



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια  
και Αναγεννητική ιατρική**

POST GRADUATE THESIS

**Platelets rich plasma and Regenerative medicine**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Μιχαήλ Σαββίδης**  
Michael Savvidis

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Αναστάσιος Κριεμπάρδης**  
Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

## **Platelets rich plasma and Regenerative medicine**

MICHAEL SAVVIDIS

dml20020

na.plias@yahoo.com

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR

HARA GEORGATZAKOU

AIGALEO 2022

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 08-07-22

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Χαρά Γεωργατζάκου

## Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος Μιχαήλ Σαββίδης του Μιλτιάδη με αριθμό μητρώου dml20020 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

## Ευχαριστίες

Εγκάρδιες ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή αυτής της εργασίας, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε το θέμα της διπλωματικής εργασίας, και με ενέπνευσε καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Χαραλαμποπούλου Αθηνά, ιατρό Βιοπαθολόγο του Γ.Ν. Αλεξάνδρα, η οποία με την επιμονή της με παρότρυνε στη συμμετοχή μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

## Αφιερώσεις

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνεται στην οικογένειά μου, η οποία άοκνα υπόμεινε και με στήριξε κατά τη διετή μου ενασχόληση, καθώς και τους πνευματικούς μου πατέρες που πάντα με ωθούσαν να αναζητώ τη γνώση.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) είναι σήμερα ένας από τις πιο πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές πρακτικές στην αναγεννητική ιατρική.

Το PRP είναι ένα παρασκεύασμα αυτόλογου πλάσματος εμπλουτισμένου σε αιμοπετάλια, τα οποία βρίσκονται σε συγκέντρωση πάνω από αυτή που συνήθως περιέχεται στο ολικό αίμα. Το σκεπτικό για τη χρήση αυτού του συμπυκνώματος αιμοπεταλίων βασίζεται στην ικανότητά τους να παρέχουν αυξημένες ποσότητες αυξητικών παραγόντων, επάγοντας την αναγέννηση σε ιστούς με χαμηλή δυνατότητα επούλωσης.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να γίνει μία βιβλιογραφική ανασκόπηση με στοιχεία για το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), τις ιδιότητες του, την προετοιμασία-παρασκευή του PRP, την ταξινόμησή του. Γίνεται αναφορά στη μη ύπαρξη ενός συγκεκριμένου πρωτοκόλλου ανάμεσα στους θεραπευτές ιατρούς και ερευνητές. Τέλος αναφέρονται οι θεραπευτικές ενδείξεις στις διάφορες ειδικότητες ιατρικής.

**Μέθοδος:** Έγινε ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας σχετικά με το Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) και τις εφαρμογές του στην Αναγεννητική ιατρική, χρησιμοποιώντας τη μηχανή αναζήτησης δεδομένων pubmed.gov της National Library of Medicine.

**Αποτελέσματα:** Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) είναι ένας αυτόλογος ορός που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων. Τα αιμοπετάλια είναι θραύσματα προερχόμενα από αποκοπή τμημάτων της μεμβράνης μεγακαρυοκυττάρων που περιέχουν α-κοκκία, όπου σε αυτά βρίσκονται αποθηκευμένα αυξητικοί παράγοντες (GFs). Αυτοί πιστεύεται ότι επηρεάζουν κατά κύριο λόγο την αναγεννητική διαδικασία. Επειδή, υπάρχουν ιστοί χωρίς πλούσια αιμάτωση ή ικανότητα αναγέννησης, αυτό σημαίνει ότι αυτοί οι ιστοί είναι φτωχοί σε αυξητικούς παράγοντες και η επούλωση δεν είναι αποτελεσματική. Η εφαρμογή του PRP σε αυτές τις περιοχές μπορεί να λύσει το πρόβλημα ένδειας αυξητικών παραγόντων. Η αποτελεσματικότητα του PRP έγκειται στο γεγονός ότι οι αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων συμμετέχουν στις φάσεις της επούλωσης των πληγών (φλεγμονή, πολλαπλασιασμός, αναδιαμόρφωση).

**Συμπεράσματα:** Η θεραπεία με PRP είναι ασφαλής διαδικασία με πολλές θεραπευτικές ενδείξεις.

Η ταξινόμηση του τύπου PRP είναι από τα πιο κρίσιμα στοιχεία. Απαιτείται τυποποίηση των παραμέτρων PRP για να μπορεί να υπάρξει κοινή ερμηνεία κι αποδοχή των ευρημάτων, ώστε η εφαρμογή PRP να γίνει αποδεκτή στην επιστημονική κοινότητα και να αποκτήσει το μέγιστο όφελος.

**Λέξεις κλειδιά:** PRP, αυξητικοί παράγοντες, ταξινόμηση, πρωτόκολλο προετοιμασίας, επούλωση



## Abstract

**Introduction:** Platelet-rich plasma (PRP) is currently one of the most widely used therapeutic practices in regenerative medicine.

PRP is an autologous plasma preparation enriched with a platelet concentration above that normally contained in whole blood. The rationale for using this platelet concentrate is based on their ability to provide increased amounts of growth factors, inducing regeneration into tissues with low healing potential.

**Purpose:** The purpose of the present thesis is the review of all available data on platelet rich plasma (PRP), regarding its properties, preparation and classification. The lack of application of a specific protocol between treating physicians and researchers is also stated. Finally, the therapeutic indications in the various specialties of medicine are mentioned.

**Method:** Existing literature on Platelet-rich Plasma (PRP) and its applications in Regenerative medicine was reviewed using the pubmed.gov search engine of National Library of Medicine.

**Results:** Platelet-rich plasma (PRP) is an autologous serum containing high concentrations of platelets and growth factors. PRP is evolving as an important method of treatment with many applications in dermatology, orthopedics, urology and other specialties of medicine.

Platelets are membrane-derived fragments of megakaryocytes. They are containing a-granules where growth factors (GFs) are stored. They are being supposed to affect the regeneration of tissues.

The existence of tissues without rich perspiration or regenerative capacity and their inadequacy in growth factors, leads to ineffective healing. The application of PRP in these areas can solve the problem.

The effectiveness of PRP lies in the fact that platelet growth factors (GFs) are involved in the three phases of wound healing (inflammation, proliferation, remodeling).

**Discussion:** PRP treatment is a completely safe procedure with with many therapeutic indications.

The classification of the PRP type is one of the most critical elements. There is a necessity for standardization of the PRP parameters in order for a common interpretation and acceptance of the findings so that the application of PRP is accepted by the scientific community and obtains the maximum benefit.

**Key words:** PRP, αυξητικοί παράγοντες, ταξινόμηση, πρωτόκολλο προετοιμασίας, επούλωση

## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract .....	ix
Συνομογραφίες.....	xiv
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) .....	4
1.1 Τα αιμοπετάλια .....	4
1.2 Αιμοπετάλια και αιμόσταση .....	9
1.3 Τι είναι το PRP .....	11
1.3.1 Πρωτόκολλο παρασκευής – προετοιμασίας PRP .....	17
1.3.2 Παράγοντες επηρεασμού της απόδοσης του PRP.....	26
1.3.3 Χρήσιμες συμβουλές για την τυποποίηση της PRP διαδικασίας .....	28
1.3.4 Αντενδείξεις και κίνδυνοι.....	29
1.4 Αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων .....	31
1.5 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.....	35
1.6 Ταξινόμηση PRP .....	37
1.6.1 Ταξινόμηση κατά Dohan Ehrenfest.....	39
1.6.2 Ταξινόμηση κατά Mishra.....	45
1.6.3 Ταξινόμηση PAW (Platelets, Activation, White cells) .....	45
1.6.4 PLRA ταξινόμηση (Platelets, Leukocytes, Red blood cells, and Activation) .....	45
1.6.5 DEPA ταξινόμηση (Dose, Efficiency, Purity, Activation).....	46

1.6.6 Ταξινόμηση MARSPILL (Method, Activation, Red blood cells, Spin, Platelets, Imageguidance, Leukocytes, Light activation).....	46
1.6.7 Ταξινόμηση Platelet Physiology Subcommittee .....	48
1.6.8 Ταξινόμηση κατά Κοπ.....	48
1.7 PRP μύθος ή πραγματικότητα;.....	49
1.7 Ανάλυση SWOT .....	51
1.7.1 Τι είναι η SWOT ανάλυση .....	51
1.8 PRP και υπάρχουσα νομοθεσία .....	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Εφαρμογές των PRP στην Αναγεννητική Ιατρική .....	54
2.1 Γενικά.....	54
2.2 Διαδικασία επούλωσης πληγών .....	56
2.3 Επίδραση PRP στους ιστούς.....	57
2.3.1 Μυϊκός ιστός .....	57
2.3.2 Συνδυασμένη επίδραση συνδετικού και άλλου ιστού .....	58
2.3.3 Επιθηλιακός ιστός .....	59
2.3.4 Νευρικός ιστός .....	59
2.3.5 Αμφιλεγόμενη επίδραση του PRP στην επούλωση πληγών .....	59
2.4 Εφαρμογές PRP στην Ορθοπαιδική .....	61
2.4.1 Θεραπεία τενοντοπάθειας.....	62
2.4.2 Επικονδυλίτιδα αγκώνα .....	62
2.4.3 Τενοντοπάθεια επιγονατίδος.....	63
2.4.4 Τενοντοπάθεια αχιλλείου .....	63
2.4.5 Τενοντοπάθεια rotator cuff .....	64
2.4.6 Αποκατάσταση Αχιλλείου τένοντα .....	65
2.4.7 Οστεοαρθρίτιδα γόνατος.....	65
2.5 Εφαρμογές PRP στη Δερματολογία .....	68

2.5.1 Αποκατάσταση μαλλιών .....	68
2.5.2 Αναζωογόνηση του δέρματος.....	70
2.5.3 Ουλές ακμής & τραυματικές ουλές .....	71
2.5.4 Συνδυαστικές θεραπείες: Laser & Μικροβελονισμός .....	72
2.5.5 Δερματική Αύξηση .....	72
2.6 Εφαρμογές PRP στη Γυναικολογία.....	73
2.6.1 Αναζωογόνηση ωοθηκών.....	76
2.7 Εφαρμογές PRP στην Ανδρολογία .....	77
2.7.1 Στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) .....	77
Κεφάλαιο 3: Επίλογος .....	83
Αναφορές .....	86
Πηγές Εικόνων.....	100

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική ορολογία</b>	<b>Ελληνική ορολογία</b>
<b>PRP</b>	Platelets Rich Plasma	Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια
<b>IL</b>	Interleukin	Ιντερλευκίνη
<b>ADP</b>	Adenosine diphosphate	Διφωσφορική αδενοσίνη
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
<b>PDGF</b>	Platelet derived growth factor	Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων
<b>TGFβ</b>	Transforming growth factor beta	Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγων β
<b>ECM</b>	Extracellular matrix	Εξωκυττάρια μήτρα
<b>RBC</b>	Red blood cell	Ερυθρό αιμοσφαίριο
<b>WB</b>	Whole blood	Ολικό αίμα
<b>RCF</b>	Relative centrifugal field	Σχετικό φυγόκεντρο πεδίο
<b>RPM</b>	Revolutions per minute	Στροφές ανά λεπτό
<b>WBC</b>	White blood cell	Λευκό αιμοσφαίριο
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor	Αυξητικός παράγων ινοβλαστών
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων
<b>TNFα</b>	Tumor necrosis factor α	Παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα
<b>GF</b>	Growth factor	Αυξητικός παράγων
<b>PF4</b>	Platelet factor 4	Αιμοπεταλιακός παράγοντας 4
<b>COX2</b>	Cyclooxygenase-2	Κυκλοοξυγενάση 2
<b>Nf-κβ</b>	Nuclear factor kappa beta	Πυρηνικός παράγοντας κβ
<b>P-PRP</b>	Pure-Platelet Rich Plasma	Καθαρό πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα
<b>L-PRP</b>	Leucocyte-Platelet Rich Plasma	Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα
<b>P-PRF</b>	Pure-Platelet Rich Fibrin	Καθαρό ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια

<b>L-PRF</b>	Leucocyte-Platelet Rich Fibrin	Καθαρό ινώδες πλούσιο σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια
<b>SWOT</b>	Strengths, weaknesses, opportunities, threats	Δυνατά σημεία, αδύνατα, ευκαιρίες, απειλές
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
<b>CBER</b>	Centre for biologics evaluation and research	Κέντρο βιολογικής αξιολόγησης και έρευνας
<b>OSCs</b>	Ovarian stem cells	Βλαστοκύτταρα ωοθηκών
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species	Δραστικές ρίζες οξυγόνου
<b>NO</b>	Nitric oxid	Νιτρικό οξύ
<b>Li-SW</b>	Low intensity shockwave	Κρουστικά κύματα χαμηλής έντασης
<b>Li-ESWT</b>	Low intensity-extracorporeal shock wave therapy	Εξωσωματική θεραπεία κρουστικών κυμάτων χαμηλής έντασης
<b>SCT</b>	Stem cells therapy	Θεραπεία με βλαστοκύτταρα
<b>IIEF</b>	International index of erectile function	Διεθνής δείκτης στυτικής λειτουργίας

## Πρόλογος

Καθώς αυξάνεται το προσδόκιμο ζωής στον ανθρώπινο πληθυσμό μαζί με τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών, αναπτύσσονται θεραπευτικές στρατηγικές για την επιδιόρθωση και αναγέννηση κατεστραμμένων ιστών, ενώ η αποκατάσταση των φυσιολογικών λειτουργιών τους είναι από τους πιο σημαντικούς στόχους της Αναγεννητικής Ιατρικής (Miller and Roubenoff, 2019).

Μέχρι σήμερα οι στρατηγικές της αναγεννητικής ιατρικής έχουν επικεντρωθεί στη χρήση τεχνικών της επιστήμης υλικών και μηχανικής για την ανάπτυξη νέων βιοϋλικών που μπορούν να ρυθμίσουν τις κυτταρικές λειτουργίες και να ενεργοποιούν το έμφυτο αναγεννητικό τους δυναμικό (Arnold et al., 2019).

Η αναγέννηση των ιστών, η ικανότητα να αναγεννηθούν κατεστραμμένοι ιστοί και όργανα είναι για χρόνια ένας δύσκολος στόχος στην Ιατρική.

Η χρήση βιονεργών παραγώγων, προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή, έχουν λάβει τα τελευταία χρόνια μεγάλη δημοσιότητα. Παρόλα αυτά υπάρχει μια έντονη καχυποψία κι αμφισβήτηση στη χρήση αυτών των τεχνικών, καθώς είναι λίγοι οι ειδικοί που μπορούν να τις εφαρμόσουν, υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα προετοιμασίας κι εφαρμογής, ενώ καθετί νέο δημιουργεί πάντα ερωτήματα (Vivek & Vaibhav, 2019).

Το **πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP)** είναι μία από αυτές τις σύγχρονες θεραπείες της αναγεννητικής ιατρικής, που αναπτύσσεται ταχέως τα τελευταία χρόνια και βρίσκει μεγάλη ανταπόκριση τόσο στον ιατρικό χώρο όσο και στους ασθενείς.

Αν και τα αιμοπετάλια αναγνωρίζονται ευρέως ως προς τον κρίσιμο ρόλο τους στην πρωτοπαθή αιμόσταση και θρόμβωση, αυξανόμενα πειραματικά και κλινικά στοιχεία προσδιορίζουν αυτά τα κύτταρα ως σχετικούς ρυθμιστές άλλων φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της αναγέννησης ιστών.

Αυτά τα φαινόμενα επιτελούνται μέσω της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών που προάγουν διαδοχικά:

- την επαναγγείωση του ιστού που έχει υποστεί βλάβη μέσω της μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των κυττάρων του ενδοθηλίου σε καινούργια αιμοφόρα αγγεία,
- την αποκατάσταση κατεστραμμένου συνδετικού ιστού μέσω μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και ενεργοποίησης ινοβλαστών,
- τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε ειδικούς για ιστούς κυτταρικούς τύπους.

Για αυτούς τους λόγους, τα παράγωγα πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) χρησιμοποιούνται στην αναγεννητική ιατρική για τη θεραπεία πολλών κλινικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ελκών, των εγκαυμάτων, της επιδιόρθωσης των



μυών, των ασθενειών των οστών και της ανάκτησης ιστού μετά από χειρουργική επέμβαση (J., 2018).

Τα οφέλη της χορήγησης PRP συνδέονται κυρίως με σημαντικό οικονομικό πλεονέκτημα, λαμβάνοντας υπόψη ότι η χορήγηση PRP δεν απαιτεί περίπλοκο εξοπλισμό ή εκπαίδευση για την εκτέλεσή του. Επιπλέον, λόγω της πρωτογενούς αυτόλογης προέλευσής τους, οι ανησυχίες για μετάδοση ασθένειας ή ανοσογονικές αντιδράσεις μπορούν να αγνοηθούν. Έτσι, τα εμπλουτισμένα με αιμοπετάλια υλικά έχουν γίνει ιδιαίτερα σημαντικά την τελευταία δεκαετία και αποτελούν ένα συνεχώς αναπτυσσόμενο τομέα πειραματικής και κλινικής μελέτης στο πλαίσιο της επούλωσης τραυμάτων και της αναγέννησης των ιστών.

Οι δυνατότητες των θεραπειών με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον στην Αναγεννητική Ιατρική. Πολλές υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις έχουν αθροιστικά – σημειώσει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των θεραπειών με PRP σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών τομέων, συμπεριλαμβανομένης της ορθοπεδικής χειρουργικής (Le, et al., 2019), πλαστικής χειρουργικής (Peng, 2019), δερματολογίας (Emer, 2019), τριχολογίας (Pototschnig & Madl, 2020), καρδιοχειρουργικής (Gurta, et al., 2021), γναθοπροσωπικής χειρουργικής (Anitua, et al., 2021), διαχείρισης του πόνου (Cengiz, et al., 2019), διαταραχών της σπονδυλικής στήλης (Liu, et al., 2020), αθλητικής ιατρικής (Arumugam, et al., 2021) και άλλων (Everts, et al., 2021) (Gentile & Garcovich, 2020).

Αναδυόμενα κλινικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι θεραπείες PRP είναι πολλά υποσχόμενες αλλά παραμένουν ορισμένα μειονεκτήματα και περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η αποτελεσματικότητα των αναγεννητικών θεραπειών που χρησιμοποιούν PRP τίθεται υπό αμφισβήτηση λόγω της έλλειψης μεγάλων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών και της έλλειψης συναίνεσης σχετικά με τις τεχνικές προετοιμασίας PRP.

Ενώ οι αυτόλογες κυτταρικές θεραπείες που χρησιμοποιούν πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) έχουν τη δυνατότητα να παίξουν βοηθητικό ρόλο σε μια ποικιλία σχεδίων θεραπείας αναγεννητικής ιατρικής, με βάση το γεγονός ότι οι αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων (PGFs) υποστηρίζουν τις τρεις φάσεις της επούλωσης των πληγών (φλεγμονή, πολλαπλασιασμός, αναδιαμόρφωση), παραταύτα μελέτες σε ανθρώπους, *in vitro* και σε ζώα συχνά οδηγούν σε διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα επειδή είναι δύσκολο να μεταφραστούν τα αποτελέσματα μη κλινικών μελετών και να οριστεί συγκεκριμένη μεθοδολογία και πρωτόκολλο εφαρμογής στην κλινική θεραπεία του ανθρώπου (Everts, et al., 2021)

Οι ασυνέπειες στα αποτελέσματα των ασθενών και οι νέες γνώσεις έχουν αμφισβητήσει την πρακτικότητα της κλινικής PRP εφαρμογής (Browning, et al., 2012) (Sundman, et al., 2011).

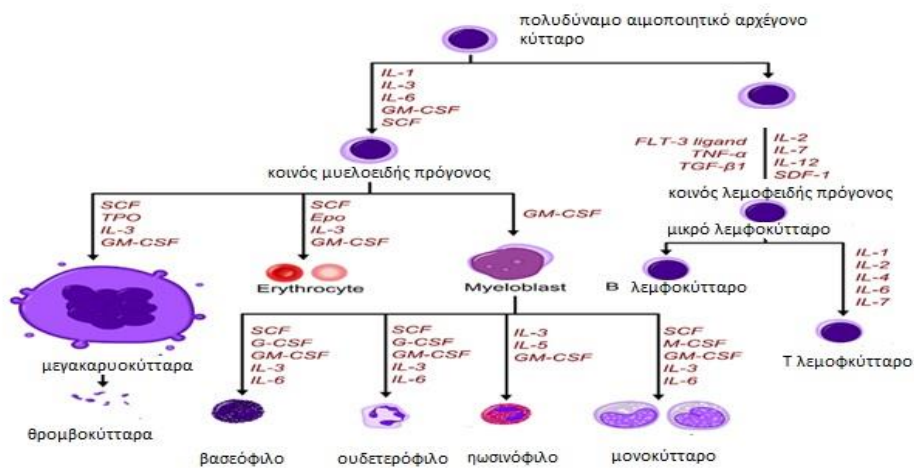
Ένας λόγος μπορεί να είναι ο μεγάλος αριθμός και η μεταβλητότητα των εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων PRP και παρόμοιων με PRP συστημάτων . Αυτές οι συσκευές ποικίλλουν στον όγκο συλλογής PRP, στα πρωτόκολλα προετοιμασίας που έχουν ως αποτέλεσμα διακριτές ιδιότητες PRP και βιοσκευάσματα. Επιπλέον, η έλλειψη συναίνεσης για τυποποίηση των πρωτοκόλλων προετοιμασίας PRP, με επαρκή αναφορά των βιοσκευασμάτων στην κλινική εφαρμογή, συμβάλλει σε ασυνέπειες στα αναφερόμενα αποτελέσματα. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για το χαρακτηρισμό και ταξινόμηση των PRP ή των προϊόντων που προέρχονται από αίμα σε εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής. Επιπροσθέτως, παράγωγα αιμοπεταλίων, όπως το προϊόν λύσης των ανθρώπινων αιμοπεταλίων, έχει προταθεί στην ορθοπαιδική και στην *in vitro* έρευνα βλαστοκυττάρων (Marrazzo, et al., 2016).

# Κεφάλαιο 1. Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP)

## 1.1 Τα αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά δισκοειδή αιμοσφαίρια χωρίς πυρήνα διαμέτρου (~1-3 μm). Ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων κυμαίνεται από 1,5 έως 3,0 × 10<sup>5</sup>/mL, κυκλοφορούν στο αίμα με in vivo χρόνο ημιζωής περίπου 7 ημέρες. Τα αιμοπετάλια σχηματίζονται από μεγακαρυοκύτταρα, από θραύσματά τους.

Η θρομβοποίηση (εικ.1), δηλαδή η διαδικασία παραγωγής αιμοπεταλίων, ξεκινά στον μυελό των οστών, από το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (multipotential hematopoietic stem cell- hemocytoblast) όπου με την επίδραση αυξητικών παραγόντων, όπως της θρομβοποιητίνης παράγονται αιμοπετάλια από τα μεγακαρυοκύτταρα (van der Meijden & Heemskerk, 2019).



**Εικόνα 1:** Αιμοποίηση αιμοπεταλίων.

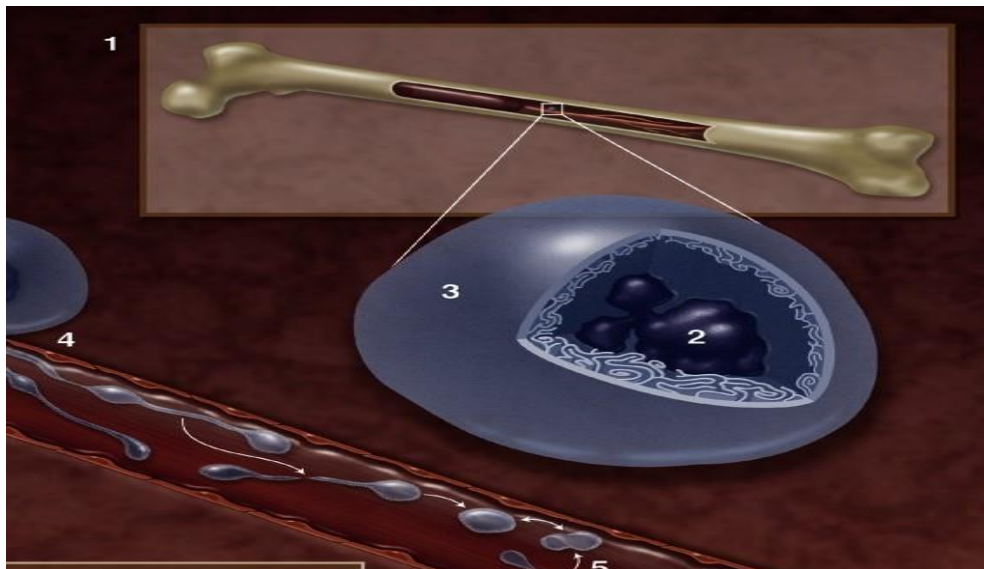
Πηγή: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic\\_growth\\_factors.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png)

Η θρομβοποιητίνη, η οποία παράγεται στο ήπαρ, διεγείρει τον υποδοχέα της στα μεγακαρυοκύτταρα να επάγουν το σχηματισμό αιμοπεταλίων μέσω ενός μηχανισμού που ενεργοποιείται σε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα (Grozovsky, et al., 2015). Σε αντιδραστική θρομβοποίηση, όπως αυτή που εμφανίζεται σε φλεγμονώδη κατάσταση, η IL-6 ενισχύει τη διαδικασία παραγωγής αιμοπεταλίων με αύξηση των επιπέδων θρομβοποιητίνης (Kaser, et al., 2001).

Κατά τη διαδικασία ωρίμανσης (εικ.2), τα μεγακαρυοκύτταρα γίνονται πολυπλοειδή μέσω των ενδομιτωτικών κυτταρικών κύκλων και το συνολικό τους μέγεθος αυξάνεται

(Machlus & Italiano Jr, 2013) . Παρατηρήσεις *in vivo* δείχνουν ότι τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα αποβάλλουν αιμοπετάλια, με μια διαδικασία όπου η επιμήκυνση των αιμοπεταλίων φαίνεται να βασίζεται σε αναδιατάξεις των μικροσωληνίσκων (κυτταροσκελετός) που περιέχουν ακτίνη και μυοσίνη, μέσω της πρωτεΐνης δυνεΐνης (Bender, et al., 2015). Αυτή η διαδικασία διασφαλίζει την αναδιανομή οργανιδίων, φυσαλιδωδών δομών και κοκκίων από το σώμα των μεγακαρυοκυττάρων έως τα αιμοπετάλια.

Μέσα στο αιμοπετάλιο, υπάρχει ένας αριθμός ενδοκυτταρικών δομών που περιέχουν γλυκογόνο, λυσοσώματα, και δύο είδη κοκκίων. Αυτά είναι τα d κοκκία, γνωστά ως πυκνά, που περιέχουν ADP, ATP, σεροτονίνη και ασβέστιο και τα α-κοκκία, που περιέχουν παράγοντες πήξης, αυξητικούς παράγοντες και άλλες πρωτεΐνες (Πιν.1). Περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη με περίπλοκο σύστημα καναλιών το οποίο βρίσκεται σε επαφή με τον εξωκυττάριο χώρο (Zucker, et al., 1998).



**Εικόνα 2:** Σχηματική παράσταση παραγωγής αιμοπεταλίων. (1) Το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο διαφοροποιείται σε μεγακαρυοκύτταρο, διαδικασία εξαρτώμενη από θρομβοποιητίνη. (2) Τα μεγακαρυοκύτταρα υφίστανται ενδομίτωση και αναπτύσσουν πυρήνες. (3) Καθώς τα μεγακαρυοκύτταρα ωριμάζουν αναπτύσσουν στο κυτταρόπλασμά τους μεμβράνη η οποία είναι συνεχής με την εξωτερική κυτταρική μεμβράνη και θα αποτελέσει τη δεξαμενή για το σχηματισμό αιμοπεταλίων. (4) Τα μεγακαρυοκύτταρα εισέρχονται στα αγγεία όπου δίνουν τα προ-αιμοπετάλια, όπου με σχάση (5) θα δώσουν δύο αιμοπετάλια. Πηγή: *J Cell Biol* 2013 Jun 10;201(6):785-96. doi: 10.1083/jcb.201304054

**Πίνακας 1:** Γενικά χαρακτηριστικά κοκκίων αιμοπεταλίων. (Gremmel , et al., 2016)

	αριθμός/αιμοπετάλια	διάμετρος (nm)	γενική λειτουργία
<b>α-κοκκία</b>	50-80	200-500	αιμόσταση/θρόμβωση, φλεγμονή αγγειογένεση, άμυνα, μιτογένεση
<b>d-κοκκία</b>	3-8	150	αιμόσταση/θρόμβωση, φλεγμονή
<b>λυσosώματα</b>	<3	200-250	ενδοσωμική πέψη

Οι απαραίτητες, για την επιδιόρθωση και τη διαδικασία επούλωσης των ιστών, πρωτεΐνες και άλλες ουσίες, εκκρίνονται από τα κοκκία (άλφα, δέλτα και λάμδα) που βρίσκονται μέσα στα αιμοπετάλια. Τα α-κοκκία είναι τα πιο άφθονα κοκκία αιμοπεταλίων. Αποτελούν περίπου το 10% του όγκου των αιμοπεταλίων και υπάρχουν περίπου 50-80 α-κοκκία ανά κάθε θρομβοκύτταρο.

Αυτά τα κοκκία περιέχουν πρωτεΐνες που συνδέονται με τη μεμβράνη, καθώς και διαλυτές πρωτεΐνες που απελευθερώνονται στον εξωκυτταρικό χώρο. Οι δεσμευμένες στη μεμβράνη πρωτεΐνες περιλαμβάνουν ιντεγκρίνες (αIIb, α6, β3), μόρια προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων αιμοπεταλίων (PECAM), υποδοχείς οικογένειας ανοσοσφαιρίνης (γλυκοπρωτεΐνη VI) και άλλους υποδοχείς (CD36, Glut-3) (Pavlovic , et al., 2016).

Περισσότερες από 300 διαλυτές πρωτεΐνες απελευθερώνονται από τα α-κοκκία (Coppinger , et al., 2004). Αυτά τα βιοενεργά μόρια είναι πολύ ετερογενή όσον αφορά τη λειτουργία τους και περιλαμβάνουν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην πήξη, τη φλεγμονή, την κυτταρική ανάπτυξη, την προσκόλληση των κυττάρων και την άμυνα του ξενιστή (Πίν. 2).

**Πίνακας 2:** Περιεχόμενο α- κοκκίων (Pavlovic , et al., 2016).

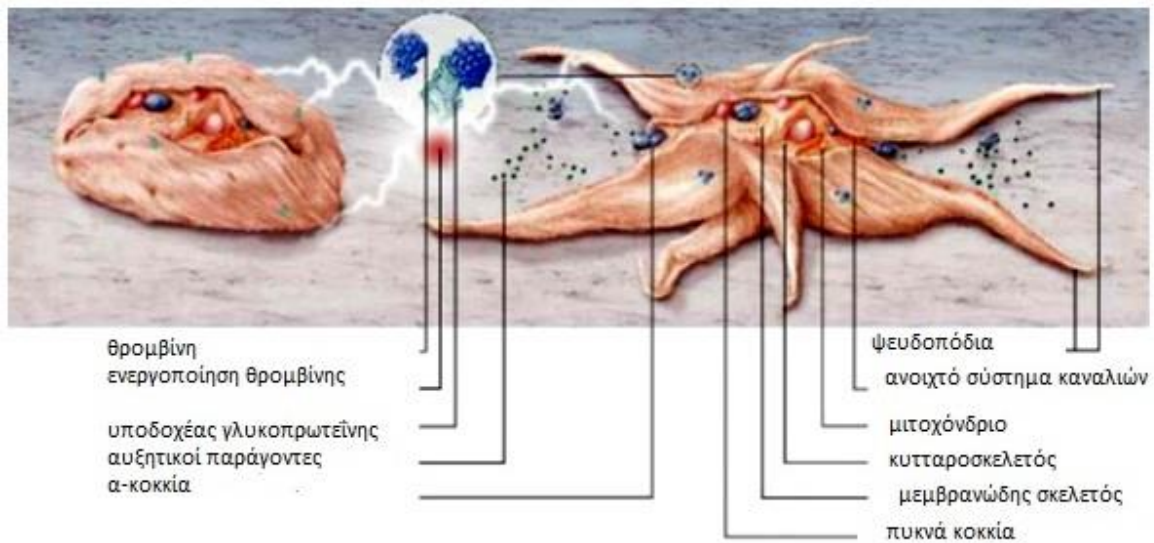
Τύπος	Παραδείγματα
Πρωτεΐνες προσκόλλησης	Von Willebrand factor, fibrinogen, trombospondin-1, trombospondin-2, laminin-8
Αυξητικοί παράγοντες	Epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), hepatocyte growth factor (HGF), transforming growth factor β (TGF-β)
Αγγειογόνοι παράγοντες	Vascular endothelium growth factor (VEGF), plate let-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF)
Χημειοκίνες	CCL5 (RANTES), CCL-3 (MIP-1α), CCL-2 (MCP-1), CCL-7 (MCP-3), CXCL8 (IL-8), CXCL2 (MIP-2), CXCL6 (LIX), CXCL-1 (GRO-α), CXCL5 (ENA-78), CXCL-12 (SDF-1α), CXCL4 (PF4)
Παράγοντες πήξης και οι αναστολείς τους	Factor V, factor IX, antithrombin, factor S, protease nexin-1, protease nexin-2, tissue factor pathway inhibitor,
Μεμβρανικές πρωτεΐνες Ανοσολογικοί μεσολαβητές	αIIb3, GPIbα-IX-V, GPVI, TLT-1, p-selectin Complement C3 precursor, complement C4 precursor, factor D, factor H, C1 inhibitor, IgG

Τα κοκκία δέλτα (πυκνά σώματα) περιέχουν κυρίως μόρια που διεγείρουν τη διαδικασία πήξης, συμπεριλαμβανομένων ασβεστίου, μαγνησίου, αδενοσίνης και βιοδραστικών αμινών, όπως η σεροτίνη και η ισταμίνη. Το κοκκίο λάμδα είναι ένας άλλος τύπος κοκκίων στα αιμοπετάλια, το οποίο ανήκει στα οργανίδια λυσοσωμικού τύπου. Όπως τα λυσοσώματα σε άλλους τύπους κυττάρων, το κοκκίο λάμδα περιέχει ένζυμα απαραίτητα για τη διαδικασία αποικοδόμησης πρωτεϊνών, λιπιδίων και υδατανθράκων. Επίσης, συμμετέχουν στην αφαίρεση των υπολειμμάτων από τον κατεστραμμένο ιστό και στην απομάκρυνση των μολυσματικών παραγόντων (Pavlovic , et al., 2016).

Τα αιμοπετάλια έχουν αναπτύξει ένα σύνολο μεμβρανικών υποδοχέων που είναι η επαφή μεταξύ αυτών και του περιβάλλοντός τους. Αυτοί καθορίζουν την αντίδραση των αιμοπεταλίων με ένα ευρύ φάσμα αγωνιστών και συγκολλητικών πρωτεϊνών. Μερικοί από αυτούς τους υποδοχείς εκφράζονται μόνο σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Ορισμένοι βιολογικοί μηχανισμοί των αιμοπεταλίων είναι κοινά και σε άλλα κύτταρα, και ως εκ τούτου περιέχουν κάποια κοινά κυτταροπλασματικά ένζυμα, μόρια μεταγωγής σήματος, και κυτταροσκελετικά συστατικά (Rozman & Bolta, 2007).

Ο κύριος ρόλος των αιμοπεταλίων, είναι αυτός της συμμετοχής τους στο μηχανισμό αιμόστασης και στην επούλωση των πληγών (Schilephake, 2002). Σε κατάσταση ηρεμίας δεν έχουν αυτό το ρόλο αλλά περιμένουν το κατάλληλο ερέθισμα για να ενεργοποιηθούν. Κατά την ενεργοποίησή τους, π.χ από θρομβίνη, αλλάζουν σχήμα,

εκβάλλουν ψευδοπόδια, προάγοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων μέσω των καναλιών της μεμβράνης (Εικ.3).



**Εικόνα 3:** Σχηματική επισκόπηση αιμοπεταλίου εν ηρεμία και ενεργοποιημένου. Κατά την ενεργοποίηση (π.χ. με θρομβίνη), τα αιμοπετάλια αλλάζουν το σχήμα τους με την ανάπτυξη ψευδοποδίων με απώτερο σκοπό τη συσσώρευσή τους και την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους μέσω του συστήματος καναλιών (GP, γλυκοπρωτεΐνη). Πηγή: *The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology* 2006;38:174–187.

Η παρουσία διαφορετικών αγωνιστών αιμοπεταλίων στα σημεία τραυματισμού των ιστών ρυθμίζει τις αλλαγές στη μορφολογία των αιμοπεταλίων που απαιτούνται για την έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων τους. Ισχυροί και ασθενείς αγωνιστές προκαλούν διαφορετικά σχήματα έκκρισης (Andia & Maffulli, 2013).

Τα αιμοπετάλια αποβάλλονται από την κυκλοφορία με διάφορους τρόπους, όπως στον σπλήνα και σε άλλα όργανα, με «κατανάλωση» για τη διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας, εναπόθεση στο ενεργοποιημένο τοίχωμα αγγείου, δημιουργία μικροκυστιδίων, ή γήρανση.

Ωστόσο, ποια κλάσματα αιμοπεταλίων εκκαθαρίζονται από καθεμία από αυτές τις διαδρομές είναι άγνωστο. Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί για την εκκαθάριση των αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία. Ένα μοντέλο είναι ότι τα ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά αιμοπετάλια εκθέτουν φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης τους και φαγοκυτταρώνονται από φαγοκύτταρα στο ήπαρ και άλλα όργανα.

Ένας δεύτερος μηχανισμός απομάκρυνσης αιμοπεταλίων είναι η απώλεια του αρνητικά φορτισμένου τμήματος του σακχάρου του σιαλικού οξέος (συνήθως ανιχνεύεται στο σύμπλεγμα GPIb–V–IX, το οποίο εκφράζεται σε αιμοπετάλια) από την επιφάνεια του γηρασμένου αιμοπεταλίου με τη δράση των σιαλιδασών, οι οποίες μπορούν επίσης να

προέρχονται από αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια αυτά αναγνωρίζονται από τον ηπατικό υποδοχέα σιαλογλυκοπρωτεΐνης 1 (van der Meijden & Heemskerk, 2019).

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτός ο υποδοχέας σηματοδοτεί την αύξηση της παραγωγής θρομβοποιητίνης από τα ηπατικά κύτταρα, προάγοντας έτσι το σχηματισμό αιμοπεταλίων. Το πώς συνδέεται η απώλεια σιαλικού οξέος με την απόπτωση είναι ασαφές.

Ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας της διάρκειας ζωής των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι — άμεσα ή έμμεσα — η σταδιακή απώλεια σε περιεκτικότητα RNA στα γηρασμένα αιμοπετάλια (Alhasan , et al., 2016).

Εκτός από το ήπαρ, ο σπλήνας και οι πνεύμονες λειτουργούν επίσης ως δεξαμενές αιμοπεταλίων και ως πιθανές θέσεις για τροποποίηση της επιφάνειας και κάθαρση αιμοπεταλίων (Male, et al., 1993). Ωστόσο, οι οδοί διαλογής προς αυτά τα όργανα και η μετέπειτα τύχη των αιμοπεταλίων μένει να προσδιοριστεί.

Τα ανθρώπινα αιμοπετάλια παρουσιάζουν ετερογένεια μεταξύ τους. Αυτό το γεγονός περιγράφηκε το 1969 ενώ πραγματοποιούνταν διαδικασίες απομόνωσης αιμοπεταλίων, δείχνοντας ότι τα μεγαλύτερα, πυκνότερα αιμοπετάλια είχαν μεγαλύτερο μεταβολικό δυναμικό από τα μικρότερα αιμοπετάλια (Karpatkin, 1969).

