد

ورود پلاکت‌ها به محل آسیب، رویداد اولیه در روند ترمیم زخم می‌باشد که سیگنال‌های ضروری برای ترمیم بافت را ایجاد می‌کند. پس از فعال شدن پلاکت‌ها توسط قطعات کلازن، ترمبوکسان ADP، A2 و یا ترمبین، بیوملکول‌ها (فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، کموکین‌ها) از گرانول‌های آلفا و متراکم پلاکت‌ها رها می‌شوند.^{10 11}

در مطالعاتی مانند Platelet proteome project مشخص شد بیش از ۳۰۰ پروتئین پس از فعال سازی پلاکت‌ها در پاسخ به ترومبین از آن‌ها رها می‌شوند.¹² تلاش‌های زیادی به منظور تعیین پروتئین‌هایی که از پلاکت‌ها رها می‌شوند، انجام شده و نقش آن‌ها به عنوان عوامل تنظیم کننده فعالیت‌های زیستی مشخص شده است. به عنوان مثال، مواد حاصل از پلاکت‌ها یا ژل پلاکت فعال شده که با افروden ترومبین به PRP تهیه می‌شود، حاوی انواع فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها مانند MIP-1 α , IL-8, IGF, TGF- β , FGF, EGF, PDGF, VEGF و فاکتور پلاکتی-4 (PF-4) هستند.¹³ این لیگاندهای پروتئینی (ملکول یا گروهی از ملکول‌ها که به یک ماده شیمایی دیگر متصل می‌شود و یک کمپلکس بزرگ‌تر را به وجود می‌آورد) باعث تنظیم مهاجرت سلولی، تشکیل عروق، تکثیر سلولی، و رسوب ماتریکس خارج سلولی جدید می‌شوند.¹⁴ این فعالیت‌ها مرتبط با ترمیم بافتی و فعالیت‌های بیولوژیک پروتئین‌های موجود در

6 Greco, J., and R. Brandt. Preliminary experience and extended applications for the use of autologous platelet-rich plasma in hair transplantation surgery. Hair Transplant Forum Int'l. 2007; 17(4):131-132.

7 Greco, J., and R. Brandt. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair. Hair Transplant Forum Int'l. 2009; 19(2):49-50.

8 inaldi, F., et al. Improving the revascularization of transplanted hair follicles through up-regulation of angiogenic growth factors. Hair Transplant Forum Int'l. 2005; 17(4):117-126.

9 Reese, R. A single-blinded, randomized controlled study of the use of autologous platelet rich plasma (PRP) as a medium to reduce scalp hair transplant adverse effects. Hair Transplant Forum Int'l. 2008; 18(2):51-52.

10 Abrams, C.S., and L.F. Brass. Platelet signal transduction. In: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. R.W. Colman, et al., eds. Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia. 2001; 541-559.

11 Nieswandt, B., and S.P. Watson. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? Blood. 2003; 102(2):449-461.

12 Coppinger, J.A., et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. Blood. 2004 (March); 103(6):2096-104. Epub 2003 Nov. 20.

13 Werner, S., and R. Grose. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological Reviews. 2003; 83:835-870.

14 Barrientos, S., et al. Tomic-canic growth factors and cytokines in wound healing. Wound Rep Regen. 2008; 16:585-601.

PRP احتمالاً در اثر بخشی PRP در اندیکاسیون‌های مختلف نقش دارند. استفاده از ژل پلاکت فعال شده در جراحی ترمیم مو

باعث کاهش تورم، قرمزی و پوسته‌ریزی در محل جراحی می‌شود.^{۱۵}

همچنین VEGF8 و PDGF4 که در PRP یافت می‌شوند، رگ‌زایی در حوالی فولیکول مو را تسهیل می‌کنند و این موضوع احتمالاً مکانیسم زمینه‌ای برای تسريع رشد موهای محکم می‌باشد. با توجه به نتایج بالینی اولیه و شواهد علمی پایه‌ای که از کاربرد PRP در جراحی ترمیم مو حمایت می‌کنند، ارزیابی PRP با هدف بهبود نتایج استفاده از آن و تسريع بهبود بیماران، عاقلانه است. به عنوان قدم اول در این فرآیند، برای اجتناب از نتایج متناقضی که با استفاده از PRP در سایر حوزه‌ها بدست آمده است، هماهنگ ساختن فناوری تهیه PRP با هدف استفاده از این فراورده ضروری می‌باشد.

