مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۴۳/هفته سوم شهریور ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۲/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۵/۱۱

اثر درمانی پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در جوان‌سازی پوست: مزایا و معایب

نیوشا نکویی مارنانی[۱]، دکتر فریبا جعفری[۲]، دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده[۳]

مقاله مروری

چکیده

هدف اصلی اغلب روش‌های زیبایی، یافتن روشی مطمئن با کمترین عوارض جانبی برای رفع پیری و جوان‌سازی پوست می‌باشد. به دلیل شباهت مسیر بهبود زخم و جوان‌سازی پوست، روش‌های متنوعی مانند لیزر Ablative و Non-ablative در همین راستا برای جوان‌سازی پوست به کار رفته‌اند. یکی از روش‌هایی که در سال‌های اخیر مورد توجه عموم و متخصصین قرار گرفته است، تزریق پلاسمای غنی از پلاکت (PRP یا Platelet-rich plasma) می‌باشد. در این مطالعه، با مروری بر مکانیسم‌های مولکولی فرایند پیری و جوان‌سازی پوست، شواهد و مستندات اثربخشی پلاسمای غنی از پلاکت بر این فرایند، به همراه عوارض جانبی و خطرهای احتمالی آن مورد بررسی قرار می‌گیرد. از آن‌جایی که پلاسمای غنی از پلاکت، حاوی غلظت بالایی از عوامل رشد می‌باشد، می‌تواند فرایند بهبود زخم را تسریع کند. با این وجود، غلظت بالای عوامل رشد، می‌تواند مسیرهای سیگنالی ایجاد تومورهای پوستی را القا نماید. از این نظر، تزریق پلاسمای غنی از پلاکت می‌تواند با خطر احتمالی ایجاد تومورهای پوستی همراه باشد و لازم است، آثار و عوارض دراز مدت آن در مطالعات آینده‌نگر گسترده مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: پلاسمای غنی از پلاکت، جوان‌سازی، عوامل رشد، ترمیم زخم، سرطان

ارجاع: نکویی مارنانی نیوشا، جعفری فریبا، نیلفروش‌زاده محمدعلی. **بررسی اثر درمانی پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در جوان‌سازی پوست.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۳): ۱۱۸۵-۱۱۶۸

مقدمه

فرایند پیری، یکی از مهم‌ترین و پیچیده‌ترین فرایندهایی است که به طور کامل شناخته نشده است و با شناخت کامل آن، می‌توان راه‌های پیش‌گیری و مقابله با پیری پوست را افزایش داد و از آن جا که راه‌های جوان‌سازی پوست می‌تواند امید به زندگی را افزایش دهد، در تمام جوامع بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱). به طور کلی، پوست از نظر ظاهری و مکانیسم عملکردی، تحت تأثیر تغییرات درون سلولی مرتبط با افزایش سن و تأثیر عوامل خارجی همچون اشعه‌ی ماورای بنفش حاصل از نور خورشید و دود سیگار قرار می‌گیرد (۳-۱). تغییرات درون سلولی مرتبط با افزایش سن، شامل کوتاه شدن تلومرها، جهش‌های DNA میتوکندری، استرس‌های اکسیداتیو، جهش‌های ژنتیکی و کاهش سطح هورمونی می‌باشند (۱).

تمام این تغییرات، باعث ایجاد خطوط و چروک‌های پوستی و کاهش استحکام و قابلیت ارتجاعی پوست می‌گردند که از نشانه‌های پیری پوست می‌باشند. اشعه‌ی ماورای بنفش و دود سیگار،

۱- مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- دانشیار، مرکزتحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر فریبا جعفری
Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir

بروز این گونه از نشانه‌ها را تسریع می‌کنند و باعث کاهش بیشتر قابلیت ارتجاعی پوست و به دنبال آن خطوط عمیق‌تر می‌گردند و بایستی در نظر گرفت که فرایندهای پیری، ماتریکس خارج سلولی را از نظر ساختار و عملکرد مورد هدف قرار می‌دهد (۲-۱). هدف از این مطالعه، نگاهی جامع به فرایندهای مولکولی پیری و جوان‌سازی پوست به همراه بررسی فواید و مضرات پلاسمای غنی از پلاکت (PRP یا Platelet-rich plasma) در جوان‌سازی پوست می‌باشد.

ساختار مولکولی پوست

عملکرد پوست به واسطه‌ی ساختار لایه‌های اپی‌درم و درم صورت می‌گیرد که لایه‌ی اپی‌درم، غنی از سلول‌های کراتینوسیت می‌باشد. این سطح از سلول، همچون سدی در جهت جلوگیری از هدر رفتن آب بافتی، گرما و ورود میکرو ارگانیسم‌های پاتوژنیک عمل می‌کند. در حالی که لایه‌ی درم، غنی از رگ‌های خونی و پروتئین‌های خارج سلولی و تعداد کمی فیبروبلاست می‌باشد که این سلول‌ها، مسؤول تولید و ترشح پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی از جمله کلاژن نوع III و I و در نهایت، تأمین قابلیت ارتجاعی پوست می‌باشند.

محل الحاق این دو لایه، منجر به ایجاد سطحی به نام اتصال درم- اپی‌درم (DEJ یا Dermal-epidermal junction) می‌گردد که سلول‌های کراتینوسیت در سطح قاعده‌ی لایه‌ی اپی‌درم، در جهت تولید کلاژن نوع IV حایز اهمیت می‌باشند. لایه‌ی درم، از طریق کلاژن‌های VII و IV فیبریلین غنی از میکروفیبریل، به اپی‌درم متصل می‌گردد که از نظر ساختار و عملکرد پوست بسیار مورد توجه است؛ چراکه تغییر در بازآرایی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، منجر به تغییر در ساختار و در نهایت پیری پوست می‌گردد (۴).

مکانیسم پیری پوست حاصل از افزایش سن

به دنبال افزایش متابولیسم اکسیداتیو سلولی، میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species) در سلول افزایش و تجمع می‌یابند که تأثیر به‌سزایی در تغییر بازآرایی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و پیری دارند (۴). هر چند در مقابل این فرایند، وجود آنتی‌اکسیدانت‌ها مانع از اثربخشی این گونه از رادیکال‌های آزاد می‌شوند، اما با افزایش سن و کاهش آنتی‌اکسیدانت‌ها، این تعادل به هم می‌خورد و اثرات حاصل از ROS افزایش می‌یابد. از نظر مولکولی، رادیکال‌های آزاد، منجر به القای عوامل رونویسی c-jun به واسطه‌ی مسیر سیگنالینگ MAPK (Mitogen-activated protein kinases) می‌گردند و در نهایت، القای Ap-۱ (Activator protein-۱) که بیان ماتریکس متالوپراکسیداز (Matrix metalloproteinase-۹,۳,۱ یا MMP-۹,۳,۱) تحریک و مانع از بیان پروکلاژن نوع I می‌گردد که حاصل آن، کاهش میزان کلاژن و پیری پوست می‌باشد (۵-۴، ۱). این اثر، می‌تواند با مهار تولید سیتوکین القا کننده‌ی سنتز پروکلاژن (TGF-B یا Transforming growth factor beta) توسط Ap-۱ افزایش یابد (۶).

همچنین، این رادیکال‌ها منجر به تغییرات پروتئین لیپیدی و DNA میتوکندری می‌شوند که تأثیرات

مخرب زیادی را به همراه دارند (۴، ۱). رادیکال‌های آزاد اکسیژن، نه تنها از طریق متابولیسم اکسیداتیو، بلکه از طریق اشعه‌ی ماورای بنفش نیز ایجاد می‌گردند و باعث تسریع فرایند پیری می‌شوند (۵-۴، ۱) (شکل ۱).