Ακολούθως, μια μελέτη που χρησιμοποιεί αιμοπετάλια από ασθενείς με ανεπάρκεια δεξαμενής αποθήκευσης αιμοπεταλίων έδειξε ότι τα πιο πυκνά και πιο ενεργά αιμοπετάλια ήταν εμπλουτισμένα με α-κοκκία (Vicic & Weiss , 1983).

## 1.2 Αιμοπετάλια και αιμόσταση

Η αιμόσταση είναι μια λειτουργία του οργανισμού όπου συμμετέχουν αλληλεπιδρώντας αιμοπετάλια, αγγεία και πλασματικές πρωτεΐνες πήξης και ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους. Μετά από τραυματισμό (π.χ. από χειρουργικό τραύμα), οι πιο σημαντικές αρχικές αντιδράσεις που οδηγούν σε άμεση πήξη του αίματος μεσολαβείται κυρίως από τα αιμοπετάλια και τις αλλαγές στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων.

Στη χειρουργική επέμβαση, τα τοιχώματα του κατεστραμμένου αιμοφόρου αγγείου εκθέτουν το υποενδοθηλιακό κολλαγόνο, που δεσμεύει τον παράγοντα πήξης von Willebrand στο πλάσμα και ακολούθως μεταβάλλεται η δομή έτσι ώστε τα αιμοπετάλια να μπορούν να προσκολληθούν στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως προσκόλληση αιμοπεταλίων, δρα μέσω των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης Ib, και IIb/IIIa που υπάρχουν στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων.

Μετά από αυτό το γεγονός, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και συσσωματώνονται. Ενεργοποιούμενα τα αιμοπετάλια αλλάζουν το σχήμα του κυτταροσκελετού τους από δισκοειδές σε σφαιρικό με ψευδοπόδια να προεξέχουν, τα οποία



στη συνέχεια απλώνονται πάνω από τραυματισμένους ιστούς στο σημείο του τραυματισμού, ένα φαινόμενο που ονομάζεται συσσώρευση αιμοπεταλίων. Μετά τη συσσώρευση, το περιεχόμενο των κοκκίων απελευθερώνεται μέσω του συστήματος καναλιών. Η εκκρινόμενη σεροτονίνη πιθανώς βοηθά στην αγγειοσύσπαση των ιστών. Το ADP προωθεί την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων από άλλα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια γίνονται κολλώδη, σχηματίζοντας έτσι ένα αιμοστατικό «πώμα».

Πολλοί άλλοι παράγοντες είναι σε θέση να προκαλέσουν συσσώρευση αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2 που υπάρχει στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Κατόπιν, ως αποτέλεσμα των τελευταίων, τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης απελευθερώνουν αραχιδονικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται σε θρομβοξάνη A2 και προκαλεί επίσης συσσώρευση αιμοπεταλίων και απελευθέρωση αιμοπεταλιακών αυξητικών παραγόντων (PGF).

Ανεξάρτητα από τη θρομβοξάνη και το ADP, ένας άλλος μηχανισμός που προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων κι έκκριση αυξητικών παραγόντων έχει σχέση με την παρουσία της θρομβίνης.

Έτσι με αυτούς τους μηχανισμούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, το σχηματισθέν αιμοπεταλιακό «πώμα» (plug) προσπαθεί να σταματήσει την εκροή αίματος από το τραύμα αγγείο (Everts, et al., 2021).

Επίσης, το σύστημα πήξης ενεργοποιείται με την απελευθέρωση κι εκβλάστηση σωματιδίων (Sixma, et al., 1984) (Anon., 1987).

Η πιο καλά κατανοητή λειτουργία των αιμοπεταλίων, στην έναρξη της πρωτοπαθούς αιμόστασης, είναι ο σχηματισμός ενός «πώματος» αιμοπεταλίων. Στη συνέχεια, ξεκινά η δευτερογενής αιμόσταση με την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και το σχηματισμό δικτύου ινώδους που σταθεροποιεί τα αιμοπεταλιακά «πώμα» (Dhall, et al., 1983).

Το τελευταίο βήμα είναι η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που εισβάλλουν στην πληγείσα περιοχή με την απελευθέρωση κυτταροκινών, που ενεργοποιούν το ινωδολυτικό σύστημα, οδηγώντας τελικά στη λύση του θρόμβου.

Επειδή τα κοκκία των αιμοπεταλίων εκκρίνουν PDGF στο σημείο του τραύματος, σχεδόν τη στιγμή του τραυματισμού, η αποκατάσταση των τραυματισμένων αγγείων και ιστών ξεκινά άμεσα, με το σχηματισμό νέου συνδετικού ιστού και την επαναγγείωση.

Περαιτέρω, ο προσωρινός σχηματισμός του «πώματος» από αιμοπετάλια και ινώδες στο σημείο του τραύματος, αποτρέπει την είσοδο μικροοργανισμών.

Οι περισσότερες από τις λειτουργίες τους διαμεσολαβούνται από έκκριση. Περιέχουν τρεις τύπους ενδοκυτταρικής εκκρίσεως κοκκία : τα πυκνά δ κοκκία (ονομάζονται έτσι λόγω της εμφάνισής τους κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο), τα άλφα (α) κοκκία

και τα λυσοσώματα. Τα πιο πολυάριθμα είναι τα α κοκκία (50–80/αιμοπετάλιο), ακολουθούμενα από 3–5 d κοκκία και μόνο μερικά λυσοσώματα.

Η λειτουργία καθενός από τα κοκκία αιμοπεταλίων ορίζεται από το περιεχόμενό τους. Ενώ τα d περιέχουν κυρίως μικρούς ενεργοποιητές αιμοπεταλίων μορίων και τα λυσοσώματα περιέχουν πρωτεολυτικά ένζυμα που θεωρείται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην αναδιαμόρφωση θρόμβου, είναι αρκετά εντυπωσιακό ότι τα α-κοκκία αιμοπεταλίων είναι ο πιο πολύπλοκος υπότυπος, που περιέχει έναν αριθμό παραγόντων με συχνά αντίθετες επιδράσεις στο κύτταρο-στόχο τους.

Με περισσότερους από 300 παράγοντες που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση, είναι πιθανόν ότι η έκκριση των κοκκίων των αιμοπεταλίων είναι μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία αντί για μια ανεξέλεγκτη απάντηση τύπου «όλα ή κανένα» (Gülseren , et al., 2020).

Επιπλέον, πιστεύεται πως η εξέλιξη και η μετάσταση ενός όγκου επηρεάζεται από τα αιμοπετάλια, κυρίως μέσω της παραγωγής - έκκρισης αυξητικού παράγοντα, του TGFβ. Ο TGFβ και οι άμεσες επαφές κυττάρων αιμοπεταλίου-όγκου ενεργοποιούν συνεργικά τις οδούς TGFβ/Smad και NF-κB στα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μετάβασή τους σε έναν φαινότυπο που μοιάζει με μεσεγχυματικό και ενισχύει τη μετάσταση *in vivo*. Η αναστολή της σηματοδότησης NF-κB σε καρκινικά κύτταρα ή η παρεμπόδιση της έκφρασης του TGFβ1 αποκλειστικά στα αιμοπετάλια προστατεύει από μετάσταση στους πνεύμονες *in vivo* (Labelle , et al., 2011).

### 1.3 Τι είναι το PRP

Η επιδιόρθωση των ιστών είναι ένα φυσικό βιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει μετά από απώλεια ιστού ή τραυματισμό, αλλά δυστυχώς, το ανθρώπινο σώμα δεν είναι πάντα ικανό να επανέλθει πλήρως στην προηγούμενη κατάστασή του. Μία από τις ανησυχίες τόσο των ασθενών όσο και των κλινικών γιατρών είναι να βρουν έναν τρόπο να επιτρέψουν την αντικατάσταση του χαμένου ή τραυματισμένου ιστού ή, με άλλα λόγια, να τον αναγεννήσουν. Η αναγέννηση με τη χρήση PRP αναφέρεται σε ένα είδος θεραπείας που η αρχιτεκτονική και η λειτουργία του κατεστραμμένου ιστού αποκαθίστανται πλήρως στην αρχική τους κατάσταση (Solakoglu, et al., 2020).

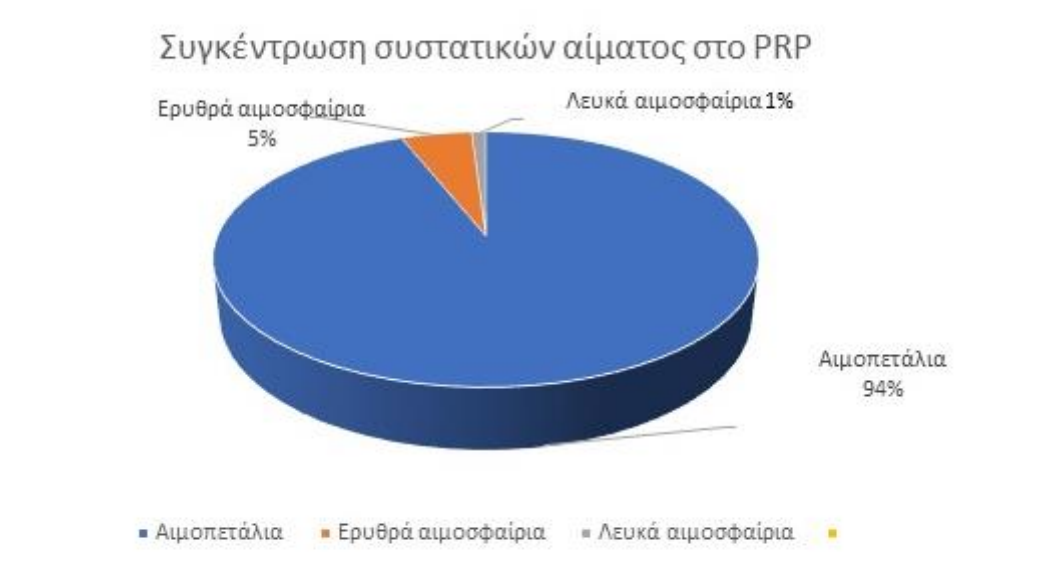
Τα PRP είναι μια αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων, σ' ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος (Marx, 2001). Είναι ένας θρόμβος αίματος με υψηλή συγκέντρωση αιμοπεταλίων, πέντε με επτά φορές πάνω από το σύνηθες (Wei, 2010) (Emer, 2019).

Ενώ το ποσοστό των αιμοπεταλίων στο αίμα είναι 1% (Εικ.4), στα PRP το ποσοστό των αιμοπεταλίων είναι 94% επί του παρασκευάσματος (Εικ.5).



Εικόνα 4: Συστατικά του αίματος

Πηγή: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%AF%CE%BC%CE%B1>



Εικόνα 5: Συγκέντρωση συστατικών αίματος στο PRP. (Wei, 2010)

Οι θεραπείες PRP έχουν χρησιμοποιηθεί με διάφορες ενδείξεις, για περισσότερα από 30 χρόνια, με αποτέλεσμα να υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για τις δυνατότητες του αυτόλογου PRP στην αναγεννητική ιατρική (Peter, 2021).

Η επούλωση πληγών, όπου τα PRP χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι μια περίπλοκη διαδικασία, χαρακτηριζόμενη από:

- πολλαπλά στάδια,
- πολυπλοκότητα αλληλεπίδρασης,
- συμμετοχή από μεγάλη ποικιλία κυττάρων.

Η επούλωση πληγών περιλαμβάνει τρία στάδια:

- φλεγμονή,

- πολλαπλασιασμό,
- αναδιαμόρφωση.

Το πρώτο γεγονός που συμβαίνει μετά από ένα τραυματισμό είναι η αιμόσταση, ο σχηματισμός ενός θρόμβου. Ο θρόμβος περιλαμβάνει ένα μίγμα αιμοπεταλίων που συνεισφέρουν το 55% στη σταθερότητα του θρόμβου και ινική που συνεισφέρει το άλλο 45 %.

Το δεύτερο γεγονός είναι η αναγέννηση του τραυματισμένου ιστού. Για την επιτάχυνση της διαδικασίας μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε αυτόλογη συγκέντρωση αιμοπεταλίων εμπλουτισμένα με αυξητικούς παράγοντες, να χρησιμοποιήσουμε δηλαδή πλάσμα εμπλουτισμένο σε αιμοπετάλια (PRP).

Όταν η μέση τιμή αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα είναι περίπου 200000 ανά μl, η μέση τιμή στο ειδικώς επεξεργασμένο PRP είναι κάτι παραπάνω από 1000000 ανά μl σε 5 ml όγκο πλάσματος. Αυτό σχηματίζει μια βιοδραστική μήτρα ή γέλη που απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες για περίπου επτά (7) ημέρες.

Μικρότερες συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων δεν ενισχύουν την επούλωση πληγών. Αυτό σημαίνει ότι η προετοιμασία των PRP είναι κριτικής σημασίας.

Συνοψίζοντας, η λειτουργία του θρόμβου:

- ✓ λειτουργεί σαν αιμοστατικό φράγμα,
- ✓ λειτουργεί σαν ένα προσωρινό ικρίωμα για την έναρξη της αναγέννησης,
- ✓ παρέχει μια τοποθεσία όπου οι αυξητικοί παράγοντες συγκεντρώνονται,
- ✓ είναι, επίσης, μια τοποθεσία όπου τα βλαστοκύτταρα προσελκύονται και προσδένονται (Wei, 2010).

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) εφαρμόζεται εκτενώς ως βιοδραστικό ικρίωμα στη θεραπεία με βάση τα κύτταρα και τη μηχανική των ιστών.

Παρασκευάζεται από αυτόλογο πλάσμα με συμπυκνωμένα αιμοπετάλια (Cervantes, et al., 2018). Σημειωτέον, τα αιμοπετάλια περιέχουν περισσότερα από 300 βιολογικά ενεργά μόρια που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση από άλφα κοκκία αιμοπεταλίων και πυκνά κοκκία, τα οποία στη συνέχεια ρυθμίζουν τη διαδικασία αναγέννησης ιστών (Golebiewska & Poole, 2013). Οι ενεργοποιημένοι παράγοντες που προέρχονται από αιμοπετάλια χρησιμεύουν ως αγγελιοφόροι και ρυθμιστές που επηρεάζουν μια ποικιλία αλληλεπιδράσεων κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) και χρησιμεύουν στην τροποποίηση του περικυτταρικού μικροπεριβάλλοντος (Piccin, et al., 2017).

Οι πληγές έχουν ένα προφλεγμονώδες βιοχημικό περιβάλλον που εμποδίζει την επούλωση σε χρόνια έλκη, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή δράση πρωτεάσης, η οποία μειώνει την αποτελεσματική συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων (Alves & Grimalt, 2018).

Επειδή ακριβώς το PRP αποτελεί συγκέντρωση αιμοπεταλίων, περιέχει και τους θεμελιώδεις αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια κατά την έναρξη της διαδικασίας επούλωσης των πληγών.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει, *in vitro* και *in vivo*, την αποτελεσματικότητα των αυξητικών παραγόντων στο να ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση, την χημειοταξία και τη σύνθεση εξωκυτταρικής μήτρας-σκελετού κατά την επούλωση των ιστών.

Στην αισθητική δερματολογία, μελέτη έδειξε ότι το PRP μπορεί να διεγείρει τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των ανθρώπινων δερματικών ινοβλαστών και να αυξήσει τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I (Hun Kim , et al., 2011). Επιπλέον, με βάση ιστολογικά στοιχεία, το PRP που εγχύεται στο ανθρώπινο βαθύ χόριο και στο άμεσο υποδόριο, προκαλεί αύξηση των μαλακών ιστών, ενεργοποίηση ινοβλαστών και νέα εναπόθεση κολλαγόνου, καθώς και νέα αιμοφόρα αγγεία και σχηματισμό λιπώδους ιστού (Sclafani & McCormick, 2012).

Παρά τη χρησιμότητά τους, οι προερχόμενοι από ζώα ή οι παραγόμενοι με τη χρήση γενετικής μηχανικής, αυξητικοί παράγοντες, δε χρησιμοποιούνται στην αναγεννητική ιατρική, επειδή δεν είναι επιβεβαιωμένη η ασφαλής χρήση τους. Δια αυτό το λόγο, προτιμούμε να χρησιμοποιούμε, στις θεραπείες της αναγεννητικής ιατρικής, τα PRP, τα οποία έχουν προέλευση εκ του ίδιου ασθενούς, είναι δηλαδή αυτόλογη θεραπεία κι έχουν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η θεραπεία με PRP έχει αποκτήσει μεγάλη δημοτικότητα στην αναγεννητική ιατρική και σε άλλες ειδικότητες από τις πρώτες αναφορές κλινικής χρήσης τους στη δεκαετία του 1980, με εφαρμογές στους τομείς της ορθοπεδικής, της καρδιοχειρουργικής, της οδοντιατρικής και της γναθοπροσωπικής χειρουργικής. Στην καρδιοχειρουργική, το PRP αποδείχθηκε ότι είναι μια αποτελεσματική αυτόλογη πηγή για μετάγγιση για την αντιμετώπιση παθολογικής απώλειας αίματος και αιματολογικές διαταραχές από καρδιοπνευμονική παράκαμψη (bypass) (DelRossi, et al., 1990). Στην Οδοντιατρική, μελέτη έδειξε ότι η εφαρμογή του PRP σε σημεία εξαγωγής δοντιών διευκολύνει την οστική αναγέννηση σε αυτές τις υποδοχές, με συμπαγές ώριμο οστό που είχε φυσιολογική μορφολογία (Anitua , 1999).

Στην γναθοπροσωπική χειρουργική, ο Marx και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν την επίδραση του PRP στον ρυθμό ωρίμανσης των οστών και την οστική πυκνότητα σε ανακατασκευές οστικών μοσχευμάτων σε ελαττώματα συνέχειας της κάτω γνάθου, αποδεικνύοντας ότι η προσθήκη PRP σε μοσχεύματα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο σχηματισμό οστών (Marx , et al., 1998).

Σήμερα στη μυοσκελετική και την αθλητική ιατρική, η θεραπεία PRP έχει γίνει ιδιαίτερα ελκυστική για το πιθανό όφελος και την επιρροή της στην αποκατάσταση του

τραυματισμένου ιστού, θεραπεύοντας ένα ευρύ φάσμα εκφυλιστικών διαταραχών με σκοπό την επιταχυνόμενη επιστροφή του ατόμου στον αθλητισμό, βρίσκοντας το ρόλο της ως ενέσιμη βιολογική θεραπεία που χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της επούλωσης του τένοντα, συνδέσμου, μυ και χόνδρου (Nguyen, et al., 2011).

Μια άλλη εφαρμογή του PRP είναι η βελτίωση του δέρματος σε ουλές εγκαυμάτων, μετεγχειρητικές ουλές και ουλές ακμής (Gurta , et al., 2019). Σύμφωνα με τα λίγα διαθέσιμα άρθρα, το PRP μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές φαίνεται να βελτιώνει την ποιότητα του δέρματος και οδηγεί σε αύξηση του κολλαγόνου και των ελαστικών ινών.

Το 2006, το PRP άρχισε να θεωρείται, δυναμικό θεραπευτικό εργαλείο για την ανάπτυξη της τριχοφυΐας και ως μια νέα θεραπεία για την αλωπεκία, τόσο σε γενετική αλωπεκία όσο και σε γυροειδή αλωπεκία. Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευτεί, αναφερόμενες στη θετική επίδραση που έχει το PRP στην ανδρογενετική αλωπεκία, αν και πρόσφατη μετανάλυση πρότεινε την έλλειψη τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Giordano , et al., 2017). Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές θεωρούνται ο καλύτερος τρόπος παροχής επιστημονικών στοιχείων για μια θεραπεία και αποφυγής πιθανής μεροληψίας κατά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και τυποποιημένα πρωτόκολλα σχετικά με τον αριθμό και το διάστημα των συνεδριών θεραπείας, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τη μέθοδο ενεργοποίησης κ.λπ., για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του PRP στην αντιμετώπιση της τριχόπτωσης (Ayatollahi , et al., 2017).

Επειδή τα PRP είναι μια αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων, κατ' ουσία έχουμε και συγκέντρωση των αυξητικών παραγόντων που εμπεριέχονται σε αυτά. Πρόκειται για επτά (7) θεμελιώδεις πρωτεΐνες-αυξητικοί παράγοντες που αποδεδειγμένα εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια για να εκκινήσουν την επούλωση μιας πληγής-βλάβης.

Όταν αυτοί εκκριθούν, αυξάνουν της μίτωση, την παραγωγή κολλαγόνου, την αγγειακή ανάπτυξη, της πρόκληση κυτταρικής διαφοροποίησης (Vivek & Vaibhav, 2019).

Εκτός από τους αυξητικούς παράγοντες, στα αιμοπετάλια εμπεριέχονται και τρεις πρωτεΐνες γνωστές για το ρόλο τους, ως μόρια κυτταρικής προσκόλλησης στην οστεοσύνθεση, ως μήτρα (matrix) στα οστά και στο συνδετικό ιστό και στην επιθηλιακή μετανάστευση. Αυτά τα μόρια προσκόλλησης είναι το ινώδες, η φιμπρονεκτίνη και η βιπρονεκτίνη (Vivek & Vaibhav, 2019).

Κατά τις αρχικές φάσεις της αποκατάστασης τραύματος, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσελκύουν και ενθαρρύνουν τη μετανάστευση των κυττάρων στο τραύμα με τη συσώρευση και το σχηματισμό μιας μήτρας ινώδους. Αυτή η μήτρα χρησιμεύει ως ικρίωμα ιστού για παρατεταμένη απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων και κυτταροκινών, που διεγείρουν τη στρατολόγηση, τη διαφοροποίηση και την επικοινωνία των

κυττάρων (Kung Wu, et al., 2016). Αν και τόσο οι αγγειογενετικοί όσο και οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες αποθηκεύονται στα αιμοπετάλια, αυτοί απελευθερώνονται διαφορικά (Scherer, et al., 2012) (Blair & Flaumenhaft, 2009).

Επίσης, στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων υπάρχουν υποδοχείς που προσελκύνουν T και B κύτταρα και άλλες κυτταρικές ομάδες. Αδιαφοροποίητα κύτταρα «στρατολογούνται» στο σημείο τραυματισμού χημειοτακτικώς. Ακολουθεί μίτωση αυτών οδηγώντας σε μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων.

Οι αυξητικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων προσδένονται σε υποδοχείς βλαστοκυττάρων οδηγώντας σε περαιτέρω διαίρεση και πολλαπλασιασμό κάθε βλαστοκυττάρου που είναι προσδεμένο στην περιοχή (Wei, 2010).

Αυτά αποτελούν κρίσιμα στάδια στην πρώιμη-γρήγορη επούλωση των πληγών. Αυξάνοντας τη συγκέντρωση των αυξητικών παραγόντων, μπορούμε να οδηγηθούμε σε πιο γρήγορη αναγέννηση.

Όταν χρησιμοποιούμε PRP, στην ουσία προσπαθούμε να προκαλέσουμε αρχικά φλεγμονή. Η φάση της φλεγμονής περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- εξόντωση μικροβίων,
- θρόμβωση
- έκκριση χημικών αγγελιοφόρων
- έκκριση αυξητικών παραγόντων
- προσέλκυση φαγοκυττάρων
- έναρξη φάσης πολλαπλασιασμού.

Κατά τη φάση της φλεγμονής, συμβαίνουν τα ακόλουθα:

- ✚ αιμοπετάλια απελευθερώνουν,
  1. παράγοντες πήξης
  2. παράγοντες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων,
  3. κυτταροκίνες,
  4. χημειοκίνες.
- ✚ λευκά αιμοσφαίρια και φαγοκύτταρα απομακρύνουν τα υλικά απόπτωσης,
- ✚ αύξηση της ροής αίματος.

Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, εάν υπάρχουν βλαστοκύτταρα σε γειννίουζα περιοχή, οι αυξητικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων θα διεγείρουν τα βλαστοκύτταρα να διαιρεθούν και να πολλαπλασιαστούν.

Μετά τη φάση της φλεγμονής ξεκινά η φάση του πολλαπλασιασμού (μετά από 48-72 ώρες από τον αρχικό τραυματισμό) και περιλαμβάνει τα εξής:

- ινοβλάστες εναποθέτουν κολλαγόνο,
- δημιουργία νέων αγγείων,
- συρρίκνωση πληγής.

Η φάση διαρκεί 2-4 εβδομάδες.

Η τελευταία φάση, αυτή της αναδιαμόρφωσης των ιστών περιλαμβάνει:

- εξαφάνιση αγγείων,
- νέες μορφές κολλαγόνου οδηγούν σε αυξημένη αντοχή-σταθερότητα των ιστών,
- αποκατάσταση των ιστών.

Αυτή η φάση μπορεί να διαρκέσει ένα έτος.

Αυτός ο τύπος αυτόλογου μοσχεύματος ιστού (ATG) χρησιμοποιείται πρόσφατα κυρίως σε μυοσκελετικές παθήσεις, σε ασθενείς με άλγος στους τένοντες, στους συνδέσμους και στις αρθρώσεις.

Σε αντίθεση με την κλασική ιατρική αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων, με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπου έχουμε μείωση της φλεγμονής αλλά και παρεμπόδιση της επούλωσης πληγών, στη χρήση PRP αυτό δε συμβαίνει.

Καλό θα είναι, πριν την έγχυση PRP στην περιοχή που μας ενδιαφέρει, να έχει προηγηθεί ένας μικρός ερεθισμός με βελόνα (μικροπιτανισμός) με τη βοήθεια και καθοδήγηση υπερήχου και ακολούθως να εγχυθεί αργά το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια.

Περισσότερες από μία θεραπείες θα χρειασθούν για ένα καλό αποτέλεσμα, ίσως 2-3 θεραπείες σε διάστημα τεσσάρων με οχτώ εβδομάδων.

Συμπερασματικά, τα PRP δουλεύουν μέσω της αποκοκκίωσης των α-κοκκίων τους, τα οποία περιέχουν τους αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι με τις ιδιότητες που διαθέτουν θα παίξουν τον ουσιαστικό ρόλο στην αναγέννηση των ιστών. Η ενεργός έκκριση αυτών των παραγόντων ξεκινά με τη διαδικασία πήξης του αίματος, δέκα (10) λεπτά μετά. Περισσότερο από 95% των αυξητικών παραγόντων εκκρίνονται εντός μίας (1) ώρας (Vivek & Vaibhav, 2019).

### 1.3.1 Πρωτόκολλο παρασκευής – προετοιμασίας PRP

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα μπορεί να παραχθεί μόνο από αιμοληψία με αντιπηκτικό. Δεν μπορεί να παρασκευαστεί από θρομβωμένο, πλήρες αίμα, επειδή τα αιμοπετάλια γίνονται μέρος του θρόμβου. Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα επίσης δεν μπορεί να παραχθεί από ορό. Ο ορός είναι το διαυγές υγρό μέρος του αίματος που παραμένει μετά την αφαίρεση των κυττάρων του αίματος και των πρωτεϊνών πήξης. Ο ορός περιέχει πολύ λίγα αιμοπετάλια.

Η προετοιμασία του PRP ξεκινά με την προσθήκη κιτρικού σε πλήρες αίμα για τη δέσμευση του ιονισμένου ασβεστίου και την αναστολή του καταρράκτη πήξης (Foster , et al., 2009).



Το PRP παρασκευάζεται κλασικά με διαφορεική φυγοκέντρηση αυτόλογου αίματος για να διαχωριστούν τα συστατικά του λόγω διαφορετικού ειδικού βάρους (Dhurat & Sukesh , 2014) και να συγκεντρωθούν τα αιμοπετάλια πάνω από τα βασικά επίπεδα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια (διάμετρος 7  $\mu\text{m}$ ) και τα λευκά αιμοσφαίρια (διάμετρος 7-15  $\mu\text{m}$ ) είναι πολύ μεγαλύτερα από τα αιμοπετάλια (διάμετρος 2  $\mu\text{m}$ ). Αυτά τα κύτταρα διαχωρίζονται από το πλάσμα και τα αιμοπετάλια.

Τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν συνήθως είτε 1 είτε 2 βήματα φυγοκέντρησης για το διαχωρισμό του πλήρους αίματος σε 3 στοιβάδες: ένα ανώτερο στρώμα πλάσματος, ένα μεσαίο στρώμα λευκοκυττάρων και το κάτω στρώμα ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Το δεύτερο βήμα φυγοκέντρησης συγκεντρώνει περαιτέρω τα αιμοπετάλια, διαχωρίζοντας το PRP από το φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα.

Τα αιμοπετάλια συγκεντρώνονται μετά τη συλλογή αίματος και υπάρχει υψηλή μεταβλητότητα στα πρωτόκολλα για το σκοπό αυτό. Τα περισσότερα από αυτά τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν βήματα φυγοκέντρησης με διαφορετικούς χρόνους (4–20 λεπτά), ταχύτητες (100–3000  $\text{xg}$ ), θερμοκρασίες (12–26°C) και κύκλους φυγοκέντρησης (ένας ή δύο κύκλοι) (9,10,49 ). Κατά συνέπεια, η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο ανακτηθέν PRP κυμαίνεται από 300 έως 1900  $\times 10^3/\mu\text{l}$ .

Αρκετά από αυτά τα πρωτόκολλα στοχεύουν στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων μεταξύ 5 και 9 φορές, για να ληφθεί στη συνέχεια ένα τελικό προϊόν με υψηλή συγκέντρωση σε αυξητικούς παράγοντες που προέρχονται από αιμοπετάλια.

Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί ορισμένες διαφωνίες σχετικά με αυτό το ζήτημα επειδή οι υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων στο PRP επιτυγχάνονται με συνδυασμό υψηλών ταχυτήτων φυγοκέντρησης, χαμηλών θερμοκρασιών και διαφόρων κύκλων φυγοκέντρησης.

Αυτές οι συνθήκες θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόωρη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της φυγοκέντρησης, μεταβάλλοντας τις αναγεννητικές ικανότητες του τελικού προϊόντος με βάση το PRP. Επομένως, ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων δεν εξασφαλίζει πάντα υψηλή συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων στο τελικό προϊόν με βάση το PRP ( Etulain, 2018).

Στο PRP, εκτός από την απαιτούμενη υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας κι άλλες παραμέτρους, όπως π.χ παρουσία ή απουσία λευκοκυττάρων και ενεργοποίησης ή μη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Αυτό θα καθορίσει τον τύπο του PRP που χρησιμοποιείται σε διαφορετικές παθολογίες (Alves & Grimalt, 2018).

Υπάρχουν αρκετές εμπορικές συσκευές διαθέσιμες, οι οποίες απλοποιούν την προετοιμασία του PRP. Σύμφωνα με τους κατασκευαστές, οι συσκευές PRP συνήθως επιτυγχάνουν συγκέντρωση PRP 2–5 φορές μεγαλύτερη από τη βασική συγκέντρωση. Αν

και κάποιος μπορεί να σκεφτεί ότι ένας υψηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων, με υψηλότερο αριθμό GF, θα οδηγούσε σε καλύτερα αποτελέσματα, αυτό δεν έχει καθοριστεί ακόμη (Harmon, et al., n.d.). Επιπλέον, μία μελέτη υποδηλώνει επίσης, ότι μια συγκέντρωση PRP 2,5 φορές πάνω από την αρχική τιμή θα μπορούσε να έχει ανασταλτική δράση (Graziani, et al., 2006).

Όσον αφορά την προετοιμασία του PRP, υπάρχουν 2 τεχνολογίες αιχμής :

- ανοικτή τεχνική, όπου το προϊόν εκτίθεται στο περιβάλλον του χώρου εργασίας και έρχεται σε επαφή με διαφορετικά υλικά απαραίτητα στην παραγωγή, όπως πιπέτες ή συλλογή προϊόντων- σωληνάρια. Στην επεξεργασία του αίματος για τη λήψη PRP με την ανοικτή τεχνική, θα πρέπει να είναι εγγυημένο ότι το υλικό προς χρήση και η όλη διαδικασία παρασκευής PRP, είναι υπό συνθήκες πλήρους αποστείρωσης και ότι το παραχθέν υλικό είναι αποστειρωμένο και άρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εσωτερική χρήση.
- κλειστή τεχνική, όπου περιλαμβάνει τη χρήση εμπορικών συσκευών με σήμανση CE (συμπεριλαμβανομένου εξοπλισμού φυγοκέντρησης) στην οποία το παρασκεύασμα είναι ανέπαφο με το περιβάλλον (συνιστάται).

Πολλές ιατρικές συσκευές είναι διαθέσιμες στο εμπόριο για την παρασκευή των PRP. Οι περισσότερες από αυτές συμπεριλαμβάνονται σε έναν από τους παρακάτω 3 τύπους συσκευών:

1. Το αίμα λαμβάνεται με ένα σωληνάριο που περιέχει ένα αντιπηκτικό και αυτό το σωληνάριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε τύπο φυγόκεντρο.
2. Ιατρικές συσκευές με τις οποίες το αίμα συλλέγεται σε σωληνάριο που περιέχει ήδη ένα αντιπηκτικό. Η φυγοκέντρηση μπορεί στη συνέχεια να γίνει σε οποιοδήποτε τύπο φυγόκεντρο.
3. Ιατρικές συσκευές με τις οποίες το αίμα συλλέγεται με μια σύριγγα που είχε προηγουμένως γεμίσει με αντιπηκτικό. Συνήθως, το αίμα μεταφέρεται σε μια δευτερεύουσα συσκευή της οποίας το σχήμα επιβάλλει τη χρήση της φυγόκεντρο που παρέχεται από τον ίδιο κατασκευαστή .

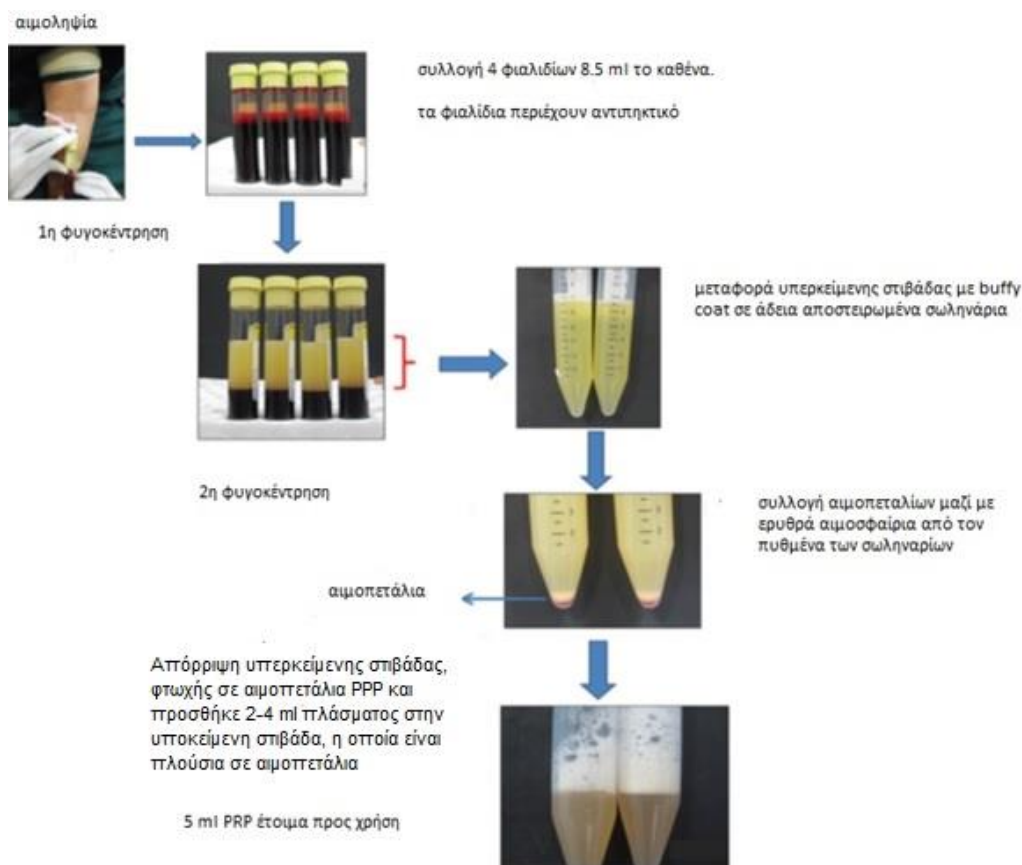
Η προετοιμασία του PRP εξαρτάται από τον τύπο της συσκευής που θα επιλεγεί και θα πρέπει να εφαρμοσθούν οι οδηγίες του κατασκευαστή (Πίν. 3). Όπως περιγράφεται στον πίνακα 3, υπάρχουν διαφορετικά συστήματα PRP που διευκολύνουν την παρασκευή του PRP με αναπαραγωγικό τρόπο.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι προετοιμασίας PRP. Δύο απ' αυτές τις μεθόδους είναι η μέθοδος PRP και η μέθοδος λευκοκυτταρικής στιβάδας (buffy-coat).

Στη μέθοδο PRP, μια αρχική φυγοκέντρηση για τον διαχωρισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) ακολουθείται από μια δεύτερη φυγοκέντρηση για τη συγκέντρωση

αιμοπεταλίων, τα οποία αιωρούνται στον μικρότερο τελικό όγκο πλάσματος. Στην εικ. 6, το διάγραμμα ροής περιγράφει μια διαδικασία διπλής φυγοκέντρησης του PRP. Το WB (ολικό αίμα) συλλέγεται αρχικά σε σωληνάρια που περιέχουν αντιπηκτικά.

Το πρώτο βήμα περιστροφής εκτελείται με σταθερή επιτάχυνση για να διαχωριστούν τα RBC από τον υπόλοιπο όγκο WB. Μετά το πρώτο βήμα περιστροφής, το WB χωρίζεται σε τρεις στιβάδες: το πάνω στρώμα που εμπεριέχει κυρίως αιμοπετάλια και WBC, ένα μέσο λεπτό στρώμα που ονομάζεται buffy coat, πλούσιο σε λευκά αιμοσφαίρια και μία υποκείμενη στιβάδα που αποτελείται κυρίως από ερυθρά.



**Εικ.6:** Διάγραμμα ροής προετοιμασίας PRP. (Dhurat & Sukesh , 2014)

Για να παραγάγουμε καθαρό PRP (P-PRP), η ανώτερη στρώση συν το buffy-coat μεταφέρονται σε άδεια αποστειρωμένο σωλήνα. Για την παραγωγή PRP πλούσιου σε λευκοκύτταρα (L-PRP), μεταφέρεται ολόκληρη η στιβάδα του buffy-coat και λίγα RBC. Στη συνέχεια εκτελείται το δεύτερο βήμα φυγοκέντρησης. Το «g» για τη δεύτερη φυγοκέντρηση θα πρέπει να είναι απλώς επαρκές για να βοηθήσει στο σχηματισμό μαλακών σφαιριδίων - pellets (ερυθροκύτταρα-αιμοπετάλια) στο κάτω μέρος του σωλήνα. Το υπερκείμενο τμήμα

που αποτελείται κυρίως από PPP (πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια) αφαιρείται. Τα σφαιρίδια – pellets ομογενοποιούνται σε 2-4 ml πλάσματος για να δημιουργηθεί το PRP.

Στη μέθοδο buffy coat, το ολικό αίμα (WB) φυγοκεντρείται με «υψηλή ταχύτητα» με επακόλουθη συλλογή της λευκοκυτταρικής στιβάδας (περιέχει υψηλή συγκέντρωση λευκοκυττάρων). Από μικρό όγκο ολικού αίματος (10 mL), μπορεί να παραχθεί μια πολύ λεπτή στρώση buffy coat. Η δυσκολία έγκειται στο διαχωρισμό αυτής της λεπτής στρώσης που περιέχει κυρίως λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια από την υποκείμενη στρώση ερυθρών αιμοσφαιρίων.

