

Dermatolojide trombosit zengin plazma uygulamaları

Platelet-rich plasma applications in dermatology

Banu Taşkın, Zahide Eriş Eken, Sibel Alper

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Trombosit zengin plazma büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve plazma proteinlerini içeren otolog biyoaktif bir üründür. Son yıllarda dermatolojide kullanımı giderek artmıştır. Önceleri kronik yara iyileşmesinde kullanılırken son yıllarda kozmetik dermatoloji alanında da kendine yer bulmuştur. Çoğu endikasyondaki kullanımı gelecekte ümit vermekle birlikte kontrollü, kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Androjenik alopesi; dermatoloji; trombosit zengin plazma; yara iyileşmesi.

ABSTRACT

Platelet-rich plasma is an autologous bioactive product, which contains growth factors, cytokines, chemokines, and plasma proteins. Its usage in dermatology has steadily increased in recent years. Previously used in chronic wound healing, it has found a niche in the field of cosmetic dermatology in recent years. Although it has promising usage in most indications, there is a need for controlled evidence-based studies.

Keywords: Angrogenic alopecia; dermatology; platelet-rich plasma; wound healing.

Trombosit zengin plazma son yıllarda Dermatoloji alanında kendine oldukça geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Trombosit zengin plazma (TZP) kişinin kendi kanından elde edilen trombosit, büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer plazma proteinlerinden zengin bir üründür. Dermatolojide yara iyileşmesi, alopesi, skar tedavisi, anti-aging, stria gibi pek çok alanda kullanılmaktadır.

Trombosit zengin plazma hazırlanışı ile ilgili çeşitli protokoller tanımlanmıştır. Bu protokollerin amacı santrifüj hızı, süresi, ısı gibi faktörleri standardize etmektir. Çeşitli varyasyonların hepsi hastadan alınan kandan trombositleri ayırıp konsantre etmeye çalışmaktadır.^[1]

Trombosit zengin plazma hazırlanışında ilk basamakta hastadan venöz kan alınır ve anti-koagülan içeren tüplere konulur. Antikoagülan olarak sitrat ve sodyum sitrat dekstroz kulla-

nılması önerilir. Etilendiamin tetra asedik asit (EDTA) trombosit membranını hasarlayabileceği için çoğu yazar EDTA içeren tüplerin kullanılması konusunda hemfikirlerdir.^[2] Antikoagülanlı kan santrifüje edilir. Piyasada bulunan TZP kitlerinde tek veya çift olarak santrifüjasyon bulunmaktadır. İki basamaklı sistemlerin daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Alınan kan santrifüje edildiğinde üç kısma ayrılır. Alt kısım eritrositlerden oluşur. En üstte plazma ayrışır. Ortada ise 'buffy coat' olarak adlandırdığımız trombosit ve lökosit zengin kısım vardır.^[1] İyi bir TZP'de 5 mL'de en az bir milyon trombosit olması hedeflenmelidir.^[3]

Trombositler kemik iliği kaynaklı, mega kar-yositlerin sitoplazmik fragmanlarıdır. Lizozomal granüller, alfa (α) granüller ve kor granülleri içerirler.^[4] Trombositlerin hemostaz ve doku iyileşmesinde temel görevleri vardır ve bunu içerdikleri 30'dan fazla biyoaktif protein ile

gerçekleştirirler. Degranüle olduklarında sekreatuar proteinler biyoaktif hale geçerler. Biyoaktif proteinler mezenkimal kök hücre, fibroblastlar, osteoblastlar, endotelial ve epitelial hücre gibi hedef hücrelerin transmembran reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal proteinlerini aktive eder. Böylelikle tetiklenen gen ekspresyonu hücre çoğalması, matriks formasyonu, osteoid yapımı, kollajen sentezi ile doku tamiri ve rejenerasyonunu sağlar.^[5]

Trombosit türetilmiş büyüme faktörü (Platalet derived growth factor; PDGF), Transforme edici büyüme faktörü-beta (Transforming growth factor- β ; TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor; FGF), epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor; EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endotelial growth factor; VEGF), bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor; CTGF) trombositlerden salınan en önemli sekreatuar proteinlerdir.^[1,6] PDGF makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisini stimüle eder. Aynı zamanda fibroblast, düz kas hücreleri ve endotel hücreler için mitojeniktir.^[7] TGF- β inflamasyon, anjiyogenezis ve reepitelizasyona katlı sağlar; matriks formasyonu ve dokunun yeniden şekillendirilmesi üzerine de etki gösterir.^[8] FGF fibroblastlar, endotelial hücreler, mezenkimal kök hücre, kondroblastlar ve osteoblastlar üzerinde mitojenik etkiye sahiptir. Anjiyogenezisi stimüle eder. Dokunun oluşumu, reepitelizasyonu ve dokunun tekrar şekillendirilmesine katkı sağlar.^[9] EGF akut yaralarda fibroblast migrasyonu ve çoğalmasını destekleyerek doku onarımında anahtar rol oynar.^[10] VEGF yara iyileşmesinde damar permeabilitesini ve anjiyogenezisi artırarak kritik bir rol oynar.^[11] CTGF ise trombosit adezyonu, lökosit migrasyonu ve anjiyogeneziste etki gösterir ve kollejen sentezini regüle eder.^[12]