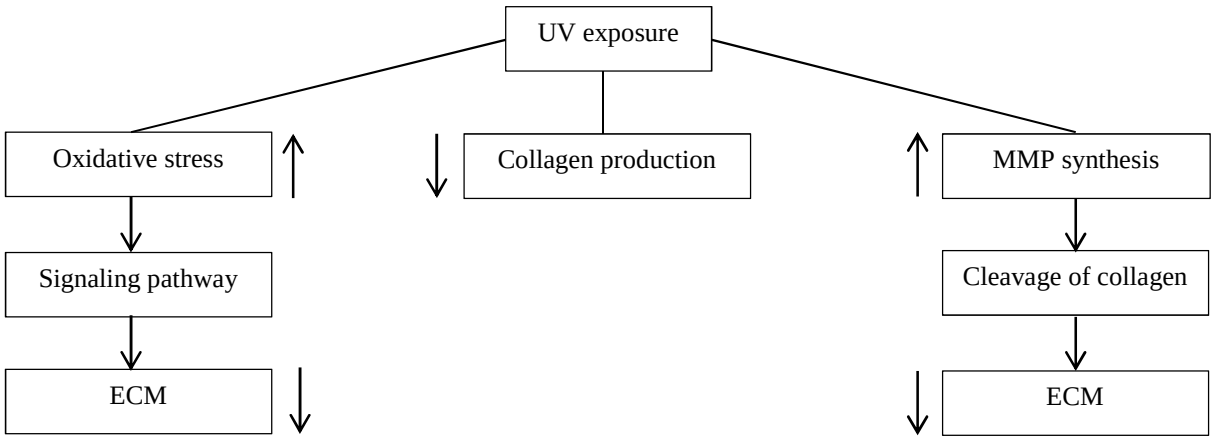
تغییرات هورمونی، یکی دیگر از عوامل درونی حاصل از افزایش سن می‌باشد که با کاهش تدریجی هورمون‌های استروژن و آندروژن‌ها، در مدت زمان طولانی، می‌تواند خشکی پوست، کاهش قابلیت ارتجاعی پوست، شکسته شدن کلاژن‌ها و چروک‌ها را به همراه داشته باشد (۱).

مکانیسم پیری پوست حاصل از عوامل خارجی

تأثیرات اشعه‌ی فرابنفش (UV یا Ultra violet)، به طول موج آن بستگی دارد. بر این اساس، UV-B دارای طول موج کوتاه است و در اپی‌درم، جذب و آسیب‌های DNA سلول‌های این لایه را موجب می‌گردد. در حالی که UV-A دارای طول موج بلندتری است و بیشترین میزان جذب در درم و اپی‌درم را به همراه ایجاد ROS، تغییرات لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA به همراه دارد که از نقش مهمی در فرایند پیری برخوردار است.

همچنین، موتاسیون‌های DNA میتوکندری در پوست‌های تحت تأثیر اشعه‌ی UV، بسیار بیشتر از پوست‌های محافظت شده است و به دنبال آن، اثرات سوء بیشتر را به همراه دارد که حاصل تولید ROS می‌باشد (۴، ۱).

کوتاه شدن تلومرها، یکی دیگر از مکانیسم‌های القای پیری پوست می‌باشد که تحت تأثیر تقسیم سلولی، اشعه‌ی UV و آسیب‌های DNA صورت می‌گیرد و منجر به آپوپتوزیس و توقف سیکل سلولی و در نهایت پیری می‌گردد. از آن جا که ناحیه‌ی تلومری، غنی از بازهای T و G می‌باشند، نسبت به اشعه‌ی UV بسیار حساس هستند.



شکل ۱. تأثیر اشعه‌ی فرابنفش: سلول‌هایی که تحت تأثیر اشعه‌ی فرابنفش (UV یا Ultra violet) قرار می‌گیرند، با افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی، موجب تولید بیشتر آنزیم ماتریکس متالوپراکسیداز و تجزیه‌ی بیشتر کلاژن‌ها و کاهش ماتریکس خارج سلولی می‌شوند. کاهش تولید کلاژن و افزایش تولید آنزیم ماتریکس متالوپراکسیداز، می‌توانند به طور مستقیم هم تحت تأثیر اشعه‌ی فرابنفش قرار گیرند (۵-۴، ۱).

UV: Ultraviolet; MMP: Matrix metalloproteinase; ECM: Extracellular matrix

طبق شواهد موجود، در سلول‌های کراتینوسیت، تلومراز وجود دارد؛ چرا که طول تلومرها می‌بایست در این سلول‌ها به علت میزان بالای تقسیم سلولی حفظ شود؛ بر خلاف کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها تقسیم سلولی کمی دارند و فاقد تلومراز می‌باشند. بنابراین، طول تلومر در این سلول‌ها در اثر تقسیم سلولی کاهش می‌یابد، اما به واسطه‌ی تقسیم سلولی کمی که در طول زندگی خود دارند، فاقد تغییرات تلومری چشمگیری می‌باشند. از این نظر، عدم کاهش چشمگیر تلومر در کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها (به واسطه‌ی میزان پایین تقسیم سلولی)، از نظر فرایندهای پیری داخل سلولی با افزایش سن، در مقایسه با تأثیرات اشعه‌ی UV مورد توجه قرار نمی‌گیرد (۱).

سیستم فیبر ارتجاعی پوست که متشکل از میکروفیبریل‌های غنی از فیبریلین، گلیکو پروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها می‌باشند، در پوست‌های جوان، ساختار بسیار سازمان یافته و منظمی دارند که قابلیت کشسانی بافت را موجب می‌شوند. قابلیت بازآرایی و شکل‌گیری مجدد این سیستم، تحت تأثیر اشعه‌ی UV یا افزایش سن کاهش می‌یابد و به دنبال آن، افتادگی پوست حاصل می‌گردد (۶، ۴، ۱).

از آن جایی که پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و سیستم فیبر ارتجاعی پوست، دارای نیمه‌ی عمر بالایی نزدیک به ۹۵-۱۵ سال می‌باشند، بسیار بیشتر از سایر پروتئین‌ها در معرض تغییرات مولکولی حاصل از افزایش سن از جمله تجمع چربی‌ها، قند، کلسیم و تغییرات وابسته به زمان اسید آسپارتیک قرار می‌گیرند که تأثیر به‌سزایی روی ویژگی‌های مکانیکی بافت‌های غنی از سیستم فیبر ارتجاعی همچون پوست، شش‌ها و مفاصل می‌گذارد و توانایی کشسانی آن‌ها را کاهش می‌دهد (۴).

با افزایش MMP، ROS و پروتئین‌های اکسید شده، Ap-۱ و کاهش تولید کلاژن در اثر افزایش سن یا وجود عوامل خارجی فیبرهای سیستم ارتجاعی کاهش می‌یابند. با تجمع قطعات تجزیه شده‌ی کلاژن‌ها و از بین رفتن اتصال بین کلاژن‌های سالم و فیبروبلاست‌ها، قابلیت کشسانی مکانیکی بافت از بین می‌رود و در نهایت، منجر به ایجاد شکل‌گیری چروک‌های پوستی و پیری می‌شود (۶، ۴، ۱).

از سن ۳۰ سال به بالا، تعداد ملانوسیت‌ها به میزان ۲۰-۸ درصد کاهش می‌یابد و فاصله‌ی زمانی تقسیم سلولی افزایش می‌یابد که منجر به کاهش بازسازی اپی‌درم می‌گردد. این ویژگی در سلول‌های تحت تأثیر اشعه‌ی UV نیز دیده می‌شود که تعداد سلول‌های فیبروبلاست و کراتینوسیت نسبت به سلول‌های محافظت شده، و به همان نسبت، سنتز کلاژن‌ها کاهش می‌یابد (۱). از طرفی، پیری سلولی نیز به واسطه‌ی توقف چرخه‌ی سلولی حاصل می‌شود که در نهایت، منجر به کاهش تقسیم سلولی می‌گردد (۷).

چرخه‌ی سلولی توسط برخی از پروتئین‌ها همچون سیکلین‌های D، E و A و کینازهای مرتبط با آن‌ها همچون CDK ۲،۴،۶ (Cyclin-dependent kinases) تنظیم می‌گردد. بر این اساس، CDK۲/cyclinE و CDK ۴،۶/cyclin D، از پروتئین‌های مهم برای انتقال سلول از مرحله‌ی G۱ چرخه‌ی سلولی به مرحله‌ی S و تقسیم سلولی می‌باشند (۸-۷).

شباهت مکانیسم ترمیم زخم و جوان‌سازی پوست

بسیاری از تغییرات بیوشیمیایی که برای از بین بردن اثرات داخلی و خارجی پیری پوست مورد نیاز هستند، با تغییراتی که در طی ایجاد و بهبود زخم حاصل می‌شوند، شباهت دارند. بنابراین، با شناخت کامل فرایند ترمیم زخم، می‌توان درک بهتری از مکانیسم پیری پوست و به دنبال آن، کاهش اثر این گونه از مکانیسم‌ها و جوان‌سازی پوست پیدا کرد (۶).