#### Μέθοδος PRP

- Φλεβοκέντηση ολικού αίματος με χρήση αντιπηκτικού κιτρικής δεξτρόζης
- Όχι ψύξη του αίματος οποιαδήποτε στιγμή πριν ή κατά τη διάρκεια διαχωρισμού των αιμοπεταλίων.
- Φυγοκέντρηση αίματος σε χαμηλές στροφές.
- Μεταφορά του υπερκείμενου πλάσματος που περιέχει αιμοπετάλια σε αποστειρωμένα σωληνάρια.
- Φυγοκέντρηση σε υψηλότερες στροφές για να λάβουμε συμπύκνωμα αιμοπεταλίων.
- Το κατώτερο 1/3 είναι PRP και το ανώτερο 2/3 είναι φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα (PPP). Στο κάτω μέρος του σωλήνα, σχηματίζονται σφαιρίδια-pellets αιμοπεταλίων.
- Απομάκρυνση της υπερκείμενης στιβάδας (PPP) και προσθήκη στην υποκείμενη 2-4 ml πλάσματος.
- Ήπια ανάδευση.

#### Μέθοδος buffy coat

- Το ολικό αίμα θα πρέπει να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία 20° C -24° C πριν τη φυγοκέντρηση.
- Φυγοκέντρηση σε υψηλές ταχύτητες.
- Σχηματισμός τριών στρωμάτων λόγω διαφορετικού ειδικού βάρους των συστατικών του αίματος: Το κάτω στρώμα που αποτελείται από RBC, το μεσαίο στρώμα που αποτελείται από αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια και το ανώτερο στρώμα, το οποίο είναι πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (PPP).
- Απόρριψη της υπερκείμενης στιβάδας
- Μεταφορά της λευκοκυτταρικής στιβάδας (buffy coat) σε αποστειρωμένο σωληνάριο.
- Φυγοκέντρηση σε χαμηλές στροφές για το διαχωρισμό των λευκών από τα αιμοπετάλια ή χρήση ειδικού φίλτρου διήθησης λευκοκυττάρων.

Το PRP παρασκευάζεται με φυγοκέντρηση μεταβάλλοντας τη σχετική φυγόκεντρο δύναμη, θερμοκρασία και χρόνο. Έχει φανεί ότι η διαδικασία δύο βημάτων έχει τη

μεγαλύτερη απόδοση. Οι διαδικασίες προετοιμασίας είναι σχετικές, όπως φαίνεται από μελέτες για τη χονδροεπαγωγική και οστεοεπαγωγική δυνατότητα του PRP (Han , et al., 2009).

Το αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η όξινη κιτρική δεξτρόζη και το κιτρικό τρινάτριο. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στη μη χρήση αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA) επειδή θα μπορούσε να καταστρέψει τη μεμβράνη των αιμοπεταλίων ( Etulain, 2018).

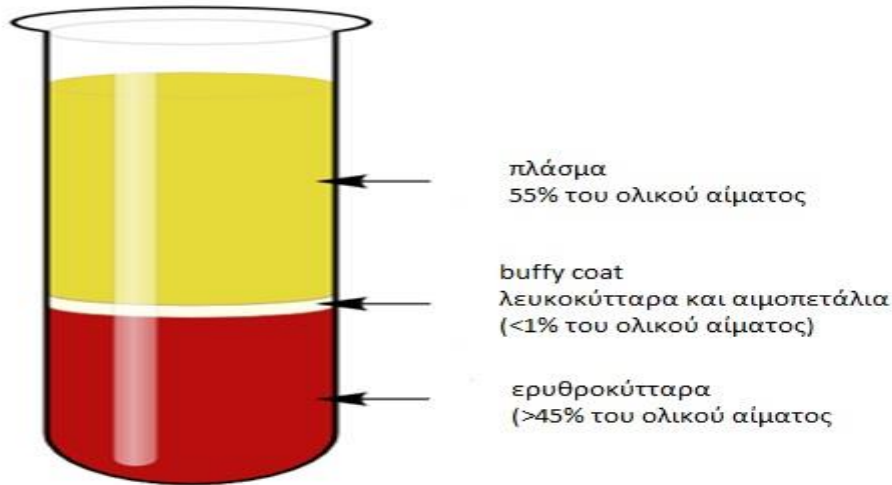
Όλα λειτουργούν με μικρό όγκο ληφθέντος αίματος και με την αρχή της φυγοκέντρωσης. Εν συντομία, η διαδικασία απαιτεί τη χρήση σχετικά μικρών όγκων αίματος. Το PRP λαμβάνεται από το αίμα των ασθενών πριν από τη φυγοκέντρωση. Το πλήρες αίμα λαμβάνεται με φλεβοκέντηση σε αντιπηκτικά σωληνάρια (συνήθως με όξινη κιτρική δεξτρόζη ή διάλυμα κιτρικού νατρίου). Το αίμα στη συνέχεια φυγοκεντρείται με μονή ή διπλή φυγοκέντρωση, ανάλογα με τη συσκευή. Οι ρυθμίσεις της φυγόκεντρος που έχουν δημιουργηθεί για τη λήψη PRP ορίζονται από τον κατασκευαστή και δε θα πρέπει να αλλάζουν από τον ιατρό – χειριστή.

**Πίνακας 3:** Πρωτόκολλα συλλογής αίματος και φυγοκέντρησης διαφόρων ιατρικών συσκευών παρασκευής PRP. (Ehrenfest, et al., 2009)

Συσκευές	Συλλογή αίματος/αντιπηκτικό	Φυγοκέντρηση	Ταχύτητα-χρόνος	Φυγόκεντρος
<b>Selphyl®</b>	Tube 9 mL/sodium citrate	1	1,100 g/6 min	κλασσική
<b>PRGF Endoret®</b>	Tube 9 mL/sodium citrate	1	270 g/7 min	κλασσική
<b>Cascade®</b>	Tube 9 mL/sodium citrate	2	1,100 g/6 min 1,450 g/15 min	κλασσική
<b>Plateltex®</b>	Tube 9 mL/ACD	2	180 g/10 min 1,000 g/10 min	κλασσική
<b>Regenkit®</b>	Tube 9 mL/sodium citrate	1	1,500 g/9 min	κλασσική
<b>ACP Arthrex®</b>	Syringe 15 mL/ACD or no Anticoagulant	1	1,500 rpm/5 mi	προσαρμοσμένη
<b>GPS III®</b>	Syringe 30 or 60 mL/ACD	1	3,200 rpm/15 min	προσαρμοσμένη
<b>Genesis®</b>	Syringe 12 mL/ACD	1	2,400 rpm/12 min	
<b>SmartPrep 2®</b>	Syringe 20 or 60 mL/ACD	2	2,500 rpm/4 min 2,300 rpm/10 min	προσαρμοσμένη
<b>Proteal®</b>	Syringe 20 mL/sodium citrate	1	1,800 rpm/8 min	προσαρμοσμένη
<b>Magellan®</b>	Syringe 30–60 mL/ACD	-	-	προσαρμοσμένη
<b>Angel®</b>	Syringe 40–180 mL/ACD	-	-	προσαρμοσμένη

ACD: όξινη κιτρική δεξτρόζη

Μετά τη φυγοκέντρηση, μπορεί κανείς να διακρίνει ένα στρώμα διαυγούς υγρού (το πλάσμα), ένα στρώμα κόκκινου υγρού που περιέχει τα περισσότερα από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και ένα λεπτό στρώμα ενδιάμεσα (εικ.7). Η σιλιπνή στρώση ή buffy coat όπως είναι ευρύτερα γνωστό, έχει όγκο μικρότερο από το 1% του ολικού όγκου δείγματος, περιέχει τα περισσότερα από τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια και αποτελεί το τμήμα που θα δώσει το PRP.



**Εικόνα 7:** Συστατικά αίματος μετά από φυγοκέντρηση. [KnutKnudsen](#) at [English Wikipedia](#)

Τα παρασκευάσματα PRP συνήθως ενεργοποιούνται πριν από τη χορήγηση με θρομβίνη και χλωριούχο ασβέστιο προκειμένου να προκληθεί απελευθέρωση μιας σημαντικής ποσότητας αυξητικών παραγόντων στον ιστό στόχο (Anitua, et al., 2011). Έως και το 70% της περιεκτικότητας σε αυξητικούς παράγοντες από το ενεργοποιημένο PRP μπορεί να απελευθερωθεί σε 10 λεπτά (Marx, et al., 1998).

Ο Roh και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι το PRP που ενεργοποιήθηκε με ένα μείγμα χαμηλής δόσης θρομβίνης και ασβεστίου αύξησε σημαντικά την απελευθέρωση αυξητικού παράγοντα σε διάστημα 7 ημερών, σε σύγκριση με το μη ενεργοποιημένο PRP (Roh, et al., 2016). Ωστόσο, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς το εάν η ταχεία χορήγηση αυξητικών παραγόντων είναι ιδανική.

Μελέτες με ενεργοποιημένα παρασκευάσματα έχουν δείξει λιγότερο αποτελεσματική διαφοροποίηση ινοβλαστών και επούλωση πληγών, αλλά παρέχουν ισοδύναμη οστική αναγέννηση σε σύγκριση με μη ενεργοποιημένα σκευάσματα (Scherer, et al., 2012) (Jeon, et al., 2016).

Εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το εάν η ενεργοποίηση είναι ευεργετική ή επιβλαβής, αλλά είναι κατανοητό ότι η ενεργοποίηση αλλάζει τις ιδιότητες του PRP και αυτό είναι ένα στοιχείο το οποίο χρειάζεται να λαμβάνουμε σοβαρά υπόψη όταν συγκρίνουμε τα αποτελέσματα κλινικών μελετών (Kung Wu, et al., 2016).

Αυτό είναι ένα ακόμα πρόβλημα σε ό,τι αφορά την τυποποίηση ενός γενικού πρωτοκόλλου προετοιμασίας των PRP αφού δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το εάν τα

αιμοπετάλια ή όχι πρέπει να έχουν ενεργοποιηθεί προηγουμένως πριν από την εφαρμογή τους και με ποιον αγωνιστή (Kumaran, 2014).

Παρόλο που οι περισσότερες συσκευές στοχεύουν στην απόκτηση του καλύτερου παρασκευάσματος PRP, τα συστήματα διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό ως προς την ικανότητά τους να συλλέγουν και να συγκεντρώνουν αιμοπετάλια, ανάλογα με τη μέθοδο και το χρόνο φυγοκέντρησής τους. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνονται εναιωρήματα διαφορετικών συγκεντρώσεων αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων.

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποιο kit PRP είναι καλύτερο και ποιο χειρότερο (Dhurat & Sukesh, 2014). Επιπλέον, κάθε παρασκεύασμα μπορεί να παράγει διαφορετικούς τύπους PRP με διαφορετικές εφαρμογές. Δεν υπάρχει συναίνεση για τον αριθμό των απαιτούμενων φυγοκεντρήσεων, ούτε για τη χρονική διάρκειά τους. Υπάρχει εντατική συνεχής συζήτηση σχετικά με το ιδανικό με τον ιδανικό όγκο PRP για χορήγηση, τη συχνότητα εφαρμογής, τον ακριβή τόπο χορήγησης του PRP και ποια τεχνική/σύστημα παρασκευής θα χρησιμοποιηθεί.

Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα στην τρέχουσα βιβλιογραφία που περιγράφουν τις βέλτιστες συνθήκες για φυγοκέντρωση. Ωστόσο, αυτά τα διάφορα πρωτόκολλα έχουν βελτιστοποιηθεί σε σχέση με διαφορετικές μεταβλητές της διαδικασίας, όπως ο όγκος και η δειγματοληψία των επεξεργασμένων WB, αριθμός περιστροφών, χρονική περίοδος φυγοκέντρωσης και εύρος φυγοκεντρικής επιτάχυνσης.

Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα ενός αυτόλογου προϊόντος όπως το PRP και την ανάγκη για ποιοτικό έλεγχο σε κλινικές εφαρμογές, είναι σημαντικό να αποδειχθεί η ικανότητα της διαδικασίας να αναπαράγει συνεπή αποτελέσματα.

Η φυγόκεντρη επιτάχυνση, ο αριθμός των περιστροφών, ο χρόνος και η απόσταση μεταξύ των σωματιδίων και του ρότορα έως τον όγκο του επεξεργασμένου ολικού αίματος είναι κρίσιμα για τη βελτιστοποίηση του PRP. Κάθε εργαστήριο πρέπει να τυποποιεί το πρωτόκολλό του. Ένα χειροποίητο πρότυπο PRP θα μπορούσε να παρασκευαστεί αξιόπιστα και οικονομικά χωρίς τη χρήση εμπορικού kit.

Τα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα καλό σύστημα PRP είναι τα ακόλουθα:

- ❖ να συγκεντρώνει τα αιμοπετάλια σε ένα επίπεδο περίπου 5 έως 7 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων,
- ❖ τα συγκεντρωμένα αιμοπετάλια να είναι βιώσιμα,
- ❖ όταν ενεργοποιούνται, τα αιμοπετάλια να είναι ικανά να απελευθερώσουν τους αυξητικούς τους παράγοντες για τις επόμενες 7-10 ημέρες (Wei, 2010).

Παρά τις όποιες παραλλαγές, όλα τα πρωτόκολλα ακολουθούν τη γενική ακολουθία που αποτελείται από συλλογή αίματος, μια αρχική φυγοκέντρωση για διαχωρισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στη συνέχεια δεύτερη φυγοκέντρωση για τη



συγκέντρωση αιμοπεταλίων και μια ενεργοποίηση του δείγματος με την προσθήκη ένας αγωνιστή αιμοπεταλίων.

### 1.3.2 Παράγοντες επηρεασμού της απόδοσης του PRP

Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την απόδοση του PRP, όπως η διαδικασία συλλογής του αίματος, η ταχύτητα, ο χρόνος και θερμοκρασία φυγοκέντρησης και η χρήση αντιπηκτικών.

Για να αποφευχθεί η ακούσια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά την αιμοληψία τα περισσότερα πρωτόκολλα χρησιμοποιούν βελόνες με σπή μεγάλης διαμέτρου (>22) για να συλλέξουν το αίμα (Marlovits, et al., 2004).

Στη διαφορική φυγοκέντρωση, η δύναμη επιτάχυνσης προσαρμόζεται για να καθιζάνει ορισμένα κυτταρικά συστατικά και να αφήνει άλλα σε εναιώρηση. Στη φυγοκέντρωση, το RCF (relative centrifugal field) είναι η δύναμη που απαιτείται για τον διαχωρισμό δύο φάσεων, αυτή η δύναμη που ονομάζεται επίσης σχετικό φυγόκεντρο πεδίο. Εκφράζεται ως πολλαπλάσιο του βαρυτικού πεδίου της γης (g). Επιταχύνοντας το g, μπορεί να επιτευχθεί γρήγορη καθίζηση. Το «g» είναι η πραγματική δύναμη που ασκείται στο περιεχόμενο του περιστρεφόμενου ρότορα, ο οποίος διαχωρίζει τα υδατικά διαλύματα στη φυγόκεντρο. Οι στροφές ανά λεπτό (rpm) υπολογίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση.

$$g = (1,118 \times 10^{-5}) R S^2$$

Όπου «g» είναι το RCF, R είναι η ακτίνα του ρότορα (από κέντρο του ρότορα προς δείγμα) σε εκατοστά και το S είναι η ταχύτητα της φυγόκεντρος σε στροφές ανά λεπτό. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ο υπολογισμός του RCF εξαρτάται από την ακτίνα του χρησιμοποιούμενου ρότορα φυγοκέντρο. Η ίδια φυγόκεντρος με διαφορετικούς ρότορες μπορεί να παράγει διαφορετικές δυνάμεις επιτάχυνσης (Dhurat & Sukesh, 2014).

Η θερμοκρασία κατά την επεξεργασία, είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Συνιστάται θερμοκρασία 21°C–24°C για φυγοκέντρωση αίματος για τη λήψη PRP. Άλλοι ερευνητές δήλωσαν ότι η ψύξη μπορεί να καθυστερήσει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυτό μπορεί να είναι απαραίτητο για τη λήψη PRP με βιώσιμα αιμοπετάλια (Macey, et al., 2002). Πολλοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει ένα επίπεδο θερμοκρασίας 12°C-16°C κατά τη διάρκεια της φυγοκέντρησης για την καλύτερη ανάκτηση των αιμοπεταλίων.

Σε ό,τι αφορά τη χρήση αντιπηκτικού η σημασία έγκειται στην επιλογή ενός ικανού αντιπηκτικού για τη διατήρηση της καλύτερης δυνατής λειτουργικότητας, ακεραιότητας και μορφολογίας των αιμοπεταλίων. Όσον αφορά τον τύπο του αντιπηκτικού προς χρήση, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στη μη χρήση του EDTA επειδή μπορεί να βλάψει τη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Ως εκ τούτου, αντιπηκτικά με κιτρικό και δεξτρόζη κιτρικού νατρίου συνιστώνται.

Οι συγγραφείς συνέκριναν τις επιδράσεις του κιτρικού νατρίου και της όξινης κιτρικής δεξτρόζης στη συσσώρευση αιμοπεταλίων, το pH και την εξωκυτταρική συγκέντρωση Ca. Το αντιπηκτικό όξινη κυτταρική δεξτρόζη είναι η επιλογή για τη συλλογή αιμοπεταλίων με αφαίρεση, ενώ το κιτρικό νάτριο (3,2% ή 3,8%) είναι το αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται συχνότερα για διαγνωστικές αξιολογήσεις αιμοπεταλίων. Τα διαλύματα κιτρικού τρινάτριου και όξινης κιτρικής δεξτρόζης διαφέρουν σημαντικά σε pH, με την κιτρική δεξτρόζη να έχει pH 4,9 και το κιτρικό νάτριο με pH 7,8.

Οι μεταβολές στο pH και στην εξωκυτταρική συγκέντρωση Ca του PRP μπορεί να επηρεάσουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro*, με τη συσσώρευση τυπικά εξασθενημένη σε όξινο pH και χαμηλότερες εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις Ca (Callan , et al., 2009).

Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί κιτρική φωσφορική δεξτρόζη-αδενίνη. Είναι παρόμοιο αντιπηκτικό με την όξινη κιτρική δεξτρόζη, αλλά έχει λιγότερα υποστηρικτικά συστατικά και, ως εκ τούτου, είναι 10% λιγότερο αποτελεσματικό στη διατήρηση της βιωσιμότητας των αιμοπεταλίων (Dhurat & Sukesh , 2014).

Η ενεργοποίηση του PRP πριν από την ένεση είναι μια άλλη παράμετρος που απαιτεί περαιτέρω συζήτηση. Το PRP μπορεί να ενεργοποιηθεί εξωγενώς με θρομβίνη, χλωριούχο ασβέστιο ή μηχανικό τραύμα. Το κολλαγόνο είναι ένας φυσικός ενεργοποιητής του PRP, επομένως όταν το PRP χρησιμοποιείται σε μαλακούς ιστούς, δεν χρειάζεται να ενεργοποιηθεί εξωγενώς (Marlovits , et al., 2004).

Μόλις ενεργοποιηθεί το PRP, (ινωδογόνο-ινώδες) αρχίζει να σχηματίζεται ένα δίκτυο ινώδους, στερεοποιώντας το πλάσμα και δημιουργώντας έναν θρόμβο ή μεμβράνη ινώδους. Σύμφωνα με τους (Weibrich , et al., 2004) δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων ή στην συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων σε σχέση με την ηλικία και φύλο, αν και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η ο αιματοκρίτης και ο συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων επηρεάζουν τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων του PRP.

Επίσης, οι συγκεντρώσεις των αυξητικών παραγόντων και της καταβολικής κυτταροκίνης που εμπεριέχεται στα λευκά αιμοσφαίρια, στην κυτταρική σύνθεση του PRP, είναι ένας παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της θεραπείας με PRP. Τα αιμοπετάλια αυξάνουν την αναβολική σηματοδότηση και, αντίθετα, τα λευκοκύτταρα αυξάνουν τα καταβολικά σηματοδοτικά μόρια. Τα προϊόντα πλάσματος πλούσια σε αιμοπετάλια θα πρέπει να αναλύονται ως προς την περιεκτικότητα σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα, καθώς και τα δύο μπορούν να επηρεάσουν τις βιολογικές επιδράσεις του PRP.

Ανάλογα με την κλινική εφαρμογή, τα παρασκευάσματα PRP θα πρέπει να εξετάζονται με βάση την ικανότητά τους να συγκεντρώνουν αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα

με ευαισθησία σε παθολογικές καταστάσεις που θα ωφεληθούν περισσότερο από την αύξηση των αιμοπεταλίων ή τη μειωμένη συγκέντρωση λευκοκυττάρων.

Οι επιδράσεις του PRP δεν αποδίδονται μόνο σε συμπυκνωμένα αιμοπετάλια, αλλά σε μια αναλογία αιμοπεταλίων προς λευκά αιμοσφαίρια και κατ' επέκταση, αναβολικών σηματοδοτικών μορίων προς καταβολικές κυτταροκίνες.

Τα λευκοκύτταρα περιέχουν ενεργές κυτταροκίνες ικανές να προκαλούν μια φλεγμονώδη απόκριση και να υποβαθμίζουν τη μήτρα του φυσιολογικού ιστού. Επί του παρόντος δεν είναι σαφές ποιες κλινικές καταστάσεις, οξείες ή χρόνιες, μαλακών ιστών ή ενδοαρθρικές, θα ωφεληθούν από την εφαρμογή PRP πλούσιου σε WBCs. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για να διερευνηθεί εάν αυτές οι διαφορές στα μόρια καταβολικής σηματοδότησης έχουν βιολογικές επιδράσεις *in vivo* (Sundman , et al., 2011).

### 1.3.3 Χρήσιμες συμβουλές για την τυποποίηση της PRP διαδικασίας

Ο κλινικός ιατρός πρέπει να καθορίσει πόσο PRP θα πρέπει να δημιουργήσει για τη συγκεκριμένη διαδικασία που τον αφορά. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την απόδοση παραγωγής του PRP. Τα ακόλουθα σημεία είναι χρήσιμα για την απόκτηση ενός βέλτιστου συμπυκνώματος PRP:

- Κατά την αιμοληψία χρησιμοποιείτε σωληνάρια κενού vacutainer με αντιπηκτικό χρησιμοποιώντας βελόνα συλλογής αίματος BD Eclipse™ (εικ.8). Διαχωρίστε 1-2 mL για τη βασική μέτρηση των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, WBC και αιματοκρίτη. Το ποσοστό δότη αιματοκρίτη (ο λόγος του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς τον συνολικό όγκο αίματος) σχετίζεται με τη βελτιστοποίηση της απόδοσης πλάσματος. Το αίμα με χαμηλό ποσοστό αιματοκρίτη έχει περισσότερο πλάσμα αραιώνοντας έτσι τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο πλάσμα.
- Δείγματα αίματος που συλλέγονται σε σωληνάρια με αντιπηκτικό πρέπει να αναμιχθούν με ήπια ανάδευση 5-10 φορές για σωστή ανάμειξη του αντιπηκτικού και του αίματος. Εάν δε γίνει αυτή η διαδικασία ή αν η αιμοληψία είναι εργώδης, μικροί θρόμβοι ινώδους μπορεί να σχηματιστούν, προκαλώντας ψευδώς μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.
- Μετά την 1η περιστροφή, μετρήστε τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε RBC και το υπερκείμενο υγρό για να εξασφαλίσετε τον βέλτιστο διαχωρισμό των αιμοπεταλίων από το ολικό αίμα.
- Μετά την πρώτη περιστροφή, εάν ληφθεί μεγάλος όγκος πλάσματος, τότε θα χρειαζόταν υψηλότερο «g» για να συγκεντρωθούν τα αιμοπετάλια στο κάτω μέρος του σωλήνα (νόμος της ταχύτητας).



**Εικ.8:** Βελόνα φλεβοπαράκέντησης *BD Eclipse™*.(Dhurat & Sukesh , 2014):

### 1.3.4 Αντενδείξεις και κίνδυνοι

Αντενδείξεις στη χρήση PRP αποτελούν η δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, η λοίμωξη και η αναιμία.

Πιθανές παρενέργειες – κίνδυνοι από τη χρήση των PRP είναι:

- 1:50,000 πιθανότητα να προαχθεί φλεγμονή,
- αλλεργία στο αναισθητικό,
- πόνος κατά την όλη διαδικασία,
- υπερβολική αιμορραγία,
- παρακέντηση εσωτερικού οργάνου,
- τραυματισμός ως αποτέλεσμα της διαδικασίας.

Κατά τη διαδικασία χορήγησης πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια, οι ασθενείς θα πρέπει να σταματήσουν την θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τουλάχιστον για 3-4 ημέρες.

Φαρμακευτικοί παράγοντες (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) χρησιμοποιούνται συχνά για την ανακούφιση του άλγους και την ελάττωση της φλεγμονής. Ο μηχανισμός δράσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων δεσμεύοντας μη αναστρέψιμα τα ένζυμα COX και ρυθμίζοντας την οδό του αραχιδονικού οξέος (Schippinger, et al., 2015). Κατά συνέπεια, η λειτουργία των αιμοπεταλίων μεταβάλλεται σε όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων, αποτρέποντας τη σηματοδότηση PGF (Reed , et al., 2000).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκίνης (π.χ. FGF, PDGF, VEGF και ιντερλευκίνες IL-6,IL-8,IL-1b), ενώ ενισχύουν τον TNF-a (Castaño , et al., 2000). Ωστόσο, δεδομένα σχετικά με τη μοριακή επίδραση των ΜΣΑΦ στο PRP είναι ελάχιστα διαθέσιμα. Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον καλύτερο χρόνο προετοιμασίας και χορήγησης PRP σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ. Ο Mannava και οι συνεργάτες του ποσοτικοποίησαν τους αναβολικούς και καταβολικούς βιολογικούς παράγοντες στο

πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP από υγιείς εθελοντές που έλαβαν ναπροζένη (Mannava , et al., 2019). Διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα των PDGF-AA και PDGF-AB, ισχυρών μιτογόνων που προάγουν την αγγειογένεση, μειώθηκαν σημαντικά μετά από μία εβδομάδα χρήσης ναπροζένης. Μετά από μια εβδομάδα έκπλυσης, τα επίπεδα αυξητικού παράγοντα επέστρεψαν σχεδόν στα βασικά επίπεδα. Ο προφλεγμονώδης καταβολικός παράγοντας IL-6 έδειξε επίσης μειωμένα επίπεδα στο LR-PRP μετά από μία εβδομάδα χρήσης ναπροζένης, τα οποία επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά από μια περίοδο έκπλυσης μιας εβδομάδας.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να καταδεικνύουν αρνητικά αποτελέσματα για τους ασθενείς μετά τη χρήση ναπροζένης στη θεραπεία PRP. Ωστόσο, συνιστάται να ληφθεί υπόψη μια περίοδος έκπλυσης μιας εβδομάδας για την επιστροφή των τιμών των PDGF-AA, PDGF-BB και IL-6 στα αρχικά επίπεδα, ώστε να βελτιωθεί η βιολογική τους δραστηριότητα. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την πλήρη κατανόηση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και των επιδράσεων των ΜΣΑΦ στην εκκριτική ικανότητα των PRP (Everts, et al., 2021).

Σε μια πρόσφατη ανοιχτή μελέτη, μια ημερήσια πρόσληψη 81 mg ασπιρίνης μείωσε την έκφραση των βασικών μεσολαβητών , όπως οι TGF-β1, PDGF και VEGF ( Jayaram , et al., 2019).

Αυτές οι επιδράσεις αποδίδονται σε μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και τροποποιήσιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), ενζύμων που απαιτούνται για την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων. Αυτό το φάρμακο αναστέλλει μη αναστρέψιμα το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX) με ακετυλίωση για όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων. Η COX εμπλέκεται στο σχηματισμό προσταγλανδινών και θρομβοξάνης, οι οποίες με τη σειρά τους συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μπορεί να μειώσουν το προφίλ απελευθέρωσης αυξητικού παράγοντα με τρόπο εξαρτώμενο από τις COX-1 και COX-2 και οκτώ από τις 15 μελέτες βρήκαν μείωση στους αυξητικούς παράγοντες (Frey , et al., 2020).

Σε μια συστηματική επανεξέταση του ρόλου των ΜΣΑΦ από τους ( Kao , et al., 2022) διαπιστώθηκε ότι ασθενείς που έλαβαν ΜΣΑΦ (172 ασθενείς) εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων μόνο όταν έλαβαν θεραπεία με μη εκλεκτικά σκευάσματα. Είναι ενδιαφέρον ότι όσοι έλαβαν θεραπεία με εκλεκτικά ΜΣΑΦ COX-2 δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στη συσσώρευση αιμοπεταλίων, δείχνοντας ότι η εκλεκτικότητα της COX παίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό του εάν η χρήση ΜΣΑΦ προκαλεί δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με τη γνώση ότι η COX-1 παίζει σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση, ενώ η COX-2 παίζει πιο σημαντικό ρόλο στον

καταρράκτη της φλεγμονής. Η θεραπεία με ασπιρίνη, ακεταμινοφαίνη, στατίνες ή ΜΣΑΦ δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Τέλος, μελέτη των (Anitua , et al., 2014) έδειξε ότι οι αυξητικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων που ελήφθησαν από ασθενείς που κατανάλωναν είτε ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ασενοκουμαρόλη ή θειική γλυκοζαμίνη έδειξε τα ίδια βιολογικά αποτελέσματα που παρήγαγε με ασθενείς που δεν κατανάλωναν φάρμακα. Αν και είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες που περιλαμβάνουν μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που λαμβάνονται εδώ υποδηλώνουν ότι η λήψη ΑΣΟ, ασενοκουμαρόλης ή θειικής γλυκοζαμίνης δεν αλλάζει την παρασκευή και τις βιολογικές ιδιότητες και τα αποτελέσματα των αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων.

Επομένως, ασθενείς με χρόνιες παθήσεις που απαιτούν τη χρήση αυτών των φαρμάκων μπορούν να επωφεληθούν από αυτήν την αυτόλογη τεχνολογία που προάγει την αναγέννηση των ιστών.

Κατά τη διαδικασία λήψης PRP οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκουράζουν την περιοχή με τη βλάβη για να αποτρέψουν τη διαρροή των PRP από την περιοχή. Η διάρκεια ανάπαυσης ποικίλει (Wei, 2010).

## 1.4 Αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων

Η αποκατάσταση των ιστών σε μυοσκελετικές και άλλες κακώσεις είναι συχνά αργή και μερικές φορές ατελής διαδικασία, με τον ασθενή να υποφέρει από πόνο και περιορισμένη λειτουργία.

Ως εκ τούτου συνοδεύεται από υψηλό κόστος για την κοινωνία, όσον αφορά τόσο τα χρήματα που δαπανώνται για υγειονομική περίθαλψη και επίσης πιθανή απώλεια εργασίας. Έτσι, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες με σκοπό τη διερεύνηση νέων προσεγγίσεων-θεραπειών για την αύξηση του αναγεννητικού δυναμικού που ευνοεί την επούλωση των ιστών (Cavallo , et al., 2016).

Αρκετές μελέτες έχουν υπογραμμίσει το ρόλο των αυξητικών παραγόντων (GFs) στη ρύθμιση της φυσιολογικής δομής των ιστών και την αντίδραση σε βλάβη των ιστών. Η χρήση τους θεωρείται χρήσιμη στην κλινική πρακτική για την προώθηση της ταχείας επούλωσης με υψηλής ποιότητας ιστό και επιτρέπουν την έγκαιρη και ασφαλή επιστροφή σε απεριόριστη δραστηριότητα (Kon , et al., 2011) .

Η κλινική εφαρμογή του πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) έχει ως βάση την αύξηση της συγκέντρωσης των αυξητικών παραγόντων οι οποίοι απελευθερώνονται από τα άλφα-κοκκία συγκεντρωμένων αιμοπεταλίων καθώς και στην έκκριση πρωτεϊνών οι οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν κατά την επουλωτική διαδικασία στο κυτταρικό επίπεδο. Το Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (PRP) είναι μια εύκολη, χαμηλού κόστους και ελάχιστα

επεμβατική διαδικασία για την παροχή υψηλών συγκεντρώσεων αυτόλογων αυξητικών παραγόντων (GF) και κυτταροκινών σε τραυματισμένους ιστούς, σε φυσιολογικές αναλογίες. Αυτό το προϊόν που προέρχεται από το αίμα, τοποθετείται απευθείας στον κατεστραμμένο ιστό, είτε χειρουργικά είτε μέσω ενέσεων, δρώντας αναγεννητικά σε διάφορους τομείς της ιατρικής.

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πολυπεπτίδια που επηρεάζουν τη λειτουργία των κυττάρων, όπως ο πολλαπλασιασμός, η σύνθεση μήτρας, η προσκόλληση ή η διαφοροποίηση των κυττάρων, αύξηση παραγωγής κολλαγόνου, «στρατολόγηση» κυττάρων στην περιοχή που χρήζει επούλωσης, έναρξη αγγειακής ανάπτυξης. Άλλα βιοενεργά συστατικά των αιμοπεταλίων όπως οι κυτοκίνες, οι χημειοκίνες και οι μεταβολίτες συμβάλλουν στη λειτουργία των αυξητικών παραγόντων (Navani , et al., 2017).

Ενώ σχεδόν όλοι οι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται την πρώτη ώρα μετά την πήξη, οι περισσότεροι από αυτούς εκκρίνονται μέσα στα πρώτα 10 λεπτά μετά την πήξη. Οι περισσότεροι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να συντεθούν από τα αιμοπετάλια για περίπου 7 ημέρες. Επομένως, είναι σημαντικό να βελτιστοποιηθεί ο μέσος όρος και ο χρόνος ενεργοποίησης για καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μόλις τα αιμοπετάλια πεθάνουν, τα μακροφάγα, που έχουν ήδη καταφτάσει στην περιοχή μέσω της διεγερόμενης από τα αιμοπετάλια αγγειακής ανάπτυξης, αναλαμβάνουν τη λειτουργία ρύθμισης επούλωσης των πληγών, εκκρίνοντας κάποιους από τους ίδιους αυξητικούς παράγοντες (Vivek & Vaibhav, 2019).

Η έκκριση αυτών των παραγόντων από τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι ανάλογη με το περιβάλλον: τα αιμοπετάλια μπορούν να απελευθερώσουν συγκεκριμένα μόρια από υποπληθυσμούς κοκκίων α και τα πρότυπα έκκρισης να είναι ειδικά για συγκεκριμένους αγωνιστές. Παραδείγματος χάριν, κατά την επιλεκτική δέσμευση των ενεργοποιημένων από πρωτεΐνάση υποδοχέων 1 και 4 (PAR 1, PAR 4) λαμβάνει χώρα έκκριση διαφορετικών τύπων κοκκίων. Η ενεργοποίηση του PAR-1 προκάλεσε την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων SDF-1α και VEGF αλλά μικρών ποσοτήτων PF4 και ενδοστατίνης. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του PAR-4 πυροδότησε σημαντική απελευθέρωση PF4 και ενδοστατίνης (Italiano, et al., 2008) (Ma, et al., 2005).

Τα αιμοπετάλια έχουν το θεωρητικό πλεονέκτημα σε σχέση με αυξητικούς παράγοντες σε καθαρή μορφή, ότι περιέχουν διάφορα βιοενεργά μόρια με μια φυσική ισορροπία αναβολικών και καταβολικών λειτουργιών, βελτιστοποιώντας πιθανώς το περιβάλλον των ιστών και ευνοώντας τη διαδικασία επούλωσης (Tschon , et al., 2011).

Η προώθηση της επούλωσης των πληγών γίνεται προκαλώντας έκκριση διαφόρων παραγόντων, συγκεκριμένα αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών και πρωτεϊνών. Οι πιο σημαντικοί αυξητικοί παράγοντες, που αποδεδειγμένα εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια, είναι επτά (7). Πρόκειται για τα τρία (3) ισομερή αυξητικού παράγοντα που

προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGFα, PDGFββ και PDGFαβ), δύο (2) από τους πολυάριθμους μετασχηματικούς αυξητικούς παράγοντες (TGFβ1 και TGFβ2), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα (IGF), τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) και την ιντερλευκίνη (IL)-1, (βλ. Πίν.4) που εκκρίνονται από τα κοκκία των αιμοπεταλίων (Eighblawi , 2018), ορμονών και άλλων εκατοντάδων άλλων πρωτεϊνών που ελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια (Gülseren , et al., 2020) (Zhu , et al., 2013) (Golebiewska & Poole, 2013).

**Πίνακας 4. Αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων. (Everts, 21)**

<b>PGF και κυτοκίνες</b>	<b>Κυτταρική πηγή</b>	<b>Λειτουργία</b>
<b>PDGF (AA-BB-AB)</b>	Αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα	Αγγειογένεση, ενεργοποίηση μακροφάγων Ινοβλάστες: Πολλαπλασιασμός, χημειοταξία, σύνθεση κολλαγόνου Ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των οστικών κυττάρων
<b>TGF (A-B)</b>	Μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα, κερατινοκύτταρα	Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων, ρυθμίζει την ενδοθηλιακή, ινοβλαστική, και οστεοβλαστική μιτογένεση, ρυθμίζει το σύνθεση κολλαγόνου και την έκκριση κολλαγένου, ρυθμίζει μιτογόνες επιδράσεις άλλων αυξητικών παραγόντων, διεγείρει την ενδοθηλιακή χημειοταξία και αγγειογένεση, αναστέλλει τα μακροφάγα και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων
<b>VEGF</b>	Αιμοπετάλια, μακροφάγα, κερατινοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα	Αυξάνει την αγγειογένεση και τη διαπερατότητα των αγγείων, διεγείρει τη μιτογένεση για τα ενδοθηλιακά κύτταρα
<b>EGF</b>	Αιμοπετάλια, μακροφάγα, μονοκύτταρα	Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιδερμικών και επιθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών



Η προώθηση της αναγέννησης των βλαστοκυττάρων και της αναδιαμόρφωσης των μαλακών ιστών, η μίτωση και η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων, των ινοβλαστών, των βλαστοκυττάρων, των κερατινοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων συμβαίνουν ως αποτέλεσμα των αυξητικών παραγόντων των κοκκίων άλφα.

Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες είναι επίσης γνωστό ότι προκαλούν πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αγγειογένεση. Επίσης εκκρίνονται σεροτονίνη, ντοπαμίνη, ισταμίνη, αδενοσίνη και ασβέστιο, τα οποία αυξάνουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης (Emer, 2019).

Κατά την επούλωση των πληγών, η ενεργοποίηση και η μετανάστευση διαφόρων τύπων κυττάρων, μέσω των αυξητικών παραγόντων, όπως τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα/στρωματικά κύτταρα που υπάρχουν στα τραύματα, διαδραματίζουν αναπόσπαστο ρόλο μαζί με τον εγγενή ιστό (Navani , et al., 2017).

Αυτά τα βιοενεργά μόρια παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες εφαρμογές της αναγεννητικής ιατρικής, συμπεριλαμβανομένης της αναδιαμόρφωσης των οστών, της επούλωσης πληγών, της αναγέννησης των μαλλιών, της αναγέννησης νεύρων, της γήρανσης του δέρματος του προσώπου, των ουλών ακμής, της ανδρογενούς αλωπεκίας και των διαβητικών πληγών (Xu , et al., 2020).

Οι πρωτεΐνες στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων στην πραγματικότητα δεν είναι πλήρεις εκτός εάν είναι διαλυτές. Καθώς η διαδικασία πήξης ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, οι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται από τα κύτταρα δια μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Οι πρωτεϊνικής φύσης αυξητικοί παράγοντες δεν μπορούν να εκκριθούν εάν τα αιμοπετάλια είναι κατεστραμμένα (π.χ. όταν παρασκευάστηκε το PRP), επομένως η θεραπεία PRP για να έχει ευεργετικά αποτελέσματα χρειάζεται εκ μέρους του θεραπευτή λεπτοί και προσεκτικοί χειρισμοί. (Cengiz, et al., 2019).

Τα α-κοκκία συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων, οι αυξητικοί παράγοντες μετατρέπονται σε ενεργούς με την προσθήκη ιστονών και υδατανθράκων στις πλευρικές αλυσίδες. Οι εκκρινόμενοι αυξητικοί παράγοντες προσδένονται αμέσως στην εξωτερική επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών των κυττάρων στο μόσχευμα ή στην πληγή μέσω διαμεμβρανικών υποδοχέων.