Dermatolojide trombosit zengin plazma kullanım alanları

Literatürde yara iyileşmesinde TZP kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma vardır. Hayvan deneyleri tartışmalı sonuçlar içermektedir.^[13-15] İnsanlarda yapılan kontrollü çalışmaların bazılarının sonucu yara iyileşmesini desteklediği yönündedir.^[16-18] Krupski ve ark.^[19] ise randomize çift kör bir çalışmada periferik arter hastalığı veya venöz ülserasyonu olan 18 hastada TZP ile tedavinin klasik tedaviye üstün olmadığını bildirmişlerdir.

Cochrane veri tabanından 2012 yılında yayımlanan bir meta-analize göre ise TZP'nin kronik yaralarda etkin olduğunu söylemek için erken olduğunu bildirilmiştir.^[20] Ancak iyileşmeyi destekleyici verilerin bulunması, herhangi bir yan etki bildirilmemesi gelecekte umut verici bir tedavi olacağını düşündürmektedir.

Alopesiler TZP'nin sık kullanıldığı alanlardan biridir. Alopesi areata'da yapılan bir çalışmada 45 olgu üç gruba ayrılarak, intralezyonel triamsinolon, TZP ve salin enjeksiyonu (plasebo) karşılaştırılmıştır. On iki aylık takip sonucunda triamsinolon enjeksiyonu yapılanlarda %27, TZP yapılanlarda %60 başarı elde edilmiştir. Trombosit zengin plazma uygulanmış hastaların %96'sında saç başlangıçtan itibaren pigmentli uzarken, triamsinolon uygulananların %25'inde yeni uzayan saçların pigmentli olduğu izlenmiştir. Altı aylık ve 12 aylık takip sonucunda triamsinolon ile tedavi edilenlerde %38 ve %71'lik nüks izlenirken TZP grubunda altı ayda hiç nüks izlenmemiştir. On ikinci ayda ise %31 hastada nüks görülmüştür. Araştırmacılar alopesi areata tedavisinde TZP'nin etkin ve güvenli bir tedavi olduğunu bildirseler de hastalığın kendisinin spontan iyileşebileceği düşünülerek geniş olgu serilerine sahip kontrollü çalışmaların gerekliliğine işaret etmişlerdir.^[21]

Androjenetik alopesi (AGA) ise etkin tedavi arayışının devam ettiği, toplumda yaygın görülen bir alopesi tipidir. Geniş, kontrollü çalışmalar olmasa da TZP'nin etkinliğine dair birçok çalışma ve deneyim paylaşılmıştır.^[22-24] Signhan ve ark.^[23] yaşları 25-35 arasında değişen 10 androjenetik alopesi hastasına iki-üç hafta ara ile üç ay TZP uygulamışlar ve hastaların tamamında iyi yanıt elde etmişlerdir. Randomize plasebo kontrollü, çift kör ve saçlı derinin yarısına uygulama yapılan bir başka çalışmada da 25 AGA hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Ayda bir yapılan üç tedavi sonrası altıncı ayda değerlendirilme yapılmış ve buna göre ortalama anagen ve telogen saç sayısında ve saç yoğunluğunda başlangıca oranla anlamlı iyileşme izlenmiştir (p<0.05).^[22] 2016 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise 13 çalışma değerlendirilmiş ve AGA'da TZP tedavisinin başlangıca göre ortalama %51 oranda iyileşme sağladığı ve umut vaad eden bir tedavi olduğu belirtilmiştir.^[25]

Saçlı deride TZP uygulaması intradermal veya subdermal olarak yapılmaktadır. Nokta

tekniki ile enjeksiyon veya mezoterapi tabancası kullanılabilir. Uygulama aralığı 2-4 hafta olacak şekilde 5-8 seans yapılabilmektedir.^[26]

Saç naklinde ise hastadan alınan folliküler ünitelerin salın yerine TZP solüsyonunda bekletilmesinin ekilen alanda saç yoğunluğunu artırabileceği belirtilmiştir.^[27] Bazı uygulamalarda saç nakli öncesinde ve cerrahi sonrası dönemde yapılan TZP tedavileriyle başarı oranının artırılacağı belirtilmiştir.^[28]

Skar tedavisinde de TZP kullanımı düşünülmüş, beraberinde yağ dokusu transferi ve nonablatif lazer ile kombinasyonunun daha etkili olabileceği bildirilmiştir.^[29] Stria ile yapılmış az sayıda çalışma vardır. Radyofrekans tedavisi ile birlikte etkili bulunmuştur.^[30] Bir başka çalışmada ise mikrodermabrazyon ile kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir.^[31]