در پوست، عوامل رشد توسط پلاکت‌ها، کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و ماست‌سل‌ها تولید می‌گردند که عملکرد سلول از جمله رگ‌زایی بافت، کموتاکسی و ایجاد ماتریکس خارج سلولی را کنترل می‌کنند؛ چرا که این دسته از پروتئین‌ها، به عنوان پیامبرهای داخل سلولی عمل می‌کنند و منجر به القای سیگنال‌های داخل سلولی و به دنبال آن کنترل اعمال حیاتی سلول می‌شوند (۹، ۶).

زمانی که زخمی در پوست ایجاد می‌گردد، عوامل رشد در محل آسیب تجمع می‌یابند تا تأثیر آنزیم کلاژناز و التهاب را کاهش و میزان کلاژن محل آسیب را افزایش دهند. بنابراین، با افزایش سنتز کلاژن، زخم ایجاد شده بهبود می‌یابد که می‌تواند علایم پیری پوست از جمله خطوط و چروک پوست را نیز کاهش دهد (۶).

فرایند ترمیم زخم شامل مراحل ایجاد لخته و التهاب، مهاجرت و تکثیر سلولی و در نهایت، مرحله‌ی بازآرایی می‌باشد که تمامی این مراحل توسط عوامل رشد کنترل می‌گردند و عامل انتقال از یک مرحله به مرحله‌ی دیگری در فرایند ترمیم می‌باشند (۱۰، ۸-۶).

در مرحله‌ی التهاب، پلاکت‌ها برای تولید عوامل رشد، سیتوکین‌ها و عوامل هموستازی در بافت آسیب دیده تحریک می‌شوند. در طی این مرحله، با ترشح هیستامین و سروتونین از پلاکت‌ها، نفوذ پذیری عروق داخل بافت آسیب دیده افزایش می‌یابد که منجر به مهاجرت سلول‌ها به سمت محل آسیب می‌گردد و التهاب بافتی صورت می‌گیرد (۱۰). در این مرحله، نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های التهابی هستند که مانع از ورود عفونت و بقایای بافت آسیب دیده در محل می‌گردند (۱۱). مرحله‌ی مهاجرت و تکثیر سلولی و بازآرایی کراتینوسیت‌ها، به عنوان مرحله‌ی اصلی در تسریع ترمیم زخم در نظر گرفته می‌شود (۸-۷).

بنابراین، سلول‌های بنیادی مزانشیمال، به سمت محل آسیب هدایت می‌شوند که قادر به تمایز به انواع سلول‌های مرتبط با بافت از جمله فیبروبلاست‌ها، رگ‌های خونی و ... می‌باشند. تمایز مناسب بافتی، تحت تأثیر شرایط محیطی از جمله فشار اکسیژن، pH، عوامل رشد، سیتوکین‌ها، شرایط الکتریکی و مکانیکی بافت، هورمون‌ها و مواد غذایی قرار می‌گیرد (۱۱). مرحله‌ی تکثیر سلولی، شامل اپیتلاسیون، رگ‌زایی، بازآرایی ماتریکس خارج سلولی و فیبروپلازیا می‌باشد که توسط پروتئین‌های چرخه‌ی سلولی از جمله سیکلین‌های A ،E و D و کینازهای مرتبط با آن از جمله CDK ۲،۴،۶ تنظیم می‌گردد (۱۲، ۹، ۷).

مرحله‌ی مهاجرت سلولی، به واسطه‌ی مولکول‌های چسبنده همچون فیبرونکتین، فیبرین و ویترونکتین موجود در پلاکت‌ها صورت می‌گیرد (۱۳، ۱۰).

در پایان مرحله‌ی مهاجرت و تکثیر سلولی، یک

بافت سالم و جدید جایگزین بافت نکروز شده و آسیب دیده می‌گردد (۱۱). بالغ‌سازی کلاژن و آپوپتوز سلول‌های اضافی در مرحله‌ی پایانی ترمیم زخم، تحت عنوان بازآرایی بافت طی چند هفته تا چند ماه صورت می‌گیرد (۱۲). موقعیت ماتریکس خارج سلولی تحت تأثیر سنتز و تجزیه‌ی کلاژن نوع I به واسطه‌ی MMP-۱ حاصل می‌شود (۸).

هدف اصلی در این مرحله، بازسازی و بازآرایی بیشتر بافت در جهت رسیدن به بیشترین میزان شباهت به بافت اصلی آسیب دیده، می‌باشد. ایجاد فرورفتگی یا اسکار حاصل از ترمیم بافت آسیب دیده از نظر بازآرایی کامل و تولید ماتریکس خارج سلولی و فیبروبلاست‌ها، نسبت به بافت اصلی و بدون نقص متفاوت است (۱۱). فرایند کامل ترمیم زخم، تعادلی بین گسترش التهاب و از بین بردن اثر آن است که از طریق عوامل رشد و بازآرایی القا شده‌ی درم به واسطه‌ی سنتز کلاژن و گلیکوزآمینوگلایکان‌ها صورت می‌گیرد.

بنابراین، شباهت زیادی بین ترمیم زخم و جوان‌سازی وجود دارد که می‌توان پیری پوست را به عنوان الگویی از زخم در نظر گرفت که ترمیم آن دچار مشکل شده است و با تزریق عوامل رشد، فعالیت کاهش یافته‌ی پوست، تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۶).

راه‌های پیش‌گیری و درمان پیری پوست

یکی از مهم‌ترین راه‌های پیش‌گیری از پیری پوست، محافظت در برابر اشعه‌ی UV می‌باشد که می‌تواند به صورت فیزیکی یا شیمیایی با استفاده از کرم‌های ضد آفتاب مناسب صورت گیرد (۴، ۱).

از آن جا که ROS یکی از مهم‌ترین عوامل تسریع کننده‌ی فرایند پیری می‌باشد، استفاده از آنتی‌اکسیدانت‌ها به همراه کرم ضد آفتاب، نقش بسیار مهمی در پیش‌گیری و درمان پیری القا شده از اشعه‌ی UV دارد. مهم‌ترین آنتی‌اکسیدانت‌ها شامل کوآنزیم Q۱۰، ویتامین‌های C، E و B، کاتئین، آسکوربیک اسید و نیاسین‌آمید می‌باشند. از آن جا که ویتامین C علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانتی، یک عامل مشترک مهم در سنتز کلاژن‌ها می‌باشد، در این امر بسیار حایز اهمیت است (۱).

چای سبز که حاوی پلی‌فنول، اپی‌کاتئین و اپی‌گالوکاتئین می‌باشد، یکی از مؤثرترین مواد جهت پیش‌گیری از پیری پوست است که اثر آنتی‌اکسیدانت و ضد التهابی دارد. همچنین، به علت دارا بودن پلی‌فنول‌ها، می‌تواند مسیر سیگنالینگ را که منجر به کاهش سنتز MMP می‌شود، القا نماید (۱).

بر اساس وجود شباهت بین مکانیسم‌های ترمیم زخم و جوان‌سازی پوست، راه‌های زیادی در این راستا وجود دارند. از جمله استفاده از انواع راه‌های درمانی Ablative laser همچون لیزر CO_2 و Er: YAG و نیز RF (Radio frequency) که با ایجاد زخم در سطح پوست، اپی‌درم داخلی را از بین می‌برند و تکثیر و ساخت مجدد پوست و بازسازی مؤثر ماتریکس خارج سلولی را القا می‌کنند؛ اما در کنار آن، عوارض جانبی همچون عفونت، قرمزی و التهاب زیاد را به همراه دارند (۱۷-۱۴، ۹).

لیزر (Ablative fractional photothermolysis) AFP دارای اثرات جانبی کمتری است که با ایجاد آسیب‌های حرارتی در درم و بدون اثر بر روی لایه‌ی اپی‌درم، منجر به فعالیت فیبروبلاست و در نتیجه،

سنتز کلاژن جدید می‌گردد. تمامی روش‌های درمانی لیزر نه تنها منجر به سنتز کلاژن می‌گردند، بلکه بیان پروتئین‌های شوک حرارتی Hsp۷۰ (Heat shock protein۷۰) در اپی‌درم اطراف ناحیه‌ی آسیب دیده‌ی حرارتی را نیز القا می‌سازند. تمام سلول‌ها، وقتی در معرض گرما قرار می‌گیرند، پروتئین‌ها ی شرایط استرس در آن‌ها افزایش می‌یابد که به سلول‌ها کمک می‌کند تا از این بحران عبور کنند و مانع از شکل‌گیری ناقص پروتئین‌های تحت تأثیر گرما می‌گردند. بر این اساس، این دسته از پروتئین‌ها بعد از اثر درمانی لیزر حایز اهمیت می‌باشند؛ چرا که در بازآرایی کلاژن‌های سنتز شده مورد نیاز هستند (۹).