Τα ενήλικα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, οι οστεοβλάστες, οι ινοβλάστες, τα επιδερμικά και ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στην κυτταρική τους μεμβράνη υποδοχείς για τους αυξητικούς παράγοντες των PRP. Αυτοί οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς με τη σειρά τους προκαλούν την ενεργοποίηση μια ενδογενούς πρωτεΐνης- σήματος που έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση μιας γονιδιακής αλληλουχίας των κυττάρων που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, το σχηματισμό μήτρας-ικριώματος, την παραγωγή οστεοειδούς και τη σύνθεση κολλαγόνου.

Η σημασία αυτής της γνώσης είναι ότι οι αυξητικοί παράγοντες των PRP δεν εισέρχονται ποτέ στο κύτταρο ή στον πυρήνα του, δεν είναι μεταλλαξιγόνοι και ενεργούν μέσω διέγερσης της διαδικασίας φυσιολογικής επούλωσης, επιταχύνοντάς την (Vivek & Vaibhav, 2019).

## 1.5 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι ένα κρίσιμο βήμα που μπορεί να επηρεάσει τη διαθεσιμότητα βιοδραστικών μορίων και επομένως την επούλωση των ιστών. Ο όρος «ενεργοποίηση» αναφέρεται σε 2 βασικές διεργασίες που ξεκινούν κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του PRP: (1) αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων για την απελευθέρωση GF από τα α-κοκκία και (2) διάσπαση του ινωδογόνου για την έναρξη του σχηματισμού μήτρας, μια διαδικασία πήξης που επιτρέπει το σχηματισμό γέλης αιμοπεταλίων και επομένως τον περιορισμό της έκκρισης μορίων στην επιλεγμένη τοποθεσία.

Το βήμα ενεργοποίησης πριν από τη χορήγηση PRP περιλαμβάνεται σε πολλά από τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται, συνήθως με προσθήκη θρομβίνης και/ή χλωριούχο ασβέστιο (CaCl<sub>2</sub>), αλλά ορισμένοι γιατροί προτιμούν να κάνουν ένεση PRP σε μορφή ηρεμίας, βασιζόμενοι στην αυθόρμητη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που συμβαίνει μετά από έκθεση στο φυσικό κολλαγόνο που υπάρχει στους συνδετικούς ιστούς.

Επί του παρόντος, υπάρχει έλλειψη στοιχείων σχετικά με την καταλληλότερη μέθοδο για την PRP ενεργοποίηση, και η επιλογή της στρατηγικής βασίζεται σε πρακτικούς λόγους και όχι σε μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των διαφορετικών διαδικασιών στην τελική απελευθέρωση αιμοπεταλίων.

Οι (Cavallo , et al., 2016) έδειξαν ότι η μέθοδος ενεργοποίησης επηρεάζει το σχηματισμό θρόμβου PRP, οδηγώντας σε διαφορές όσον αφορά τόσο την ποσότητα όσο και την κινητική απελευθέρωσης των GF που προέρχονται από αιμοπετάλια.

Συγκρίθηκαν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ενεργοποίησης στην κλινική πρακτική: το CaCl<sub>2</sub>, η αυτόλογη θρομβίνη, ο συνδυασμός τους και το κολλαγόνο τύπου I για μίμηση των κλινικών καταστάσεων, όπου η παρουσία τους στους θεραπευόμενους συνδετικούς ιστούς θα πρέπει να προκαλέσει μια «*in situ*» ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Ωστόσο, τα δεδομένα μας έδειξαν ότι το κολλαγόνο τύπου I δεν οδηγεί στην ίδια απελευθέρωση PRP σε σχέση με τους άλλους ενεργοποιητές. Αυτή είναι μια βασική πτυχή που πρέπει να έχουμε κατά νου, καθώς οι αυξητικοί παράγοντες (GF) είναι ισχυρά μόρια και ακόμη και μικρές παραλλαγές μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα στη διαδικασία επούλωσης των ιστών.

Αν και οι χαμηλές συγκεντρώσεις μπορεί να μην είναι αρκετά αποτελεσματικές για να προκαλέσουν τα επιθυμητά αποτελέσματα, οι υψηλές συγκεντρώσεις GF μπορεί να

έχουν ανασταλτικές επιδράσεις στις κυτταρικές λειτουργίες και στο επίπεδο της θεραπευτικής απόκρισης. Επιπλέον, μπορούν να συσχετιστούν με ανεπίλυτες φλεγμονές και ινωτικά συμβάντα, επιβεβαιώνοντας έτσι τη σημασία της κατάλληλης απελευθέρωσης.

Έτσι η επιλογή μιας συγκεκριμένης μεθόδου ενεργοποίησης PRP για την τόνωση της απελευθέρωσης βιοδραστικών μορίων πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις του στοχευόμενου ιστού.

Εκτός από τη συνολικά υψηλότερη ποσότητα απελευθερωμένων GF με τις άλλες στρατηγικές ενεργοποίησης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, η σύγκριση της ποσότητας μορίων που ανιχνεύεται σε κάθε χρονικό σημείο υπογράμμισε έναν άλλο βασικό παράγοντα που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του PRP: τις διαφορετικές κινητικές απελευθέρωσης. Αυτό είναι μείζονος σημασίας και μπορεί επίσης να επηρεάσει το αποτέλεσμα της θεραπείας. Στην πραγματικότητα, μια ταχεία ενεργοποίηση έχει συσχετιστεί με μια μείωση της συνολικής ποσότητας GF που είναι διαθέσιμη στο σημείο του ιστού με την πάροδο του χρόνου.

Οι GF έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (από λεπτά έως ώρες) και, εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά την απελευθέρωση από τα αιμοπετάλια μπορεί να αποικοδομηθούν πριν επιπρόσθετοι ιστικοί υποδοχείς γίνουν διαθέσιμοι. Από κλινική άποψη, αυτή η πτυχή μπορεί να είναι μία από τις αιτίες που σχετίζονται με τα κακά αποτελέσματα που παίρνουμε ορισμένες φορές με τη χρήση PRP κατά την αναγέννηση μυοσκελετικού ιστού.

Τα αποτελέσματα της μελέτης τόνισαν ότι η θρομβίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με CaCl<sub>2</sub> και κολλαγόνο τύπου I παρουσίασε παρόμοια κινητική, διεγείροντας μια ταχεία απελευθέρωση GF που παραμένει σταθερή έως και 24 ώρες.

Αντίθετα, το CaCl<sub>2</sub> παρουσίασε σταδιακή απελευθέρωση με την πάροδο του χρόνου, με χαμηλότερο αρχικό επίπεδο, που ακολουθείται από προοδευτικά αυξανόμενη ποσότητα GF, η οποία απελευθερώνεται, φτάνοντας παρόμοια ή και υψηλότερα επίπεδα στην 24ωρη αξιολόγηση.

Μια άλλη σημαντική πτυχή για την κλινική αξιολόγηση των παραγώγων αίματος είναι η φυσική τους μορφή, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από υγρή έως στερεή γέλη επιτρέποντας τόσο τις χειρουργικές επεμβάσεις όσο και την ελάχιστη επεμβατική ενέσιμη χορήγηση PRP. Σχετικά με αυτό, η μελέτη υπογράμμισε πώς διαφορετικοί ενεργοποιητές επηρεάζουν τη συσώρευση αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα, η χρήση του CaCl<sub>2</sub> προκάλεσε σχηματισμό θρόμβου εντός 30 λεπτών από την πρόσθεσή του, ενώ η θρομβίνη και το CaCl<sub>2</sub>/θρομβίνη προκάλεσαν έναν πιο γρήγορο σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος ήταν ήδη ανιχνεύσιμος στην αξιολόγηση των 15 λεπτών.

Το PRP μπορεί να παρουσιάζει μεγάλο εύρος ως προς τον τύπο και την ποσότητα κυττάρων και μορίων, όπως το ινωδογόνο, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη διαφορετική

τάση για σχηματισμό θρόμβων. Η κατάσταση του συμπυκνώματος των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι εξίσου σημαντική με τα απελευθερωμένα μόρια για την επιτυχία της θεραπείας.

Στην πραγματικότητα, αν και η έλλειψη θρόμβου μπορεί να μην αποτελεί πρόβλημα στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, όπου ένα υγρό PRP επιτρέπει τη στόχευση όλων των αρθρικών ιστών χωρίς τον κίνδυνο διασποράς από την κλειστή κοιλότητα της άρθρωσης, η υγρή μορφή μπορεί να είναι ακατάλληλη για άλλες εφαρμογές.

Τέλος, εκτός από τις διαφορές στο σχηματισμό θρόμβων και την ποσότητα των GF και την κινητική απελευθέρωσης, ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα που προέκυψε από την ανάλυση της μελέτης αφορά την έλλειψη πληροφοριών σε ό,τι αφορά την επιρροή των μεθόδων ενεργοποίησης στα φλεγμονώδη μόρια.

Το PRP που χρησιμοποιείται σε αυτό το πειραματικό περιβάλλον είναι ένα πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP, το οποίο επί του παρόντος συζητείται για τις δυνητικά επιβλαβείς επιδράσεις των πρωτεασών και των ενεργών ειδών οξυγόνου που απελευθερώνονται από το συστατικό των λευκών αιμοσφαιρίων.

Στην πραγματικότητα, ενώ ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι τα λευκοκύτταρα είναι μια ευεργετική πηγή κυτοκινών και ενζύμων που μπορεί να είναι σημαντικά για την πρόληψη της μόλυνσης, άλλοι αποδίδουν καλύτερα αποτελέσματα σε σκευάσματα με μειωμένα λευκοκύτταρα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, ακόμη και σε αυτό το πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP, κανένας από τους επιλεγμένους ενεργοποιητές δεν μπόρεσε να προκαλέσει φλεγμονώδη απελευθέρωση, όπως αποδεικνύεται από την έλλειψη έκκρισης IL-1 $\beta$  και TNF- $\alpha$  σε όλους τους πειραματικούς χρόνους που αξιολογήθηκαν (Cavallo , et al., 2016).

## 1.6 Ταξινόμηση PRP

Τα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων PRP για τοπική χρήση είναι πρώτα από όλα εκχυλίσματα αίματος που λαμβάνονται μετά από διάφορες επεξεργασίες ενός δείγματος πλήρους αίματος, κυρίως μέσω φυγοκέντρησης. Στόχος της επεξεργασίας είναι ο διαχωρισμός των συστατικών του αίματος προκειμένου να απορριφθούν στοιχεία που θεωρούνται μη χρησιμοποιήσιμα και να συγκεντρωθούν τα στοιχεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για θεραπευτικές εφαρμογές (ινωδογόνο/ινώδες, αιμοπετάλια, αυξητικοί παράγοντες, λευκοκύτταρα και άλλες μορφές κυκλοφορούντων κυττάρων, σε διάλυμα σε υγρό πλάσμα).

Εν ολίγοις, όλα αυτά τα προϊόντα, όποια και αν είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται, είναι εκχυλίσματα του ιστού που κυκλοφορεί στο αίμα. Είναι οι ίδιοι ιστοί και όχι φαρμακευτικά σκευάσματα.

Κατά τη φυγοκέντρηση, όπως έχει ήδη αναφερθεί το αίμα διαχωρίζεται σε τρία στρώματα: το κάτω στρώμα με RBCs, το μεσαίο στρώμα με αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια λευκοκυτταρικό στρώμα - buffy coat) και το ανώτερο στρώμα το πλάσμα. Ανάλογα με το ποια από αυτές τις φάσεις συλλέγεται, ο όγκος του ανακτημένου PRP θα είναι 2–40% του συνολικού όγκου αίματος (Dhurat & Sukesh , 2014).

Αυτά τα σκευάσματα χρησιμοποιούνται σε χειρουργημένη ή τραυματισμένη περιοχή για να διεγείρουν, να βελτιώσουν και να επιταχύνουν την επούλωση. Σε όλα τα τραύματα, η πήξη του αίματος για τον σχηματισμό θρόμβου ινώδους/αιμοπεταλίου και μήτρας είναι το αρχικό βήμα της φυσικής διαδικασίας επούλωσης.

Η χρήση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σχεδιάστηκε για να ενισχύσει αυτή τη φυσική διαδικασία. Με τον καιρό, αυτή η έννοια της βελτιστοποίησης της επούλωσης εξελίχθηκε σε μια πιο εξελιγμένη ιδέα της αναγέννησης των ιστών που προωθείται από τους αυξητικούς παράγοντες. Τα κύτταρα που περιέχονται σε αυτά τα σκευάσματα αρχικά θεωρήθηκαν ως βοηθητικά κατά το χειρουργείο, και το PRP/PRF έγινε το προωθημένο ένδοξο όργανο της νέας αναγεννητικής ιατρικής στρατηγικής.

Με βάση τη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία για το θέμα και την εξέλιξη των κλινικών τάσεων, είναι δύσκολο να πούμε ποια προϊόντα είναι πραγματικά χρήσιμα. Πολλοί συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα δημοσιευμένα πειραματικά αποτελέσματα είναι δύσκολο να ταξινομηθούν και να ερμηνευτούν, τα κλινικά αποτελέσματα είναι μικτά ή τουλάχιστον αμφιλεγόμενα και, τέλος, η συνάφεια της χρήσης είναι συζητήσιμη, λαμβάνοντας υπόψη τη βιβλιογραφία, τη γενική ανατροφοδότηση της εμπειρίας και τις πρακτικές εκτιμήσεις (όπως το κόστος των περισσότερων από αυτές τις τεχνικές). Ο λόγος αυτού του λυπηρού αποτελέσματος επισημάνθηκε σε πολλές πρόσφατες συζητήσεις και συνέδρια (Dohan Ehrenfest, et al., 2012):

- είναι διαθέσιμες πολλές διαφορετικές τεχνικές για την παραγωγή συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων για χειρουργική χρήση (συστήματα που διατίθενται στο εμπόριο ή συστήματα επί παραγγελία που αναπτύχθηκαν για την ανάγκη ορισμένων πειραματικών μελετών) που οδηγούν σε πολύ διαφορετικά τελικά παρασκευάσματα,
- δεν υπήρχε κατάλληλη ορολογία για την ταξινόμηση και την περιγραφή των πολλών διαφορετικών παραλλαγών των συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων,
- Υπάρχει μεγάλη σύγχυση μεταξύ των τεχνικών και η έλλειψη ακριβούς χαρακτηρισμού των ελεγμένων προϊόντων στα περισσότερα άρθρα σχετικά με το θέμα, οδηγώντας σε μια τεράστια βιβλιογραφία χιλιάδων άρθρων που συνιστούν μια «τυφλή βιβλιοθήκη γνώσης».

### 1.6.1 Ταξινόμηση κατά Dohan Ehrenfest

Η ανάγκη για αποσαφήνιση, ορολογία, κατηγοριοποίηση ή ταξινόμηση είχε επισημανθεί πριν από αρκετά χρόνια. Μετά τις συζητήσεις σχετικά με το περιεχόμενο και το ρόλο των διαφόρων συστατικών αυτών των παρασκευασμάτων, προτάθηκε μια πρώτη ταξινόμηση το 2009 και τώρα αναφέρεται ευρέως ως ορόσημο στη διαδικασία αποσαφήνισης της ορολογίας. Αυτή η ταξινόμηση είναι στην πραγματικότητα πολύ απλή και διαχώρισε τα προϊόντα ακολουθώντας τουλάχιστον δύο βασικές παραμέτρους: την παρουσία ενός περιεχομένου κυττάρων (κυρίως λευκοκυττάρων) και την αρχιτεκτονική του ινώδους. Αυτός ο διαχωρισμός επέτρεψε να οριστούν 4 κύριες οικογένειες για την ανασυγκρότηση των προϊόντων.

1. τα προϊόντα **Pure Platelet Rich Plasma (P-PRP)** – ή Leukocyte Poor Platelet Rich Plasma – είναι παρασκευάσματα χωρίς λευκοκύτταρα και με δίκτυο ινικής χαμηλής πυκνότητας μετά την ενεργοποίηση. Εξ ορισμού, όλα τα προϊόντα αυτής της οικογένειας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υγρά διαλύματα ή σε μορφή ενεργοποιημένης γέλης. Ως εκ τούτου, μπορεί να εγχυθεί (για παράδειγμα στην αθλητιατρική) ή να τοποθετηθεί κατά τη διάρκεια της ζελατινοποίησης σε ένα τραύμα ή ράμμα του δέρματος. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι παρασκευής, ιδιαίτερα χρησιμοποιώντας διαχωριστές κυττάρων (πλασμαφαίρεση συνεχούς ροής) σε αιματολογικό εργαστήριο όπως προτείνεται από πολλούς συγγραφείς, ακόμα κι αν αυτή η μέθοδος είναι πολύ βαριά για να χρησιμοποιείται συχνά και εύκολα στην καθημερινή πρακτική. Μια ευρέως διαφημιζόμενη μέθοδος P-PRP είναι γνωστή με την εμπορική ονομασία PRGF26 [Plasma Rich in Growth Factors or Preparations Rich in Growth Factors or EndoRet, Biotechnology Institute BTI (εταιρεία οδοντικών εμφυτευμάτων), Vitoria, Ισπανία] και δοκιμάστηκε σε πολλές κλινικές καταστάσεις, ιδιαίτερα στην αθλητική ιατρική. Σημαντικά ζητήματα της τεχνικής είναι η έλλειψη εργονομίας της. Η βιβλιογραφία σχετικά με αυτήν την τεχνική παραμένει πολύ δύσκολο να αξιολογηθεί, καθώς τα περισσότερα άρθρα παράγονται από την εταιρεία που την προώθησε. Μια άλλη τεχνική του P-PRP προωθήθηκε ευρέως για τα έλκη του δέρματος και είναι γνωστή με την εμπορική ονομασία Vivostat PRF (Platelet-Rich Fibrin, Vivostat A/S, Allerød, Δανία),
2. τα προϊόντα πλάσματος πλούσιου σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια (**L-PRP (Leukocyte-and Platelet-Rich Plasma)**) είναι παρασκευάσματα με λευκοκύτταρα και με δίκτυο ινώδους χαμηλής πυκνότητας μετά την ενεργοποίηση. Εξ ορισμού, όπως το P-PRP, όλα τα προϊόντα αυτής της

οικογένειας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υγρά διαλύματα ή σε μορφή ενεργοποιημένης γέλης. Ως εκ τούτου, μπορεί να εγχυθεί (για παράδειγμα στην αθλητιατρική) ή να τοποθετηθεί κατά τη διάρκεια της ζελατινοποίησης σε ένα τραύμα ή ράμμα του δέρματος. Σε αυτήν την οικογένεια υπάρχει ο μεγαλύτερος αριθμός εμπορικών ή πειραματικών συστημάτων με πολλά ενδιαφέροντα αποτελέσματα στη γενική χειρουργική, την ορθοπεδική και την αθλητική ιατρική. Ιδιαίτερα πολλά αυτοματοποιημένα πρωτόκολλα έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, που απαιτούν τη χρήση ειδικών κιτ που επιτρέπουν τον ελάχιστο χειρισμό των δειγμάτων αίματος και τη μέγιστη τυποποίηση των σκευασμάτων, για παράδειγμα Harvest Smart-PreP (Harvest Technologies, Plymouth, MA, ΗΠΑ) και Biomet GPS III (Biomet Inc., Βαρσοβία, IN, ΗΠΑ). Υπάρχουν επίσης και άλλα κιτ με περισσότερο χειρισμό, όπως το Plateltex (Πράγα, Δημοκρατία της Τσεχίας) ή το Regen PRP (RegenLab, Le Mont-sur-Lausanne, Ελβετία),

3. το **Pure Platelet Rich Fibrin (P-PRF)** – ή Leukocyte-Poor Platelet Rich Fibrin – είναι παρασκευάσματα χωρίς λευκοκύτταρα και με δίκτυο ινώδους υψηλής πυκνότητας. Εξ ορισμού, αυτά τα προϊόντα υπάρχουν μόνο σε μορφή ισχυρά ενεργοποιημένης γέλης και δεν μπορούν να εγχυθούν. Ωστόσο, λόγω της ισχυρής μήτρας ινώδους τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ένα πραγματικό στερεό υλικό για άλλες εφαρμογές. Υπάρχει μόνο ένα προϊόν σε αυτήν την οικογένεια, εμπορικά γνωστό ως Fibrinet PRFM (Platelet-Rich Fibrin Matrix, Cascade Medical, Wayne, NJ, ΗΠΑ, που κυκλοφορεί επίσης για ορθοπεδικές εφαρμογές από την Vertical Spine, Marconi Road Wall, NJ, ΗΠΑ). Το κύριο μειονέκτημα αυτής της τεχνικής παραμένει το κόστος και η σχετική πολυπλοκότητά της σε σύγκριση με τις άλλες διαθέσιμες μορφές PRF, το L-PRF (Ινώδες πλούσιο σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια),
4. τα προϊόντα ινώδους πλούσιου σε λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια **L-PRF (Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin)** είναι παρασκευάσματα με λευκοκύτταρα και με δίκτυο ινώδους υψηλής πυκνότητας. Εξ ορισμού, αυτά τα προϊόντα υπάρχουν μόνο σε μορφή ισχυρά ενεργοποιημένης γέλης και δεν μπορούν να εγχυθούν. Ωστόσο, λόγω της ισχυρής μήτρας ινώδους τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ένα πραγματικό στερεό υλικό για άλλες εφαρμογές. Η τεχνική αρχικά αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ως τεχνική ανοιχτής πρόσβασης, βασισμένη στην ιδέα της φυγοκέντρωσης αίματος σε ένα βήμα χωρίς αντιπηκτικό και χωρίς ενεργοποιητή αίματος. Το παρασκεύασμα είναι απολύτως φυσικό και αυτό παραμένει μια βασική

διαφορά με όλες τις άλλες οικογένειες προϊόντων . Σήμερα, το μόνο εγκεκριμένο από την FDA σύστημα CE L-PRF με πιστοποιημένα υλικά διατίθεται στην αγορά με την ονομασία Intra-Spin L-PRF (Intra-Lock Inc., Boca Raton, FL, USA). Η τεχνική είναι πολύ απλή, γρήγορη, φθηνή και επιτρέπει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρόμβων ινώδους και μεμβρανών σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα χρησιμοποιώντας το κουτί προετοιμασίας Xpression32. Αυτή είναι σήμερα η κύρια τεχνική στη στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική, ιδιαίτερα επειδή οι μεμβράνες και οι θρόμβοι L-PRF συνδυάζονται πολύ εύκολα με τις τρέχουσες χειρουργικές τεχνικές. Ορισμένες εφαρμογές αυτής της τεχνικής προτάθηκαν με ενδιαφέροντα αποτελέσματα στην αθλητιατρική και την ορθοπαιδική αλλά αυτές οι εφαρμογές παραμένουν ακόμα πειραματικές καθώς απαιτούν την εξεύρεση τρόπου χρήσης των θρόμβων σε κάθε συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση (πώς να διατηρούνται επαρκώς οι μεμβράνες/θρόμβοι), ενώ οι οικογένειες PRPs συχνά απλώς εγχέονται σαν ένα φαρμακευτικό παρασκεύασμα.

Οι 2 παράμετροι που επιλέχθηκαν για να ορίσουν τις 4 οικογένειες προϊόντων είναι προφανείς και λογικές και υπάρχει συναίνεση ως προς τη σημασία τους. Κάθε ερευνητής που χειρίζεται αυτά τα προϊόντα μπορεί να παρατηρήσει αμέσως τις σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των 4 οικογενειών.

Αυτές οι διαφορές πρέπει επίσης να επισημανθούν και να ποσοτικοποιηθούν μέσω βιολογικών και κλινικών παραμέτρων. Κάθε οικογένεια προϊόντων παρουσιάζει ορισμένες σημαντικές ιδιαιτερότητες, αλλά κάθε προϊόν ξεχωριστά έχει τη δική του ταυτότητα. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να αξιολογήσουν και να συγκρίνουν τις ιδιότητες αυτών των υλικών.

Οι *in vitro* συμπεριφορές της μεμβράνης L-PRF και της γέλης P-PRP συγκρίθηκαν, μέσω της αξιολόγησης της αργής απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων και μορίων μήτρας. Αυτές οι δύο οικογένειες πηκτωμάτων τοποθετήθηκαν σε μέσο καλλιέργειας για 7 ημέρες και παρατηρήθηκε αργή απελευθέρωση 3 βασικών αυξητικών παραγόντων TGFβ1, PDGF-AB, VEGF και τριών βασικών πρωτεϊνών πήξης και μήτρας [Θρομβοσπονδίνη 1 (TSP1), Fibronectin, Vitronectin ].

Αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν ότι τα προϊόντα παρουσίαζαν δύο πολύ διαφορετικά προφίλ: η μεμβράνη LPRF παρέμεινε στερεή και άθικτη μετά από 7 ημέρες και απελευθέρωνε συνεχώς μια μεγάλη ποσότητα αυξητικών παραγόντων. Αντίθετα, το πήκτωμα P-PRP απελευθέρωσε τους περισσότερους αυξητικούς του παράγοντες τις πρώτες ώρες και διαλύθηκε πλήρως στο μέσο μετά από 3 ημέρες (Dohan Ehrenfest, et al., 2014).



Η συμβολή των λευκοκυττάρων στο PRP θεωρείται σήμερα ως δίκτοπο μαχαίρι, καθώς παρόλο που το πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP (L-PRP) περιέχει μικροβιοκτόνες ουσίες και ένζυμα λευκοκυττάρων που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην πρόληψη λοιμώξεων, αυτές οι ουσίες μπορεί επίσης να είναι ικανές να προκαλέσουν φλεγμονή, αλλοίωση της εξωκυτταρικής μήτρας και καταστροφή των κυττάρων που εμπλέκονται στην επούλωση πληγών (Henriksen, 2014).

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με μια *in vitro* μελέτη η παρουσία λευκοκυττάρων στο PRP επάγει έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο σε ανθρώπινους ινοβλάστες και οστεοβλάστες και παρεμβαίνει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Anitua, et al., 2015).

Μια πρόσφατη εργασία που πραγματοποιήθηκε *in vivo* χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο επούλωσης τραυμάτων σε κουνέλια έδειξε ότι η εμφύτευση μεσεγγυματικών βλαστοκυττάρων σε συνδυασμό με καθαρό πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (P-PRP) απέδωσε καλύτερη επισκευή χόνδρου από αυτή σε συνδυασμό με L-PRP. Αυτό το αποτέλεσμα οφειλόταν στην αυξημένη παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών που προέρχονται από λευκοκύτταρα (Xu, et al., 2017).

Εκτός από αυτή την πιθανή επιβλαβή επίδραση των λευκοκυττάρων, μια πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από τους D'asta, et al., έδειξε ότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδίδουν το μικροβιοκτόνο αποτέλεσμα στην παρουσία λευκοκυττάρων στο PRP, υποστηρίζοντας την προσθήκη λευκοκυττάρων στο PRP. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για την κατανόηση της ευεργετικής ή επιζήμιας συμβολής των λευκοκυττάρων στο PRP (D'asta, et al., 2018).

Αυτό το σύστημα ταξινόμησης αναφέρθηκε, υποστηρίχθηκε και επικυρώθηκε σε μεγάλο βαθμό από μια διεπιστημονική συναινετική διάσκεψη που δημοσιεύθηκε το 2012. Το POSEIDO (Περιοδοντολογία, Στοματική Χειρουργική, Αισθητική και Εμφυτευματική Οδοντιατρική Οργάνωση) το κρατά ως κατευθυντήρια γραμμή για όλες τις δημοσιεύσεις σχετικά με το θέμα. Αυτή η ορολογία και ταξινόμηση θεωρείται πλέον ως βάση συναίνεσης σε πολλούς τομείς, ιδιαίτερα στους στοματικούς και γναθοπροσωπικούς κλάδους, αλλά μπορεί να χρειαστούν πολλές άλλες εξελίξεις στο μέλλον, με περισσότερη ή λιγότερη συνάφεια ανάλογα με το κλινικό πεδίο (Dohan Ehrenfest, et al., 2014).

Η ταξινόμηση των προϊόντων και ο εντοπισμός των πολλών διαφορών τους επέτρεψαν επίσης να γίνει κατανοητό ότι κάθε οικογένεια προϊόντων έχει τα δικά της χαρακτηριστικά και συγκεκριμένες κλινικές δυνητικές εφαρμογές. Με μια γενική επισκόπηση της βιβλιογραφίας για το θέμα, επιτρέπει να φτάσουμε σε ορισμένες προκαταρκτικές δηλώσεις:

- η οικογένεια L-PRF ταιριάζει στις ανάγκες των εφαρμογών στη στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική, καθώς οι θρόμβοι και οι μεμβράνες L-PRF έχουν όγκο και σχήμα που συνδυάζονται εύκολα με τις περισσότερες χειρουργικές

τεχνικές, ως επουλωτικό βιοϋλικό πλήρωσης και παρεμβολής ή ως προστατευτική επουλωτική μεμβράνη. Αυτές οι μεμβράνες είναι επίσης ισχυρές και προσφέρουν αργή απελευθέρωση πολλών αυξητικών παραγόντων για μεγάλες περιόδους. Τέλος, είναι εύκολο να παρασκευαστεί σε μεγάλη ποσότητα και φθινό, κάτι που το κάνει ιδιαίτερα προσαρμοσμένο για την καθημερινή κλινική πράξη (Dohan Ehrenfest, 2010),

- οι οικογένειες PRF γενικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άλλους κλάδους με ενδιαφέροντα αποτελέσματα, ιδιαίτερα για τη θεραπεία των ελκών του δερματικού τραύματος. Ωστόσο, αυτά τα προϊόντα υπάρχουν μόνο σε ισχυρά πολυμερισμένη ενεργοποιημένη μορφή: ορισμένες εφαρμογές περιγράφηκαν στην ορθοπεδική και την αθλητική ιατρική, αλλά τα προϊόντα PRF δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενέσιμα προϊόντα στην αθλητική ιατρική (Dohan Ehrenfest, et al., 2014),
- οι διάφορες οικογένειες PRP δεν είναι προσαρμοσμένες (πολύπλοκες, ακριβές, με μικτή κλινική συνάφεια) για καθημερινές στοματικές εφαρμογές αλλά αποτελούν ενδιαφέρουσες πρακτικές σε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα για τη βελτίωση της επούλωσης δερματικών τραυμάτων. Η χρήση πηκτώματος του PRP στο χειρουργικό σημείο το καθιστά επαρκές χειρουργικό βοηθητικό σε πολλές περιπτώσεις, ακόμη και αν τα ακριβή αποτελέσματα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό συζητήσιμα (Everts , et al., 2012),
- τα διαλύματα PRP έχουν επίσης το πλεονέκτημα ότι είναι υγρά πριν από την ενεργοποίηση και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένεση σε διάφορες εφαρμογές αθλητισμού ή ορθοπεδικής. Σε αυτή τη στρατηγική της αναγεννητικής ιατρικής, τα εναιωρήματα αιμοπεταλίων εγχέονται όπως άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα. Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου παραμένουν ωστόσο σε μεγάλο βαθμό συζητήσιμα στη βιβλιογραφία, πιθανώς λόγω της μεγάλης ποσότητας διαφορετικών πρωτοκόλλων (Dohan Ehrenfest, et al., 2014).

Αν και δεν υπάρχουν σχεδόν άλλες συζητήσεις σχετικά με το ποιες τεχνικές να χρησιμοποιηθούν στη στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική (η μόδα του PRP έχει εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό στις μέρες μας λόγω του κόστους, της πολυπλοκότητας και της έλλειψης πραγματικού ενδιαφέροντος, σε σύγκριση με την τεχνική L-PRF), η κατάσταση είναι πολύ πιο μπερδεμένη σε άλλους τομείς.

Υπάρχει ιδιαίτερα μια πολύ μεγάλη συζήτηση στην αθλητιατρική σχετικά με την επιλογή της κατάλληλης τεχνικής, ιδιαίτερα όσον αφορά την ακριβή περιεκτικότητα σε κύτταρα των ενέσιμων εναιωρημάτων αιμοπεταλίων. Ορισμένες ομάδες υποστήριξαν ότι η παρουσία λευκοκυττάρων μπορεί να είναι αρνητική για το θεραπευτικό αποτέλεσμα, λόγω του πιθανού κινδύνου διέγερσης της φλεγμονώδους διαδικασίας μετά την ένεση σε τραυματισμένο σημείο.

Αντίθετα, άλλες ομάδες επέμειναν στην ανάγκη κάποιου πληθυσμού λευκοκυττάρων στο ενέσιμο PRP, προκειμένου να αυξηθεί η παραγωγή αυξητικών παραγόντων, η απελευθέρωση μεσολαβητών κατά του πόνου και η φυσική αντιμολυσματική δράση.

Γενικά, πολλά λευκοκύτταρα –ιδιαίτερα λεμφοκύτταρα– παίζουν μια βασική λειτουργία ως ρυθμιστικός παράγοντας της επούλωσης και της φλεγμονώδους διαδικασίας και δεν υπάρχει κανένας σοβαρός λόγος (ή αναφερόμενα δημοσιευμένα αποτελέσματα) για την απόρριψή τους (Dohan Ehrenfest, et al., 2014).

Τα λευκοκύτταρα δεν είναι μόνο φλεγμονώδη κύτταρα, καθώς παρουσιάζουν επίσης αντιερεθιστικά αποτελέσματα μέσω διαφορετικών χημειοκινών, αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-4, IL-10 και IL-13) και οπιοειδών πεπτιδίων (β-ενδορφίνη, μετενκεφαλίνη και δυνορφίνη-A ), και επομένως μπορούν να προάγουν μια σχετική αναστολή του παθολογικού πόνου.

Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, αυτές οι κυτταροκίνες εξουδετερώνουν τις επιδράσεις των προφλεγμονωδών μεσολαβητών που δημιουργούνται φυσικά στα αρχικά στάδια της φλεγμονής. Τα λευκοκύτταρα είναι πιθανώς ωφέλιμα, αλλά εξαρτάται από ποια λευκοκύτταρα (λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα), σε ποια ποσότητα και σε ποια κατάσταση (η διαδικασία φυγοκέντρησης μπορεί να ενεργοποιήσει ήπια, να διεγείρει παθολογικά τη φλεγμονώδη κατάσταση ή να καταστρέψει το λευκά αιμοσφαίρια). Αυτό παραμένει ένα από τα πιο σημαντικά σημεία συζήτησης στις μέρες μας.

Η ταξινόμηση και η ορολογία θα εξελιχθούν τα επόμενα χρόνια και αναμένεται ότι αυτές οι εξελίξεις θα αναφέρονται στο ακριβές περιεχόμενο κυττάρων των οικογενειών L-PRP και L-PRF.

Οι περισσότερες δημοσιεύσεις σχετικά με τους αυξητικούς παράγοντες και τις συγκεντρώσεις των αιμοπεταλίων έχουν δείξει τη σχετική έλλειψη σημασίας αυτών των παραμέτρων, λόγω των πολλών διαφοροποιήσεων μεταξύ των ατόμων και των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων αυτών των παραμέτρων, με τα αιμοπετάλια να ενεργοποιούνται και να ενεργούν μόνο σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα περίοδος και τους αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται να καταναλώνονται τοπικά ή να διαλύονται στη ροή του αίματος μέσα σε λίγα λεπτά ή ώρες από την απελευθέρωσή τους.

Αναμένεται ότι η εξήγηση των μικτών κλινικών αποτελεσμάτων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία θα επικεντρώνεται στον κυτταρικό πληθυσμό και την ενεργοποίηση αυτών των προϊόντων.

Τα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων για χειρουργική χρήση πρέπει να θεωρηθούν ως η ενσωμάτωση όλων των στοιχείων του αίματος σε μια λογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας του ινώδους, των αιμοπεταλίων, των μεσολαβητών και

των κυττάρων όλων μαζί για να επιτευχθεί ένα σαφές και αναπαραγωγίμο κλινικό αποτέλεσμα (Dohan Ehrenfest, et al., 2014).

### 1.6.2 Ταξινόμηση κατά Mishra

Αυτή είναι μια ειδική ταξινόμηση PRP που προτείνεται για εφαρμογές στην αθλητική ιατρική. Η ταξινόμηση πραγματοποιείται με βάση την κατάσταση ενεργοποίησης, τις συγκεντρώσεις των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα ταξινόμησης, το PRP ταξινομείται σε τέσσερις τύπους: τύπου 1 (διάλυμα L-PRP), τύπος 2 (γέλη L-PRP), τύπος 3 (διάλυμα P-PRP) και τύπος 4 (γέλη P-PRP) (Sharun , et al., 2021).

### 1.6.3 Ταξινόμηση PAW (Platelets, Activation, White cells)

Αυτή η ταξινόμηση είναι περιορισμένη και βασίζεται στην ποσότητα των αιμοπεταλίων, τον τρόπο ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων.

Είναι παρόμοια με την ταξινόμηση που προτείνεται από τον Mishra , η συγκέντρωση όμως των αιμοπεταλίων ήταν η επιπλέον παράμετρος που συμπεριλήφθηκε στην ταξινόμηση PAW. Το PRP που ταξινομείται σε αυτό το σύστημα αντιπροσωπεύεται ως κωδικός, για παράδειγμα, "P3 - x - Aα" που αντιπροσωπεύει τρεις παραμέτρους. Η συγκέντρωση αιμοπεταλίων (αιμοπετάλια/μL)  $\leq$  γραμμή βάσης (P1), >βασική γραμμή - 750.000 (P2), >750.000 - 1.250.000 (P3), >1.250.000 (P4). Η ενεργοποίηση (x – εξωγενής ενεργοποίηση), ενώ η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων πάνω από τη βασική γραμμή (A) ή κάτω από τη γραμμή βάσης (B) και τέλος η παρουσία ουδετερόφιλων (υποπάρμετρος) πάνω από τη γραμμή βάσης (α) ή κάτω/ίσο με τη γραμμή βάσης (β) αντίστοιχα (Sharun , et al., 2021).

### 1.6.4 PLRA ταξινόμηση (Platelets, Leukocytes, Red blood cells, and Activation)

Αυτό είναι το πρώτο σύστημα ταξινόμησης που πρότεινε τη συμπερίληψη της συγκέντρωσης RBC ως μεταβλητή λόγω των δυνητικά επιζήμιων επιπτώσεών τους στη δραστηριότητα PRP. Στην ταξινόμηση PLRA, το PRP ορίζεται με βάση τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων (κύτταρα/μL), την περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα (>1% - θετική ή <1% - αρνητική), το ποσοστό ουδετερόφιλων, την περιεκτικότητα σε RBC (>1% - θετική ή <1% - αρνητική), μια d ενεργοποίηση (ναι - θετική ή όχι - αρνητική).

Αυτή η ταξινόμηση δίνει σημασία στον απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων, ενώ η περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα και η περιεκτικότητα σε RBC εκφράζονται είτε ως θετικά είτε ως αρνητικά ( Mautner , et al., 2015).

### 1.6.5 DEPA ταξινόμηση (Dose, Efficiency, Purity, Activation)

Η ταξινόμηση που προτάθηκε από τους Magalon , et al., 2016 ήταν μοναδική καθώς εισήγαγε ορισμένες νέες έννοιες που δεν είχαν συζητηθεί στα προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης.

Αυτό το σύστημα ταξινόμησης τόνισε τη σημασία της αποτελεσματικότητας της παραγωγής PRP και την καθαρότητα του PRP που λαμβάνεται και που βασίζεται σε τέσσερα συστατικά: (1) δόση των εγχυόμενων αιμοπεταλίων, (2) αποτελεσματικότητα της παραγωγής, (3) την καθαρότητα του PRP που λαμβάνεται και (4) διαδικασία ενεργοποίησης.

Σε αυτή την ταξινόμηση, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί ο πλήρης αριθμός κυττάρων για το πλήρες αίμα και το PRP, καθώς και ο όγκος του συλλεγόμενου αίματος και του ενέσιμου PRP. Η δόση υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο PRP με τον λαμβανόμενο όγκο PRP, ταξινομώντας από A (>5 δισεκατομμύρια αιμοπετάλια) σε D (<1 δισεκατομμύριο αιμοπετάλια).