Trombositten zengin plazma uygulamasının deri rejüvenasyonuna etkisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Lazer ile cilt gençleştirme tedavilerinde TZP kombinasyonu hem sonuç hem de hızlı iyileşme açısından katkıda bulunmaktadır.^[32,33] Rejüvenasyon için yapılan başka bir çalışmada ise karbon dioksit lazer, TZP ve salin kombinasyonları karşılaştırılmış, TZP kombinasyonunun yan etkiler ve sonuç açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha etkili olduğu bulunmuştur.^[34] Fraksiyonel ablatif karbondioksit lazer sonrası topikal veya intradermal uygulamanın arasında fark olmadığı gözlenmiştir.^[32]

Atrofik akne skarı olgularında da TZP kullanılmış, kontrollü olmayan 23 olgulu bir çalışmada anlamlı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.^[35] Mikroigneleme yöntemi ile TZP kombinasyonu ile tek başına mikroigneleme tedavisine göre daha iyi sonuç elde edilmiştir.^[36]

Trombositten zengin plazma çoklu büyüme faktörü içermesi, otolog olması nedeniyle alerjik reaksiyonların izlenmemesi ve olası bulaşıcı hastalıklar açısından güvenli bir yöntemdir. Alerjik ve doğal ürün arayışı olan hastalar için iyi bir tercihtir. Hazırlanması kolay ve hızlıdır. Ancak hazırlanışı ile ilgili bir standardizasyonun olmaması dezavantajdır. Gelecekte yapılacak randomize, çift-kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7:189-97.
2. Anitua E, Prado R, Sanchez M, Orive G. Platelet rich plasma: Preparation and formulation. *Oper Tech Ortop* 2012;22:25-32.
3. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-8.
4. Harrison P, Cramer EM. Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993;7:52-62.
5. Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:469-84.
6. Piccin A, Di Pierro AM, Canzian L, Primerano M, Corvetta D, Negri G, et al. Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfus* 2016:1-8.
7. De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev* 2015;29:52-61.
8. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:585-601.
9. Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:165-97.
10. Tokumaru S, Higashiyama S, Endo T, Nakagawa T, Miyagawa JI, Yamamori K, et al. Ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands is required for keratinocyte migration in cutaneous wound healing. *J Cell Biol* 2000;151:209-20.
11. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res* 2009;153:347-58.
12. Kubota S, Kawata K, Yanagita T, Doi H, Kitoh T, Takigawa M. Abundant retention and release of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) by platelets. *J Biochem* 2004;136:279-82.
13. Dionysiou D, Demiri E, Foroglou P, Cheva A, Saratzis N, Aivazidis C, et al. The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study. *Int Wound J* 2013;10:397-406.

14. Lee HW, Reddy MS, Geurs N, Palcanis KG, Lemons JE, Rahemtulla FG, et al. Efficacy of platelet-rich plasma on wound healing in rabbits. *J Periodontol* 2008;79:691-6.
15. Karayannopoulou M, Psalla D, Kazakos G, Loukopoulos P, Giannakas N, Savvas I, et al. Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2015;28:172-8.
16. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:56-60.
17. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2006;52:68-70.
18. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* 2016 Aug 12.
19. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg* 1991;14:526-32.
20. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:006899.
21. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013;169:690-4.
22. Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg* 2016;42:491-7.
23. Singhal P, Agarwal S, Dhot PS, Sayal SK. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenic alopecia. *Asian J Transfus Sci* 2015;9:159-62.
24. Schiavone G, Raskovic D, Greco J, Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg* 2014;40:1010-9.
25. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* 2016:1-4.
26. Sarıcaoglu H, Tilki Günay I. Trombositen zengin plazma uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2012;5:34-7.
27. Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1458-66.
28. Rose PT. The latest innovations in hair transplantation. *Facial Plast Surg* 2011;27:366-77.
29. Cervelli V, Nicoli F, Spallone D, Verardi S, Sorge R, Nicoli M, et al. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:55-61.
30. Kim I, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet-rich plasma in striae distensae: a pilot study. *Int J Dermatol* 2012;51:1253-8.
31. Ibrahim ZA, El-Tatawy RA, El-Samongy MA, Ali DA. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol* 2015;14:336-46.
32. Gawdat HI, Hegazy RA, Fawzy MM, Fathy M. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 2014;40:152-61.
33. Zhu JT, Xuan M, Zhang YN, Liu HW, Cai JH, Wu YH, et al. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne. *Mol Med Rep* 2013;8:233-7.
34. Na JI, Choi JW, Choi HR, Jeong JB, Park KC, Youn SW, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg* 2011;37:463-8.
35. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol* 2010;9:466-72.
36. Asif M, Kanodia S, Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol* 2016. [Epub ahead of print]