نقش پلاکت‌ها در ترمیم زخم

زمانی که جراحتی در بافت ایجاد می‌گردد، پلاکت‌ها به سمت رگ‌های خونی آسیب دیده هدایت می‌شوند و در آن‌ها تجمع می‌یابند و از شکل کروی به شکل چسبنده و بزرگ به عنوان فرم فعال شده تغییر شکل می‌دهند. در این حالت، پلاکت‌های فعال شده که حاوی α- گرانول‌های متصل شده به دیواره‌ی خود می‌باشند، محتویات خود را اعم از پروتئین‌ها و عواملی همچون آدنوزین، ترومبین و آدرنالین در محل آزاد می‌کنند و با ایجاد لخته‌های خونی، از خون‌ریزی ممانعت می‌نمایند (۱۱).

۱۰ دقیقه بعد از ایجاد لخته، پروتئین‌های فعال زیستی از پلاکت‌ها ترشح می‌شوند و عوامل رشد ترشح شده از پلاکت‌ها در محل جراحت تجمع می‌یابند. این عوامل رشد، نقش بسیار مهمی در ترمیم بافت آسیب دیده دارند؛ چرا که در خصوص تسریع فرایند ترمیم زخم، ایفای نقش می‌کنند (۱۱، ۶).

از مهم‌ترین عوامل رشد مؤثر در ترمیم زخم می‌توان به Platelet-derived growth factor (PDGF)، Transforming growth factor (TGF)، Platelet factor۴ (PF۴)، IGF-۱ (Insulin-like growth factor-۱)، VEGF (Vascular endothelial growth factor)، EGF (Epidermal growth factor)، PDEGF (Platelet derived epidermal growth factor)، ECGF (Endothelial cell growth factor) و نیز سیتوکین‌ها و کموکین‌ها اشاره کرد. این عوامل، با اتصال به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های هدف، مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی را القا می‌کنند و در نهایت، منجر به بیان چندین ژن می‌شوند. حاصل این فرایندها افزایش بیان کلاژن و تکثیر سلولی می‌باشد. این فرایند، می‌تواند با ترشح برخی از سیتوکین‌هایی که در سنتز پلاکت نقش دارند، ادامه یابد (۱۱-۱۰).

هر یک از عوامل رشد به تنهایی یا به همراه سایر عوامل، چندین نقش را در این فرایند ایفا می‌کنند، برای مثال PDGF نه تنها ویژگی کموتاکسی دارد؛ بلکه به همراه دو عامل دیگر TGF-B و IGF در تکثیر سلول‌های بنیادی و رگ‌زایی نقش دارد (۱۱).

بعد از ایجاد جراحت، کراتینوسیت‌ها بایستی به محل جراحت مهاجرت کنند که این امر، به واسطه‌ی تغییر در اتصالات سلول به سلول، سلول- ماتریکس و بازآرایی اسکلت سلولی و نیز مولکول‌های چسبنده همچون فیبرین، فیبرونکتین و ویترونکتین موجود در پلاکت‌ها صورت می‌گیرد (۱۳، ۱۰).

ترمیم ناقص زخم‌های مزمن همچون زخم پای

ناشی از دیابت، به واسطه‌ی توقف چرخه‌ی سلول در فیبروبلاست‌ها، عدم رگ‌زایی و نقص در مهاجرت کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها و وجود بیش از حد ماتریکس خارج سلولی صورت می‌گیرد (۸-۷). بنابراین، چرخه‌ی سلولی متوقف شده، می‌تواند با وجود چندین محرک همچون عوامل رشد فعال گردد. بدین منظور، فیبروبلاست‌ها در جوان‌سازی پوست به عنوان فرایند پیچیده‌ای که از بازآرایی مجدد کلاژن‌ها حاصل می‌گردد، نقش مؤثری در برهم‌کنش کراتینوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها و سلول‌های چربی دارند.

همچنین، این سلول‌ها به واسطه‌ی تولید ماتریکس خارج سلولی، گلیکوپروتئین‌ها، مولکول‌های چسبنده و سیتوکین‌ها نیز در این امر بسیار حایز اهمیت می‌باشند (۱۱). بر این اساس، می‌توان با تحریک تولید پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، در کمک به فیبروبلاست‌ها برای برهم‌کنش سلول به سلول، استحکام پوستی را افزایش داد (۲). از آن جایی که بسیاری از عوامل رشد می‌توانند تکثیر کلاژن، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار دهند، در جوان‌سازی پوست نقش به‌سزایی دارند (۶، ۲). از این رو، پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) می‌تواند در این امر مؤثر باشد.

تعریف پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)

پلاکت‌ها اجسام بدون هسته‌ای هستند که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و حاوی گرانول‌ها و میتوکندری‌ها به همراه گیرنده‌های گلیکوپروتئینی در سطح خود می‌باشند. α- گرانول‌ها، حاوی پروتئین‌ها، سیتوکین‌ها و سایر عوامل فعال زیستی می‌باشند و به طور کل، نقش ذخیره‌ی داخل سلولی پروتئین‌ای حیاتی در ترمیم و بازسازی زخم را دارا می‌باشند. این اجسام، دارای نیمه‌ی عمر کوتاه، حدود ۱۰ روز، می‌باشند که توسط ماکروفاژها از خون پاک‌سازی می‌گردند (۱۱). اگر چه در طی فرایند ترمیم زخم، نیاز به عوامل داخلی و خارج سلولی است تا بتوانند مسیرهای سیگنالینگ را القا و کنترل کنند، اما پلاکت‌ها با ایفای نقش اصلی خود که ایجاد لخته‌ی خون می‌باشد، موجب هموستازی و فعالیت‌های زیستی می‌گردند (۱۸، ۱۱).

غلظت طبیعی پلاکت‌ها، ۳۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون می‌باشد. منظور از PRP، افزایش ۵-۳ برابر غلظت پلاکت‌ها در هر میکرولیتر خون است (حدود ۱۰۰۰۰۰۰ پلاکت در هر میکرولیتر) (۱۰).

عوامل رشدی موجود در پلاکت‌ها از جمله PDGF، TGF، VEGF و EGF، نقش اصلی در ترمیم زخم و هموستازی دارند. بنابراین، با توجه به غلظت بالای عوامل رشد در PRP، این محصول می‌تواند در تسریع و بهبود فرایند ترمیم زخم مؤثر باشد (۱۰، ۸). این روش از سال ۱۹۷۰ به کار گرفته شده است که به واسطه‌ی افزایش عوامل رشد، منجر به افزایش تکثیر و تمایز سلولی می‌گردد (۱۰). از آن جا که از فرد داوطلب خون گرفته و بعد از غلیظ‌سازی به همان فرد تزریق می‌شود، هیچ گونه نگرانی از نظر انتقال بیماری‌هایی همچون ایدز، هپاتیت و سایر بیماری‌های ویروسی وجود ندارد (۲۰-۱۹، ۱۳، ۱۱).

این محصول، می‌تواند در ترمیم زخم بافت‌های نرم همچون ماهیچه‌ها، تاندون‌ها و بافت‌های سخت همچون استخوان آسیب دیده، جراحی ستون فقرات، جراحی‌های زیبایی و زخم‌های مزمن همچون زخم پای ناشی از دیابت بسیار مؤثر باشد (۲۱).

آن چه که بسیار حایز اهمیت است، نسبت غلظت پلاکت‌ها و روش جداسازی آن‌ها می‌باشد و میزان اثربخشی آن می‌تواند تحت تأثیر نسبت غلظت پلاکت، حجم PRP حاصل جهت تزریق، نوع و میزان جراحت ایجاد شده و ویژگی‌های فردی قرار گیرد. وجود تنوع در عوامل مؤثر در میزان اثربخشی این محصول، منجر به عدم وجود نتایج جامع از نظر تأثیرات پزشکی این محصول شده است (۲۲، ۱۱).