Η αποτελεσματικότητα αντιστοιχεί στο ποσοστό ανάκτησης των αιμοπεταλίων από το πλήρες αίμα, που κυμαίνεται από A (>90%) έως D (<30%). Η καθαρότητα αντιστοιχεί στο ποσοστό των αιμοπεταλίων και των κυττάρων, όπως τα λευκοκύτταρα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που ποικίλλει από A (>90% αιμοπετάλια σε σχέση με άλλους τύπους κυττάρων) έως D (<30%). Η ενεργοποίηση σχετίζεται με την εξωγενή ενεργοποίηση. Η ταξινόμηση Magalon ονομάζεται Δόση αιμοπεταλίων, αποτελεσματικότητα, καθαρότητα και ενεργοποίηση (ΔΕΠΑ) (Magalon , et al., 2016).

### 1.6.6 Ταξινόμηση MARSPILL (Method, Activation, Red blood cells, Spin, Platelets, Imageguidance, Leukocytes, Light activation)

Με βάση προηγούμενες μελέτες που αναπτύχθηκαν στους τομείς της αιματολογίας και της ορθοπαιδικής, προτάθηκε η υιοθέτηση μιας νέας ταξινόμησης του PRP. Αναφέρεται σε διαφορετικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται κατά την προετοιμασία του PRP εστιάζοντας ιδιαίτερα στα PBMC (μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η δεξαμενή PBMCs που είναι διαθέσιμη στο PRP παρουσιάζει την ικανότητα να φαγοκυτταρώνουν, αντιγόνα να ενεργοποιούν τη σύνθεση λεμφοκυττάρων και επίσης να στέλνουν σήμα και να στρατολογούν κύτταρα στις περιοχές τραυματισμού ιστών

Όταν αξιολογούνται μαζί, τα PBMC μπορούν να ρυθμίσουν την αναγεννητική διαδικασία σε περιοχές τραυματισμού ιστών και, λόγω αυτού του λόγου, η παρουσία και η

συγκέντρωσή τους πρέπει να ποσοτικοποιηθεί σωστά και να αναφέρονται στην ταξινόμηση PRP.

Λόγω της βιολογικής αποτελεσματικότητας των λευκοκυττάρων που συζητήθηκαν παραπάνω, ιδιαίτερα των PBMCs, στην τοπική αναγέννηση ιστού, προτείνεται η συγκέντρωσή τους να οδηγεί αυτή τη νέα πρόταση ταξινόμησης PRP, ως ένα από τα πιο σημαντικά συστατικά αυτού του προϊόντος.

Υπό αυτή την έννοια, αυτή η ταξινόμηση επικεντρώνεται στη διαφοροποίηση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια και πλούσιων μονοπύρηνων κυττάρων ή πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια και φτωχών μονοπύρηνων κυττάρων, που σχετίζονται με τη χρήση λευκοκυττάρων, αλλά ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στον πληθυσμό των μονοπύρηνων κυττάρων.

Αυτή η ταξινόμηση θα εξετάσει επίσης και άλλες παραμέτρους που χρησιμοποιούνται κατά την προετοιμασία και την εφαρμογή του PRP, μεταξύ των οποίων: εάν παρασκευάστηκε με αυτοματοποιημένο τρόπο (μηχανή: M) ή χειροποίητο (H), αριθμός περιστροφής (Sp1 ή Sp2), ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs, Rich: RBC-R, Poor: RBC-P), συγκέντρωση αιμοπεταλίων (PL: 2–3, PL: 4–6, PL: 6–8 και PL: 8–10 φορές την αρχική τιμή), λευκοκύτταρα πλούσια (Lc-R) ή φτωχά (Lc-P), ενεργοποιημένο (A+) ή όχι (A-), ενεργοποιημένο με φως (L+) ή όχι (L-). Συμπεριλάβαμε επίσης τη χρήση (G+) ή τη μη χρήση (G-) της καθοδήγησης απεικόνισης.

Δεδομένου ότι η παρουσία λευκοκυττάρων μπορεί να έχει αντίκτυπο στα κλινικά αποτελέσματα λόγω των ανοσοποιητικών και αντιβακτηριακών ιδιοτήτων τους, θεωρούμε το PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα εάν η συγκέντρωση των λευκοκυττάρων είναι υψηλότερη από την αρχική τιμή.

Αντίστοιχα ένα PRP φτωχό σε λευκοκύτταρα θα ήταν όταν η συγκέντρωση στο τελικό προϊόν είναι χαμηλότερη από την αρχική τιμή (Duarte Lana, et al., 2017).

**Πίνακας 5: MARSPILL ταξινόμηση.** (Duarte Lana, et al., 2017)

Γράμμα	Αναφέρεται σε	Τύπος
M	Method-μέθοδο	Handmade (H) -χειροκίνητα Machine (M)-μηχανικά
A	Activation-ενεργοποίηση	Activated (A+)-ενεργοποιημένα Not activated (A-)- μη ενεργοποιημένα
R	Red blood cells-ερυθρά κύτταρα	Rich (RBC-R) πλούσια Poor (RBC-P) φτωχά
S	Spin-φυγοκέντρηση	One spin (Sp1)-μία φυγοκέντρηση Two spins (Sp2)- δύο φυγοκεντρήσεις
P	Platelet number (folds basal) Αριθμός αιμοπεταλίων	PL 2–3 PL 6–8 PL 4–6 PL 8–10
I	Image guided Λήψη εικόνας	Guided (G+) με λήψη Not guided (G-) χωρίς λήψη
L	Leukocyte concentration Συγκέντρωση λευκοκυττάρων	Rich (Lc-R) Poor (Lc-P)

L	Light activation Φωτοενεργοποίηση	Activated (A+)- ενεργοποιημένα Not activated (A-)- μη ενεργοποιημένα
---	--------------------------------------	---

Πρόσφατα στη βιβλιογραφία, έχει αυξηθεί οι δημοσιεύσεις σχετικά με τη φωτοενεργοποίηση που εφαρμόζεται στο PRP. Αυτό το αυξανόμενο ενδιαφέρον οφείλεται σε ορισμένα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα που καταδεικνύουν αλλαγές στο προφίλ κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα, όπως αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-2 και 6) (Zhevago & Samoiloona, 2006). Υπάρχουν λίγες μελέτες που διερευνούν τη φωτοενεργοποίηση του PRP.

Η πλειονότητα των μελετών με φωτοενεργοποίηση του PRP είναι σειρές περιπτώσεων, που παρουσιάζουν βελτίωση στη βαθμολογίες σε ό,τι αφορά τη θεραπεία με φωτοενεργοποιημένο PRP. Η ενεργοποίηση του φωτός γινόταν συνήθως μετά τη συλλογή και την προετοιμασία του αίματος.

### 1.6.7 Ταξινόμηση Platelet Physiology Subcommittee

Αυτό το σύστημα ταξινόμησης βασίζεται στη σχετική σύνθεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των λευκοκυττάρων, στη μέθοδο ενεργοποίησης, στη συγκέντρωση αιμοπεταλίων και στις τεχνικές παρασκευής. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση, το PRP ταξινομείται σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), PRP πλούσιο σε ερυθρά αιμοσφαίρια πλάσμα (Red-PRP), πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP (L-PRP), ερυθρά αιμοσφαίρια και πλούσιο σε λευκοκύτταρα PRP (Red-L-PRP).

Επιπλέον, το PRP θα εκφράζεται με τη μορφή «Red-L-PRP IB1», όπου κάθε γράμμα στο «IB1» αντιστοιχεί στη μέθοδο ενεργοποίησης (I Χωρίς ενεργοποίηση, II - με ενεργοποίηση, και III – κατεψυγμένα παρασκευάσματα), συγκέντρωση αιμοπεταλίων (A - < 900 x 10<sup>3</sup> /μl, B - 900 – 1700 x 10<sup>3</sup> /μl, C - > 1700 x 10<sup>3</sup> /μl) και η τεχνική προετοιμασίας (1 - τεχνική φυγοκέντρησης βαρύτητας, 2 - τυπικοί διαχωριστές κυττάρων, 3 - αιμοπεταλοφαίρεση) αντίστοιχα.

Επιπλέον, αναφέρεται ο συνολικός όγκος που χρησιμοποιείται και η συχνότητα της δοσολογίας. Αν και το σύστημα ταξινόμησης περιελάμβανε όλες τις κύριες μεταβλητές παραγωγής PRP, το πλάτος της τάξης της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων ήταν ευρύ και επομένως στερείται ειδικότητας (Sharun , et al., 2021).

### 1.6.8 Ταξινόμηση κατά Kon

Το σύστημα κωδικοποίησης PRP που προτείνεται από τους Kon et al. (2020) περιγράφει το PRP ως μια ακολουθία 6 ψηφίων (N1N2-N3N4-N5N6) που ομαδοποιούνται σε ζεύγη.

Κάθε ζεύγος υποδεικνύει μια συγκεκριμένη παράμετρο: σύνθεση αιμοπεταλίων (N1N2), καθαρότητα (N3N4) και ενεργοποίηση (N5N6). Η συγκέντρωση αιμοπεταλίων (N1

- αίμα και N2 - PRP) εκφράζεται σε ομάδες με μικρό πλάτος κατηγορίας (2 = 200.000-300.000 ή 4 = 400.000-500.000), επομένως δίνει μια πιο ακριβή αναπαράσταση της συγκέντρωσης. Επιπλέον, αναφέρεται η παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων (N3), συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων (N4), εξωτερική ενεργοποίηση (N5) και προσθήκη ασβεστίου (N6) (Kon , et al., 2020).

Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα που διαχωρίζουν το σύστημα κωδικοποίησης PRP που προτείνεται από τους Kon et al. (2020) είναι η απλότητά του. Αντί να επιχειρούν να ενσωματώσουν μέγιστες μεταβλητές στο σύστημα ταξινόμησης, οι Kon et al. (2020) έχουν συμπεριλάβει μόνο έξι κύριες μεταβλητές που είναι πιο κατάλληλες για τον ορισμό του PRP. Εκτός από το νέο σύστημα κωδικοποίησης, έχουν προτείνει ένα περίγραμμα για τις «ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς» ξεχωριστά για *in vitro*, *in vivo* και κλινικές δοκιμές.

Ο συνδυασμός του συστήματος κωδικοποίησης και των ελάχιστων απαιτήσεων αναφοράς θα καθορίσει όλες τις μεταβλητές της βιολογικής θεραπείας με βάση το PRP, επιτρέποντας έτσι την εύκολη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Επομένως, οι εισηγητές του συστήματος ταξινόμησης πιστεύουν ακράδαντα ότι το σύστημα κωδικοποίησης και οι ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς μπορεί να εξαλείψει την υπάρχουσα ετερογένεια που σχετίζεται με τα πρωτόκολλα και τη σύνθεση παραγωγής PRP.

Ως εκ τούτου, οι Sharun , et al., (2021) ξεκίνησαν μια εκστρατεία για τη διάδοση της γνώσης σχετικά με τη σημασία του καθολικού συστήματος ταξινόμησης και την ανάγκη να θεσπιστούν «ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς» για όλες τις *in vitro*, *in vivo* και κλινικές δοκιμές που αξιολογούν τις δυνατότητες του PRP με βάση την εργασία των Kon , et al., (2020).

Η πρώτη φάση αυτής της εκστρατείας βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη και επικεντρώνεται στα περιοδικά που εξακολουθούν να δημοσιεύουν έρευνα με βάση το PRP χωρίς τον απαιτούμενο ελάχιστο χαρακτηρισμό.

Ο κύριος στόχος αυτής της εκστρατείας είναι να πείσει τα περιοδικά να τροποποιούν τη συντακτική τους πολιτική έτσι ώστε να περιορίζουν τη δημοσίευση μελετών που βασίζονται σε PRP χωρίς να ορίζουν τις παραμέτρους που περιγράφονται στις «ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς» που προτείνει ο (Kon , et al., 2020).

## 1.7 PRP μύθος ή πραγματικότητα;

Επί του παρόντος, οι θεραπείες PRP είναι οι κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές με κλινικά οφέλη, με αναφερόμενα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ασθενών (Filarido , et al., 2018) (Belk , et al., 2021) (Xuan , et al., 2020). Ωστόσο, οι ασυνέπειες στα αποτελέσματα των ασθενών



και οι νέες γνώσεις έχουν αμφισβητήσει την πρακτικότητα των κλινικών εφαρμογών PRP (Browning , et al., 2012) (Sundman , et al., 2011).

Ένας λόγος μπορεί να είναι ο μεγάλος αριθμός και η μεταβλητότητα των εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων PRP. Αυτές οι συσκευές διαφέρουν ως προς τους όγκους συλλογής PRP, τα πρωτόκολλα προετοιμασίας, που έχουν ως αποτέλεσμα διακριτικές ιδιότητες PRP. Επιπλέον, η έλλειψη συναίνεσης σχετικά με την τυποποίηση των πρωτοκόλλων προετοιμασίας PRP, με επαρκή αναφορά για τα βιοσκευάσματα σε κλινικές εφαρμογές, συμβάλλει σε ασυνέπειες στα αναφερόμενα αποτελέσματα.

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για τον χαρακτηρισμό και την ταξινόμηση του PRP ή των προϊόντων που προέρχονται από το αίμα σε εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής. Τα κύρια πλεονεκτήματα του PRP περιλαμβάνουν την ασφάλειά του και τις έξυπνες τεχνικές προετοιμασίας των σύγχρονων εμπορικών συσκευών για την παρασκευή ενός βιολογικού προϊόντος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ προφίλ εφαρμογών (Andia & Maffulli , 2018) .

Το πιο σημαντικό είναι ότι το PRP είναι ένα αυτόλογο προϊόν χωρίς γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε αντίθεση με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή (Puzzitiello , et al., 2020).

Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς κανονισμοί σχετικά με τη σύνθεση ενός ενέσιμου PRP (Beitzel , et al., 2015) ενώ επίσης οι συνθέσεις PRP ποικίλλουν πολύ σε αιμοπετάλια, περιεκτικότητα σε λευκά αιμοσφαίρια (WBC), μόλυνση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και συγκεντρώσεις PGF (Everts , et al., 2006) (Mazzucco , et al., 2009).

Όλα αυτά τα χρόνια, οι επαγγελματίες, οι επιστήμονες και οι εταιρείες έχουν υποφέρει από τις αρχικές λανθασμένες αντιλήψεις και ελλείψεις σχετικά με τα προϊόντα PRP και τις διαφορετικές ορολογίες τους. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν ορίσει το PRP μόνο ως αιμοπετάλια, ενώ άλλοι σημειώνουν ότι το PRP περιέχει επίσης αυξημένες συγκεντρώσεις RBC, διάφορα λευκοκύτταρα, ινώδες και βιοδραστικές πρωτεΐνες. Κατά συνέπεια, πολλά διαφορετικά βιοσκευάσματα PRP έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη. Δυστυχώς, η βιβλιογραφία συχνά στερείται λεπτομερών περιγραφών βιοσκευασμάτων (Everts, et al., 2008).

Οι αποτυχίες στην τυποποίηση της προετοιμασίας του προϊόντος και η επακόλουθη ανάπτυξη ενός συστήματος ταξινόμησης οδήγησαν στη χρήση ενός μεγέθους προϊόντων παρόμοια με το PRP που περιγράφονται με διαφορετικές ορολογίες και συντημήσεις. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι παραλλαγές στα παρασκευάσματα PRP οδήγησαν σε ασυνεπή αποτελέσματα των ασθενών (Everts, et al., 2021).

Η αξιολόγηση της θεραπείας PRP μόνης ή συμπληρωματικής απαιτεί καλά οργανωμένες ομάδες δοκιμών και ελέγχου, οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στις περισσότερες μελέτες για άγνωστους λόγους. Ωστόσο, σήμερα, τα ζητήματα και οι

προκλήσεις του πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια έχουν αναγνωριστεί καλά από ερευνητές και κλινικούς ιατρούς και έχουν εκφραστεί σε πολλές ανασκοπήσεις από τους ειδικούς.

Έτσι, πιστεύουμε ότι θα δημιουργηθεί μια συναίνεση γύρω από αυτό και στη συνέχεια με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υψηλής ποιότητας, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια μπορεί να αξιολογηθεί καλύτερα. Η αντιμετώπιση των εκκρεμών ζητημάτων (π.χ. μέθοδος προετοιμασίας PRP, αξιολόγηση συγκέντρωσης αιμοπεταλίων και αυξητικού παράγοντα και η στρατηγική παράδοσης/χορήγησης) θα ελαχιστοποιήσει την αβεβαιότητα που είναι ανιχνεύσιμη από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις, έτσι ώστε να μπορέσουμε να παραδώσουμε ένα ισχυρό PRP θεραπεία σε ασθενείς, ίσως με τρόπο εξατομικευμένο για κάθε ασθενή, με ανάλυση του αίματος του ασθενούς και βελτιστοποίηση του χρόνου θεραπείας, της δόσης, του μεσοδιαστήματος, της χορήγησης και του ρόλου στη στρατηγική αναγεννητικής μηχανικής ιστών, π.χ. ενέσεις ή ως γέλη σε μια ανοιχτή χειρουργική επέμβαση ή εισαγωγή σε ένα βιοϋλικό όπως ικρίωματα ή μοσχεύματα (Cengiz , et al., 2018).

Το PRP έχει σημειωθεί ότι είναι μια ευεργετική λύση για την επούλωση των ιστών με βάση την περιορισμένη τρέχουσα βιβλιογραφία. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες όπως η μέθοδος παρασκευής, η σύνθεση, η ιατρική κατάσταση του ασθενούς, η ανατομική θέση της βλάβης και ο τύπος ιστού μπορούν να αλλάξουν την έκβαση. Συμπέρασμα: Η αποτελεσματικότητα και οι πιθανές αρνητικές επιπτώσεις αυτής της θεραπείας απαιτούν μελέτες υψηλής ποιότητας πριν από την ευρεία κλινική εφαρμογή (Navani , et al., 2017).

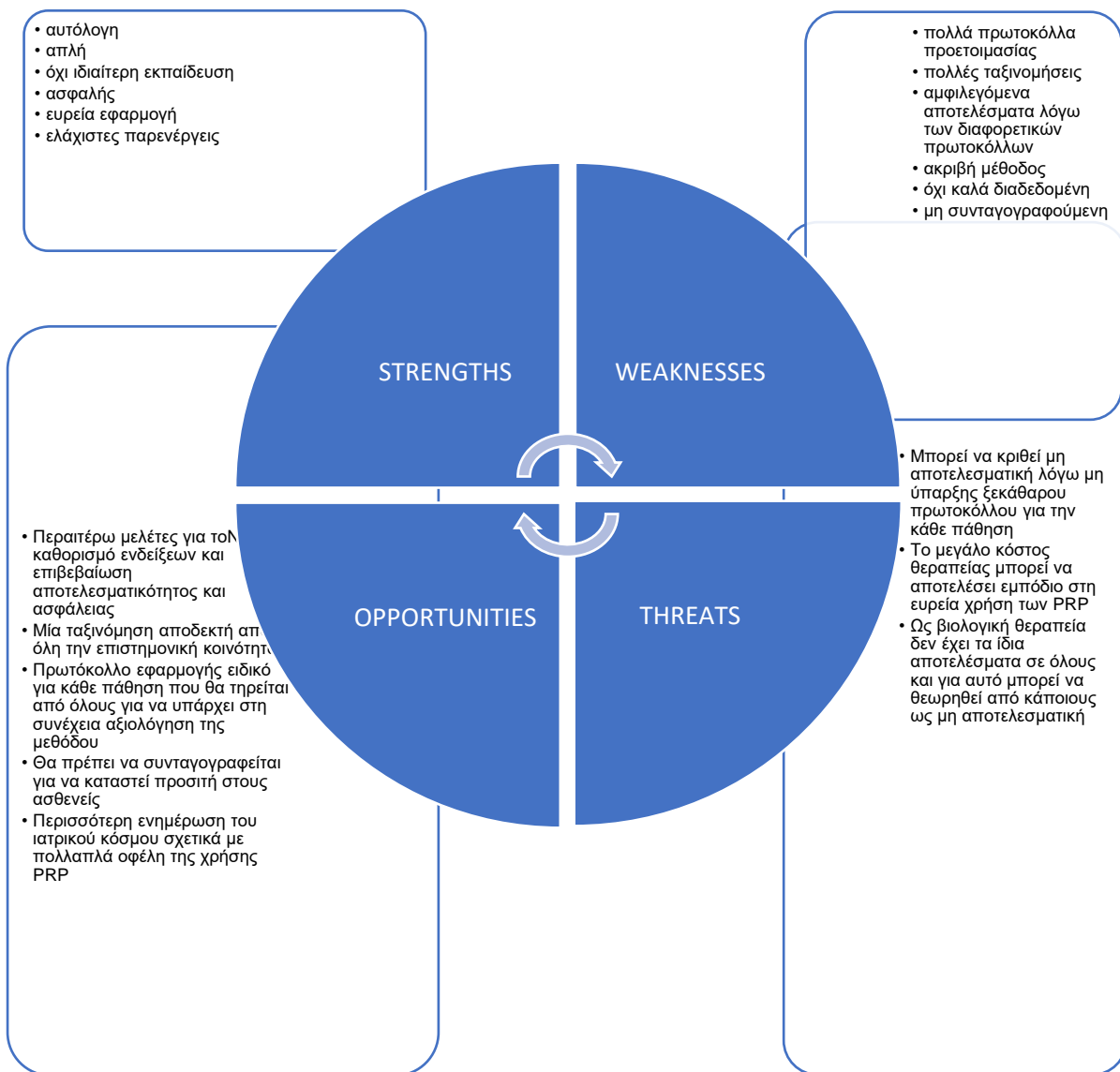
## 1.7 Ανάλυση SWOT

### 1.7.1 Τι είναι η SWOT ανάλυση

Η **ανάλυση SWOT** είναι ένα εργαλείο ανάλυσης το οποίο διάφορες, κυρίως, επιχειρήσεις το χρησιμοποιούν επικουρικά ώστε να λάβουν αποφάσεις βάσει των στόχων που έχουν θέσει.

Η λέξη SWOT προκύπτει από τις αγγλοσαξονικές λέξεις: *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats* (τα οποία αποδιδόμενα στην ελληνική γλώσσα σημαίνουν αντίστοιχα: δυνατά σημεία, αδύναμα σημεία, ευκαιρίες, απειλές) (Anon., 2022).

Με την παρούσα ανάλυση (εικ.9) θα προσπαθήσω να συνοψίσω τα δυνατά σημεία της χρήσης των PRP στην Αναγεννητική Ιατρική, τις ευκαιρίες, καθώς και τα μειονεκτήματα που έχει ώστε με την κατάλληλη στρατηγική να ληφθούν αποφάσεις ώστε να δοθεί μια περαιτέρω ώθηση στη χρήση των PRP, ελαχιστοποιώντας τα σημεία που προκαλούν δισταγμό στον ιατρικό κόσμο και στους ασθενείς.



**Εικόνα 9:** SWOT ανάλυση PRP

## 1.8 PRP και υπάρχουσα νομοθεσία

Με την αυξημένη χρήση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP), είναι σημαντικό για τους κλινικούς γιατρούς να κατανοήσουν τον ρυθμιστικό ρόλο και τη στάση των Ηνωμένων Πολιτειών, του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για το PRP. Τα προϊόντα αίματος όπως το PRP εμπίπτουν στην αρχή του Κέντρου Βιολογικής Αξιολόγησης και Έρευνας (CBER) του FDA. Το CBER είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση των ανθρωπίνων κυττάρων, ιστών και προϊόντων κυττάρων και ιστών. Η ρυθμιστική διαδικασία για αυτά τα προϊόντα περιγράφεται στο 21 CFR 1271 του Κώδικα Κανονισμών της FDA.

Σύμφωνα με αυτούς τους κανονισμούς, ορισμένα προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων αίματος, όπως το PRP, εξαιρούνται και επομένως δεν ακολουθούν την παραδοσιακή ρυθμιστική οδό του FDA που περιλαμβάνει μελέτες σε ζώα και κλινικές δοκιμές.

Η εφαρμογή 510(k) είναι η οδός που χρησιμοποιείται για να φέρει στην αγορά τα συστήματα προετοιμασίας PRP. Η εφαρμογή 510(k) επιτρέπει σε συσκευές που είναι «ουσιαστικά ισοδύναμες» με μια συσκευή που κυκλοφορεί επί του παρόντος να εισέλθουν στην αγορά.

Υπάρχουν πολλά συστήματα προετοιμασίας PRP στην αγορά σήμερα με άδεια FDA. Ωστόσο, σχεδόν όλα αυτά τα συστήματα έχουν διάκενο 510 (k) για την παραγωγή παρασκευασμάτων πλούσιων σε αιμοπετάλια που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν για ανάμιξη με υλικά οστικού μοσχεύματος για ενίσχυση των ιδιοτήτων χειρισμού οστικού μοσχεύματος στις ορθοπεδικές πρακτικές.

Η χρήση PRP εκτός αυτής της ρύθμισης, για παράδειγμα, μια ένεση στο γραφείο, θα θεωρείται "εκτός ετικέτας". Οι κλινικοί γιατροί είναι ελεύθεροι να χρησιμοποιούν ένα προϊόν εκτός ετικέτας, εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Σύμφωνα με το CBER, όταν ο σκοπός είναι η πρακτική της ιατρικής, οι κλινικοί γιατροί «έχουν την ευθύνη να είναι καλά ενημερωμένοι για το προϊόν, να βασίζονται τη χρήση του σε σταθερή επιστημονική λογική και σε έγκυρα ιατρικά στοιχεία και να διατηρούν αρχεία για τη χρήση και τα αποτελέσματα του προϊόντος.

Τέλος, παρά το γεγονός ότι το PRP εξαιρείται, υπάρχει μια ανησυχία σχετικά με το ενεργοποιημένο PRP. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, ο FDA δεν έχει προσπαθήσει να ρυθμίσει το ενεργοποιημένο PRP. Οι κλινικοί γιατροί που χρησιμοποιούν ενεργοποιημένο PRP θα πρέπει να προσέχουν αυτές τις ανησυχίες και να συνεχίσουν να μένουν ενημερωμένοι (Beitzel , et al., 2015).

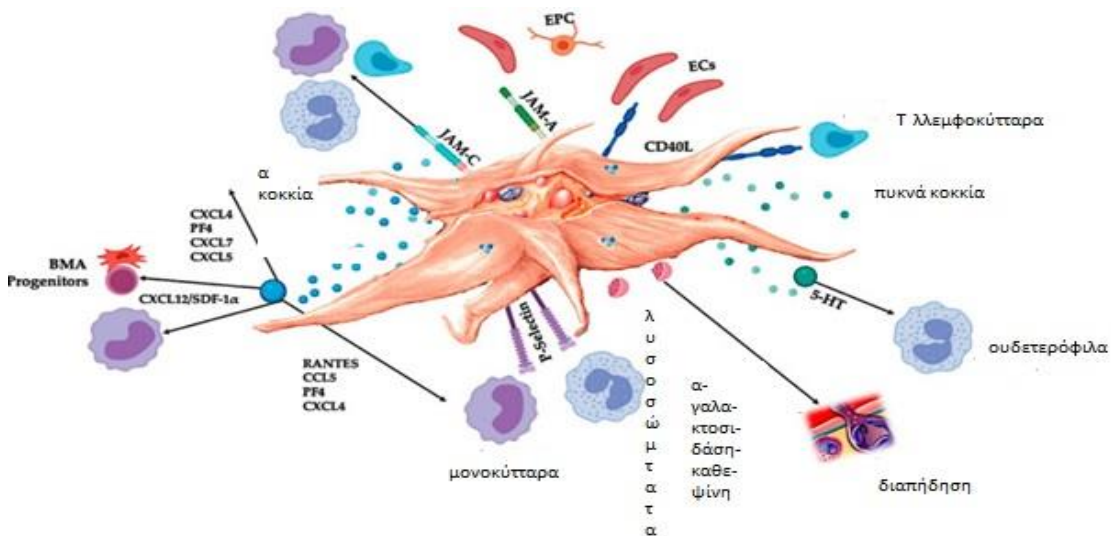
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Εφαρμογές των PRP στην Αναγεννητική Ιατρική

### 2.1 Γενικά

Οι θεραπείες PRP χρησιμοποιούνται με διάφορες ενδείξεις για περισσότερα από 30 χρόνια, με αποτέλεσμα να υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για τις δυνατότητες του αυτόλογου PRP στην αναγεννητική ιατρική. Κατά την εφαρμογή τους άφησαν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα λόγω της αναγεννητικής ικανότητας του ετερογενούς βιολογικά ενεργού κυτταρικού κοκτέιλ PRP.

Τα σκευάσματα PRP έχουν αποκτήσει αυξανόμενη δημοτικότητα με την ευρεία χρήση σε διάφορους ιατρικούς τομείς. Η υποκείμενη επιστημονική αιτιολογία για τη θεραπεία PRP είναι ότι μια ένεση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει, την αποκατάσταση των ιστών μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνες για την έναρξη του αιμοστατικού καταρράκτη, τη σύνθεση νέου συνδετικού ιστού και την επαναγγείωση (εικ.9).

Επιπρόσθετα, πρωτεΐνες πλάσματος (π.χ. ινωδογόνο, προθρομβίνη και φιβρονεκτίνη) υπάρχουν στο φτωχό σε αιμοπετάλια κλάσμα πλάσματος (PPP).



**Εικ.10:** Ενεργοποιημένο αιμοπετάλιο: η απελευθέρωση PGF και τα μόρια προσκόλλησης μεσολαβούν σε μια ποικιλία κυτταρικών αλληλεπιδράσεων: χημειοταξία, κυτταρική προσκόλληση, μετανάστευση, διαφοροποίηση κυττάρων και ορίζουν ανοσοτροποποιητικές δραστηριότητες. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλιακών κυττάρων-κυττάρων συμβάλλουν στην αγγειογένεση και στις φλεγμονώδεις δραστηριότητες, τελικά στην επαγωγή των διεργασιών επιδιόρθωσης των ιστών. (Everts, et al., 2021).

Τα συμπυκνώματα PRP μπορούν να διεγείρουν την υπερφυσιολογική απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων ώστε να ξεκινήσει η επούλωση σε χρόνιους

τραυματισμούς και να επιταχύνουν τη διαδικασία αποκατάστασης οξέων τραυματισμών. Σε όλα τα στάδια της διαδικασίας αποκατάστασης των ιστών, μια μεγάλη ποικιλία αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και ρυθμιστών τοπικής δράσης συμβάλλουν στις περισσότερες βασικές λειτουργίες των κυττάρων μέσω ενδοκρινών, παρακρινών, αυτοκρινών και ενδοκρινών μηχανισμών.

Τα κύρια πλεονεκτήματα του PRP περιλαμβάνουν την ασφάλειά του και τις έξυπνες τεχνικές προετοιμασίας των σύγχρονων εμπορικών συσκευών για την παρασκευή ενός βιολογικού υλικού που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ προφίλ εφαρμογής (Andia & Maffulli, 2018). Το πιο σημαντικό, το PRP είναι ένα αυτόλογο προϊόν χωρίς γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε αντίθεση με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή (Puzzitiello, et al., 2020).

Η ανάπτυξη προϊόντων PRP για την προαγωγή της αναγέννησης των ιστών αποτελεί σημαντικό ερευνητικό πεδίο στις επιστήμες βιοϋλικών και φαρμακευτικών προϊόντων για δεκαετίες. Ο καταρράκτης επούλωσης ιστών ενσωματώνει πολλούς παίκτες, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων με τον αυξητικό παράγοντα και τους κόκκους κυτταροκίνης, τα λευκοκύτταρα, τη μήτρα ινώδους και πολλές άλλες κυτταροκίνες, που λειτουργούν συνεργατικά.

Κατά τη διάρκεια αυτού του καταρράκτη, εμφανίζεται μια πολύπλοκη διαδικασία πήξης, που αποτελείται από ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και επακόλουθη απελευθέρωση του περιεχομένου των πυκνών και α-αιμοπεταλιακών κοκκίων, πολυμερισμό του ινωδογόνου (που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια ή ελεύθερο στο πλάσμα) σε ένα πλέγμα ινώδους και ανάπτυξη «πώματος» αιμοπεταλίων.

Η τεχνολογία PRP, για πολλά χρόνια, επικεντρώθηκε στην ικανότητά της να εισάγει και να απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες σε ένα τοπικό μικροπεριβάλλον. Αυτός ο ενθουσιασμός για την έκκριση αυξητικών παραγόντων συχνά επισκίαζε τους ζωτικούς ρόλους άλλων συστατικών που υπήρχαν σε αυτά τα προϊόντα που προέρχονται από αίμα, κάτι που επιδεινώθηκε περαιτέρω από την έλλειψη επιστημονικών δεδομένων, μυστικιστικών πεποιθήσεων, εμπορικών ενδιαφερόντων και έλλειψης τυποποίησης και ταξινόμησης (Chahla, et al., 2017).

Η βιολογία των συμπυκνωμάτων PRP είναι τόσο περίπλοκη όσο το ίδιο το αίμα και πιθανώς πιο περίπλοκη από τα παραδοσιακά φαρμακευτικά φάρμακα. Τα προϊόντα PRP είναι ζωντανά βιοϋλικά και τα αποτελέσματα των κλινικών εφαρμογών PRP εξαρτώνται από τα εγγενή, ευέλικτα και προσαρμοστικά χαρακτηριστικά του αίματος του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων άλλων κυτταρικών συστατικών που μπορεί να υπάρχουν στο δείγμα PRP και την αλληλεπίδραση με το τοπικό μικροπεριβάλλον δέκτη, το οποίο μπορεί να είναι σε οξεία ή χρόνια κατάσταση (Everts, et al., 2021).

## 2.2 Διαδικασία επούλωσης πληγών

Η επούλωση τραυμάτων με τη μεσολάβηση των αιμοπεταλίων είναι μια φυσιολογική διαδικασία για την αποκατάσταση κατεστραμμένου ιστού. Πυροδοτείται μετά από τραυματισμό του ενδοθηλιακού τοιχώματος που οδηγεί στην έκθεση της υποενδοθηλιακής μήτρας, προάγοντας έτσι την πρόσφυση, την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου.

Αυτή η διαδικασία επικαλύπτεται με την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, επιτρέποντας τη δημιουργία θρομβίνης, ενός πρωτεολυτικού ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Η ενοποίηση του θρόμβου σε ένα τρισδιάστατο σταθερό «πώμα» σταματά την αιμορραγία και χρησιμεύει ως ικρίωμα για την αναγέννηση του τραυματισμένου ιστού. Η θρομβίνη είναι επίσης ένας ισχυρός ενεργοποιητής αιμοπεταλίων που προκαλεί την απελευθέρωση άλφα-κοκκίων. Αυτές οι ενδοκυτταρικές δομές αποθηκεύουν περισσότερες από 300 πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και ρυθμιστών εξωκυτταρικής μήτρας.

Η κοινή δράση αυτών των παραγόντων προάγει διαδοχικά 1) την επαναγγείωση του κατεστραμμένου ιστού μέσω της πρόκλησης μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και σταθεροποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων σε νέα αιμοφόρα αγγεία. 2) την αποκατάσταση του κατεστραμμένου συνδετικού ιστού μέσω της μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των ινοβλαστών, προάγοντας την ινογένεση και αποκαθιστώντας την κατεστραμμένη εξωκυτταρική μήτρα και 3) τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε κύτταρα ειδικά για ιστούς, επιτρέποντας την αναγέννηση (Oneto & Etulain, 2021).

Τα βιοϋλικά που προέρχονται από PRP έχουν χρησιμοποιηθεί στην αναγεννητική ιατρική από τη δεκαετία του 1990. Για αυτές τις εφαρμογές, το PRP διαχωρίζεται από το περιφερικό αίμα, η απελευθέρωση άλφα-κοκκίων συνήθως προκαλείται μαζί ή όχι με την πήξη και το βιολογικό προϊόν εφαρμόζεται τοπικά στο τραύμα.

Η μεγάλη μεταβλητότητα και τα μη συναινετικά τεχνικά πρωτόκολλα που εμπλέκονται στην παρασκευή του PRP καταλήγουν σε βιοϋλικό με διαφορετικά πρόσθετα (π.χ. ± αντιπηκτικό, ± διαλύματα ασβεστίου), σύνθεση (± ινώδες, ± λευκοκύτταρα, ± ερυθρά αιμοσφαίρια) και φάση (υγρό, στερεό ή γέλη) που ενίεται ή εφαρμόζεται τοπικά στο τραύμα.

Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με το πώς οι διαφορές στην προετοιμασία του PRP οδηγούν σε διαφορετικές βιολογικές δράσεις, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τύπου του υλικού που προέρχεται από το PRP και ορισμένων ιατρικών εφαρμογών.

Συγκεκριμένα, τα σκευάσματα στερεού ή γέλης χρησιμοποιούνται συχνά ως ινώδες σφραγιστικό για εφαρμογές στη στοματική/γναθοπροσωπική χειρουργική,

εμφυτευματολογία και ωτορινολαρυγγολογία. Οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν ορό ή αιμοπετάλια λύματα στερημένα ινώδους και λευκοκυττάρων χρησιμοποιούνται στην οφθαλμολογία. Το υγρό σκεύασμα του PRP που επίσης στερείται ινώδους και λευκοκυττάρων εφαρμόζεται με ενδοαρθρική ένεση για τη θεραπεία φλεγμονωδών και εκφυλιστικών παθήσεων των αρθρώσεων. Παρόμοια, ενίεται για την αντιμετώπιση παθολογιών στο πλαίσιο της γυναικολογίας και ουρολογίας.

## 2.3 Επίδραση PRP στους ιστούς

### 2.3.1 Μυϊκός ιστός

Οι κυτταρικές διεργασίες που προκαλούνται από τα αιμοπετάλια στην επισκευή/αναγέννηση των σκελετικών μυών περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση δορυφορικών κυττάρων, την έκφραση μυογονικών ρυθμιστικών παραγόντων και ειδικών για τους μυς microRNAs, την ενεργοποίηση μυογονικών μονοπατιών σηματοδότησης, που οδηγούν στο σχηματισμό μυοϊνών στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μυογονικών πρόδρομων ουσιών, στη βελτίωση των μιτοχονδριακών λειτουργιών, μειώνοντας την οξειδωτική βλάβη των μυών και στην προστασία έναντι της κυτταρικής απόπτωσης τραυματισμένων σκελετικών μυών, καθώς και στη μείωση της εναπόθεσης κολλαγόνου τύπου I και της ίνωσης και την επαγωγή αγγείωσης.

Σε αντίθεση με τον σκελετικό μυ, ο λείος και ο καρδιακός μυς έχει περιορισμένη συγκέντρωση βλαστοκυττάρων και επομένως η ικανότητα του PRP να αναγεννά αυτούς τους μυϊκούς τύπους είναι μικρή.

Επιπλέον, και λόγω της θρομβωτικής παθογένεσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα αιμοπετάλια φαίνεται να αποτελούν θεραπευτικό στόχο αποκατάστασης του μυοκαρδίου παρά εργαλείο (Ziegler, et al., 2019).

Ωστόσο, πειραματικά μοντέλα τραυματισμού ισχαιμίας/επαναιμάτωσης έχουν δείξει ότι η ενδομυοκαρδιακή ένεση του PRP προάγει τη νεοαγγείωση και βελτιώνει την ανάκτηση του μυοκαρδίου (Cheng, et al., 2012).

Μια άλλη πειραματική μελέτη που χρησιμοποιεί μοντέλα τραυματισμού σε ποντίκια και κουνέλια έδειξε ότι η ενδομυοκαρδιακή έγχυση παλμικού PRP νανοδευτερόλεπτου, μείωσε τη μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Έτσι, το PRP θα ήταν ωφέλιμο για την αποκατάσταση της λειτουργίας του μυοκαρδίου προκαλώντας αγγείωση και παρεμποδίζοντας τη βλάβη του στρες που προκαλείται από την ισχαιμία (Oneto & Etulain, 2021).

Όσον αφορά τα κλινικά στοιχεία, μια πιλοτική μελέτη που διεξήχθη σε 25 μη επαναγγειωμένους ασθενείς με στηθάγχη κατηγορίας III/IV έδειξε ότι η ενδομυοκαρδιακή ένεση αυτόλογου PRP σε συνδυασμό με διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση (TMR) είναι πιο



αποτελεσματική στην ανακούφιση της στηθάγχης και στη βελτίωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου από μόνη της (Wehberg , et al., 2009) . Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση της πιθανής αναγεννητικής επίδρασης του PRP στο πλαίσιο της ανάκαμψης του μυοκαρδίου (Oneto & Etulain, 2021).