تمام فراورده‌های PRP یکسان نیستند

چندین سیستم برای تهیه PRP اتلولگ بصورت تجاری در ایالات متحده در دسترس می‌باشد. اگر چه وجود چندین سیستم باعث می‌شود دسترسی به سیستم‌های تهیه PRP افزایش یابد اما توجه به این نکته مهم است که فرآوردهنهایی حاصل از این سیستم‌ها با یکدیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارند. اگر چه همه وسایل تهیه PRP از روش سانتریفوژ برای جدا سازی پلاکت‌ها از سایر اجزای خون استفاده می‌کنند، اما هر سیستم از پارامترهای سانتریفوژ متفاوت و محفظه‌های سانتریفوژ متفاوتی استفاده می‌کند که اثر قابل توجهی بر فرآوردهنهایی دارند.^{۱۶}

فرآورده PRP سیستم‌های مختلف از نظر غلظت پلاکت و میزان لکوسیت و اریتروسیت متفاوتند. همچنین از این سیستم‌ها می‌توان برای تهیه PRP حاوی پلاکت معلق در پلاسما یا ژل PRP استفاده کرد. سیستم‌های متفاوت تهیه PRP همچنین از نظر کاربرد تأیید شده توسط FDA متفاوتند. بنابراین سیستم‌های PRP یکسان نیستند و برای انتخاب سیستم PRP مناسب برای هر اندیکاسیون بالینی باید این موارد را مورد توجه قرار داد.

سیستم‌های Biomet gps II 'Arteriocyte magellan™ Harvest smart prep ® 2 Sorin Angel و Depuy symphony™ برای تولید PRP اتلولگ برای مقاصد تشخیصی و ارتوپدی تأیید شده‌اند. این سیستم‌ها به طور معمول از سانتریفوژ برای جدا سازی پلاکتها و پلاسمما از سایر اجزای خونی و تهیه PRP با غلظت پلاکت معادل فیزیولوژیک تا ۷/۶ برابر غلظت فیزیولوژیک بکار می‌روند. PRP حاصل از این دستگاه‌ها قبل از استفاده در محل جراحی، با مقادیر متفاوتی ماده پیوند استخوان مخلوط و رقیق می‌شود. اکثر سیستم‌های تهیه PRP برای اندیکاسیون‌های

15 Reese, R. A single-blinded, randomized controlled study of the use of autologous platelet rich plasma (PRP) as a medium to reduce scalp hair transplant adverse effects. Hair Transplant Forum Int'l. 2008; 18(2):51-52.

16 Roukis, T.S., T. Zgonis, and B. Tiernan. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products. Advances in Therapy. 2006; 23(2):218-237.

ارتپیدی ساخته شده‌اند، اما تنها سیستم Autologel™ توسط FDA برای ترمیم زخم تایید شده است. سیستم Autologel نیز از سانتریفوژ برای جدا سازی پلاکت‌ها از سایر اجزای خون استفاده می‌کند اما برای تولید ژل پلاکتی فعال شده که در محل زخم مستقیماً به کار می‌رود، قابل استفاده است. یک ویژگی مهم سیستم Autologel این است که پلاسمای حاوی غلظت فیزیولوژیک یک پلاکت را تهیه می‌کند که در مرحله بعد با افزودن ترومیین فعال می‌شود تا ژل فیبرین بدبست آید که غنی از فاکتورهای رشد است.

با توجه به اینکه سیستم‌های مختلف تهیه PRP، فراورده نهایی متفاوتی تولید می‌کنند، تعجب برانگیز نیست که نمی‌توان شواهد محکمی در حمایت از کاربرد بالینی PRP یافت. نتایج مطالعات با توجه به سیستم PRP مورد استفاده، متفاوت خواهد بود و اطلاع از نوع سیستم مورد استفاده برای هر انديکاسيون، عاقلانه است. هنگام انتخاب سیستم‌های PRP در دسترس، درک تفاوت در فرآوردهای نهایی حاصل از آن‌ها ضروری است. تفاوت‌های مهم در این فرآوردها عبارتند از: غلظت پلاکت، وجود لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها در فرآورده، نیاز به استفاده از PRP فعال نشده یا ژل فعال شده.