روش تهیه و آماده‌سازی پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)

در مقالات مختلف، روش‌های گوناگونی برای تهیه‌ی PRP گزارش شده است. جهت تهیه‌ی PRP، خون فرد داوطلب به همراه مواد ضد انعقاد خون همچون EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) یا سیترات گرفته و با روش‌های تک سانتریفیوژ یا دابل سانتریفیوژ آماده می‌شود. در اولین مرحله‌ی تهیه یا مرحله‌ی تک سانتریفیوژ، جداسازی اجزای خونی صورت می‌گیرد که سه لایه در لوله ایجاد می‌گردد: پایین‌ترین سطح را سلول‌های قرمز خون تشکیل می‌دهند که توسط لایه‌ی بافی‌کوت که حاوی سلول‌های سفید و پلاکت‌ها هستند، از پلاسما جدا می‌گردند. روش دابل سانتریفیوژ، تنها برای افزایش بیشتر غلظت پلاکت‌ها صورت می‌گیرد که به آن پلاسمای غلیظ شده از پلاکت نیز (PCP یا Platelet-concentrated plasma) گفته می‌شود (۱۰-۱۱).

تمام روش‌های ذکر شده در مقالات، در میزان سرعت سانتریفیوژ به کار گرفته شده متفاوت هستند. بنابراین عدم وجود یک روش استاندارد، خلأ بزرگی در بررسی تأثیر واحد ایجاد کرده است. به این منظور، طی مطالعه‌ای که Araki و همکاران انجام دادند، بهترین میزان سرعت در اولین مرحله‌ی سانتریفیوژ را RCF (Relative centrifugal force) ۲۷۰-۲۳۰ مشخص کردند که در مقایسه با سایر روش‌ها، بیشترین میزان پلاکت را می‌تواند ایجاد کند. آن‌ها معتقد بودند که سرعت بالاتر (RCF ۲۳۳۰) سانتریفیوژ در مرحله‌ی دوم مورد نیاز است (۲۳).

مطالعه‌ی دیگری که توسط Castillo و همکاران صورت گرفت، وجود لوکوسیت‌ها در محصول نهایی PRP را به عنوان یک شاخص مهم در نظر گرفته است؛ چرا که لوکوسیت‌ها، ترشح عوامل رشد از پلاکت‌ها را القا و در نتیجه، در تسریع ترمیم زخم مؤثر هستند و نه تنها نقش ضد میکروبی دارند؛ بلکه در ایجاد التهاب موضعی نیز مؤثرند (۲۴). اما در مطالعه‌ی دیگری نشان می‌دهد که پلاکت‌ها علاوه بر عوامل رشد، مواد ضد التهابی از جمله RANTES (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) و LXA۴ (Lipoxin A۴) و پپتیدهای ضد میکروبی نیز تولید می‌کنند. وجود لوکوسیت‌ها در محصول نهایی، می‌تواند منجر به افزایش التهاب و کاهش بازسازی بافت گردد (۲۲). نکته‌ی مهمی که در تهیه‌ی PRP می‌بایست در نظر گرفت، این است که هر چه سرعت جداسازی بیشتر باشد، تعداد پلاکت‌های بیشتر و لوکوسیت‌های کمتری در مجصول نهایی حاصل خواهد شد (۲۳).

به دنبال بررسی‌های صورت گرفته، استفاده از $CaCl_2$ به عنوان فعال کننده‌ی پلاکت می‌تواند پاسخ سلولی اختصاصی ایجاد کند که به دنبال آن، منجر به

افزایش غلظت عوامل رشد مؤثر همچون PDGF و IGF و کاهش عوامل HGF و VEGF می‌شود که می‌تواند در زمینه‌ی رگ‌زایی اهمیت به‌سزایی داشته باشد (۲۵).

مطالعه‌ای دال بر ارتباط بین غلظت پلاکت‌ها در PRP و تأثیر بیشتر آن‌ها در فرایند ترمیم زخم وجود ندارد، اما تغییرات pH که به دنبال غلظت بالای PRP در محل تزریق حاصل می‌شود، به عنوان یک عامل داخلی مؤثر در تکثیر و ترمیم زخم در نظر گرفته شده است (۲۶). در بسیاری از مطالعات صورت گرفته، اثر درمانی PRP با غلظت $\mu L / ۱۰^{۳} \times ۱۰۰۰$ مطرح شده است. در حالی که سایر مطالعات، غلظت $\mu L / ۱۰^{۳} \times ۲۰۰ <$ را به عنوان غلظت مطلوب برای کاربردهای درمانی PRP در نظر گرفته‌اند. هر چند در برخی از مقالات، اشاره به این داشتند که غلظت بیشتر از ۳/۵ برابر پلاکت‌ها، می‌تواند با عوارض جانبی بیشتری همراه باشد (۲۷).

کاربرد بالینی PRP در جوان‌سازی پوست و ترمیم زخم

پیدا کردن راه درمانی مناسب با کمترین آسیب پوستی، در جهت جوان‌سازی پوست و زیبایی، خواسته‌ی همه‌ی جوامع می‌باشد. بنابراین، پلاسمای غنی از پلاکت در زمینه‌ی جوان‌سازی پوست و تأثیر آن در جراحی‌های زیبایی به واسطه‌ی نقش آن در فرایند ترمیم زخم، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. با وجود مطالعات گسترده و عدم وجود نتیجه‌ی ثابت دال بر تأثیر درمانی PRP در ارتباط با جوان‌سازی پوست، همچنان اثر درمانی این محصول را به چالش می‌کشد.

بنا بر نقش کلیدی عوامل رشدی در ترمیم زخم، مطالعات بسیاری تأثیر این محصول را در تسریع بهبود انواع زخم اعم از زخم‌های مزمن و حاد بررسی کردند. طی یک مطالعه‌ی سیستماتیک مروری، بررسی ۲۰ مطالعه‌ی RCT (Randomized controlled trial) اعم از ۱۱ مورد جراحی صورت، ۷ مورد زخم مزمن پوستی و ۲ جراحی دهان که از این تعداد، ۴ مطالعه RCT در مورد زخم‌های عمیق پریودنتیست و جراحی‌های دهان و ۶ مطالعه‌ی RCT در مورد بازسازی و بهبود زخم‌های مزمن پوستی بود، نشان داد که PRP در کاهش عمق زخم‌های پریودنتیست نقش دارد؛ اما در اپیتالاسیون کامل زخم‌های مزمن پوستی، نتایج قاطع و کاملی حاصل نشده و مطالعات بیشتری لازم است (۱۹).

مطالعه‌ی سیستماتیک مروری دیگری در زمینه‌ی جراحی پلاستیک و اثر PRP صورت گرفت که طی آن، ۱۵ مطالعه‌ی RCT، ۲۵ مطالعه‌ی مورد- شاهدی (Case-control) به همراه ۳۶ مطالعه با بررسی اثر PRP نشان داد که PRP میزان بقای چربی تزریق شده را افزایش و ترمیم زخم را بهبود می‌دهد (۲۸). همچنین، مطالعات دیگری نیز تأثیر مطلوب PRP در زمینه‌ی بهبود و ترمیم زخم را نشان داده‌اند (جدول ۱).

در زمینه‌ی جوان‌سازی و زیبایی پوست، مطالعات کم با نتایج گوناگونی حاصل شده است که می‌توان در کل، اثر مطلوب پلاسمای غنی از پلاکت همراه با رضایتمندی داوطلبان را در نظر گرفت (جدول ۲). این مطالعات، نتیجه‌ی قطعی مبنی بر اثر ۱۰۰ درصد PRP در زیبایی را نشان نمی‌دهند، اما به کارگیری این روش همراه با سایر روش‌های جوان‌سازی از جمله لیزر درمانی و تزریق چربی، می‌تواند با افزایش

استحکام و ثبات بیشتر پوست و کاهش التهاب و زمان بهبودی همراه باشد (جدول‌های ۱ و ۲).