### 2.3.2 Συνδυασμένη επίδραση συνδετικού και άλλου ιστού

Το PRP προάγει την αναγέννηση των οστών, του τένοντα και του χόνδρου μέσω πολλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής, του πολλαπλασιασμού των υποχόνδριων μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων και της χονδρογονικής διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού χονδροκυττάρων και βιοσύνθεσης μήτρας, του πολλαπλασιασμού πρόδρομων κυττάρων οστών, του πολλαπλασιασμού μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών και της οστεογονικής διαφοροποίησης ( Etulain, 2018).

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν τόσο στους συνδετικούς όσο και στους μυϊκούς ιστούς αποτελούν τη βάση των κλινικών εφαρμογών της επούλωσης τραυμάτων με τη μεσολάβηση των αιμοπεταλίων στο πλαίσιο της στοματικής και γναθοπροσωπικής χειρουργικής και εμφυτευματολογίας, της ωτορινολαρυγγολογίας, της ορθοπαιδικής, της τραυματολογίας και αποκατάστασης.

Φυσικά, αυτό απαιτεί την επίδραση του PRP στον επιθηλιακό ιστό για την αποκατάσταση της αγγείωσης καθώς και την αποκατάσταση του αισθητηριακού συστήματος που είναι κοινό σε όλες τις διαδικασίες επούλωσης πληγών. Επιπλέον, η συνδυαστική επίδραση του PRP στον συνδετικό και επιθηλιακό ιστό απαιτείται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της επούλωσης των δερματικών τραυμάτων. Τα περισσότερα από αυτά τα στοιχεία προέκυψαν στο πλαίσιο οξέων και χρόνιων ελκών και υποδεικνύουν ότι η κύρια επίδραση του PRP είναι στους ινοβλάστες.

Το PRP προκαλεί τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και τη βιοσυνθετική δραστηριότητα των δερματικών ινοβλαστών, προάγοντας την αποκατάσταση της εξωκυτταρικής μήτρας καθώς και τη διαφοροποίηση των ανθρώπινων δερματικών ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες (Anitua , et al., 2016).

Τα αιμοπετάλια προάγουν επίσης τη δερματική επαναγγείωση και την αποκατάσταση των δομών του δερματικού παραρτήματος συμπεριλαμβανομένων των τριχοθυλακίων ( Χiao , et al., 2017). Εκτός από τα έλκη, η θεραπευτική επίδραση του PRP σε άλλους τύπους δερματικών τραυμάτων έχει πρόσφατα περιγραφεί για τη θεραπεία τραυμάτων που σχετίζονται με υπερκεράτωση που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ψωριασικές πλάκες και σκληρό λειχήνα (Oneto & Etulain, 2021).

### 2.3.3 Επιθηλιακός ιστός

Εκτός από τους μηχανισμούς που περιγράφονται για τα τραύματα του δέρματος, η επίδραση του PRP στον επιθηλιακό ιστό επάγει στο ενδομήτριο την προώθηση της εμφύτευσης εμβρύου που υποβάλλεται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Hajiagha , et al., 2020). Ένα άλλο παράδειγμα παρατηρείται στην οφθαλμολογία, όπου το PRP επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων, των κυττάρων ινοβλαστών του επιπεφυκότα και των ενδοθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και καταστέλλει την απόπτωση των στρωματικών κυττάρων, ακολουθούμενη από συσσώρευση μυοϊνοβλαστών. Αυτά τα αποτελέσματα συνδυάζονται με τη λιπαντική και μηχανική-διαθλαστική δράση των οφθαλμικών σταγόνων (Lam , et al., 2015).

### 2.3.4 Νευρικός ιστός

Παρόλο που η αναγεννητική ικανότητα του νευρικού συστήματος είναι περιορισμένη, τα αυξανόμενα προκλινικά στοιχεία δείχνουν ότι το PRP θα μπορούσε να συμβάλει στην προώθηση της επιδιόρθωσης αυτού του ιστού (Gouel , et al., 2019) (Leiter & Walker, 2020). Αυτή η διαδικασία οφείλεται στην απελευθέρωση νευροτροφικών αυξητικών παραγόντων και ανοσοτροποποιητών από τα αιμοπετάλια, σε συνδυασμό με τις πρόδρομες ενώσεις του ικρίωματος φιμπρίνης στο πλάσμα.

Αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε ένα πιθανό νευροπροστατευτικό, νευρογενές και νευροφλεγμονώδες θεραπευτικό ρυθμιστικό σύστημα που υπόσχεται να ενισχύσει τα αισθητήρια και κινητικά νευρικά συστήματα που επηρεάζονται μετά από τραυματισμό ιστού και νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Leiter & Walker, 2020) (Gouel , et al., 2019). Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους ιστούς, τα στοιχεία για την επίδραση των αιμοπεταλίων στον νευρικό ιστό είναι μόνο πειραματικά και λαμβάνονται μέσω *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ζώα. Επομένως, απέχουμε ακόμη πολύ από το να κατανοήσουμε την πιθανή ευεργετική επίδραση της θεραπείας με PRP για την αποκατάσταση του νευρικού ιστού στο πλαίσιο της επούλωσης τραυμάτων (Oneto & Etulain, 2021).

### 2.3.5 Αμφιλεγόμενη επίδραση του PRP στην επούλωση πληγών

Παρά τη μεγάλη μεταβλητότητα των εφαρμογών, η αποτελεσματικότητα των αναγεννητικών θεραπειών που χρησιμοποιούν PRP εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη λόγω της απουσίας μεγάλων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Ένα παράδειγμα αυτής της διαμάχης παρουσιάστηκε σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2016 από τους (Martinez-Zapata, et al., 2016) σχετικά με τις θεραπείες PRP σε έλκη ποδιών σε άτομα με διαβήτη και φλεβικά έλκη ποδιών. Περιέγραψαν πώς τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του αυτόλογου

PRP σε αυτά τα χρόνια τραύματα, είναι χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας, συνήθως λόγω διαφόρων κινδύνων μεροληψίας και ανακρίβειας (λόγω μικρών μεγεθών δειγμάτων και έλλειψης στατιστικής ισχύος). Οι περισσότερες μελέτες είναι πολύ μικρές, δεν αναφέρουν εκ των προτέρων υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος και δεν θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν οτιδήποτε άλλο εκτός από πολύ μεγάλα αποτελέσματα θεραπείας.

Η έλλειψη στατιστικής ισχύος περιορίζει την επαρκή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του αυτόλογου PRP. Αυτοί οι περιορισμοί μαζί με την απουσία πληροφοριών και συναίνεσης σχετικά με τις τεχνικές προετοιμασίας PRP εμποδίζουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τυχόν διαφορές.

Ο συγγραφέας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ποιοτικά στοιχεία που να διερευνούν ότι το PRP βελτιώνει την επούλωση τραυμάτων σε άτομα με χρόνια τραύματα όπως έλκη ποδιών σε άτομα με διαβήτη και φλεβικά έλκη ποδιών (Martinez-Zarata, et al., 2016). Από το 2016, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις σχετικά με την επίδραση του PRP στο χρόνιο δέρμα και βρήκαν πιθανή ευεργετική επίδραση του PRP σε χρόνιες δερματικές πληγές, ειδικά σε ασθενείς με διαβήτη (Xia, et al., 2019).

Η βιβλιογραφία πρέπει να επικαιροποιείται και να αναθεωρείται συνεχώς για να κατανοηθούν τα πραγματικά οφέλη του PRP για χρόνιες δερματικές πληγές.

Εκτός από αυτούς τους τύπους τραυμάτων, πρόσφατες ισχυρές κλινικές δοκιμές και στοιχεία έχουν επίσης δείξει την απουσία ευεργετικών επιδράσεων του PRP για τη θεραπεία της οξείας ρήξης του Αχίλλειου τένοντα (Liu , et al., 2019) και της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος.

Η αποτελεσματικότητα του PRP κατά τις διαδικασίες ανόρθωσης κόλπων και υφέσεις των ούλων στη στοματική αναγέννηση είναι επίσης αμφιλεγόμενη (Schliephake , 2015). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές με ισχυρό και στιβαρό σχεδιασμό και να αναθεωρούνται συνεχώς για να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ υποστηρικτικών ή μη υποστηρικτικών στοιχείων σχετικά με την επούλωση τραυμάτων με τη μεσολάβηση PRP (Oneto & Etulain, 2021).

Σε αντίθεση με τα βιομηχανοποιημένα ιατρικά φάρμακα που απαιτούν φαρμακοεπαγρύπνιση, η ετερογένεια των προϊόντων που προέρχονται από αιμοπετάλια εμποδίζει τη θέσπιση ρυθμιστικών πλαισίων παγκοσμίως που απαιτούνται για την εφαρμογή υποχρεωτικής και ενοποιημένης καταγραφής παρενεργειών.

Σημειωτέον, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς στο πλαίσιο θεραπειών τενοντοπάθειας με PRP, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος, του ερυθρήματος, του οιδήματος και του πόνου (Bowman , et al., 2013). Ερυθρότητα του δέρματος, οίδημα, μώλωπες, κνησμός, απολέπιση και ξηρότητα μετά από ενδοδερμική ένεση PRP στο πλαίσιο της αναζωογόνησης του δέρματος (Alam , et al., 2018),

συστηματική αλλεργική αντίδραση μετά την ένεση PRP σε οστική κύστη (Latalski , et al., 2019).

Αν και οι πιθανοί μεσολαβητές/μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις επιδράσεις δεν αντιμετωπίστηκαν, μία από αυτές τις μελέτες αποκάλυψε την ενδοδερμική αλλεργική αντίδραση έναντι του κίτρικού κατά τη διάρκεια της δερματικής αλλεργικής δοκιμασίας (Latalski , et al., 2019) υποδηλώνοντας μια πιθανή τοξική επίδραση που προκαλείται από το αντιπηκτικό πρόσθετο στο PRP.

Η μέτρηση με περισσότερα από αυτά τα μητρώα θα επέτρεπε μια βαθύτερη κατανόηση των δυσμενών επιπτώσεων της χρήσης αναγεννητικών πρωτοκόλλων με τη μεσολάβηση PRP και θα παρείχε θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία αυτών των επιπλοκών (Oneto & Etulain, 2021).

## 2.4 Εφαρμογές PRP στην Ορθοπαιδική

Η ειδικότητα της ορθοπαιδικής και οι παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος ήταν από τα πρώτα πεδία ευρείας εφαρμογής, κάτι που συνεχίζεται στις μέρες μας και έχει ως σκοπό πέρα από την αποκατάσταση της βλάβης, την ανακούφιση από τον πόνο που προκαλούν οι μυοσκελετικές παθήσεις.

Γενικότερα, δεν υπάρχει, όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως, συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη προετοιμασία PRP όσον αφορά τη συγκέντρωση των συστατικών του αίματος, και επί του παρόντος υπάρχουν πολλά διαφορετικά εμπορικά συστήματα PRP που είναι διαθέσιμα στην αγορά.

Ως εκ τούτου, υπάρχει παραλλαγή στα πρωτόκολλα συλλογής PRP και στα χαρακτηριστικά προετοιμασίας ανάλογα με το εμπορικό σύστημα, δίνοντας σε κάθε σύστημα PRP μοναδικές ιδιότητες (Mazzocca , et al., 2012). Τα εμπορικά συστήματα συχνά διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητα συλλογής αιμοπεταλίων, τη μέθοδο απομόνωσης (φυγοκέντρηση ενός ή δύο σταδίων), την ταχύτητα φυγοκέντρησης και τον τύπο του συστήματος και λειτουργίας του σωλήνα συλλογής.

Τόσο οι ειδικοί για τον ασθενή παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται, όσο και οι μέθοδοι προετοιμασίας του εμπορικού συστήματος επηρεάζουν τη συγκεκριμένη σύνθεση του PRP. Αυτή τη μεταβλητότητα στη σύνθεση του σκευάσματος PRP, δημιουργεί προκλήσεις στην ερμηνεία της βιβλιογραφίας σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του PRP.

Οι σημαντικές διαφορές που παρατηρούνται από πρωτόκολλο σε πρωτόκολλο έχουν ως αποτέλεσμα την παρασκευή PRP με διαφορετική σύσταση και συγκέντρωση συστατικών, που μαζί με την διαφορετικότητα από ασθενή σε ασθενή να δίνει διαφορετικά αποτελέσματα (Le , et al., 2018).

### 2.4.1 Θεραπεία τενοντοπάθειας

Η θεραπεία τραυματισμών ή τενοντοπαθειών με PRP έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών με διαφορετικά αποτελέσματα (Πίν.6).

Πολλές από τις κυτταροκίνες που βρίσκονται στο PRP εμπλέκονται στις οδούς σηματοδότησης που συμβαίνουν κατά τα στάδια επούλωσης της φλεγμονής, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της επακόλουθης αναδιαμόρφωσης των ιστών. Το PRP μπορεί επίσης να προάγει τη νεοαγγείωση, η οποία μπορεί να αυξήσει την παροχή αίματος και τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζονται τα κύτταρα για να αναγεννήσουν τον τραυματισμένο ιστό, καθώς και να φέρουν νέα κύτταρα και να απομακρύνουν τα υπολείμματα από τον κατεστραμμένο ιστό. Αυτοί οι μηχανισμοί δράσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικοί σε χρόνιες τενοντοπάθειες, όπου οι βιολογικές συνθήκες δεν είναι ευνοϊκές για την επούλωση των ιστών.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενέσεις PRP ήταν αποτελεσματικές για τη θεραπεία της συμπτωματικής τενοντοπάθειας (Miller , et al., 2017).

**Πίνακας 6:** Μελέτες εφαρμογής PRP σε τενοντοπάθεια με διαφορετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Πηγή: (Le , et al., 2018)

Πάθηση	Μελέτη	Τύπος PRP	Επανάληψη θεραπείας (μήνες)	Αποτέλεσμα PRP
Τενοντοπάθεια αχίλλειου	(Boesen , et al., 2017)	L-PRP	6	+
Τενοντοπάθεια αχίλλειου	(Krogh , et al., 2016)	L-PRP	3	-
Τενοντοπάθεια επιγονατίδος	(Dragoo , et al., 2014)	L-PRP	6	+
Τενοντοπάθεια επιγονατίδος	(Vetrano , et al., 2013)	Δεν αναφέρεται	12	+
Τενοντοπάθεια επιγονατίδος	(Olivio, et al., 2017)	Δεν αναφέρεται	4	-

### 2.4.2 Επικονδυλίτιδα αγκώνα

Το PRP έχει αξιολογηθεί ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με πλάγια επικονδυλίτιδα (εικ.10), οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν στη φυσικοθεραπεία. Στη μεγαλύτερη τέτοια μελέτη, οι (Mishra , et al., 2014) αξιολόγησαν 230 ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε τουλάχιστον 3 μήνες συντηρητικής θεραπείας επικονδυλίτιδας αγκώνα (Mishra , et al., 2014). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LR-PRP και στις 24 εβδομάδες, η ένεση LR-PRP συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στον πόνο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Υπήρξε μια κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στις 24 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LR-PRP έναντι μιας ένεσης τοπικού αναισθητικού.



**Εικ.11:** Επικονδυλίτιδα αγκώνα (*tennis elbow*). (Anon., n.d.)

Προηγούμενες μελέτες έχουν προτείνει ότι το LR-PRP μπορεί επίσης να παρέχει μεγαλύτερη και συνεχή ανακούφιση των συμπτωμάτων της πλευρικής επικονδυλίτιδας από την έγχυση κορτικοστεροειδών και ως εκ τούτου να έχει πιο βιώσιμη θεραπευτική επίδραση. Το PRP φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την επικονδυλίτιδα αγκώνα με στοιχεία υψηλής ποιότητας που καταδεικνύουν βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν συγκεκριμένα ότι η LR-PRP πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής (Arirachakaran, et al., 2016).

### 2.4.3 Τενοντοπάθεια επιγονατίδος

Το PRP φαίνεται να είναι μια βιώσιμη θεραπευτική επιλογή για τη χρόνια ανθεκτική τενοντοπάθεια της επιγονατίδας και συνιστάται προετοιμασία πλούσια σε λευκοκύτταρα. Δεδομένου του μικρού αριθμού μελετών που υποστηρίζουν αυτό το συμπέρασμα, θα απαιτηθούν περαιτέρω κλινικές δοκιμές για τη σύσταση γενικής κλινικής χρήσης.

Η χρήση του LR-PRP για τη θεραπεία της χρόνιας ανθεκτικής τενοντοπάθειας της επιγονατίδας έχει υποστηριχθεί από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Οι (Dragoo, et al., 2014) αξιολόγησαν 23 ασθενείς με τενοντοπάθεια της επιγονατίδας που είχαν αποτύχει στη συντηρητική αντιμετώπιση. Η ομάδα που έλαβε θεραπεία με PRP είχε σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική σε διάστημα > 26 εβδομάδες, υποδηλώνοντας ότι το όφελος του PRP για την επιγονατιδική τενοντοπάθεια μπορεί να είναι η πρόωρη βελτίωση των συμπτωμάτων (Dragoo, et al., 2014).

### 2.4.4 Τενοντοπάθεια αχιλλείου

Αρκετές δοκιμές απέτυχαν να δείξουν διαφορά στο PRP έναντι της ένεσης εικονικού φαρμάκου μεμονωμένα για τη θεραπεία της αχίλλειας τενοντίτιδας στα κλινικά αποτελέσματα (de Vos, et al., 2011). Μια πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη

δοκιμή συνέκρινε μια σειρά τεσσάρων ενέσεων LP-PRP έναντι της ένεσης εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα αποκατάστασης έκκεντρης φόρτισης (Boesen , et al., 2017). Η ομάδα που έλαβε θεραπεία με PRP είχε σημαντικά βελτιωμένη βαθμολογία πόνου, λειτουργίας και δραστηριότητας σε όλα τα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 6 μηνών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αυτή η μελέτη βρήκε επίσης συγκρίσιμη βελτίωση με μια εφάπαξ ένεση μεγάλου όγκου (50 mL) 0,5% βουπιβακαΐνης (10 mL), μεθυλπρεδνιζολόνης (20 mg) και φυσιολογικού ορού (40 mL), αν και θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται αυτή η θεραπεία δεδομένου του αυξημένου κινδύνου ρήξης τένοντα μετά την ένεση στεροειδών. Τελικά, η τακτική χρήση του PRP στην τενοντοπάθεια του Αχιλλείου δεν υποστηρίζεται από την τρέχουσα βιβλιογραφία ( Le , et al., 2019).

#### 2.4.5 Τενοντοπάθεια rotator cuff

Το περιστροφικό πέταλο είναι το όνομα που δίνεται σε μια ομάδα τεσσάρων μυών που αποτελούν ζωτικό μέρος της άρθρωσης του ώμου. Οι μύες του στροφικού πετάλου εκτείνονται από την ωμοπλάτη μέχρι την κορυφή του οστού του βραχίονα. Η κύρια λειτουργία τους είναι να κινούν και να υποστηρίζουν την άρθρωση του ώμου. Χωρίς τους μύες του περιστροφικού πετάλου, θα ήταν σχεδόν αδύνατο να μετακινήσουμε τον ώμο προς οποιαδήποτε κατεύθυνση ή να τον σηκώσουμε.

Οι μύες του στροφικού πετάλου ενώνονται με το οστό του βραχίονα με τένοντες. Εάν για οποιονδήποτε λόγο, υπάρχει πρήξιμο και φλεγμονή οποιουδήποτε από αυτούς τους τένοντες, τότε ονομάζεται τενοντοπάθεια του περιστροφικού πετάλου. Αυτό συνήθως προκαλεί πόνο, ευαισθησία και περιορισμένο εύρος κίνησης του ώμου με ψηλαφητό οίδημα.

Υπήρξε έλλειψη μελετών υψηλού επιπέδου που να εξετάζουν τις ενέσεις PRP στη μη χειρουργική αντιμετώπιση της τενοντοπάθειας του στροφικού πετάλου. Οι λίγες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί συνέκριναν τα κλινικά αποτελέσματα της υπακρωμιακής ένεσης PRP με εικονικό φάρμακο και κορτικοστεροειδή, χωρίς όμως μελέτες που να αξιολογούν την άμεση ένεση στον ίδιο τον τένοντα.

Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διαπίστωσε ότι υπήρχε βελτίωση στον πόνο με δύο ενέσεις LR-PRP, με διαφορά 4 εβδομάδων, σε σύγκριση με μια ένεση εικονικού φαρμάκου ( Rha , et al., 2013). Οι (Shams , et al., 2016) ανέφεραν συγκρίσιμες βελτιώσεις μεταξύ του υποακρωμιακού PRP και της ένεσης κορτικοστεροειδών στον δείκτη RC Western Ontario (WORI), στον δείκτη αναπηρίας του πόνου στον ώμο (SPDI) και στον πόνο στον ώμο VAS με τη δοκιμή Neer (Shams , et al., 2016).

Οι μέχρι σήμερα μελέτες έχουν δείξει διφορούμενα αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση σε ασθενείς με υποακρωμιακές ενέσεις PRP για τενοντοπάθεια του στροφικού πετάλου. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες με μεγαλύτερη παρακολούθηση, για να συμπεριλάβουν την αξιολόγηση της άμεσης έγχυσης PRP στον τένοντα. Αυτές οι ενέσεις PRP έχουν αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για ενέσεις κορτικοστεροειδών σε τενοντοπάθεια του στροφικού ( Le , et al., 2019).

#### 2.4.6 Αποκατάσταση Αχίλλειου τένοντα

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα του PRP για την ενίσχυση της επούλωσης σε ρήξεις του Αχίλλειου τένοντα (Yuksel , et al., 2016).

Ωστόσο, αντικρουόμενα στοιχεία εμπόδισαν την ανάδειξη του PRP ως αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία σε ανθρώπους με οξείες ρήξεις αχίλλειου τένοντα. Για παράδειγμα, τα δομικά και λειτουργικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ρήξεις αχίλλειου τένοντα που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με και χωρίς προσθήκη PRP ήταν ισοδύναμα σε μία μελέτη ( De Carli , et al., 2016).

Αντίθετα, οι Zou et al. ενέγραψαν 36 ασθενείς σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση της οξείας ρήξης του Αχίλλειου τένοντα με και χωρίς διεγχειρητική ένεση LR-PRP (Zou , et al., 2016). Οι ασθενείς από την ομάδα PRP είχαν καλύτερο ισοκινητικό μυ στους 3 μήνες και είχαν υψηλότερες βαθμολογίες SF-36 και Leppilahti στους 6 και 12 μήνες, αντίστοιχα ( $P < 0,05$  για όλους).

Η έγχυση PRP δεν φαίνεται να είναι επωφελής για την οξεία αποκατάσταση του αχίλλειου τένοντα, αν και απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας (Le , et al., 2018).

#### 2.4.7 Οστεοαρθρίτιδα γόνατος

Η οστεοαρθρίτιδα γόνατος (OA) είναι μια κοινή μυοσκελετική διαταραχή. Η OA επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους και η επίπτωση αναμένεται να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες. Η OA του γόνατος μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής, λόγω της μειωμένης κινητικότητας και της ανεξαρτησίας μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων.

Η συμπτωματική OA του γόνατος παρουσιάζει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα παγκόσμια συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη συμπτωματική OA του γόνατος συνήθως αποτελείται από συστηματικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Δεδομένων των χαμηλών ποσοστών ενδοκαπικής διήθησης, μαζί με τον υψηλό κίνδυνο παρενεργειών που σχετίζονται με τη χρόνια λήψη ΜΣΑΦ, έχουν προωθηθεί οι ενδοαρθρικές ενέσεις εναλλακτικών ουσιών. Μέχρι στιγμής, τα



κορτικοστεροειδή (CCS) και το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες για ενδοαρθρικές θεραπείες (Güvendi , et al., 2017).

Τα ενέσιμα CCS στοχεύουν στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης απευθείας στην οστεοαρθρική επιφάνεια και είναι μεταξύ των συστάσεων που δίνονται στις οδηγίες της Osteoarthritis Research Society International το 2014 και του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) το 2012. Ωστόσο, τα οφέλη τους είναι πολύ μικρής διάρκειας (Güvendi , et al., 2017).

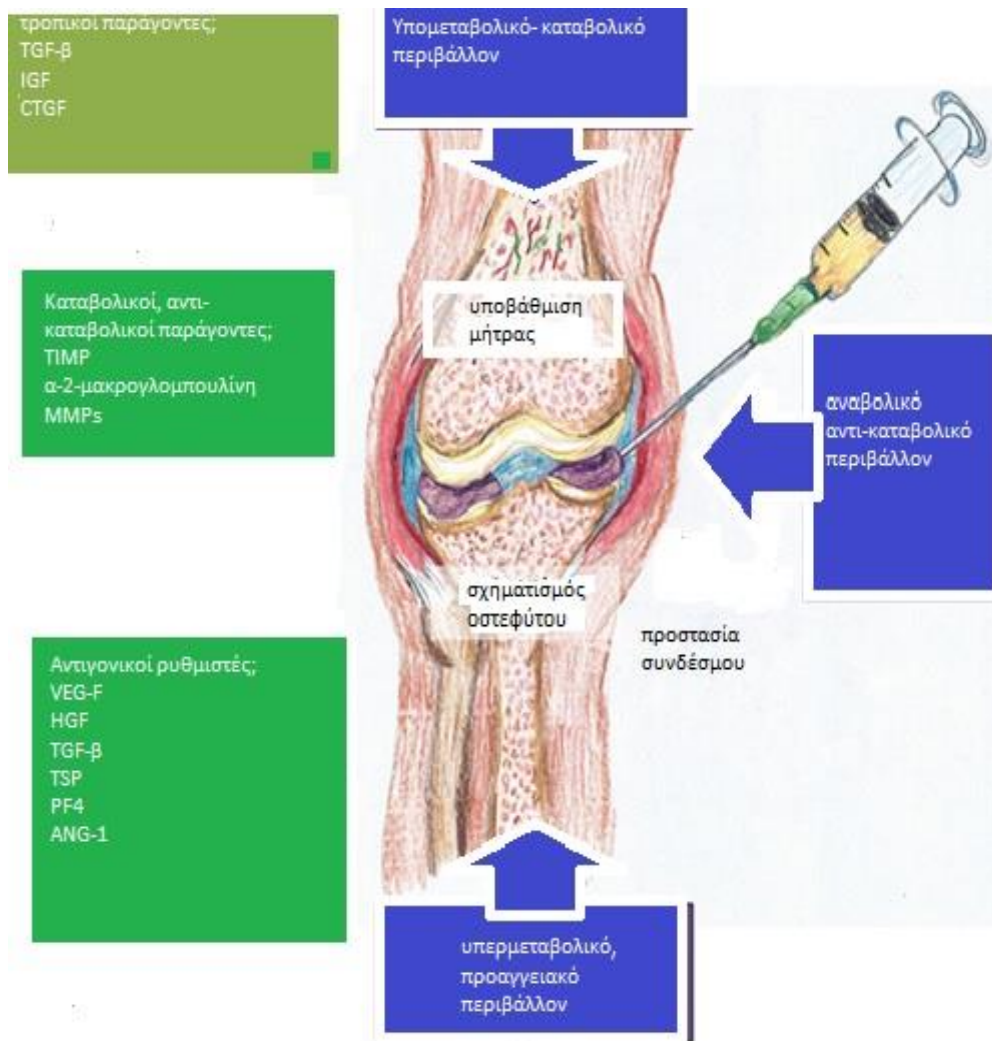
Πιο πρόσφατα, υπήρξε εκτεταμένο ενδιαφέρον για τους αυξητικούς παράγοντες ως τρίτη εναλλακτική. Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), μια πολυλειτουργική αυτόλογη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, είναι μια απλή και οικονομική μέθοδος για τη λήψη αυτόλογων αυξητικών παραγόντων. Μέχρι στιγμής, το PRP έχει επιδείξει αναγεννητικό δυναμικό μαζί με φλεγμονώδη τροποποίηση (Fu , et al., 2017), αλλά η υπεροχή του έναντι των άλλων ουσιών δεν έχει τεκμηριωθεί (Migliorini , et al., 2021).

Στην κλινική πράξη, το PRP χρησιμοποιείται για να επιτρέψει την εφαρμογή αυτόλογων πρωτεϊνών πλάσματος και αιμοπεταλίων σε μια επιθυμητή θέση, με τη χρήση κατάλληλου ικριώματος, για να βοηθήσει στην αποκατάσταση του τραυματισμένου ιστού. Το σκεπτικό για την εφαρμογή PRP στα ικριώματα είναι να εκμεταλλευτεί την τεράστια ποσότητα αυξητικών παραγόντων που περιέχονται στα αιμοπετάλια για την προώθηση της αναγέννησης του χόνδρου. Ωστόσο, η χρήση ικριωμάτων επαυξημένων με PRP βρίσκεται ακόμη σε προκαταρκτική κατάσταση, με χαμηλό επιστημονικό επίπεδο ισχύος.

Με εφαρμογή στα χονδροκύτταρα, οι αυξητικοί παράγοντες προάγουν τη σύνθεση μήτρας, την ανάπτυξη και τη μετανάστευση των κυττάρων και διευκολύνουν τη μεταγραφή πρωτεϊνών. Η υπερφυσιολογική απελευθέρωση παραγόντων που προέρχονται από αιμοπετάλια απευθείας στο σημείο της νόσου του χόνδρου, ιδιαίτερα με ενδιαφέρον για την ΟΑ του γόνατος, μπορεί να διεγείρει τον φυσικό καταρράκτη αναγεννητικής σηματοδότησης και να ενισχύσει την επούλωση του ιστού με περαιτέρω μεσολάβηση της αντιφλεγμονώδους απόκρισης (εικ.11).

Στις αρθρώσεις ΟΑ, το PRP έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τοπικά και διεισδυτικά κύτταρα, κυρίως αρθρικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, εκείνα τα κύτταρα που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσία (όπως τα μακροφάγα) και τα κυτταρικά συστατικά του χόνδρου και των οστών.

Επιπλέον, το PRP μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή και τις αγγειογενετικές διεργασίες και την ισορροπία αναβολισμού και καταβολισμού στο σχηματισμό χόνδρου και να αλλάξει το υπάρχον μικροπεριβάλλον κατά την εξέλιξη της νόσου (O'Connell , et al., 2019) .



**Εικ.12:** Εφαρμογή PRP σε γόνατο με OA. (O'Connell , et al., 2019):

Οι συνδυασμένες επιδράσεις του PRP το καθιστούν μια πιθανή επιλογή για τη διαχείριση της OA του γόνατος, ειδικά ως πρωτογενούς αναλγητικού παράγοντα. Αυτό οφείλεται σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών, των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων πόνου μετεγχειρητικά.

Παρά τα ενθαρρυντικά προκλινικά αποτελέσματα και το αυξανόμενο κλινικό ενδιαφέρον, παραμένουν πολλά ερωτήματα σχετικά με την κλινική εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα του PRP, κυρίως στην παραγωγή του PRP, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικά χαρακτηριστικά (O'Connell , et al., 2019).

Σύμφωνα με τα κύρια ευρήματα της μετα-ανάλυσης των (Migliorini , et al., 2021), οι ενδοαρθρικές ενέσεις PRP έδειξαν την καλύτερη συνολική έκβαση σε σύγκριση με τα στεροειδή, το υαλουρονικό οξύ και το εικονικό φάρμακο για ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος στους 3, 6 και 12 μήνες παρακολούθησης. Μεταξύ CCS, υαλουρονικού οξέος και εικονικού φαρμάκου, εντοπίστηκε ομοιότητα.

## 2.5 Εφαρμογές PRP στη Δερματολογία

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) είναι μια διαρκώς διευρυνόμενη μέθοδος θεραπείας που συνεχίζει να επιδεικνύει σημαντικές υποσχέσεις στον τομέα της δερματολογίας.

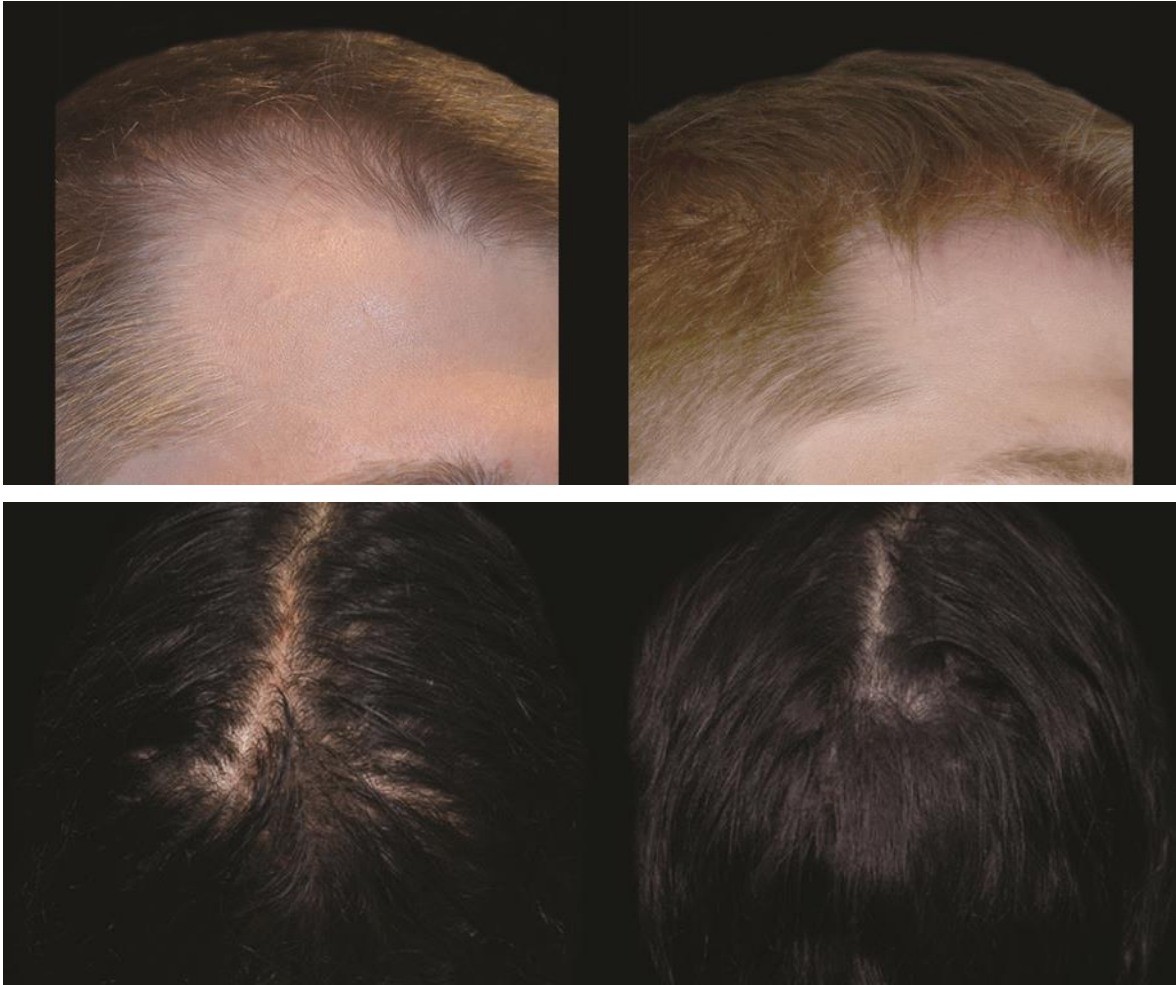
Το PRP συνεχίζει να εξελίσσεται ως σημαντική μέθοδος θεραπείας με πολλές εφαρμογές στη δερματολογία, ιδιαίτερα στους τομείς της αποκατάστασης μαλλιών, της αναζωογόνησης του δέρματος, της αποκατάστασης των ουλών ακμής και των ραβδώσεων. Επιπλέον, ο συνδυασμός PRP με θεραπείες λέιζερ, microneedling, δερματικά πληρωτικά και αυτόλογο μόσχευμα λίπους οδηγεί σε βελτιωμένα αισθητικά αποτελέσματα.

Η χρήση του PRP έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένα αισθητικά δερματολογικά αποτελέσματα μέσω της αγγειογένεσης, της νεοκολλαογένεσης και της λιπογένεσης. Οι εφαρμογές για αποκατάσταση μαλλιών και αναζωογόνηση δέρματος παραμένουν οι πιο υποστηριζόμενες ενδείξεις για PRP στην αισθητική δερματολογία. Επιπλέον, η χρήση του PRP όταν συνδυάζεται με άλλες μεθόδους θεραπείας, όπως δερματικά πληρωτικά, λέιζερ και άλλες συσκευές επιδεικνύει σημαντικές βελτιώσεις στην εμφάνιση, την υφή και τον τόνο του δέρματος.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να τυποποιήσουν τα πρωτόκολλα θεραπείας PRP με συγκεκριμένες ενδείξεις. Το PRP υπόσχεται πολλά στη δερματολογία με τις θεραπευτικές εφαρμογές να συνεχίζουν να επεκτείνονται (Emer, 2019).

### 2.5.1 Αποκατάσταση μαλλιών

Το PRP έχει επιδείξει σημαντικές βελτιώσεις στην ανάπτυξη των μαλλιών κατά τη θεραπεία της ανδρογενούς αλωπεκίας (Εικ.12). Οι αυξητικοί παράγοντες PRP προάγουν την αναγέννηση της τρίχας διεγείροντας τη διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων των τριχοθυλακίων, επάγοντας και παρατείνοντας τη φάση πολλαπλασιασμού της φάσης αναγέννησης των τριχοθυλακίων, καθώς και ενεργοποιώντας αντι-αποπτωτικές οδούς και προάγοντας την αγγειογένεση για την αύξηση της περιθυλακικής αγγείωσης και της επιβίωσης των ινοβλαστών των δερματικών θηλωμάτων (Sand , et al., 2017).



**Εικ.13:** Σημαντική αύξηση στην πυκνότητα και το χρώμα των μαλλιών με έξι μηνιαίες ενέσεις PRP. (Emer, 2019)

Ένα ευρύ φάσμα μελετών δείχνει ότι το PRP είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την αραίωση των μαλλιών (Sand , et al., 2017) (Dervishi , et al., 2020). Τόσο η ανδρική όσο και η γυναικεία τριχόπτωση, καθώς και η γυροειδής αλωπεκία, μπορούν να βελτιωθούν με το PRP. Οι ενέσεις PRP μπορούν να συνδυαστούν με προγεστερόνη, μικροσωματίδια δαλτεπαρίνης ή κύτταρα CD34+.

Το PRP που χορηγείται με προγεστερόνη αναστέλλει φυσικά την 5-άλφα αναγωγή, το ένζυμο που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διδροτεστοστερόνη (DHT). Η DHT καταστρέφει τους θύλακες των τριχών και ευθύνεται για τη γενετική τριχόπτωση. Η προγεστερόνη αναστέλλει την 5-άλφα αναγωγή και συνεπώς την DHT, η οποία επιτρέπει την ανάκτηση της τριχοφυΐας.

Το PRP με δαλτεπαρίνη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις στη διάμετρο της τρίχας και τον πολλαπλασιασμό των ινών κολλαγόνου και των ινοβλαστών, μαζί με παχύρρευστο επιθήλιο και τριχοθυλάκια λόγω αυξημένης αγγειογένεσης. Η χρήση κυττάρων CD34+ με PRP έδειξε σημαντική βελτίωση στο πάχος των μαλλιών και τη συνολική εμφάνιση.

Σε ορισμένες μελέτες αποκαλύπτουν ελάχιστη βελτίωση στην αποκατάσταση των μαλλιών, υποθέτουμε ότι μάλλον έχουν χρησιμοποιηθεί ανεπαρκή πρωτόκολλα θεραπείας. Οι μελέτες που χρησιμοποιούν ανεπαρκή αριθμό θεραπειών δεν είχαν ουσιαστικές βελτιώσεις.