در ابتدا به نظر می‌رسد در رابطه با غلظت پلاکت، هر چه غلظت پلاکت بالاتر باشد، مطلوب‌تر است اما Anuita و همکارانش اعلام کردند رویکرد "هر چه بیشتر، بهتر" همیشه صحیح نیست.¹⁷ به عنوان مثال، اگر چه سطح فیزیولوژیک مواد حاصل از لیز پلاکتی کاملاً برای القای پاسخ ترمیم بافتی مؤثر است اما اطلاعات جدید منتشر شده توسط Han و همکاران، Choi و همکاران، kvasna و همکاران، و Rughetti و همکارانش نشان می‌دهد منحنی پاسخ به PRP، زنگوله‌ای شکل (bell-shaped) است.¹⁸ response curves

مواد حاصل از لیز پلاکت در PRP، رشد سلولی و فعالیت‌های کموتاکسی مرتبط با ترمیم بافتی را مهار می‌کنند Clausen و همکارانش نیز گزارش کردند غلظت‌های بینابینی مواد حاصل از لیز پلاکت نسبت به غلظت‌های بالاتر یا پایین‌تر، اثر تحریک بیشتری بر رشد سلول‌های اولیه استخوانی دارند. همچنین، غلظت‌های بالای مواد حاصل از لیز پلاکت در واقع باعث آپوپتوز سلول‌ها (برنامه‌ریزی شده سلولی) می‌شوند.²²

17 Anitua, E., et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb. Heamost. 2004; 91:4-15

18 Han, J., et al. The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. Cell Prolif. 2007; 40:241-252.

19 Choi, B.H., et al. Effect of platelet rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells, an in vitro study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005; 34:420-424.

20 Krasna, M., et al. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. Acta dermatoven APA. 2007; 16(3):105-110.

21 Rughetti, A., et al. Platelet gel-released supernatant modulates the antiogenic capability of human endothelial cells. Blood Transfus. 2008; 6:12-17.

22 Clausen, C., et al. Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. Cells Tissues Organs. 2006; 184:68-75.

اگرچه این نتایج گمراہ کننده بنظر می‌رسند اما با توجه به توضیحات بیولوژیک سلولی پایه، تعجب برانگیز نیست. از اوایل دهه ۱۹۸۰، تحقیقات متعددی منتشر شد که نشان می‌داد انواع فاکتورهای رشد، از جمله انواع موجود در PRP (TGF- β , PDGF)، VEGF پس از اتصال به گیرنده‌های سلولی‌شان، پاسخ زنگوله‌ای شکل ایجاد می‌کنند.^{۲۳ ۲۴ ۲۵ ۲۶}

چندین مکانیسم تنظیم کاهشی (Downregulation) و کاهش حساسیت گیرنده (desensitization) برای این پاسخ زنگوله‌ای شکل گیرنده‌های کموکین‌ها و فاکتورهای رشد مطرح شده‌اند که در مقالات Lin, Bucher, Bohm و Ali^{۲۷ ۲۸ ۲۹} همکارانش به آن‌ها پرداخته شده است.

چنانچه قبل از PRP ممکن است در شرایطی که رقیق شود، مفیدتر باشد، مثلاً به همراه گرافت استخوانی در جراحی ارتپدی. در مقابل PRP حاوی غلظت فیزیولوژیک پلاکت‌ها بیشتر برای کاربردهایی مانند ترمیم زخم مفید است. بنابراین هر یک از سیستم‌های تهییه PRP توسط FDA برای اندیکاسیون خاصی تأیید شده‌اند.^{۳۰}

کاربرد PRP در زمینه ترمیم موجه تسریع روند ترمیم و رشد موها بررسی شده است. این دو هدف به تجویز فاکتورهای رشد، کموکین‌ها و سیتوکین‌ها ارتباط دارد و نویسنده این مقاله با توجه به اطلاعات کنونی و قبلی پیشنهاد می‌کند PRP حاوی غلظت فیزیولوژیک پلاکت‌ها مناسب‌تر باشد. بر اساس نتایج سایر مطالعاتی که از این نظر حمایت می‌کنند، غلظت بالای فاکتورهای رشد EGF, TGF- β , PDGF و PRP ممکن است به اختلال در روند ترمیم زخم و افزایش ایجاد اسکار منجر گردد.^{۳۰} ارتباط این نتایج با منحنی زنگوله‌ای شکل پاسخ به سیتوکین‌ها معلوم نیست اما برای اجتناب از این نتایج، توصیه می‌شود از PRP حاوی غلظت فیزیولوژیک پلاکت‌ها استفاده شود.