بررسی اثر PRP در In vitro

زخم‌های مزمن با توقف چرخه‌ی سلولی و میزان پایین تکثیر سلولی همراه هستند. اپیتالاسیون در این زخم‌ها، به دلیل نقص در مهاجرت سلول‌های کراتینوسیت به محل آسیب، به تعویق می‌افتد و پروتئین‌های سیکلین E و CDK ۴ در مهاجرت سلولی نقش مؤثری دارند. بنابراین، مطالعه‌ای در خصوص اثر PRP در مهاجرت و فعال‌سازی سلول‌های کراتینوسیت صورت گرفته است که اثر این محصول را در غلظت‌های مختلف ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۵، ۱ و ۲ درصد بر روی سلول‌های کراتینوسیت بررسی کرده است و حاکی از افزایش مهاجرت و تکثیر این سلول‌ها تحت تأثیر PRP در محل آسیب بوده است (۷).

از طرف دیگر، Kim و همکاران نشان داد که غلظت ۵ درصد PRP نه تنها باعث افزایش تکثیر سلولی سلول‌های فیبروبلاست (HDF یا Human dermal fibroblasts) می‌شود، بلکه بیان پروتئین‌های کلاژن نوع I و MMP-۱ را نیز افزایش می‌دهد که می‌تواند اشاره به نقش پلاکت‌ها در بازآرایی ماتریکس خارج سلولی داشته باشد (۳). مطالعه‌ی دیگری اثر PRP در تنظیم کننده‌های چرخه‌ی سلولی را نشان داده است که بیان پروتئین‌های سیکلین E، A و CDK ۲ را در سلول‌های (HDF) افزایش می‌دهد (۸). در تأیید این نتایج، Kim و همکاران نشان داد که غلظت ۵ درصد PRP در مهاجرت و تکثیر سلولی (HDF) مؤثر می‌باشد و منجر به افزایش بیان سیکلین A و CDK ۴ می‌گردد (۷).

جدول ۱. بررسی اثر **Platelet-rich plasma (PRP)** در ترمیم زخم

نویسنده	تعداد بیمار	مدل مطالعه	مدت زمان مطالعه	روش درمانی	نتایج
Kim و همکاران (۷)	۱۶	بیماران با زخم‌های مزمن و حاد در نقاط مختلف بدن	چکاپ هر هفته و دنبال‌سازی مطالعه تا بهبودی کامل	تزریق PRP دو بار یا یک بار در هفته و استفاده از پانسمان فوم بعد از تزریق	۱۰۰-۹۰ درصد اپیتالاسیون زخم‌های مزمن در ۱۸ و ۱۵ روز و بهبودی ۱۰۰-۸۰ درصد زخم‌های حاد بعد از ۲۰-۴ روز
Na و همکاران (۲۹)	۲۵	بیماران با زخم Bilateral inner arms	۲۸ روز	به طور تصادفی قسمت‌هایی از زخم تحت تأثیر لیزر FxCR و PRP و قسمتی دیگر تحت تأثیر محلول سالین به عنوان شاهد قرار گرفتند.	بهبود سریع‌تر زخم‌های تحت تأثیر PRP و کاهش التهاب در مقایسه با قسمت‌های شاهد
Willemsen و همکاران (۳۰)	۸۲	Case-report		۴ گروه بیمار که گروه اول تنها تزریق چربی، گروه دوم PRP و تزریق چربی، گروه سوم تزریق چربی به همراه ریتایدکتومی و گروه چهارم ریتایدکتومی و PRP دریافت کردند.	کاهش مدت زمان بهبودی در هر دو گروه تحت تأثیر PRP در مقایسه با دو گروه دیگر و نتیجه‌ی بهتر زیبایی در گروه سه و چهار در مقایسه با گروه‌های یک و دو

PRP: Platelet-rich plasma; FxCR: Fractional carbon dioxide laser resurfacing

جدول ۲. اثر Platelet-rich plasma (PRP) در جوان‌سازی پوست

نویسنده	تعداد بیمار	مدت زمان مطالعه	روش درمانی	مدل مطالعه	نتایج
مهریان و همکاران (۳۱)	۱۰	۳ ماه	۱۰ بیمار با میانگین سنی ۴۱/۲ سال با چروک و سیاهی دور چشم و یک بار تزریق PRP	پایلوت	نتیجه‌ی معنی‌داری از نظر آماری در میزان بهبودی خطوط دور چشم حاصل نشد؛ در حالی که از نظر رفع سیاهی پای چشم، به طور کامل معنی‌دار و رضایتمندی بیماران ۲/۲ در دامنه‌ی ۳-۰ بود.
Mikhael و El-Esawy (۳۲)	۲۰	۶ ماه	هر ماه تزریق PRP در طی ۳ ماه	بیماران با خطوط افقی و عمودی صورت و اطراف چشم با میانگین سنی ۵۵-۳۰ سال	بهبودی ۵۸ درصد در خط خنده و خطوط پای چشم بیماران و بهبودی ۳۸/۸ درصد در خطوط عمیق اطراف بینی مشاهده شد.
Yuksel و همکاران (۳۳)	۱۰	۳ ماه	۳ بار تزریق PRP در طی ۲ هفته	با میانگین سنی ۵۰ سال با خطوط پیشانی، گونه‌ها و اطراف چشم	نتیجه‌ی معنی‌داری در خصوص استحکام پوست و کاهش خطوط حاصل شد، اما از نظر خال و لک‌های پوستی، تغییری ایجاد نشد.
Shin و همکاران (۳۴)	۲۰		۱۱ بیمار به طور تصادفی انتخاب و تحت تأثیر PRP و لیزر فرکشنال قرار گرفتند.	با میانگین سنی ۴۳/۷ سال با وجود نشانه‌های پیری در پوست	روش ترکیبی لیزر و PRP با افزایش استحکام و ثبات پوستی و کاهش التهاب و قرمزی همراه بود.
Redaelli و همکاران (۳۵)	۲۳	۳ ماه	هر ماه تزریق PRP	با میانگین سنی ۴۷ سال با وجود نشانه‌های پیری پوست در صورت و گردن	بهبود ۳۰-۱۵ درصد در خطوط صورت و گردن به همراه رضایتمندی بیماران مشاهده شد.

PRP: Platelet-rich plasma

مطالعه‌ای در خصوص تأثیر رگ‌زایی این محصول بر روی سلول‌های اندوتلیال انسانی (HUVECs یا Human umbilical vein endothelial cells) انجام گرفت که حاکی از تأثیر PRP در القای فسفریلاسیون عوامل رونویسی ERK و AKT مؤثر در رگ‌زایی بود (۳۶).

اثر PRP در In vivo

تأثیر PRP به مدت ۴ هفته در جوان‌سازی پوست‌های آسیب دیده‌ی موش‌های تحت تأثیر اشعه‌ی UV نشان داد که این محصول، می‌تواند سرعت ترمیم زخم را به همراه سنتز پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و جوان‌سازی پیری القا شده توسط اشعه‌ی UV افزایش دهد (۲). مطالعه‌ی دیگری در خصوص ترمیم زخم در اندام تحتانی اسب صورت گرفت که اثر پلاسمای غنی از پلاکت‌ها را در تسریع ترمیم و بازسازی زخم تأیید کرد (۳۷).

عدم وجود روشی استاندارد و بهینه در زمینه‌ی کاربرد PRP در ترمیم زخم حیوانات نیز از مشکلات این روش می‌باشد که در این خصوص Nagata و

همکاران، مطالعه‌ای بر روی خرگوش‌ها انجام و نشان دادند که روش دابل سانتریفیوژ، در مقایسه با روش تک سانتریفیوژ، از نظر غلظت پلاکت‌ها بسیار بهینه و مؤثر می‌باشد (۳۸).

عوارض احتمالی کاربرد بالینی

تاکنون مطالعه‌ی جامعی در خصوص بررسی ایمن بودن این محصول صورت نگرفته است؛ مگر در چند مورد که عوارضی همچون عفونت آماس و ورم را گزارش دادند (۳۹). در اکثر مطالعات، به دلیل عدم انتقال بیماری‌های ویروسی خطرناک از جمله ایدز و هپاتیت، آن را ایمن در نظر دارند. اما در کنار ایمن بودن این محصول، نگرانی در خصوص نقش احتمالی PRP در ایجاد سرطان وجود دارد که در این مطالعه سعی شد به آن پرداخته شود.

از آن جایی که عوامل رشد، القا کننده‌ی چرخه و تکثیر سلولی در بافت‌ها و سلول‌هایی هستند که این چرخه در آن‌ها متوقف شده است، بنابراین پلاسمای غنی از پلاکت، به عنوان منبع غنی از این عوامل، می‌تواند ایجاد تومور را القا کند. وجود این گونه نگرانی‌ها، می‌تواند تأثیر به‌سزایی در تمایل استفاده از این محصول در مصارف بالینی داشته باشد.