Οι πολλαπλές συνεχείς θεραπείες με PRP είναι απαραίτητες για σημαντική αισθητική βελτίωση της αυξημένης πυκνότητας των μαλλιών. Θεωρείται ότι τρεις ενέσεις το χρόνο είναι η ελάχιστη συχνότητα προκειμένου να παρατηρηθεί οποιοδήποτε κλινικά ευεργετικό αποτέλεσμα.

Στην κλινική πρακτική, οι περισσότεροι γιατροί ξεκινούν με μια σειρά μηνιαίων ενέσεων μέχρι να φανεί βελτίωση, και στη συνέχεια συνεχίζουν με θεραπείες συντήρησης κάθε 2 έως 3 μήνες επ' αόριστον.

Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό της σωστής συχνότητας, δοσολογίας και συντήρησης. Επιπλέον, ο συνδυασμός ενέσεων PRP με άλλες θεραπείες αποκατάστασης μαλλιών, όπως φιναστερίδη (άρρνες ασθενείς), μινοξιδίλη, θεραπεία φωτός χαμηλού επιπέδου και σπιρονολακτόνη (γυναίκες ασθενείς), μπορεί να ενισχύσει τη συνολική αποτελεσματικότητα.

Οι ενέσεις PRP μπορεί επίσης να βελτιώσουν το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης μαλλιών και ενδέχεται σύντομα να ενταχθούν στα πρωτόκολλα συντήρησης πριν και μετά τη θεραπεία (Emer, 2019).

### 2.5.2 Αναζωογόνηση του δέρματος

Αρκετές αναφορές καταδεικνύουν βελτιώσεις σε τραυματικές ουλές και ουλές ακμής με τη θεραπεία PRP. Οι αυξήσεις στην πυκνότητα του κολλαγόνου και στις δερματικές ελαστικές ίνες έχουν αξιοσημείωτα οφέλη κατά τη χρήση του PRP στην αισθητική δερματολογία.

Όταν το PRP χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, όπως θεραπείες με λέιζερ, microneedling και πληρωτικά με υαλουρονικό οξύ, επιτυγχάνονται περαιτέρω βελτιώσεις στην εμφάνιση του δέρματος (Εικ13).



**Εικ.14:** Γυναικεία πλήρης αναζωογόνηση προσώπου, παρατηρήστε τη σημαντική βελτίωση στην υφή, το χρώμα και τον τόνο του δέρματος. Συνδυαστική προσέγγιση: πληρωτικών για τη βελτίωση των πλευρικών παρειών, του πηγουνιού και των χειλιών, εσωτερική ραδιοσυχνότητα (InMode FaceTite™) και λιποαναρρόφηση στο κάτω μέρος του προσώπου και του λαιμού, Botox® Cosmetic για χημικό λίφτινγκ φρυδιών (γραμμές "11") και ρυτίδες ματιών (πόδια της χήνας), microneedling ραδιοσυχνότητων (InMode Fractora™) με PRP σε μια σειρά τριών θεραπειών σε περίοδο 12 μηνών. (Emer, 2019)

Το αυτόλογο μόσχευμα λίπους σε συνδυασμό με PRP για την ενίσχυση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης του λίπους έχει προκαταρκτικά δείξει θετικά αποτελέσματα.

### 2.5.3 Ουλές ακμής & τραυματικές ουλές

Πολλαπλές μελέτες δείχνουν σημαντική βελτίωση στην εμφάνιση ουλών ακμής, καθώς και τραυματικών ουλών, όταν χρησιμοποιείται PRP (Εικ14).



**Εικ.15:** Βελτίωση ουλών ακμής, επανόρθωση με λέιζερ και τοπικό PRP .Πηγή: (Emer, 2019)

Οι δερματικοί τραυματισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε ουλώδη ιστό, παρουσιάζοντας αισθητικά και λειτουργικά προβλήματα. Η οπτική τομογραφία συνοχής αποκάλυψε βελτιωμένο βάθος ουλής ακμής όταν χρησιμοποιήθηκε PRP με θεραπεία κλασματικού λέιζερ, σε σύγκριση με το λέιζερ μόνο.

Μείωση του ερυθρήματος και του οιδήματος παρατηρείται κατά τη θεραπεία ουλών ακμής με PRP. Η βελτιωμένη ελαστικότητα του δέρματος και η αύξηση του κολλαγόνου και των ινοβλαστών σημειώνονται επίσης κατά τη θεραπεία ουλών (Emer, 2019).

#### 2.5.4 Συνδυαστικές Θεραπείες: Laser & Μικροβελονισμός

Η χρήση του PRP σε συνδυασμό με θεραπείες με laser και microneedling είναι όλο και πιο δημοφιλής στην αισθητική δερματολογία. Οι θεραπείες fractional laser resurfacing και microneedling δημιουργούν μικρές τρύπες στο δέρμα, οι οποίες ενισχύουν την πρόσληψη και τη χορήγηση του PRP (Sand , et al., 2017).

Ο συνδυασμός PRP με θεραπείες λέιζερ και διαδικασίες microneedling βελτιώνει την επούλωση των πληγών και συντομεύει τους χρόνους αποκατάστασης, καθώς και μειώνει το ερύθημα και τον δείκτη μελανίνης της περιοχής όπου εφαρμόζεται η θεραπεία (Gawdat , et al., 2014).

Η διαεπιδερμική απώλεια νερού (TEWL) και η φλεγμονώδης υπερμελάγχρωση βρέθηκαν επίσης να είναι σημαντικά χαμηλότερες όταν εφαρμόζεται συνδυαστική θεραπεία με PRP και συσκευές laser.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PRP μετά από CO2 ή κλασματική ανάπλαση με έρβιο έχουν βελτιωμένη ελαστικότητα δέρματος, αυξημένους ινοβλάστες και ιδιαίτερα παχύτερες δέσμες κολλαγόνου σε σύγκριση με θέσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λέιζερ χωρίς προσθήκη PRP (Emer, 2019).

#### 2.5.5 Δερματική Αύξηση

Ο συνδυασμός PRP με πληρωτικά με βάση το υαλουρονικό οξύ είναι δημοφιλής και ευρέως διαδεδομένος στην αισθητική δερματολογία εδώ και αρκετά χρόνια.

Το "Vampire Facelift" επινοήθηκε μετά από συνδυασμό PRP και δερματικών πληρωτικών. Αυτή η τεχνική έχει γίνει πολύ γνωστή μέσω των social media. Οι πολυάριθμοι αυξητικοί παράγοντες στο PRP πιστεύεται ότι αναζωογονούν το δέρμα, βελτιώνοντας την υφή και την απαλότητα, ενώ παράλληλα μειώνουν τις ρυτίδες.

Τα πληρωτικά υαλουρονικού οξέος ή άλλοι παράγοντες αύξησης του δέρματος χρησιμεύουν ως ικρίωμα στο οποίο το PRP μπορεί να συνδεθεί και να ενισχύσει την αναζωογόνηση του δέρματος, καθώς και να ενισχύσει την αύξηση των μαλακών ιστών (Sand , et al., 2017) (Εικ.15).



**Εικ.16:** Ουσιαστικές βελτιώσεις στην υφή και το χρώμα του δέρματος, στους μαύρους κύκλους και τις οφθαλμικές κοιλότητες με τοπικό και ενέσιμο PRP σε συνδυασμό με fractional λέιζερ CO2. (Emer, 2019)

Διαρκείς αισθητικές βελτιώσεις παρατηρούνται κατά τη θεραπεία των ρινοχειλικών πτυχών, των οριζόντιων λωρίδων αυχένα, της ομοιογένειας και της τονικότητας του δέρματος και των ρυτίδων του προσώπου με δερματικά πληρωτικά σε συνδυασμό με PRP (Emer, 2019).

## 2.6 Εφαρμογές PRP στη Γυναικολογία

Περίπου το 13% του παγκόσμιου πληθυσμού αντιμετωπίζει δυσκολία σύλληψης για διαφορετικούς λόγους.

Η κοιλότητα της μήτρας και το ενδομήτριο παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διασφάλιση της επιτυχίας μιας εγκυμοσύνης (Mikich , et al., 2019). Σε έναν φυσικό κύκλο, το ενδομήτριο είναι πιο δεκτικό για εμφύτευση εμβρύου 5 έως 7 ημέρες μετά την ωορρηξία, η οποία συμπίπτει με τη στιγμή που ένα έμβρυο φτάνει στο στάδιο της βλαστοκύστης.

Πολλοί παράγοντες μπορούν να αλλάξουν την ενδομήτρια δεκτικότητα, συμπεριλαμβανομένων των δομικών ανωμαλιών της μήτρας (όπως οι πολύποδες και οι συμφύσεις) και το πάχος της επένδυσης του ενδομητρίου μεταξύ άλλων.

Στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το πάχος επένδυσης του ενδομητρίου μπορεί εύκολα να μετρηθεί με οβελιαία όψη της μήτρας χρησιμοποιώντας διακολλητικό υπερηχογράφημα, το οποίο χρησιμοποιείται τακτικά ως ακτινολογικός προγνωστικός παράγοντας για τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από εμβρυομεταφορά.

Ένα λεπτό ενδομήτριο, με μέτρηση μικρότερης από 7 mm, συνήθως σχετίζεται με δυσμενή έκβαση σύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπιάζουσας αποτυχίας



εμφύτευσης και μειωμένων ποσοστών εγκυμοσύνης και σχετίζεται με υψηλό ποσοστό ακύρωσης του κύκλου.

Στους κύκλους κατεψυγμένης εμβρυομεταφοράς, περίπου το 3% των γυναικών αγωνίζεται με το πρόβλημα του λεπτού ενδομητρίου. Πολλαπλά θεραπευτικά φάρμακα όπως ορμονικό συμπλήρωμα οιστραδιόλης σε διαφορετικές μορφές (στοματικές, κολπικές, διαδερμικές ή ενδομυϊκές), αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως χαμηλή -δόση ασπιρίνης, τοκοφερόλης (βιταμίνη Ε), πεντοξιφυλλίνη, κολπική σιλδεναφίλη, ταμοξιφαίνη, παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων, ενδομήτρια έγχυση με βλαστοκύτταρα, έχουν δοκιμαστεί και έχουν χρησιμοποιηθεί ως επικουρικές θεραπείες για την αύξηση του πάχους του ενδομητρίου ή της ενδομήτριας δεκτικότητας.

Ακόμη και με αυτές τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να υποφέρουν από υποτροπιάζουσα αποτυχία εμφύτευσης και το πρόβλημα ενός λεπτού μη δεκτικού ενδομητρίου παραμένει μια από τις πιο δύσκολες και απογοητευτικές καταστάσεις στους κύκλους καταψυγμένης εμβρυομεταφοράς τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους γιατρούς τους (Mouanness , et al., 2021).

Τα τελευταία χρόνια, το PRP έχει αποκτήσει μεγαλύτερη δημοτικότητα στον τομέα της αναπαραγωγής και πολλές μελέτες έχουν ήδη διερευνήσει την επίδρασή του στην αναζωογόνηση των ωοθηκών» διεγείροντας τα αδραντοποιημένα ωάρια στον άνθρωπο. όπως ασθενείς με χαμηλό απόθεμα ωοθηκών ( Melo , et al., 2020), ασθενείς με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Pantos , et al., 2019), μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες (Pantos , et al., 2019) και σε ζωικά μοντέλα μετά από χημικά επαγόμενη ωοθηκική ανεπάρκεια (Vural , et al., 2019).

Πρόσφατα, οι μελέτες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον στη διερεύνηση της επίδρασης της ενδομήτριας έγχυσης PRP σε ασθενείς με αποτυχημένη εμφύτευση και με λεπτό τοίχωμα ενδομητρίου (Mouanness , et al., 2021).

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το PRP μπορεί να είναι ευεργετικό στη βελτίωση του πάχους του ενδομητρίου και της δεκτικότητας του ενδομητρίου.

Παρόλο που πρόσφατη μελέτη αμφισβήτησε τη χρήση του PRP ως «πρόσθετης» θεραπείας στη θεραπεία γονιμότητας επειδή δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά (Urman , et al., 2019), οι περισσότερες επιστημονικές μελέτες «βλέπουν» ευνοϊκά τη χρήση PRP ως συμπλήρωμα για γυναίκες με λεπτό EMT που προσπαθούν να συλλάβουν χρησιμοποιώντας τη δική τους μήτρα, δηλαδή χωρίς την ανάγκη για φορέα κύησης και πιθανώς σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν σύλληψη.

Υπάρχει ανάγκη για καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να αξιολογούν την επίδραση της ενδομήτριας ένεσης PRP στην ενδομήτρια δεκτικότητα και τα ποσοστά εμφύτευσης (Mouanness , et al., 2021).

Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολλά υποσχόμενα, πολλαπλά ελαττώματα στο σχεδιασμό και την εκτέλεση των μελετών εγείρουν ανησυχία για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Στην πραγματικότητα, οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την ενδομήτρια ένεση PRP στο πλαίσιο των κύκλων μεταφοράς είτε απέτυχαν είτε αναφέρουν την ανάλυση καρυότυπου των μεταφερθέντων εμβρύων. Είναι γνωστό ότι τα ανευπλοειδή έμβρυα έχουν αυξημένο ποσοστό αποτυχίας εμφύτευσης σε σύγκριση με τα ευπλοειδή έμβρυα, και επομένως θα ήταν απαραίτητο να προσαρμοστούν τα αποτελέσματα σύμφωνα με αυτή τη σημαντική μεταβλητή.

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι οι υπογόνιμοι ασθενείς που παρουσιάζουν αποτυχία εμφύτευσης είναι μια ετερογενής ομάδα ασθενών που θα μπορούσε να έχει σχέση με φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς παράγοντες όπως η παρουσία ενδομητρίτιδας. Για να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας PRP, η μοναδική κατάσταση κάθε ασθενούς θα πρέπει να κριθεί σύμφωνα με την πιθανή αιτία αποτυχίας εμφύτευσης για καλύτερη εγκυρότητα ως προς την αποτελεσματικότητα του PRP.

Διαφορές στα πρωτόκολλα προετοιμασίας και έγχυσης για PRP μπορεί να είναι ένας άλλος λόγος πίσω από τα μεταβλητά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε διαφορετικές μελέτες. Η διαδικασία ενεργοποίησης του PRP, βασικό βήμα στην απελευθέρωση των αυξητικών παραγόντων και των κυτταροκινών που αποθηκεύονται στους κόκκους των αιμοπεταλίων, διαφέρει επίσης σε κάθε πρωτόκολλο.

Ενώ ορισμένοι πιστεύουν ότι τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν από τη μηχανική καταπόνηση κατά τη φυγοκέντρωση, άλλοι έχουν οδηγηθεί σε χημική ενεργοποίηση πριν από την έγχυση, μέσω της προσθήκης θρομβίνης ή της χρήση ασβεστίου.

Ο χρόνος από την ενεργοποίηση του PRP έως την έγχυσή του θα πρέπει επίσης να τυποποιηθεί λαμβάνοντας υπόψη τον μικρό χρόνο ημιζωής των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων.

Στην πραγματικότητα, οι περισσότερες μελέτες απέτυχαν να αναφέρουν την καθυστέρηση μεταξύ της προετοιμασίας του PRP και της έγχυσής του μέσα στην κοιλότητα της μήτρας, κάτι που θα μπορούσε να είναι ουσιαστικό στοιχείο για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτής της παρέμβασης.

Τέλος, διαφορετικές μελέτες είχαν εγχύσει PRP σε διαφορετικές χρονικές στιγμές του εμμηνορροϊκού κύκλου ή κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας, καθιστώντας κάθε σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων πολύ δύσκολη.

Επίσης, η διακύμανση στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων, η ποσότητα του PRP που εγχύθηκε, η συχνότητα της ένεσης μεταξύ διαφορετικών μελετών θα μπορούσαν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε διαφορές στα αποτελέσματα. Επειδή το PRP που

χρησιμοποιείται για την ενδομήτρια έγχυση παρασκευάζεται «εσωτερικά», υπάρχει σαφής ανάγκη για τυποποίηση στην τεχνική πριν από τη σύγκριση διαφορετικών μελετών.

Έτσι, οι μέθοδοι παρασκευής του PRP θα πρέπει να τυποποιηθούν σωστά παγκοσμίως για να κατανοηθούν οι υποτιθέμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αιμοπετάλια ασκούν τη δράση τους στις θεραπείες αναγέννησης και ανάπτυξης ιστών και για να επιτευχθούν συνεπή κλινικά αποτελέσματα. Αυτή η ανάγκη για ένα τυποποιημένο, αναπαραγώγιμο και εξαιρετικά αποτελεσματικό παρασκεύασμα PRP θα πρέπει να οδηγήσει τους επιστήμονες στη δημιουργία ενός επαναλαμβανόμενου και εξαιρετικά αποτελεσματικού πρωτοκόλλου PRP σχεδιασμένου να μεγιστοποιήσει τις αναγεννητικές και θεραπευτικές ιδιότητες του PRP (Mouanness , et al., 2021).

### 2.6.1 Αναζωογόνηση ωοθηκών

Η προοπτική της αναζωογόνησης των ωοθηκών προσφέρει τη δελεαστική προοπτική αντιμετώπισης της μείωσης της γονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία ή σε παθολογικές καταστάσεις όπως η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Η ιδέα της αναζωογόνησης των ωοθηκών αναζωογονήθηκε από την ένδειξη της ύπαρξης ωογονικών βλαστοκυττάρων (OSCs), τα οποία έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε λειτουργικά ωοθυλάκια και να δημιουργούν ωοκύτταρα.

Ωστόσο, το κλινικό τους δυναμικό παραμένει άγνωστο. Επιπλέον, υπάρχει πλέον αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διενέργεια επιτόπιας αναζωογόνησης των ωοθηκών. Μια προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει την ένεση στην ωοθήκη με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) (Atkinson , et al., 2021).

Την τελευταία δεκαετία, έχει υπάρξει ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών που ανέφεραν ότι η έγχυση PRP απευθείας στην ωοθήκη μπορεί να αυξήσει τη θυλακιογένεση και τη συγκομιδή ωαρίων. Μία από τις πρώτες μελέτες που ανέφεραν αυτήν την προσέγγιση ήταν από τους (Callejo , et al., 2013), ο οποίος εμφύτευσε κρουοσυντηρημένο ωοθηκικό ιστό μέσα στο περιτόναιο. Το PRP χρησιμοποιήθηκε ως προ-αγγειογόνος και πολλαπλασιαστικός παράγοντας και η προσέγγιση υποστήριξε μια επιτυχημένη ζωντανή γέννηση.

Η προαγγειογενετική επίδραση του PRP τονίστηκε περαιτέρω σε μια μελέτη των (Bakacak , et al., 2016), ο οποίος χρησιμοποίησε ένα μοντέλο ισχαιμίας ωοθηκών σε αρουραίο που προκαλείται από στρέψη. Σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με PRP σε όλες τις καταστάσεις αύξησε σημαντικά τον περιτοναϊκό αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και παρείχε προστασία από την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από τις ROS κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.

Πιο πρόσφατα, έχει αναφερθεί άμεση ένεση PRP στις ωθήκες. Το 2016, μια σύντομη επικοινωνία στην Ετήσια Συνάντηση ESHRE έδειξε ότι η έγχυση PRP στις ωθήκες περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών οδήγησε στην επανάληψη των εμμηνορροϊκών κύκλων (Pantos , et al., 2016). Η μελέτη περιελάμβανε μόνο οκτώ γυναίκες, αλλά ήταν η πρώτη αναφερόμενη χρήση PRP για αναζωογόνηση της περιεμμηνοπαυσιακής ωθήκης. Από τότε, έχουν υπάρξει αρκετές περιορισμένες έρευνες σχετικά με τη χρησιμότητα της ένεσης PRP στις ωθήκες περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Ο (Sills , et al., 2018) ανέφερε ότι για υγιείς γυναίκες με ιστορικό υπογονιμότητας, η έγχυση PRP στις ωθήκες παρήγαγε αρκετά ωκύτταρα MIII για κρυσσαίνηση, με ένα άτομο να προχωρά σε επιτυχή εμβρυομεταφορά τη στιγμή της δημοσίευσης.

Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει παρόμοιες περιπτώσεις. Συνήθως η θεραπεία με PRP ωθηκών έχει προκαλέσει αύξηση της αντι μούλλεριου ορμόνης AMH (antimullerian hormone) και πτώση των επιπέδων FSH σε προηγούμενους μη ανταποκρινόμενους, οδηγώντας σε θυλακιογένεση, σημαντικά επίπεδα ανάκτησης ωαρίων και σε λίγες περιπτώσεις, αυτόματη εγκυμοσύνη ( Hsu , et al., 2020) (Pantos , et al., 2019).

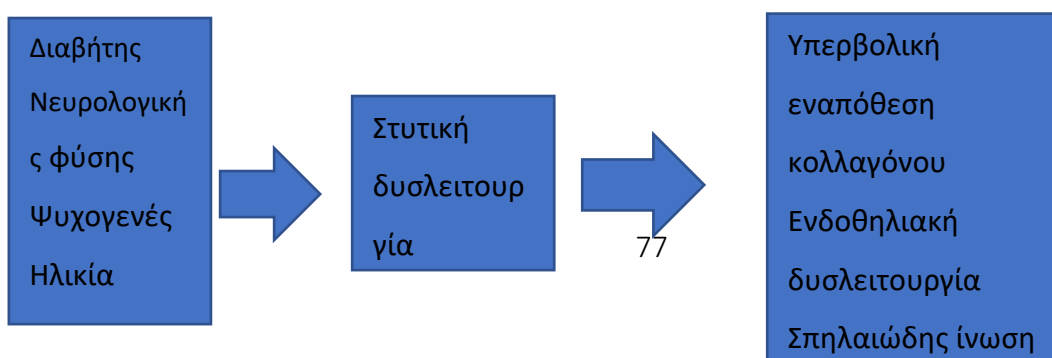
## 2.7 Εφαρμογές PRP στην Ανδρολογία

### 2.7.1 Στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ)

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) είναι η αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης επαρκούς στύσης του πέους για επιτυχημένη κολπική διείσδυση και επαφή, αποτελώντας συχνό και μεγάλο πρόβλημα στη συνένωση του ζευγαριού και που πολλές φορές οδηγεί σε πρόβλημα την ίδια τη σχέση.

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) επηρεάζει σοβαρά την προσωπική, κοινωνική και σεξουαλική ζωή των ασθενών (Porst , et al., 2013) και διαπιστώνεται ότι είναι πιο συχνή μεταξύ του μεσήλικα και του ηλικιωμένου πληθυσμού (Mobley , et al., 2017). Στο πλαίσιο της σεξουαλικής υγείας, η ΣΔ επηρεάζει όλους τους τομείς όπως την επιθυμία, τη διέγερση, τη στυτική λειτουργία και την εκσπερμάτιση/οργασμό .

Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του είναι εξαιρετικά επιτακτική. Η αιτιολογία της ΣΔ μπορεί να περιλαμβάνει γήρανση, ψυχολογικές διαταραχές, κάκωση σπονδυλικής στήλης/νευρικές διαταραχές, διαβήτη, υπνική άπνοια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, σπραγγώδη ίνωση, νόσο του Peyronie και την ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων (βλ.εικ.16) (Mobley , et al., 2017).



**Εικ.17:** Παθοφυσιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας

Επιπλέον, η υπερβολική χρήση φαρμάκων και το υπερβολικό άγχος οδηγούν επίσης σε προοδευτική ΣΔ. Η εξέλιξη του διαβήτη, των καρδιαγγειακών διαταραχών και της υπέρτασης ενέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο ΣΔ και ως εκ τούτου μειωμένη λίμπιντο.

Για την καταπολέμηση της ΣΔ, στο παρελθόν έχουν αναπτυχθεί διάφορες χειρουργικές και μη χειρουργικές προσεγγίσεις για την αποκατάσταση της στυτικής λειτουργίας. Αυτές οι θεραπευτικές παρεμβάσεις παρουσιάζουν σημαντικό αντίκτυπο στην παροχή ανακούφισης στους ασθενείς.

Η ΣΔ επηρεάζει έως και 1 στους 4 άνδρες και τα στοιχεία δείχνουν ότι η επίπτωση αυξάνεται. Η παθοφυσιολογία όπως ήδη αναφέρθη είναι πολυπαραγοντική, αλλά ένα σημαντικό ποσοστό προκύπτει από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που οφείλεται σε φλεγμονή. Οι πιο κοινές θεραπείες για τη ΣΔ στοχεύουν στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της αύξησης της οδού του νιτρικού οξέος. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν θεραπείες που να αντιμετωπίζουν την υποκείμενη αιτία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οι θεραπείες που προέρχονται από αιμοπετάλια που στοχεύουν στη φλεγμονή και προάγουν την αναγέννηση των ιστών μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια πιθανή θεραπευτική επιλογή (Matz , et al., 2018).

Η λειτουργική κατάσταση του πέους, χαλαρό ή σε στύση διέπεται από τον τόνο των λείων μυών. Οι συμπαθητικοί συσταλτικοί παράγοντες διατηρούν τη χαλαρότητα, ενώ οι παρασυμπαθητικοί παράγοντες προκαλούν χαλάρωση των λείων μυών και στύση. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το μονοξειδίο του αζώτου (NO) είναι ο κύριος παράγοντας που είναι υπεύθυνος για τη χαλάρωση του λείου μυός του πέους. Το NO προέρχεται από δύο κύριες πηγές: απευθείας από μη αδρενεργικά μη χολινεργικά παρασυμπαθητικά νεύρα και έμμεσα από την επένδυση του ενδοθηλίου των σηραγγωδών ιγμορείων και των αιμοφόρων αγγείων ως απόκριση στη χολινεργική διέγερση. Η παραγωγή NO από την L-αργινίνη καταλύεται από τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) (Cartledge , et al., 2001).

Για την αντιμετώπιση των θεραπευτικών εναλλακτικών, έχουν διερευνηθεί τόσο οι παραδοσιακές όσο και οι τρέχουσες φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Τα παραδοσιακά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ζωικών προϊόντων, εντόμων, αρθροπόδων και φυτικών προϊόντων, η άσκηση και ο βελονισμός αντιμετωπίζουν κυρίως την ισορροπία μεταξύ σωματικής και συναισθηματικής απόκρισης μαζί με τη ρύθμιση των ορμονών (Lee , et al., 2017).

Η αργή ανάκαμψη μέσω των αλλαγών στον τρόπο ζωής ως το πρώτο βήμα για να ξεπεραστεί η ΣΔ έχει ωθήσει την επιστημονική κοινότητα να διερευνήσει άλλα θεραπευτικά μέτρα, όπως η διαθέσιμη χειρουργική/μη χειρουργική παρέμβαση (φάρμακα) για ταχεία ανάρρωση. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5) όπως η κιτρική σιλδεναφίλη, η βαρδεναφίλη και η ταδαλαφίλη είναι η πιο δημοφιλής επιλογή φαρμάκων. Επιπλέον, η χρήση φαρμάκων PDE5 μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, ρινική συμφόρηση και δυσπεψία. Η υπογλώσσια απομορφίνη είναι ένα άλλο εναλλακτικό φάρμακο που αναπτύχθηκε πρόσφατα για ΣΔ.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ανταπόκριση σε αυτά τα από του στόματος φάρμακα, οι ενδοσπληναιώδεις ενέσεις αλπροσταδίνης, παπαβερίνης και φαιτολαμίνης έχουν αποδειχθεί επιτυχημένες εναλλακτικές λύσεις. Ωστόσο, λόγω της βραχυπρόθεσμης επίδρασής τους, αυτές οι παρεμβάσεις δεν θεραπεύουν πλήρως την ΣΔ.

Το υψηλό κόστος, η επεμβατικότητα και η μη αναστρεψιμότητα είναι περιοριστικοί παράγοντες για τη χειρουργική επέμβαση για ΣΔ.

Ωστόσο, λόγω των σχετικών δυσμενών επιπτώσεων και της έλλειψης μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας, οι νεότερες μέθοδοι όπως οι αναγεννητικές θεραπείες έχουν κερδίσει την προσοχή λόγω της ασφαλούς και παρατεταμένης αποτελεσματικότητάς τους.

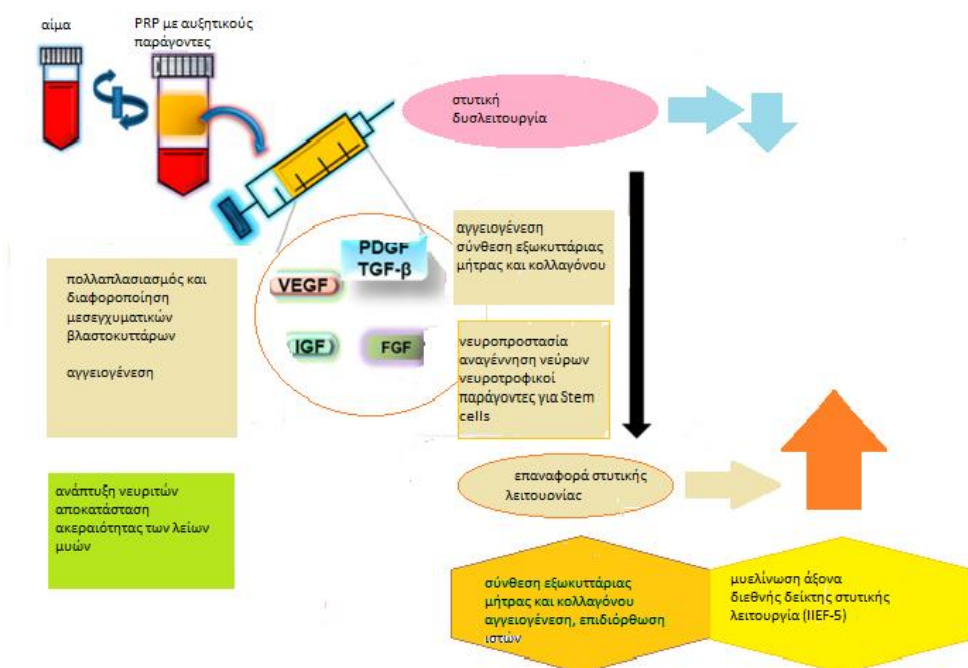
Τα βλαστοκύτταρα και τα βιοϋλικά που προέρχονται από αιμοπετάλια που περιέχονται στο πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) ευδοκίμουν ως μερικοί από τους κύριους θεραπευτικούς αναγεννητικούς παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια, διάφορες προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρήση βλαστοκυττάρων και PRP, καθώς και το συνδυασμό τους για την αποκατάσταση της στυτικής λειτουργίας.

Όντας πλούσια σε αυξητικούς παράγοντες, χημειοκίνες και αγγειογενείς παράγοντες, τόσο τα βλαστοκύτταρα όσο και το PRP διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αναγέννηση των νευρικών κυττάρων, τη μυελίνωση των νευραξόνων, την υποδοχή και μετανάστευση των προγονικών κυττάρων και την απόπτωση του κατεστραμμένου σηραγγώδους νεύρου.

Επιπλέον, τα βιοϋλικά που προέρχονται από αιμοπετάλια έχουν αποδειχθεί ότι είναι ένα βιολογικό συμπλήρωμα για την ενίσχυση του πολλαπλασιαστικού και διαφοροποιητικού δυναμικού των βλαστοκυττάρων προς τη νευρογενή μοίρα (Liu , et al., 2020).

Ωστόσο, η πρόσφατη εξέλιξη στην αναγεννητική ιατρική έχει κατευθύνει την οδό για την ανάπτυξη θεραπείας με βάση τα κύτταρα για τη σκοπιμότητα της μακροχρόνιας θεραπείας της ΣΔ. Τα βλαστοκύτταρα και το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) είναι ευρέως μελετημένα και αποτελούν αναγεννητικές θεραπείες σε διάφορες διαταραχές (Haney , et al., 2019).

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) έχει θεωρηθεί ως πιθανό αναγεννητικό υλικό για την αντιμετώπιση διαφόρων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της στυτικής δυσλειτουργίας (βλ.εικ.17).



**Εικ.18:** Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) ως πηγή βιούλικών που προέρχονται από αιμοπετάλια για θεραπεία ΣΔ. (Liu , et al., 2020)

Έχουν γίνει προσπάθειες να βελτιωθεί ο κλινικός αντίκτυπος του PRP μέσω της βελτιστοποίησης και ενεργοποίησης του PRP. Εκτός από το συμβατικά χρησιμοποιούμενο CaCl<sub>2</sub>, η θεραπεία ψυχρού σοκ σε PRP παρουσία αντιπηκτικού και χιτοζάνης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (Wu , et al., 2016). Μια κλινική μελέτη αποκάλυψε ότι το αυτόλογο PRP μπορεί να ανακτήσει τη στυτική λειτουργία μέσω της απελευθέρωσης των ενεργών βιούλικών του, όπως PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, VEGF-D, FGF, η συγκέντρωση των οποίων θα μπορούσε να ενισχυθεί με κατάψυξη/απόψυξη (Eriřanova , et al., 2017). Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ενδογενή σύνθεση VEGF ενισχυμένου με νιτρικό οξύ (NO), η οποία υποστηρίζει την ενδοθηλιακή αναγέννηση μέσω αγγειογένεσης ( Lin, et al., 2002).

Είναι ενδιαφέρον ότι η συνεργιστική επίδραση του PRP και των κρουστικών κυμάτων χαμηλής έντασης (LI-SW) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ΣΔ σε ασθενείς (Ruffo , et al., 2018).

Παρόλο που το περιφερικό νευρικό σύστημα έχει την ικανότητα να αποκαθιστά τη λειτουργική δραστηριότητα των κατεστραμμένων νευρών, δεν επιτυγχάνεται η πλήρης ή βέλτιστη ανάκτησή τους. Ως εκ τούτου, το PRP μπορεί να εφαρμοστεί ως πληρωτικό ή ως ικρίωμα για τη γεφύρωση νευρικών αγωγών, καθώς το PRP πλούσιο σε μήτρα ινώδους

ελέγχει τη διαρκή απελευθέρωση νευροτροφικών αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι ρυθμίζουν την αγγειογένεση, τη φλεγμονή, την απόπτωση, την ίνωση και την ατροφία των μυών, προάγοντας έτσι την ταχεία αναγέννηση στο τραυματισμένο περιφερικό νευρικό χάσμα (Sánchez , et al., 2017).

Αυτή η θεραπευτική λειτουργική αποκατάσταση σχετίζεται επίσης με τη δυνατότητα του PRP να διατηρεί την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης του κολλαγόνου I, III και IV (Erifanova, et al., 2019). Τα συμπτώματα στυτικής δυσλειτουργίας σε όλους τους άνδρες που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη μειώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία με PRP και εξωσωματική θεραπεία κρουστικών κυμάτων μέσω αγγειογενετικών, νευροπροστατευτικών επιδράσεων.

Για να αποφευχθεί η ανησυχία της έγκαιρης έκπλυσης, το PRP θα μπορούσε να μετατραπεί σε ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRF), πλούσιο σε ινωδογόνο, ινονεκτίνη, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και άλλους αυξητικούς παράγοντες. Αυτή η προσέγγιση περιορίζει την ταχεία απομάκρυνση βιοϋλικών που προέρχονται από αιμοπετάλια από το σπαραγγώδες νεύρο και περιορίζει τον κίνδυνο μειωμένης ροής αίματος (Matz , et al., 2018).

Η παθοφυσιολογία της ΣΔ φαίνεται να περιλαμβάνει αυξημένη φλεγμονή από διαταραχή του ιστού, ακολουθούμενη από ανώμαλη επούλωση πληγών με αποτέλεσμα ινωτικές πλάκες. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν θεραπείες που να στοχεύουν είτε τις φλεγμονώδεις διεργασίες είτε την ανώμαλη επούλωση του τραύματος που προκαλεί ΣΔ.

Επιπλέον, οι θεραπείες που επικεντρώνονται στη διάσπαση των ινωτικών πλακών μέσω μηχανικού χειρισμού, ή πιο πρόσφατα, με έγχυση κολλαγενάσης, δεν αντιμετωπίζουν την κατάλληλη επούλωση τραυμάτων ή την αναγέννηση του κατεστραμμένου ιστού. Θεωρητικά, η έγχυση PRFM θα μπορούσε να συνδυάσει μηχανική διάσπαση της πλάκας, μέσω κατάγματος βελόνας, ενώ ταυτόχρονα να εξουδετερώνει καταστροφικές φλεγμονώδεις διεργασίες σε μια προσπάθεια προώθησης μιας καλύτερης απόκρισης επούλωσης πληγών και σταθεροποίησης της διαταραγμένης πλάκας (Matz , et al., 2018).

Στη μελέτη των (Matz , et al., 2018), το PRP προστέθηκε σε ένα παρασκεύασμα χλωριούχου ασβεστίου για τη δημιουργία PRFM. Αυτό έγινε για να αποτραπεί θεωρητικά η ταχεία έκπλυση του PRP από τα σώματα. Μια πιθανή ανησυχία για την ασφάλεια σχετικά με τη χρήση υλικού τύπου κολλοειδούς/υδρογέλης στα σώματα ήταν η πιθανότητα διακοπής της σωματικής ροής αίματος, δημιουργώντας την πιθανότητα ενός «συνδρόμου διαμερίσματος πέους», παρόμοιο με τον πριαπισμό. Αυτό δεν συνέβη σε κανέναν από τους ασθενείς με ΣΔ, καθώς κάθε μία από αυτές τις ενέσεις ήταν καλά ανεκτή.

Αν και αυτή η μελέτη πιστοποιεί την ασφάλεια σε αυτόν τον επιλεγμένο πληθυσμό, έχει πολλαπλούς περιορισμούς. Αυτή ήταν μια αναδρομική ανασκόπηση μιας μικρής ομάδας ασθενών με ένα φάσμα παθολογίας που μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Ως αυτόλογο προϊόν, αναμένουμε ότι τα ποσοστά επαναρρόφησης



είναι υψηλά, έτσι ώστε να απαιτείται επαναλαμβανόμενη θεραπεία. Αυτό αυξάνει την πιθανότητα ίνωσης που σχετίζεται με τη θεραπεία από τραύμα στο σημείο της ένεσης.

Όπως αναφέρθηκε, αν και δεν υπήρχε βλάβη στη βαθμολογία IIEF, η έλλειψη σκέλους εικονικού φαρμάκου αποτρέπει ένα λεπτομερές πλαίσιο. Οι μελλοντικές εργασίες θα περιλαμβάνουν έλεγχο εικονικού φαρμάκου, με δομημένες αξιολογήσεις για την αποτελεσματικότητα (Matz , et al., 2018).

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) μετά την προστατεκτομή πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως σε τραυματισμό του σηραγγώδους νεύρου (ΣΝ) κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ΣΔ μετά από τραυματισμό του ΣΝ είναι ελάχιστα κατανοητοί. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σηματοδότηση S1P(ενισχύει τη δράση του RhoA/ROCK1) και RhoA/ROCK1 (γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης 1 που σχετίζεται με τη Rho, παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της γονιδιωματικής σταθερότητας, της ογκογένεσης και της μυογένεσης) μπορεί να εμπλέκεται στη σωματική ίνωση που σχετίζεται με απώλεια λείου μυός μέσω συντονισμού με τον TGF-β(1) μετά από τραυματισμό του ΣΝ (Cho , et al., 2011).

Σε μελέτη των (Wu, et al., 2012), σε θρυμματισμένο αμφοτερόπλευρο σηραγγώδες νεύρο, μετά από προστατεκτομή, τέσσερις εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, στην ομάδα που χορηγήθηκε PRP, η λειτουργική αξιολόγηση έδειξε χαμηλότερη μέση μέγιστη ενδοσπηλαία πίεση (ICP) από αυτή στην εικονική ομάδα. Οι θεραπείες PRP οδήγησαν σε σημαντική ανάκτηση της στυτικής λειτουργίας. Ιστολογικά, η ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με PRP είχε σημαντική διατήρηση των μυελινωμένων αξόνων των σπηλαιωδών νεύρων και μείωσε τον αποπτωτικό δείκτη. Η έκφραση mRNA του TGF-β1 στον ιστό του σηραγγώδους σώματος μειώθηκε σημαντικά. Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα βιοϋλικά που προέρχονται από αιμοπετάλια θα μπορούσαν να αναστείλουν τη σηματοδότηση S1P και RhoA/ROCK1 και να καταστείλουν τη νευρική ίνωση (Liu , et al., 2020).