سیستم Cytomedix Autologel تنهای سیستمی است که توسط FDA برای اندیکاسیون‌های ترمیم زخم تأیید شده است. این سیستم، فرآورده‌هایی تولید می‌کند که حاوی غلظت فیزیولوژیک پلاکت‌ها می‌باشد و با افزودن ترومبین فعال شده و ژل PRP فعال را تولید می‌کند. توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که فرآورده PRP این سیستم، مقدار اندکی اریتروسیت یا لکوسیت دارد (یا اصلاً ندارد). وجود اریتروسیتها در فرآورده بطور واضح در ظاهر آن مشخص است اما بر اساس

23 Wu, D.T., et al. Concentration specifies differential signaling of growth arrest/differentiation and apoptosis in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1-11.

24 Gruber, B., M. Marchese, and R. Kew. Angiogenic factors stimulate mast-cell migration. *Blood*. 1995; 86:2488-2493.

25 Brown, R.A., et al. Enhanced fibroblast contraction of 3D collagen lattices and integrin expression by TGF- β 1 and - β 3: mechano-regulatory growth factors? *Experimental Cell Research*. 2002; 274:310-322.

26 Lucas, P.A., and A.I. Caplan. Chemotactic response of embryonic limb bud mesenchymal cells and muscle-derived fibroblasts to transforming growth factor- β . *Connective Tissue Research*. 1988; 18:1-7.

27 Lin, F., and E.C. Butcher. Modeling the role of homologous receptor desensitization in cell gradient sensing. *J Immunol*. 2008; 181:8335-8343.

28 Bohm, S., E.F. Grady, and N.W. Bunnett. Regulatory mechanisms that modulate signaling by G-protein-coupled receptors. *Biochem J*. 1997; 322:1-18.

29 Ali, S., et al. An apparent paradox: chemokine receptor agonists can be used for anti-inflammatory therapy. *Mol. Immunol*. 2007; 44:1477-1482.

30 Gu, D-L., et al. PDGF-BB, TGF-beta:1, and FEF-2 proteins elevate scar formation in a rabbit ear excessive scar model. *Wounds*. 2006; 3:1-5.

نتایج کنونی، وجود لکوسیت‌ها ممکن است بر نتایج درمان اثر نامطلوبی بگذارد. Frechette و همکارانش گزارش کردند وجود لکوسیت‌ها در PRP می‌تواند سطح IL-1 β را افزایش دهد.^{۳۱} اگر چه پلاکت‌ها پس از فعال شدن مقدار کمی IL-1 β را رها می‌کنند اما لکوسیت‌ها می‌توانند بصورت فعال مقدار زیادی از این سیتوکین پیش التهابی را تولید و ترشح کنند. در زمینه ترمیم مو، وجود سطح بالای IL-1 β مطلوب نیست. این موضوع کاملاً ثابت شده است که IL-1 β موجب افزایش تولید سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و افزایش تولید پروتئازها (آنزیم‌های که تجزیه هیدرولتیک پروتئین‌ها به پپتیدها را کاتالیز می‌کنند) می‌شود که این آنزیم‌ها کلژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس را تجزیه می‌کنند.^{۳۲ ۳۳}

نتیجه گیری

بر اساس مطالب گفته شده در این مقاله، نویسنده معتقد است که برای دستیابی به اینمی، اثر بخشی و استاندارد سازی روش درمان در ترمیم مو، بهتر است محققین از سیستم Cytomedix Autologel استفاده کنند که ژل PRP فعال شده با غلظت پلاکت فیزیولوژیک را تولید می‌کند که قادر لکوسیت و اریتروسیت است.

Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery

Robert J. Reese, DO Edina, Minnesota

Hair Transplant Forum International, January/February 2010



”این مقاله با حیات مالی شرکت نوآوران سلامت ارثناک، عرضه کننده کیت استاندارد پی آرپی ترجمه و منتشر شده است“

31 Frechette, J-P., I. Martineau, and G. Gagnon. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res.* 2005; 84:434-439.

32 Dinarello, C.A. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8(4):253-265.

33 Dayer, J.M., and D. Burger. Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. *Eur Cytokine Netw.* 1994; 5(6):563-571.