ایجاد و گسترش کارسینوما به چندین مرحله و موتاسیون نیاز دارد که با عوامل رشد شروع می‌گردند. به محض اتصال عوامل رشد به گیرنده‌های اختصاصی خود و فعال‌سازی کینازها، قادر به القای چندین مسیر سیگنالی داخل سلولی از جمله MAPK، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- فسفات PI۳P (Phosphatidylinositol۳-phosphate)، فسفولیپاز C-γ، عوامل رونویسی القا کننده و فعال کننده‌ی رونویسی سایر ژن‌ها همچون STAT و SMAD می‌باشند. بنابراین، عوامل رشد با اثر در تنظیم فعالیت سلولی، می‌توانند در چند مرحله‌ی گسترش تومور نقش داشته باشند (۴۰).

ارتباط میان برخی از عوامل رشد و انکوژن‌ها، نقش PRP را در ایجاد سرطان پررنگ‌تر می‌سازد. شباهت زیاد بین محصولات ویروس سارکوما (SSV یا Simian sarcoma virus) و عامل رشد PDGF-B (Platelet-derived growth factor) و نیز گیرنده‌ی EGF (EGFR/ERB-۱) به ژن erb در ویروس اریترو بلاستوسیس اثبات شده است. همچنین، عوامل رشد بیان برخی از پرو-انکوژن‌ها همچون myc و fos را افزایش می‌دهند (۴۱).

یکی از انکوژن‌هایی که نقش اساسی در مسیر سیگنالینگ دارد، پروتئین P۲۱-Ras می‌باشد که توسط عوامل رشد، القا می‌گردد (۴۳). در میان عوامل رشد، PDGF به عنوان یک میتوژن نام برده می‌شود که پاسخ کموتاکسی را در فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SMC (Smooth muscle cell) القا می‌کند و نه تنها سنتز DNA را القا می‌کند، بلکه منجر به فعال‌سازی چرخه‌ی سلولی حتی در نبود سایر عوامل می‌شود. هر چند وجود چندین عامل رشد برای میتوژن کردن سلول لازم است، اما عوامل رشد می‌توانند با ایجاد جهش در انکوژن‌ها، سلول‌های زیادی را برای توموری شدن مستعد کنند (۴۱-۴۰).

با اتصال عامل رشد به گیرنده‌ی اختصاصی خود، مسیرهای سیگنالینگ القا می‌شوند که در نهایت، منجر به تکثیر سلول و فعال‌سازی برخی از اجزای داخل سلولی می‌گردند. پاسخ‌های سلولی در این مسیر به این ترتیب می‌باشند: ۱) ایجاد تغییراتی در گیرنده‌ها که بعد

از اتصال لیگاند القا می‌شود، ۲) فسفریلاسیون برخی از اجزای داخل سلولی همچون پروتئین‌های وابسته به کلسیم، وینکولین، موتاس و گلیکوتیک انول‌ها، ۳) افزایش IP_3 (Inositol triphosphate) و DAG (Diacylglycerol) و کلسیم آزاد به همراه فعال‌سازی پروتئین PKC (Protein kinase C)و بازآرایی اسکلت سلولی، ۴) شروع بیان ژن طی ۲۰ دقیقه تا ۴ ساعت بعد از فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ، و در نهایت، ۵) القای تکثیر سلولی (۴۲-۴۰).

در طی فرایند آبشاری پیش‌گفته، مرحله‌ی فعال‌سازی عوامل رونویسی اهمیت به‌سزایی دارند؛ چرا که می‌توانند منجر به بیان c-انکوژن‌ها گردند. این فرایند، می‌تواند در فیبروبلاست‌ها دیده شود که تحت تأثیر PDGF میزان mRNA (Messenger RNA) ژن‌های c-fos و c-myc ۴۰ برابر افزایش پیدا می‌کند. میزان mRNA مربوط به c-myc، می‌تواند تحت تأثیر EGF و FGF در فیبروبلاست‌ها نیز افزایش یابد. کثرت mRNA ژن‌های c-fos و c-myc، با میزان تکثیر سلولی مرتبط می‌باشد. بنابراین، هیچ شکی وجود ندارد که تحریک مداوم انکوژن‌ها تحت تأثیر عوامل رشد، منجر به ایجاد سرطان بورکیت لیمفوما می‌گردد (۴۱).

سلول‌های جدا شده از تومورهای انسانی و سلول‌های سرطانی شده توسط ویروس‌ها یا مواد شیمیایی، می‌توانند میزان تکثیر سلولی خود را با عوامل رشد که خود ایجاد می‌کنند، به عنوان Self-stimulator افزایش دهند (۴۳، ۴۰).

پتانسیل عوامل رشد در ایجاد تومورها یک موضوع بحث برانگیز است. داروی Becaplermin که یک عامل رشد نوترکیب می‌باشد و برای درمان زخم پای ناشی از دیابت به طور گسترده‌ای مورد مصرف قرار می‌گیرد، می‌تواند منجر به افزایش نگرانی در خصوص خطر سرطان گردد. مطالعات گسترده‌ای در خصوص بررسی ایمن بودن این دارو صورت گرفته است، از جمله مطالعه‌ی هم‌گروهی که به مدت ۶ سال انجام شد و ایمن بودن این دارو را ثابت کرد که از نظر آماری معنی‌دار بود (۴۴).

مطالعه‌ی دیگری، نتایجی دال بر عدم وجود نقش کارسینوژنی این دارو را نشان داد (۴۵). با این وجود، در مورد بیمارانی که در معرض این دارو به میزان بیشتر از ۳ تیوب قرار می‌گیرند، نگرانی احتمال افزایش خطر ایجاد تومور وجود دارد (۴۶).

عوامل رشد حاصل از پلاکت‌های فعال شده، تأثیر پاراکرینی دارند و تنها بر روی سلول‌های محل ترشح می‌توانند اثر کنند و خاصیت اندوکرینی همچون هورمون‌ها را ندارند (۴۵، ۴۱). از طرف دیگر، فعالیت پاراکرینی PDGF توسط برخی از عوامل داخلی محدود می‌شود. وجود پروتئین‌های پلاسمایی متصل شونده به PDGF از جمله α۲- ماکرو گلوبولین، می‌تواند پاک‌سازی این مواد را از داخل خون تسریع کند. در پاسخ به وجود پروتئازها و التهاب در محل جراحت، این پروتئین‌های پلاسمایی ظاهر می‌شوند و پاک‌سازی این عوامل را تسریع می‌کنند. به دنبال مطالعات In vivo، ۷۰-۶۰ درصد از PDGFها طی ۱ ساعت از محل القا آزاد می‌گردند (۴۵).

علاوه بر تأثیر عوامل رشد در ایجاد تومور، نقش پلاکت‌ها نیز در گسترش و متاستاز سرطان مشخص شده است. وجود ترومبین به عنوان مهم‌ترین فعال کننده‌ی پلاکت‌ها در سلول‌های توموری و به دنبال آن، افزایش بیان مولکول‌های چسبنده در سطح

پلاکت‌ها، منجر به اتصال پلاکت‌ها به این سلول‌ها می‌شود. بر این اساس، میزان بالای پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به سرطان دیده می‌شود (۴۷).

نتیجه‌گیری

عدم وجود نتیجه‌ی قطعی از اثر درمانی PRP را می‌توان به دلیل نبود روشی استاندارد و بهینه استنباط کرد. با وجود مطالعات اخیر در راستای بهینه‌سازی تولید این محصول (۲۲)، می‌توان به نتایج بهتر و جامعی در این خصوص دست یافت که نیاز به مطالعات طولانی در طی سال‌های متمادی دارد.

همان‌طور که گفته شد، با توجه به افزایش PDGF-BB/PDGFR در برخی از بافت‌های توموری، می‌توان به ارتباط PDGF با خطر سرطان پی برد. ایجاد تومورهای وابسته به PDGF، مستلزم تولید مداوم این عامل رشد برای تغییر سلول‌ها به فرم سرطانی می‌باشد و با حذف این عوامل از محل، می‌توان اثر آن‌ها را مبنی بر القای تومور به سلول‌ها از بین برد (۴۵).