Μια διεξοδική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χωρίστηκε σε ενότητες που αντιστοιχούσαν στη θεραπεία με εξωσωματικά κρουστικά κύματα χαμηλής έντασης (Li-ESWT), τη θεραπεία με βλαστοκύτταρα (SCT) και το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP). Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν «στυτική δυσλειτουργία» ή «ΣΔ» συν «εξωσωματική θεραπεία κρουστικών κυμάτων», «θεραπεία με βλαστοκύτταρα» ή «πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια». Οι βαθμολογίες του Διεθνούς Δείκτη Στυτικής Λειτουργίας (IIEF) ήταν το κύριο μέτρο έκβασης. Τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης περιελάμβαναν τη μέγιστη συστολική ταχύτητα και την ενδοσωματική πίεση.

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βραχυπρόθεσμη επίδραση και βελτίωση στη στυτική λειτουργία με το Li-ESWT.

Οι ενδοπεριτοναϊκές, φλεβικές και σηραγγώδεις ενέσεις SCT βελτίωσαν τη στυτική λειτουργία σε ζωικά μοντέλα: 83-100% και το 29-50% των ασθενών ανέκτησαν τη στύση και την ικανότητα διείσδυσης.

Ενώ η χορήγηση PRP σε άτομα που υπέστησαν τραυματισμό σηραγγωδών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PRP βελτίωσαν σημαντικά τη στυτική λειτουργία και τη διατήρηση των νευραξόνων των σηραγγωδών νεύρων (Raheem , et al., 2021).

Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ΣΔ έχουν βελτιώσει πάρα πολύ τη σεξουαλική ζωή των ανδρών και ως εκ τούτου διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αποκατάσταση της εμπιστοσύνης και των σχέσεων. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες θα μπορούσαν να παρέχουν μόνο περιορισμένη ανάκαμψη από ΣΔ που προκαλείται από τραυματισμό του σπηλαιώδους νεύρου.

Η ζήτηση για εξαιρετικά αποτελεσματικές και μακροχρόνιες θεραπευτικές επιλογές έχει ωθήσει την επιστημονική κοινότητα να διερευνήσει τις δυνατότητες της αναγεννητικής ιατρικής. Η τρέχουσα αύξηση των επιστημονικών, προκλινικών και κλινικών μελετών στις αναγεννητικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των βλαστοκυττάρων και του PRP, όχι μόνο αύξησε τις θεραπευτικές προσδοκίες, αλλά αποκάλυψε και την επιστημονική λογική πίσω από αυτές. Τόσο τα βλαστοκύτταρα όσο και οι θεραπείες που βασίζονται στο PRP έχουν οδηγήσει στην αναγέννηση των νευρικών κυττάρων μέσω της έκκρισης αυξητικών και νευρικών παραγόντων και αντι-αποπτωτικών δραστηριοτήτων (Liu , et al., 2020).

### Κεφάλαιο 3: Επίλογος

Η κυτταρική θεραπεία έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή, κάτι που είναι ξεκάθαρο δεδομένης της αύξησης του αριθμού των δημοσιεύσεων της τα τελευταία χρόνια. Η παγκόσμια αγορά αναγεννητικής ιατρικής αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς και αναμένεται να φτάσει τα 17 τρισεκατομμύρια γιεν παγκοσμίως έως το 2030 (Takeda, 2016).

Η χρήση του PRP, το οποίο έχει εφαρμογές σε διάφορους τομείς της ιατρικής, όπως η αισθητική, η ορθοπεδική, η οδοντιατρική και η επούλωση τραυμάτων, είναι ακόμα υπό διερεύνηση και πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα μπορούν να βρεθούν σε ορισμένες μελέτες, ειδικά στην ορθοπεδική (Sadabad, et al., 2016) (Alsousou , et al., 2013). Από την άλλη πλευρά, είναι δύσκολο να συγκριθούν οι μελέτες λόγω της ετερογένειας των προϊόντων PRP.

Στη βιβλιογραφία, λόγω πολλών μεθόδων παρασκευής και τύπων PRP, δεν υπάρχει τυποποίηση ονοματολογίας και, κατά συνέπεια, μπορεί να παρατηρούνται διαφορετικές ορολογίες για τον ίδιο τύπο PRP, που μπορεί να οδηγήσει σε ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Υπό αυτή την έννοια, είναι απαραίτητο η χρήση μιας τυπικής μεθόδου

ταξινόμησης PRP, η οποία θα εγκρίνει τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του καθώς και τη σύνθεσή του (Duarte Lana, et al., 2017).

Επίσης, τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένα, η πλειοψηφία δεν είναι τυχαιοποιημένες δοκιμές. Επομένως, υπάρχει η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες και βασική έρευνα σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο για να βελτιώσουμε τις γνώσεις μας σχετικά με τον τρόπο δράσης του PRP για να κατανοήσουμε καλύτερα πώς και σε ποιες κλινικές καταστάσεις θα πρέπει να χορηγείται (Bos-Mikich, et al., 2018).

Ωστόσο, οι ασυνέπειες στα αποτελέσματα των ασθενών και οι νέες γνώσεις έχουν αμφισβητήσει την πρακτικότητα των κλινικών εφαρμογών PRP. Ένας λόγος μπορεί να είναι ο μεγάλος αριθμός και η μεταβλητότητα των εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων PRP. Αυτές οι συσκευές διαφέρουν ως προς τους όγκους συλλογής PRP, τα πρωτόκολλα προετοιμασίας που έχουν ως αποτέλεσμα διακριτικές ιδιότητες PRP και βιοσκευάσματα.

Επιπλέον, η έλλειψη συναίνεσης σχετικά με την τυποποίηση των πρωτοκόλλων προετοιμασίας PRP, με επαρκή αναφορά για τα βιοσκευάσματα σε κλινικές εφαρμογές, συμβάλλει σε ασυνέπειες στα αναφερόμενα αποτελέσματα.

Η έλλειψη συναίνεσης στις μεθόδους προετοιμασίας και επικύρωσης PRP συνεχίζει να συμβάλλει σε ασυνέπειες στις θεραπείες PRP, με τεράστιες διαφορές στη σύνθεση του PRP, στην ποιότητα του δείγματος και, ως εκ τούτου, στα κλινικά αποτελέσματα. Οι υπάρχουσες εμπορικά διαθέσιμες συσκευές PRP έχουν επικυρωθεί και καταχωρηθεί σύμφωνα με τις ιδιόκτητες προδιαγραφές των κατασκευαστών, αντιμετωπίζοντας διαφορετικές μεταβλητές μεταξύ των συσκευών PRP που μπορείτε να αποκτήσετε σήμερα (Everts, et al., 2021).

Παρά τη φαινομενική θετικότητα στη χρήση του PRP, είναι εμφανείς οι μεθοδολογικές ανησυχίες και η σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών (Rodríguez-Merchan 2013b).

Κατά τον σχεδιασμό ή την ανάλυση θεραπειών, η συχνότητα και ο αριθμός των ενέσεων, καθώς και οι μέθοδοι ενεργοποίησης (στην περίπτωση του αντιπηκτικού PRP), οι πτυχές αποθήκευσης, ο χρόνος από την απομόνωση στο πλάσμα και η συνοδευτική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη καθώς επί του παρόντος διαφέρουν πολύ μεταξύ των ομάδων.

Ο μεγαλύτερος περιοριστικός παράγοντας για τη χρήση του PRP είναι η έλλειψη τυποποίησης με περαιτέρω έρευνα που απαιτείται για τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο η συμπερίληψη, η ενεργοποίηση και η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων επηρεάζουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα (Chen et al. 2018).

Τα πιθανά συστήματα ταξινόμησης συζητούνται σε βάθος από τους Dohan Ehrenfest et al. (2014), Lana et al. (2017) και Alves and Grimalt (2018).

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του PRP και το βέλτιστο πρωτόκολλο PRP πρέπει όλα να ερευνηθούν περαιτέρω (Bennell et al. 2017).

Για το σκοπό αυτό, απαιτείται ακόμη βελτιστοποίηση όσον αφορά το χρόνο, τη δοσολογία, τον όγκο, τη συχνότητα, τη σύνθεση και την αποκατάσταση μετά την ένεση (Engerbresten et al. 2010), ενώ όπως ήδη έχει αναφερθεί κατά κόρον, θα πρέπει να συμφωνηθεί μια ενοποιημένη ταξινόμηση πριν αυτή η πολλά υποσχόμενη θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως (O'Connell , et al., 2019).

## Αναφορές

- Bakacak , M. et al., 2016. Protective Effect of Platelet Rich Plasma on Experimental Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Ovary. *Gynecologic and obstetric investigation*, 81(3), pp. 225-31.
- De Carli , A. et al., 2016. Can platelet-rich plasma have a role in Achilles tendon surgical repair?. *Knee surgery,sports traumatology,arthroscopy: official journal of the ESSKA*, July, 24(7), pp. 2231-7.
- Etulain, J., 2018. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*, September, 29(6), pp. 556-568.
- Harmon, K. et al., n.d. *Cell Medicine Society*. [Online]  
Available at: [http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206\\_ICMS%20-%20Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Platelet%20Rich%20Plasma%20-%20Draft.pdf](http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206_ICMS%20-%20Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Platelet%20Rich%20Plasma%20-%20Draft.pdf)
- Hsu , C.-C.et al., 2020. Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Frontiers in endocrinology*, 19 February, 11(50).
- Jayaram , P. et al., 2019. Effects of Aspirin on Growth Factor Release From Freshly Isolated Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma in Healthy Men: A Prospective Fixed-Sequence Controlled Laboratory Study. *The American Journal of Sports Medicine*, 47(5), pp. 1223-29.
- Kao , D. S., Zhang, S. W. & Vap , A. R., 2022. A Systematic Review on the Effect of Common Medications on Platelet Count and Function: Which Medications Should Be Stopped Before Getting a Platelet-Rich Plasma Injection?. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 12 April, 10(4).
- Le , A. D., Enweze, L., DeBaun , M. R. & Dragoo , J. L., 2019. Platelet-Rich Plasma. *Clinics in Sports Medicine*, January, 38(1), pp. 17-44.
- Lin, C.-S.et al., 2002. Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor induces nitric oxide synthase isoforms. *BJU international*, June, 89(9), pp. 955-60.
- Mautner , K. et al., 2015. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PM & R*, April, 7(4), pp. 53-59.
- Melo , P. et al., 2020. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, April, 37(4), pp. 855-63.
- Rha , D.-w.et al., 2013. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, February, 27(2), pp. 113-22.
- Xiao , S. E. et al., 2017. As a carrier-transporter for hair follicle reconstitution, platelet-rich plasma promotes proliferation and induction of mouse dermal papilla cells. *Scientific reports*, 25 April, 7(1125), pp. 1-11.
- Alam , M. et al., 2018. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, 1 December, 154(12), pp. 1447-52.

- Alhasan , A. A. et al., 2016. Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation. *Blood*, 3 March, 127(9), pp. e1-e11.
- Alsousou , J., Ali, A., Willett, K. & Harrison, P., 2013. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. 24(3), pp. 173-182.
- Alves , R. & Grimalt, R., 2018. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*, January, 4(1), pp. 18-24.
- Alves , R. & Grimalt, . R., 2018. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*, January, 4(1), pp. 18-24.
- Andia , I. & Maffulli , N., 2018. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications. *Future Medicine*, 24 September, 13(6), pp. 717-28.
- Andia , I. & Maffulli, N., 2018. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications. *Regenerative medicine*, September, 13(6), pp. 717-28.
- Andia, I. & Maffulli, N., 2013. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature reviews, Rheumatology*, December, 9(12), pp. 721-30.
- Anitua , E., Troya, M., Zalduendo, . M. M. & Orive, G., 2014. The effect of different drugs on the preparation and biological outcomes of plasma rich in growth factors. *Annals of anatomy*, December, 196(6), pp. 423-9.
- Anitua , E. et al., 2015. Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma-derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties. *PLOS ONE*, 30 March, 10(3), p. e0121713.
- Anitua , E., 1999. Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 14(4), pp. 529-535.
- Anitua , E., de-Retana, S. F. & Alkhraisat , M. H., 2021. Platelet rich plasma in oral and maxillofacial surgery from the perspective of composition. *Platelets*, 17 February, 32(2), pp. 174-182.
- Anitua , E., Pino , A. & Orive, G., 2016. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. *Journal of wound care*, 2 November, 25(11), pp. 680-87.
- Anitua, E., Sánchez, . M. & Orive, G., 2011. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is no. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, January, 20(1), pp. 23-24.
- Anon., 1987. The platelet cytoskeleton. In: *Thrombosis and Haemostasis*.. Leuven: Leuven University Press, p. 175.
- Anon., 2022. *Βικιπαίδεια*. [Online]  
Available at:  
[https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CE%AC%CE%BB%CF%85%CF%83%CE%B7\\_SWOT](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CE%AC%CE%BB%CF%85%CF%83%CE%B7_SWOT)

Anon., n.d. *Sports Physio*. [Online]

Available at: [https://www.sports-physio.gr/index.php?route=product/product&path=61\\_90&product\\_id=165](https://www.sports-physio.gr/index.php?route=product/product&path=61_90&product_id=165)

Arirachakaran , A. et al., 2016. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *Journal of orthopaedics and traumatology: official journal of the Italian society of Orthopaedics and Traumatology*, June, 17(2), pp. 101-112.

Arumugam , S. et al., 2021. Platelet-Rich Plasma (PRP) Injection in Sports Injuries. *Indian journal of Orthopaedics*, April, 55(2), pp. 484-491.

Atkinson , L., Martin, F. & Sturmey, R. G., 2021. Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon?. *Human reproduction*, 18 June, 36(7), pp. 1737-50.

Ayatollahi , A. et al., 2017. Platelet rich plasma for treatment of non-scarring hair loss: systematic review of literature. *Journal of Dermatological Treatment*, November, 28(7), pp. 574-581.

Beitzel , K. et al., 2015. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *The journal of knee surgery*, February, 28(1), pp. 29-34.

Beitzel , K. et al., 2015. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *The Journal of Knee Surgery*, February, 28(1), pp. 29-34.

Belk , J. W. et al., 2021. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*, January, 49(1), pp. 249-260.

Bender, M. et al., 2015. Microtubule sliding drives proplatelet elongation and is dependent on cytoplasmic dynein. *Blood*, 19 January, 125(5), pp. 860-8.

Blair, P. & Flaumenhaft, R., 2009. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews*, July, 23(4), pp. 177-189.

Boesen , A. P. et al., 2017. Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study. *The American journal of sports medicine*, 22 May, 45(9), pp. 2034-43.

Bos-Mikich , A., de Oliveira, . R. & Frantz, . N., 2018. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *Journal of assisted reproduction and genetics*, May, 35(5), pp. 753-56.

Bowman , K. F. et al., 2013. Progression of patellar tendinitis following treatment with platelet-rich plasma: case reports. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, September, 21(9), pp. 2035-9.

Browning , S. R. et al., 2012. Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibroblasts. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 5 December, 94(23), pp. 1721-7.

Browning, S. R. et al., 2012. Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibroblasts. *The Journal of bone and joint surgery*, December, 94(23), pp. 1721-7.

Callan , M. B., Shofer, . F. S. & Catalfamo, J. L., 2009. Effects of anticoagulant on pH, ionized calcium concentration, and agonist-induced platelet aggregation in canine platelet-rich plasma. *American Journal of Veterinary Research*, April, 70(4), pp. 472-7.

- Callejo , J. et al., 2013. Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors. *Journal of ovarian research*, 7 May, Volume 6, pp. 33-36.
- Cartledge , J., Minhas, S. & Eardley, I., 2001. The role of nitric oxide in penile erection. *Expert opinion on pharmacotherapy*, January, 2(1), pp. 95-107.
- Castaño , E., Bartrons, R. & Gil, J., 2000. Inhibition of cyclooxygenase-2 decreases DNA synthesis induced by platelet-derived growth factor in Swiss 3T3 fibroblasts. *The journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, May, 293(2), pp. 509-13.
- Cathy, O. N., 2017. *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Chicago: Crown Random House.
- Cavallo , C. et al., 2016. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *Biomed research international*, 8 September, p. 2016:6591717.
- Cengiz , I. F., Oliveira , J. M. & Reis, R. L., 2018. PRP Therapy. *Advances in experimental medicine and biology*, 8 May, Volume 1059, pp. 241-53.
- Cengiz, I. F. et al., 2019. The Clinical Use of Biologics in the Knee Lesions: Does the Patient Benefit?. *Curr Rev Musculoskelet Med*, September, 12(3), pp. 406-414.
- Cervantes, J. et al., 2018. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature. *Skin Appendage Disorders*, January, 4(1), pp. 1-11.
- Chahla , J. et al., 2017. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *The journal of bone and joint surgery.American volume*, 18 October, 99(20), pp. 1769-79.
- Cheng , K. et al., 2012. Intramyocardial injection of platelet gel promotes endogenous repair and augments cardiac function in rats with myocardial infarction. *Journal of the American academy of cardiology*, 17 January, 59(3), pp. 256-64.
- Cho , M. C. et al., 2011. Involvement of sphingosine-1-phosphate/RhoA/Rho-kinase signaling pathway in corporal fibrosis following cavernous nerve injury in male rats. *The journal of sexual medicine*, March, 8(3), pp. 712-21.
- Coppinger , J. A. et al., 2004. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*, 15 March, 103(6), pp. 2096-104.
- D'asta , F. et al., 2018. The contribution of leucocytes to the antimicrobial activity of platelet-rich plasma preparations: A systematic review. *Platelets*, January, 29(1), pp. 9-20.
- de Vos , R. J. et al., 2011. No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. *British journal of sports medicine*, April, 45(5), pp. 387-92.
- DelRossi, A. J. et al., 1990. Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *Elsevier*, August, 100(2), pp. 281-286.
- Dervishi , G. et al., 2020. Autologous platelet-rich plasma therapy for pattern hair loss: A systematic review. *Journal of cosmetic dermatology*, April, 19(4), pp. 827-35.



- Dhall, T. Z., Shah, G. A., Ferguson, I. A. & Dhall, D. P., 1983. Thrombosis and haemostasis. *Fibrin network structure: modification by platelets*, 28 February, 49(1), pp. 42-6.
- Dhurat, R. & Sukesh, M., 2014. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, Oct-d, 7(4).
- Dohan Ehrenfest, D. M., 2010. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*, September, 110(3), pp. 275-8.
- Dohan Ehrenfest, D. M. et al., 2014. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments, tendons j*, 8 May, 4(1), pp. 3-9.
- Dohan Ehrenfest, D. M. et al., 2012. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*, June, 13(7), pp. 1131-7.
- Dragoo, J. L., Wasterlain, A. S., Braun, H. J. & Nead, K. T., 2014. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *The American journal of sports medicine*, March, 42(3), pp. 610-8.
- Duarte Lana, J. F. S. et al., 2017. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regenerative medicine*, July, 12(5), pp. 565-574.
- Ehrenfest, D., Rasmusson, L. & Albrektsson, T., 2009. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, March, 27(3), pp. 158-167.
- Elghblawi, E., 2018. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *Journal of cosmetic dermatology*, June, 17(3), pp. 423-430.
- Emer, J., 2019. Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology. *Skin therapy letter*, September, 24(5), pp. 1-6.
- Epifanova, M. V., Chalyi, M. E. & Krasnov, A. O., 2017. [Investigation of mechanisms of action of growth factors of autologous platelet-rich plasma used to treat erectile dysfunction]. *Urology*, September, Volume 4, pp. 46-48.
- Epifanova, M., Gvasalia, B., Artemenko, S. & Durashov, M., 2019. HP-09-006 First results of platelet-rich plasma and low intensity extracorporeal shockwave combined therapy for erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, May, 16(5), p. 48.
- Everts, P. A. et al., 2012. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial?. *Current pharmaceutical biotechnology*, June, 13(7), pp. 1163-72.
- Everts, P. A. et al., 2006. Differences in platelet growth factor release and leukocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfusion Medicine*, October, 16(5), pp. 363-368.
- Everts, P., 2021. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, October, 21(20), p. 7794.

- Everts, P. A. et al., 2008. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel?. *Journal of Biomedical Materials Research*, 15 June, 85(4), pp. 1135-1136.
- Everts, P. et al., 2021. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, October, 21(20), p. 7794.
- Filardo , G. et al., 2018. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, July, 26(7), pp. 1984-1999.
- Foster , T. E. et al., 2009. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*, November, 37(11), pp. 2259-72.
- Frey , C., Chia Yeh , P. & Jayaram, P., 2020. Effects of Antiplatelet and Nonsteroidal Anti-inflammatory Medications on Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 29 April, 8(4).
- Fu , C.-J. et al., 2017. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, February, 31(2), pp. 158-72.
- Gawdat , H. I., Hegazy, R. A., Fawzy, M. M. & Fathy, M., 2014. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatologic surgery: Official publication for American society for Dermatological surgery*, February, 40(2), pp. 152-61.
- Gentile , P. & Garcovich , S., 2020. Systematic Review-The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 9 August, 21(16), p. 5702.
- Giordano , S., Romeo, M. & Lankinen , P., 2017. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, September, 16(3), pp. 374-381.
- Golebiewska, E. M. & Poole, A. W., 2013. Secrets of platelet exocytosis - what do we really know about platelet secretion mechanisms?. *British Journal of Haematology*, 30 November, 165(2), pp. 204-216.
- Golebiewska, E. M. & Poole, P. W., 2013. Secrets of platelet exocytosis - what do we really know about platelet secretion mechanisms?. *Br J Haematol.*, November, 165(2), pp. 204-216.
- Gouel , F. et al., 2019. Past and Future of Neurotrophic Growth Factors Therapies in ALS: From Single Neurotrophic Growth Factor to Stem Cells and Human Platelet Lysates. *Frontiers in Neurology*, 2 August, 10(835).
- Graziani , F. et al., 2006. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clinical Oral Implants Research*, April, 17(2), pp. 212-219.
- Gremmel , T., Frelinger, A. L. & Michelson, A. D., 2016. Platelet Physiology. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, April, 42(3), pp. 191-204.
- Grozovsky, R., Giannini, . S., Falet , H. & Hoffmeister , K. M., 2015. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood*, 15 October, 126(16), pp. 1877-84.

- Guanglun, M. M., Yang, H. & Yan, W., 2017. Building resilience of students with disabilities in China: The role of inclusive education teachers. *Teacher and Teaching Education*, October, pp. 125-134.
- Gülseren , I., Demirtaş , T. T. & Gümüşderelioğlu , M., 2020. Sustained release of growth factors from photoactivated platelet rich plasma (PRP). *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik*, March, Volume 148, pp. 67-76.
- Gupta , A. K. et al., 2019. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Field of Hair Restoration and Facial Aesthetics-A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, Mar/Apr, 23(2), pp. 185-203.
- Gupta , S., Paliczak, A. & Delgado, . D., 2021. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Full Terms & Conditions of access and use can be found at*, January, 14(1), pp. 97-108.
- Güvendi , E. U., Aşkin, A., Güvendi , . G. & Koçyiğit, H., 2017. Comparison of Efficiency Between Corticosteroid and Platelet Rich Plasma Injection Therapies in Patients With Knee Osteoarthritis. *Archives of Rheumatology*, 2 November, 33(3), pp. 273-81.
- Hajiagha , A. M. et al., 2020. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. February, 137(103078).
- Han , B. et al., 2009. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, June, 91(6), pp. 1459-70.
- Haney , N. M., Gabrielson, A., Kohn , . T. P. & Hellstrom, . W. J., 2019. The Use of Stromal Vascular Fraction in the Treatment of Male Sexual Dysfunction: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Sexual medicine reviews*, April, 7(2), pp. 313-20.
- Henriksen, P. A., 2014. The potential of neutrophil elastase inhibitors as anti-inflammatory therapies. *Current opinion in Hematology*, January, 21(1), pp. 23-28.
- Hun Kim , D. et al., 2011. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Annals of Dermatology*, November, 23(4), pp. 424-31.
- Italiano, J. E. et al., 2008. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, February, 1(111), pp. 1227-33.
- J., E., 2018. Platelets in wound healing and regenerative medicine. Platelets.. *Platelets*, 29 Sep, 29(6), pp. 556-568.
- Jeon , Y. R. et al., 2016. Comparing the Effect of Nonactivated Platelet-Rich Plasma, Activated Platelet-Rich Plasma, and Bone Morphogenetic Protein-2 on Calvarial Bone Regeneration. *The journal of craniofacial surgery*, March, 27(2), pp. 317-321.
- Karpatkin, S., 1969. Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. *The journal of Clinical Investigation*, June, 48(6), pp. 1073-1082.
- Kaser, A. et al., 2001. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*, 1 November, 98(9), pp. 2720-5.

- Kon , E. et al., 2020. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert opinion on biological therapy*, December, 20(12), pp. 1447-60.
- Kon , E., Filardo, G., Di Martino, A. & Marcacci, M., 2011. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee surgery,sports traumatology,arthroscopy*, April, 19(4), pp. 516-27.
- Krogh , T. P. et al., 2016. Ultrasound-Guided Injection Therapy of Achilles Tendinopathy With Platelet-Rich Plasma or Saline: A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial. *American journal of sports medicine*, August, 44(8), pp. 1990-7.
- Kumaran, A., 2014. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane?. *Indian journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Jan-Feb, 80(1), pp. 5-14.
- Kung Wu, P. I., Diaz, R. & Borg-Stein, J., 2016. Platelet-Rich Plasma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, November, 27(4), pp. 825-853.
- Labelle , M., Begum, . S. & Hynes, . R. O., 2011. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*, 15 November, 20(5), pp. 576-90.
- Lam , F. W. et al., 2015. Platelet recruitment promotes keratocyte repopulation following corneal epithelial abrasion in the mouse. *Plos one*, 16 March, 10(3), p. e0118950.
- Latalski , M. et al., 2019. Allergic reaction to platelet-rich plasma (PRP): Case report. *Medicine (Baltimore)*, March, 98(10), p. e14702.
- Le , A. D., Enweze , L., DeBaun , M. R. & Dragoo, . J. L., 2018. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, December, 11(4), pp. 624-34.
- Lee , J. K., Tan, R. . B. & Chung, E., 2017. Erectile dysfunction treatment and traditional medicine- can East and West medicine coexist?. *Translational andrology and urology*, February, 6(1), pp. 91-100.
- Leiter, O. & Walker, T. L., 2020. Platelets in Neurodegenerative Conditions-Friend or Foe?. *Frontiers in Immunology*, 5 May, 11(747).
- Liu , C.-J.et al., 2019. Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, April, 98(16), p. e15278.
- Liu , M.-C.et al., 2020. Revisiting the Regenerative Therapeutic Advances Towards Erectile Dysfunction. *Cells*, 19 May, 9(5), p. 1250.
- Liu, W., Xie, X. & Wu, . J., 2020. Platelet-Rich Plasma Promotes Spinal Ligament Healing after Injury. *Clinical laboratory*, July, 66(7).
- Macey , M. et al., 2002. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clinical Chemistry*, June, 48(6), pp. 891-9.
- Machlus, K. R. & Italiano Jr, J. E., 2013. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *The Journal of Cell Biology*, 10 June, 201(6), pp. 785-96.

- Magalon , J. et al., 2016. *DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices*, s.l.: s.n.,
- Male, R. et al., 1993. Organ Distributions of Liposome-Loaded Rat Platelets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 31 August, 195(1), pp. 276-281.
- Ma, L. et al., 2005. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, January, 102(1), pp. 216-20.
- Mannava , S. et al., 2019. The Influence of Naproxen on Biological Factors in Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma: A Prospective Comparative Study. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, January, 35(1), pp. 201-210.
- Marlovits , S. et al., 2004. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *European spine journal*, October, 13(1), pp. 102-106.
- Marrazzo , P. et al., 2016. *Highly Efficient In Vitro Reparative Behaviour of Dental Pulp Stem Cells Cultured with Standardised Platelet Lysate Supplementation*. [Online] [Accessed 28 September 2016].
- Marrazzo, P. et al., 2016. *Highly Efficient In Vitro Reparative Behaviour of Dental Pulp Stem Cells Cultured with Standardised Platelet Lysate Supplementation*, s.l.: s.n.,
- Martinez-Zapata, M. J. et al., 2016. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *The cochrane database of systematic reviews*, 25 May, 5(5), p. CD006899.
- Marx , R. E. et al., 1998. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, June, 85(6), pp. 638-646.
- Marx , R. E. et al., 1998. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Elsevier*, June, 85(6), pp. 638-646.
- Marx, R. E., 2001. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant dentistry*, 10(4), pp. 225-228.
- Matz , E. L., Pearlman , A. M. & Terlecki , . R. P., 2018. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investigative and clinical urology*, January, 59(1), pp. 61-65.
- Mazzocca , A. D. et al., 2012. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *The journal of bone and joint surgery.American edition*, 15 February, 94(4), pp. 308-16.
- Mazzucco , L. et al., 2009. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. *Vox Sanguinis*, August, 97(2), pp. 93-183.
- Migliorini , F. et al., 2021. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, September, 141(9), pp. 1473-90.

Mikich , A. B., Ferreira, M. O., de Oliveira , R. & Frantz, N., 2019. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, April, 36(4), pp. 613-20.

Miller , L. E., Parrish , W. R., Roides , . B. & Bhattacharyya, S., 2017. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ open sport & exercise medicine*, 6 November, 3(1), p. e000237.

Mishra , A. K. et al., 2014. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *The American journal of sports medicine*, February, 42(2), pp. 463-71.

Mobley , D. F., Khera, M. & Baum, N., 2017. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgraduate medical journal*, November, 93(1105), pp. 679-85.

Morrissey, J., 2018. *The New York Times*. [Online]

Available at: <https://www.nytimes.com/2018/08/02/education/learning/writing-college-application-essay.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Feducation&action=click&contentCollection=education&region=rank&module=package&version=highlights&contentPlacement=2&pgtype=s>

Mouanness , M. et al., 2021. Use of Intra-uterine Injection of Platelet-rich Plasma (PRP) for Endometrial Receptivity and Thickness: a Literature Review of the Mechanisms of Action. *Reproductive sciences*, June, 28(6), pp. 1659-70.

Navani , A., Li , G. & Joshua , C., 2017. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause?. *Pain Physician*, March, 20(3), pp. 345-356.

Nguyen, R. T., Borg-Stein, J. & McInnis , K., 2011. Applications of Platelet-Rich Plasma in Musculoskeletal and Sports Medicine: An Evidence-Based Approach. *Elsevier*, March, 3(3), pp. 226-250.

O'Connell , B., Wragg, N. M. & Wilson , S. L., 2019. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell and tissue research*, May, 376(2), pp. 143-52.

Olivio, C. A. et al., 2017. Plantar Fasciitis-A Comparison of Treatment with Intralesional Steroids versus Platelet-Rich Plasma A Randomized, Blinded Study. *Journal of the American podiatric medical association*, November, 107(6), pp. 490-6.

Oneto, P. & Etulain, J., 2021. PRP in wound healing applications. *Platelets*, February, 32(2), pp. 189-99.

Pantos , K. et al., 2019. A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cell transplantation*, September-October, 28(9-10), pp. 1333-40.

Pantos , K. et al., 2016. P-401 ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment.. *Cell transplant*, Volume 31, pp. 310-11.

Pavlovic , V., Ciric , M., Jovanovic , . V. & Stojanovic, P., 2016. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 12 August, 11(1), pp. 242-247.

- Peng, G. L., 2019. Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, August, 27(3), pp. 405-411.
- Peter, E., 2021. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, October, 21(20), p. 7794.
- Piccin , A. et al., 2017. Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential. *Bllood transfusion*, July, 15(4), pp. 333-340.
- Porst , H. et al., 2013. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, January, 10(1), pp. 130-71.
- Pototschnig, H. & Madl , M. T., 2020. Successful Treatment of Alopecia Areata Barbae with Platelet-rich Plasma. *Cureus*, 1 April, 12(4), p. e7495.
- Puzzitiello , R. N. et al., 2020. Adverse Impact of Corticosteroids on Rotator Cuff Tendon Health and Repair: A Systematic Review of Basic Science Studies. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, April, 2(2), pp. 161-169.
- Puzzitiello , R. N. et al., 2020. Adverse Impact of Corticosteroids on Rotator Cuff Tendon Health and Repair: A Systematic Review of Basic Science Studies. *Arthroscopy, sports medicine and rehabilitation*, April, 8(2), pp. 161-69.
- Raheem , O. A. et al., 2021. Novel Treatments of Erectile Dysfunction: Review of the Current Literature. *Sexual medicine reviews*, January, 9(1), pp. 123-32.
- Reed , G. L., Fitzgerald, M. L. & Polgár, J., 2000. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*, 15 November, 96(10), pp. 3334-3342.
- Roh , Y. H., Kim , W., Park , K. U. & Oh , J. H., 2016. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone & joint research*, February, 5(2), pp. 37-45.
- Rozman, P. & Bolta, Z., 2007. Use of platelet growth factors in treating. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 16(4), pp. 156-165.
- Ruffo , A. et al., 2018. Treating erectile dysfunction with a combination of low-intensity shock waves (LISW) and platelet-rich plasma (PRP) injections. *Journal of sexual medicine*, July, 15(7), pp. 318-19.
- Sadabad, H. N. et al., 2016. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic physician*, 25 March, 8(3), pp. 2115-22.
- Sánchez , M. et al., 2017. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert opinion on biological therapy*, February, 17(2), pp. 197-212.
- Sand , J. P. et al., 2017. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon. *Facial plastic surgery*, August, 33(4), pp. 437-43.
- Scherer , S. S. et al., 2012. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro. *Plastic and reconstructive surgery*, January, 129(1), pp. 46-54.

- Scherer , S. S. et al., 2012. Nonactivated versus Thrombin-Activated Platelets on Wound Healing and Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation In Vivo and In Vitro. *Plastic and reconstructive surgery*, January, 129(1), pp. 46-54.
- Schilephake, H., 2002. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, October, 31(5), pp. 469-484.
- Schippinger, G. et al., 2015. Autologous Platelet-Rich Plasma Preparations: Influence of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Platelet Function. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 23 June, 3(6).
- Schliephake , H., 2015. Clinical efficacy of growth factors to enhance tissue repair in oral and maxillofacial reconstruction: a systematic review. *Clinical implant dentistry and related research*, April, 17(2), pp. 247-73.
- Sclafani , A. P. & McCormick, . S. A., 2012. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Arch Facial Plast Surg.*, Mar-Apr, 14(2), pp. 132-6.
- Shams , A., El-Sayed, M., Gamal , . O. & Ewes , W., 2016. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology*, December, 26(8), pp. 837-42.
- Sharun , K., Pawde , A. M. & Amarpal, 2021. Classification and coding systems for platelet-rich plasma (PRP): a peek into the history. *Expert opinion on biological therapy*, February, 21(2), pp. 121-123.
- Sills , S. E., Rickers , N. S., Li , X. & Palermo, G. D., 2018. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. September, 34(9), pp. 756-60.
- Sixma, J. J. et al., 1984. Adhesion of platelets to human artery subendothelium: effect of factor VIII-von Willebrand factor of various multimeric composition. *Blood*, January, 63(1), pp. 128-39.
- Solakoglu, Ö., Heydecke, . G., Amiri, . N. & Anitua , E., 2020. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans. *Annals of Anatomy*, September, 231(151528).
- Sundman , E. A., Cole, B. J. & Fortier, L. A., 2011. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. October, 39(10), pp. 2135-40.
- Sundman , E. A., Cole, B. J. & Fortier, L. A., 2011. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *The American Journal of Sports Medicine*, October, 39(10), pp. 2135-40.
- Takeda, S., 2016. *Hitachi Review*, 65(9), pp. 100-104.
- Tschon , M. et al., 2011. Lights and shadows concerning platelet products for musculoskeletal regeneration. *Frontiers in Bioscience*, January, 1(3), pp. 96-107.



- Urman , B., Boza , A. & Balaban, . B., 2019. Platelet-rich plasma another add-on treatment getting out of hand? How can clinicians preserve the best interest of their patients?. *Human reproduction*, 1 November, 34(11), pp. 2099-2103.
- van der Meijden, P. E. & Heemskerk, J. W. M., 2019. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *NATuRe Reviews Cardiology*, March, 16(3), pp. 166-179.
- Vetrano , M. et al., 2013. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Teh American journal of sports medicine*, April, 41(4), pp. 795-803.
- Vicic , W. J. & Weiss , H. J., 1983. Evidence that platelet alpha-granules are a major determinant of platelet density: studies in storage pool deficiency. *Thromb Haemost*, 30 December, 50(4), pp. 878-80.
- Vivek, G. K. & Vaibhav, N., 2019. *PRP in socket Bone Regeneration*. Beau Bassin Mauritius: LAP LAMBERT Academic Publishing.
- Vural , B. et al., 2019. Effects of VEGF + Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Inbred Rat Ovarian Functions in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Insufficiency Model. *Stem cell reviews and reports*, August, 15(4), pp. 558-73.
- Wehberg , K. E. et al., 2009. Intramyocardial injection of autologous platelet-rich plasma combined with transmyocardial revascularization. *Cell transplantation*, 18(3), pp. 353-359.
- Weibrich , G. et al., 2004. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*, April, 34(4), pp. 665-71.
- Wei, N., 2010. *The book on PRP*. USA: Arthritis Treatment Center.
- Wu , Y.-N.et al., 2016. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, October, 10(10), pp. 294-304.
- Wu, C.-C.et al., 2012. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *The journal of sexual medicine*, November, 9(11), pp. 2838-48.
- Xia, Y. et al., 2019. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Dressing for Chronic Nonhealing Ulcers: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Plastic and reconstructive surgery*, December, 144(6), pp. 1463-74.
- Xu , J. et al., 2020. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian Dental Journal*, 65(2), p. A131–142.
- Xu , Z. et al., 2017. *Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration*, s.l.: s.n.
- Xuan , Z., Yu , W., Dou , Y. & Wang , T., 2020. Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Neurological Surgery*, 21 May, 81(6), pp. 529-534.
- Yuksel , S. et al., 2016. Comparison of the early period effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the Achilles tendon ruptures in rats. *Connective tissue research*, September, 57(5), pp. 360-73.

Zhevago, N. A. & Samoilova, K. A., 2006. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in human peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomedicine and laser surgery*, April, 24(2), pp. 129-39.

Zhu , Y. et al., 2013. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*, November, 21(11), pp. 1627-37.

Ziegler , Z., Wang , X. & Karlheinz , P., 2019. Platelets in cardiac ischaemia/reperfusion injury: a promising therapeutic target. *Cardiovascular research*, 1 June, 115(7), pp. 1178-88.

Zou , J. et al., 2016. A Prospective Study of Platelet-Rich Plasma as Biological Augmentation for Acute Achilles Tendon Rupture Repair. *Biomed international research*, December, 2016(9364170), pp. 1-8.

Zucker, F. C., Greaves , F. M., Grossi , E. C. & Marmont , M. A., 1998. Megakaryocytes and platelets. In: *Atlas of Blood cells*. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 621.

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic\\_growth\\_factors.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png)  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic\\_growth\\_factors.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png)

Εικόνα 2: *J Cell Biol* 2013 Jun 10;201(6):785-96. doi: 10.1083/jcb.201304054

Εικόνα 3: *The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology*  
2006;38:174–187

Εικόνα 4: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%AF%CE%BC%CE%B1>

Εικόνα 5: (Wei, 2010)

Εικόνα 6: (Dhurat & Sukesh , 2014)

Εικόνα 7: [KnuteKnudsen](#) at [English Wikipedia](#)

Εικόνα 8: (Dhurat & Sukesh , 2014)

Εικόνα 9: Προσωπικό αρχείο

Εικόνα 10: (Everts, et al., 2021)

Εικόνα 11: (Anon., n.d.)

Εικόνα 12: (O'Connell , et al., 2019)

Εικόνα : 13,14,15,16: (Emer, 2019)

Εικόνα 17: Προσωπικό αρχείο

Εικόνα 18: (Liu , et al., 2020)