همچنین، از طول عمر کوتاه این پروتئین‌ها (۴۵) به همراه فعالیت پاراکرینی (۴۱-۴۰) آن‌ها، می‌توان این گونه استنباط کرد که عوارض جانبی عوامل رشد با PRP درمانی رابطه‌ای ندارد و بیمارانی که در معرض مداوم PRP قرار می‌گیرند، در معرض خطر هستند. اما از طرف دیگر، نقش عوامل رشد در القای پروتوانکوژن‌ها می‌تواند اثر احتمالی پلاکت‌های غلیظ شده، به عنوان منبع غنی از این گونه میتوژن‌ها را هشدار دهد. در حالی که بایستی در نظر گرفته شود که برای تبدیل سلول‌های سالم به سلول‌های مبتلا به تومور، نیاز به چندین عامل رشد برای تکثیر و تجمع زیاد تغییرات ژنتیکی لازم می‌باشد.

بنابراین، روش پیش‌گفته می‌تواند برای افراد مستعد سرطان با سابقه‌ی فامیلی یا افرادی که دارای تومورهای سرطانی بودند، یک هشدار مهم تلقی شود.

با این وجود، نیاز به مطالعات بیشتری مبنی بر بررسی اثر احتمالی PRP در ایجاد تومور اعم از مطالعات In vitro، In vivo و هم‌گروهی می‌باشد.

References

1. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(8): 873-84.
2. Cho JM, Lee YH, Baek RM, Lee SW. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64(2): e31-e39.
3. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. Ann Dermatol 2011; 23(4): 424-31.
4. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. Maturitas 2011; 69(3): 249-56.
5. Banihashemi M, Nakhaeizadeh S. An introduction to application of Platelet Rich Plasma (PRP) in skin rejuvenation. Rev Clin Med 2014; 1(2): 38-43.
6. Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. Facial Plast Surg 2014; 30(2): 157-71.
7. Kim SA, Ryu HW, Lee KS, Cho JW. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells. Mol Med Rep 2013; 7(2): 476-80.
8. Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. Int J Mol Med 2012; 29(1): 32-6.

9. Helbig D, Paasch U. Molecular changes during skin aging and wound healing after fractional ablative photothermolysis. Skin Res Technol 2011; 17(1): 119-28.
10. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am J Sports Med 2009; 37(11): 2259-72.
11. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. Plast Reconstr Surg 2006; 118(6): 147e-59e.
12. Akhundov K, Pietramaggiori G, Waselle L, Darwiche S, Guerid S, Scaletta C, et al. Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing. Ann Burns Fire Disasters 2012; 25(4): 207-13.
13. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del CM, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Curr Pharm Biotechnol 2012; 13(7): 1145-52.
14. Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Zarkoob H. Patient satisfaction and efficacy of accent radiofrequency for facial skin wrinkle reduction. J Res Med Sci 2013; 18(11): 970-5.
15. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Moradi S, Siadat AH. The comparison between trichloroacetic Acid 50% and co(2) laser in the treatment of cutaneous leishmaniasis scar. Indian J Dermatol 2011; 56(2): 171-3.
16. Nilforoushzadeh MA, Faghihi G, Jafari F, Haftbaradaran E, Hoseini SM, Mazaheri N. Comparison of fractional carbon dioxide laser alone and in combination with subcision in improving atrophic acne scars. J Isfahan Med Sch 2013; 31(226): 131-7. [In Persian].
17. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison between intralesional meglumine antimoniate and combination of trichloroacetic acid 50% and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute Cutaneous lishmaniasis. Skin & Leishmaniasis 2010; 1(1): 18-22.
18. Prakash S, Thakur A. Platelet concentrates: past, present and future. J Maxillofac Oral Surg 2011; 10(1): 45-9.
19. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal A, Sola I, Bolibar I, Angel EJ, Rodriguez L, et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. Transfusion 2009; 49(1): 44-56.
20. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. BMC Health Serv Res 2009; 9: 115.
21. Kakudo N, Kushida S, Minakata T, Suzuki K, Kusumoto K. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a splitthickness skin graft donor site. Med Mol Morphol 2011; 44(4): 233-6.
22. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da CP, I, Correa do Amaral RJ, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. Stem Cell Res Ther 2013; 4(3): 67.
23. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. Tissue Eng Part C Methods 2012; 18(3): 176-85.
24. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. Am J Sports Med 2011; 39(2): 266-71.
25. Hamilton B, Tol JL, Knez W, Chalabi H. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment. Br J Sports Med 2015; 49(14): 957-60.
26. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. Clin Oral Implants Res 2006; 17(2): 212-9.
27. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. J Bone Joint Surg Am 2012; 94(4): 308-16.
28. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66(3): 301-11.
29. Na JI, Choi JW, Choi HR, Jeong JB, Park KC, Youn SW, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. Dermatol Surg 2011; 37(4): 463-8.
30. Willemsen JC, van der Lei B, Vermeulen KM,

Stevens HP. The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations. Aesthetic Plast Surg 2014; 38(5): 1057-63.
31. Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, Pazhoohi N, Firooz A. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. J Cosmet Dermatol 2014; 13(1): 72-8.
32. Mikhael NW, El-Esawy FM. Skin rejuvenation with autologous concentrated platelet-rich plasma. Egypt J Dermatol Venereol 2014; 34(1): 5-9.
33. Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, Senturk N, Turanli AY. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. J Cosmet Laser Ther 2014; 16(5): 206-8.
34. Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. Dermatol Surg 2012; 38(4): 623-30.
35. Redaelli A, Romano D, Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. J Drugs Dermatol 2010; 9(5): 466-72.
36. Kakudo N, Morimoto N, Kushida S, Ogawa T, Kusumoto K. Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo. Med Mol Morphol 2014; 47(2): 83-9.
37. Carter CA, Jolly DG, Worden CE, Sr., Hendren DG, Kane CJ. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. Exp Mol Pathol 2003; 74(3): 244-55.
38. Nagata MJ, Messora MR, Furlaneto FA, Fucini SE, Bosco AF, Garcia VG, et al. Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet-rich plasma: an experimental study in rabbits. Eur J Dent 2010; 4(4): 395-402.
39. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. J Vasc Surg 2003; 38(6): 1342-8.
40. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. Physiology (Bethesda) 2010; 25(2): 85-101.
41. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, Moses HL. Growth factors and cancer. Cancer Res 1986; 46(3): 1015-29.
42. Hunter T. The proteins of oncogenes. Scientific Ameriacn 1984; 251(2): 70-9.
43. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev 2008; 22(10): 1276-312.
44. Ziyadeh N, Fife D, Walker AM, Wilkinson GS, Seeger JD. A matched cohort study of the risk of cancer in users of becaplermin. Adv Skin Wound Care 2011; 24(1): 31-9.
45. Solchaga LA, Hee CK, Roach S, Snel LB. Safety of recombinant human platelet-derived growth factor-BB in Augment((R)) Bone Graft. J Tissue Eng 2012; 3(1): 2041731412442668.
46. Papanas N, Maltezos E. Benefit-risk assessment of becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers. Drug Saf 2010; 33(6): 455-61.
47. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. Cancer Cell 2011; 20(5): 576-90.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 03.05.2015
Vol. 33, No. 343, 3rd Week, September 2015
Accepted: 02.08.2015

Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy in Skin Rejuvenation: Benefits and Adverse Influences

Nioosha Nekooie-Marnany[1], Fariba Jaffary MD[2], Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD[3]

Review Article

Abstract

A safe and effective rejuvenation method with few side effects is one of the main purposes of most of the aesthetic procedures. As wound healing process is similar to rejuvenation mechanisms, diverse methods such as ablative and non-ablative laser have been applied to meet this target. A recent method that has remarkably taken experts' and technicians' attention is platelet-rich plasma (PRP) injection. This article reviews molecular mechanisms of aging and rejuvenation. It also evaluates clinical documents regarding the effects of platelet-rich plasma in rejuvenation beside its possible side effects. Because of high concentration of growth factors in platelet-rich plasma, it potentially can accelerate wound healing. However, there is a concern about the relation between the high level of growth factors and induction of signaling cascades of tumors. Long-term platelet-rich plasma outcomes need to be more investigated in cohort studies.

Keywords: Platelet-rich plasma, Rejuvenation, Wound healing, Growth factors, Cancer

Citation: Nekooie-Marnany N, Jaffary F, Nilforoushzadeh MA. **Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy in Skin Rejuvenation: Benefits and Adverse Influences.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(343): 1168-85

1- Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Fariba Jaffary MD, Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir