

UČINCI PRIMJENE PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA (PRP) U LIJEČENJU KRONIČNOG VRIJEDA

ZRINJKA PAŠTAR i SANDRA MARINOVIĆ KULIŠIĆ¹

MORH, Zagreb; Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Zadar i

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatologiju i venerologiju, Zagreb, Hrvatska

Venski vrijed je područje diskontinuiteta kože najčešće smješteno u distalnim dijelovima potkoljenica, a posljedica je kronične venske bolesti - venske hipertenzije. Različite je veličine i oblika; može obuhvaćati i cijelu cirkumferenciju ekstremiteta. Terapijski, uz osnovne terapijske mogućnosti, na raspolaganju je mnoštvo različitih obloga. Za pravi izbor obloge potrebno je dobro poznavati generičke skupine obloga, njihovo djelovanje na proces cijeljenja rane, te odstranjenje biofilma u vrijedu koji je odgovoran za komplikacije i necijeljenje vrijeda. Jedna od dodatnih terapijskih opcija je i plazma bogata trombocitima. Plazma bogata trombocitima je terapijski pripravak u području bioregeneracije u medicini uključujući dermatologiju – području koje se razvija i među kliničarima i znanstvenicima. Autologna plazma bogata trombocitima s faktorima rasta i proteinima potiče bioregeneraciju, ali su radi boljeg razumijevanja mehanizama djelovanja i standardizacije protokola potrebna daljnja istraživanja u velikim i dobro dizajniranim studijama.

Ključne riječi: dermatološke indikacije za plazmu bogatu trombocitima, plazma bogata trombocitima, ulkusi

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Zrinjka Paštar, dr. med.
MORH
Av. Gojka Šuška 6
10 000 Zagreb, Hrvatska
i
Odjel za zdravstvene studije
Sveučilište u Zadru, Splitska 1
57 000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: : zpastar@hotmail.com

UVOD

Venski vrijed je područje diskontinuiteta kože, najčešće smješteno u distalnim dijelovima potkoljenica, a posljedica je kronične venske bolesti - venske hipertenzije. Različite je veličine i oblika, ponekad obuhvaća i cijelu cirkumferenciju ekstremiteta.

U posljednjem desetljeću istraživanjem kronične venske bolesti (KVB) došlo se do novih spoznaja o upalnom procesu: migracija leukocita, aktivacija plazma stanica i granulocita te povišena aktivnost metaloproteinaze – što sve zajedno uzrokuje oštećenje venskih zalistaka. Drugi važan čimbenik uključen u patofiziologiju venskog vrijeda je oštećena mišićna aktivnost. Mišićna funkcija u potkoljenici zdrave populacije povećava brzinu protoka krvi i održava ravnotežu tekućine u cirkulaciji. U bolesnika s nepravilnom mišićnom funkcijom često nastaju promjene na koži i teži stadij KVB te nastanak vrijeda.

Epidemiološki gledano, učestalost venskog vrijeda, kao najteže manifestacije kronične venske bolesti, značajno raste s dobi populacije. Venski vrijed najčešće ne nastaje prije 60. godine života, a iznosi 0,7 % kod osoba starijih od 70 godina. Broj pacijenata koji pate od KVB je potcijenjen, jer je teško definirati bolest. Iako je klinički tijek KVB postepen, ipak tijekom vremena vrijed i KVB negativno utječu na zdravlje i kvalitetu života (1,2).

Suportivne obloge u liječenju vrijeda su važan dio skrbi za bolesnike. Za pravi izbor obloge potrebno je dobro poznavanje generičke skupine obloga, njihovo djelovanje na proces cijeljenja rane, te odstranjenje biofilma u vrijedu koji je odgovoran za komplikacije i necijeljenje vrijeda. Svakako uz osnovnu terapiju jedna od dodatnih opcija je i plazma bogata trombocitima (engl. *Platelet-Rich Plasma*) (PRP).

PRP je frakcija plazme s koncentracijom trombocita tri do pet puta većom od normalne koncentracije

odnosno volumen autologne plazme koji sadrži koncentraciju trombocita iznad bazične koncentracije od 150 000-350 000/mL (1-8). PRP se dobije u određenoj maloj količini autologne plazme nakon centrifugiranja prema točno određenom protokolu pri čemu se druge stanice odvajaju od plazme (1-3).

PRP je u primjeni u medicini od osamdesetih godina prošlog stoljeća nakon otkrića oslobađanja bioaktivnih molekula i faktora rasta kao promotora regeneracije tkiva odnosno bioregeneratora dokazanih u studijama *in vitro* i *in vivo*. Prva primjena se opisuje u zacjeljivanju i epitelizaciji rana i ulkusa, a potom su se indikacije u regenerativne svrhe razvile i u ostalim granama medicine (1-12). Posljednjih godina indikacije su se proširile na estetsku medicinu i to naročito za rejuvinaciju kože, posebice kože lica. Prema navedenom, indikacije za primjenu su široke, a važno je napomenuti ograničene znanstvene dokaze za navedene indikacije s obzirom na nedostatak dobro dizajniranih studija koje analiziraju učinkovitost PRP i nedostatak standardizacije protokola korištenja PRP, dok istodobno postoji veliki broj objavljenih prikaza slučajeva i malih studija (3,10,12).

PRP se dijeli na PRP, plazmu bogatu faktorima rasta (engl. *Plasma-Rich Growth Factors*) (PRGF), plazmu bogatu trombocitima i faktorima rasta (engl. *Platelet-Rich Plasma and Growth Factors*) (PRPGF), trombocitima siromašnu plazmu (engl. *Platelet-Poor Plasma*) (PPP), leukocitima bogatu PRP (engl. *Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma*) (LR-PRP) i leukocitima siromašnu PRP (engl. *Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma*) (LP-PRP) (3). Koncentracije trombocita, leukocita i faktora rasta ovise o koncentraciji trombocita u preparatu. Važno je naglasiti da uz te varijacije na tržištu postoji najmanje šesnaest različitih komercijalnih PRP proizvoda.

MEHANIZAM DJELOVANJA

PRP ima direktan učinak na različite faktore rasta kao i učinak na ekstracelularni matriks u smislu stimulacije, regeneracije i reparacije tkiva (3,6,13,14). U učinku na faktore rasta važnu ulogu imaju trombociti koji osim dobro poznate uloge u hemostazi imaju esencijalnu ulogu u bioregeneraciji. Trombociti su biokemijski bogati regulatornim i signalizirajućim molekulama kao i faktorima rasta koji sudjeluju u poticanju fizioloških procesa obnavljanja, zacjeljivanja i reparacije tkiva kao odgovora na ozljedu. Naime, aktivirani trombociti se agregiraju kao dio homeostatske funkcije pri čemu luče proteine i druge biološki aktivne molekule s poticanjem kaskade sekundarnih signalnih molekula što je posebno izraženo pri koncentraciji trombocita iznad

normalnih vrijednosti (6,13,14). U PRP se nalaze bioaktivne molekule s različitim preklapajućim funkcijama angiogeneze, proliferacije, migracije i diferencijacije stanica u bioregeneraciji. Bioaktivne molekule su faktori rasta iz trombocita (engl. *Platelet-Derived Growth Factor*), transformirajući faktori rasta (engl. *Transforming Growth Factor*), trombocitni faktor 4 (engl. *Platelet Factor 4*), interleukin 1, trombocitni faktor angio-geneze (engl. *Platelet-Derived Angiogenesis Factor*), vaskularni endotelijalni faktor rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*), epidermalni faktor rasta (engl. *Epidermal Growth Factor*), trombocitni endotelijalni faktor rasta (engl. *Platelet-Derived Endothelial Growth Factor*), faktor rasta epitelijalnih stanica (engl. *Epithelial Cell Growth Factor*), faktor rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast Growth Factor*) i faktor rasta poput inzulina (engl. *Insulin-like Growth Factor*).

Epidermalni faktor rasta (EGF) nastaje u trombocitima i makrofazima i stimulira fibroblaste na izlučivanje kolagenaze koja razgrađuje matriks u fazi remodelacije.

Transformirajući faktor rasta (TGF) se nalazi u trombocitima, makrofazima, limfocitima i hepatocitima.

Vaskularno endotelni faktor rasta (VEGF) stvaraju endotelne stanice i glavna funkcija je angiogeneze za vrijeme tkivne hipoksije.

Fibroblastni faktor rasta (FGF) nalazi se u makrofazima, mastocitima i T-limfocitima; potiče angiogenezu, granulaciju i epitelizaciju.

Trombocitno derivirajući faktor rasta (PDGF) sadržavaju trombociti, a također i makrofazi i endotelne stanice. Taj faktor privlači makrofage i fibroblaste na mjestu oštećenja tkiva, a pospješuje i sintezu kolagena.

Keratinocitni faktor rasta izlučuju fibroblasti, a stimuliraju migraciju keratinocita i njihovu diferencijaciju i proliferaciju.

Faktori rasta su neka vrsta međustanične signalizacije koja uređuje i usmjeruje cijeli kompleks tijekom stanične diobe, migracije, diferencijacije i produkcije različitih proteina tijekom cijeljenja rane. Taj je proces reguliran inhibitorom metaloproteinaze 1 (TIMP-1), koji sprječava nepotrebno oštećenje zdravog tkiva. (15-22).

Antibakterijska uloga PRP se odvija preko proteina trombocita, posebno trombocidina s baktericidnim i fungicidnim svojstvima, te leukocitnim funkcijama. PRP nadalje utječe na ekstracelularni matriks putem fibrina, fibronektina i vitronektina koje su, osim trombocita, druge esencijalne komponente PRP. Radi se o

proteinima koji potiču adheziju stanica što daje osnovu za strukturnu potporu esencijalnu za migraciju stanica, proliferaciju i trodimenzionalni rast tkiva oko ovih struktura. Sveukupni učinak se sastoji od migracije nediferenciranih stanica u novostvoreni matriks i poticanje diferencijacije stanica, supresije lučenja upalnih citokina i ograničavanja upale, migracije makrofaga koji sudjeluju u reparaciji tkiva, angiogenezi i poticanju epitelizacije (3,6,13,14).

Neki sistemi PRP koriste kao aktivatore trombin ili kalcij-klorid pri čemu dolazi do bržeg otpuštanja bioregeneracijskih molekula. Neki autori dovode u pitanje i učinkovitost ovih sistema, posebno u dermatološkoj primjeni s obzirom da se neaktivirani trombociti aktiviraju u tkivu te tako postepeno otpuštaju bioregeneracijske molekule tijekom sljedećih sedam dana koji tijekom sljedećih šest tjedna djeluju na ciljane molekule. Trenutno nema dokaza o onkogenom potencijalu PRP kao ni sistemskog učinka nakon lokalne primjene (15). S obzirom na način pripreme i primjene potrebni su sterilni uvjeti, kontrolni pregledi pacijenta te korištenje komercijalnih kitova s oznakom CE. Ako se plazma dobiva manualno, potrebno je učiniti test sterilnosti (3).

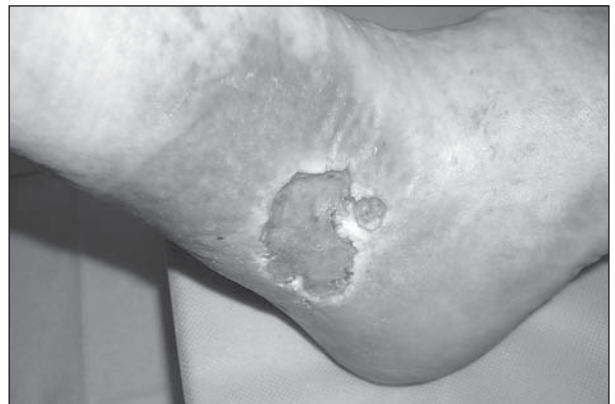
Najčešće nuspojave uz infekcije su hematomi, bolnost na mjestu aplikacije, diskoloracija kože, a očekivani eritem i žarenje kože traju do 24 h.

Kontraindikacije su trombocitopenija, anemija, hipofibrinogenemija, hemodinamska nestabilnost, sepsa, akutne i kronične infekcije, kronična bolest jetre, anti-koagulacijska terapija, tumori, autoimune bolesti, nestabilna angina, metaboličke bolesti, sistemske bolesti, porfirija, alkoholizam, ovisnost o nikotinu i drogama (1).

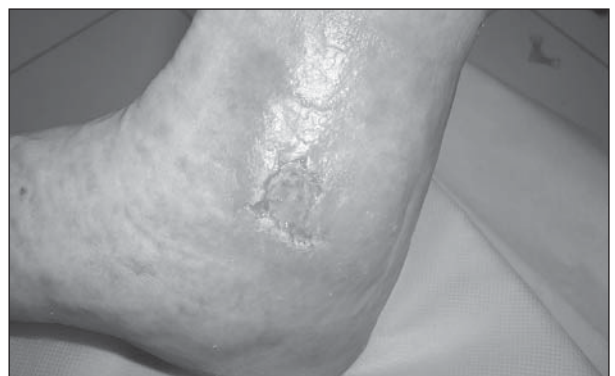
PRP I KRONIČNE ULCERACIJE

Prva uloga PRP bila je upravo u liječenju kroničnih ulkusa koji su najčešće vaskularne etiologije kod dijabetičara ili dekubitusa koje karakterizira produljena upalna faza s brojnijim proupalnim citokinima u usporedbi s akutnim ulkusima i nedostatkom faktora rasta koji se razgrađuju pod utjecajem bakterija, proteaza i deficitom fibrina (3,8-10,14,23). Prevalencija potkoljeničnog vrijeda varira od 0,1 % do 0,6 % ukupne populacije, a 1 % populacije tijekom života barem jednom oboli od potkoljeničnog vrijeda (22). Incidencija venskih ulkusa je 72 %, arterijskih 23 %, dekubitusa 4 % te 1 % ostalih etiologija (21,22). Prvi preparati su bili topički s kolagenom uloženim u protein trombocita, tzv. trombocitna formula zacjeljivanja (engl. *Platelet-derived Wound Healing Formula*) (20). Od tada su

razvijeni različiti pripravci kao solucije, gelovi i injekcije). PRP se također koristi kao adjuvantna terapija pri presađivanju kod liječenja rezistentnih ulkusa (18-22). Prema literaturi, većinom se radi o prezentaciji slučajeva ili malim studijama s različitom etiologijom ulkusa i načinom primjene PRP te su svakako potrebne daljnje studije sa statističkom signifikantnošću za potvrdu uloge PRP kod kožnih ulkusa (8-10,22). PRP se u navedenoj indikaciji može aplicirati sam (solucija, gel, injekcije) ili u kombinaciji sa suportivnim biokluzivnim oblogama. Vrijed ne smije imati znakove kliničke infekcije te prema protokolu za rane mora biti u fazi granulacijskog tkiva (sl. 1 i 2). Najčešće se PRP primijenjuje svakih šest tjedana najmanje tri puta.



Sl. 1. Izgled ulkusa prije terapije.



Sl. 2. Izgled ulkusa tri tjedna nakon primjene PRP: vidi se početna epitelizacija uz granulacijsko tkivo.

Premda je autologna primjena PRP skupa, omjer troška i koristi ("cost-benefit") je evidentan u terapiji ulkusa i rana općenito.

CILJANI MEHANIZMI DJELOVANJA PRP I FAKTORA RASTA KOD ULKUSA

Prednost PRP pred drugim terapijama je akceleriranje regenerativnih procesa općenito putem gore navedenih faktora rasta iz trombocita.

Zacjeljivanje rana i ulkusa PRP potiče se u prvom redu putem sedam faktora rasta: PDGF- $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, FGF, VEGF, EGF i TGF (8,10). Navedeni faktori rasta su esencijalni u moduliranju aktivacije mezenhimnih stanica, proliferaciji i sintezi ekstracelularnog matriksa u procesu zacjeljivanja. *In vitro* je dokazano da PDGF stimulira kemotaksiju, proliferaciju i ekspresiju novih gena ponajprije na monocitima, makrofazima i fibroblastima odnosno na stanicama koje su esencijalne u procesu zacjeljivanja (8,10,20). Nadalje, važno je naglasiti ulogu TGF- β koji, uz stimulaciju proliferacije stanica, sinteze proteina i kolagena, inhibira i rast brojnih epitelnih tumorskih stanica kod dugotrajnih ulkusa i rana.

U angiogenezi, osim VEGF, i polipeptidni trombocitni faktor angiogeneze stimulira rast novih kapilara inducirajući migraciju endotelnih stanica.

EGF, kao osnovni mitogen za brojne stanice uključujući epitelne stanice i fibroblaste, dijelom je odgovoran za inicijalnu infiltraciju neutrofila u ranu. Smatra se da taj mehanizam putem faktora rasta trombocita utječe na angiogenezu i revaskularizaciju te da potiče granulaciju (8,20).

Uz ove faktore, leukociti koji se nalaze u preparatima PRP, imaju uz važnu i nepobitnu protuupalnu ulogu i ulogu u zacjeljivanju i epitelizaciji ulkusa (8,20).

S obzirom na sastav PRP, a to se posebno odnosi na količinu i trombocita i leukocita, te s obzirom na različite preparate dostupne na tržištu te na činjenicu da neke ustanove rade i same svoje vlastite autologne PRP preparate (koji nisu apsolutno kontrolirani s obzirom na sastav i učinkovitost i nedostatak CE certifikata) te nepostojećeg konsenzusa o terapiji ulkusa PRP-om, potrebne su daljnje studije radi standardizacije preparata i protokola korištenja PRP u terapiji ulkusa.

DRUGE DERMATOLOŠKE INDIKACIJE

PRP i alopecije

Uloga PRP u porastu kose kod androgene alopecije muškaraca i žena je demonstrirana *in vitro* putem navedenih faktora rasta. Posebice je dokazan učinak folikularnog faktora rasta 7 i katenina s aktivacijom ekstracelularne kinaze i Akt-ovisnog signalnog puta i Ki-67 koji sudjeluju u regulaciji folikularnog ciklusa kontrolirajući aktivnu fazu rasta dlake i koji potiču katabenu ili telogenu indukciju, ali i putem angiogenih faktora. Povoljan učinak *in vivo* dokazan je stimulacijom rasta kose i povećanjem gustoće kose pri tretmanu PRP prije transplantacije kose, putem dermoskopske analize nakon tretmana, smanjenjem pečenja ili svrbeža vlasišta, patohistološke evaluacije i povećanja

debljine epidermisa i broju folikula dva tjedna nakon zadnje aplikacije PRP u usporedbi s početnim nalazima (17,18,24-29).

PRP se u navedenim indikacijama može aplicirati sam ili u kombinaciji s mezoterapijom. Aplikacija se može provesti ubodima igle, dermarolerom i/ili *microneedling*-om.

Vlastito iskustvo s dva pacijenta kojima je provedena primjena PRP u kombinaciji s mezoterapijom XL HAIR® 5ml i RRS® SILISORG 5ml SKIN TECH svakih 3 tjedna kombinacijom tehnike ubodima igle i *microneedling*-a "Amira" s tri igle, a između toga 1 x tjedno mezoterapijom XL HAIR® 5 mL i RRS® SILISORG 5 mL SKIN TECH kombinacijom tehnike ubodima igle i *microneedling*-a s tri igle ukazuje na početni porast kose nakon tri mjeseca.

OSTALE INDIKACIJE

U dermatologiji se PRP koristi u procesu rejuvencije, najčešće u kombinaciji s drugim metodama; nakon tretmana ablativnim laserima radi brže regresije edema i eritema uz istodobni klinički učinak na izgled kože, pri liječenju ožiljaka akne i posttraumatskih ožiljaka u kombinaciji s drugim metodama kao frakcijskim laserom i centrifugiranim masnim tkivom; kod hidradenitis supurativa rezistentnog na druge tretmane u kombinaciji s kirurškim liječenjem i hijalomatriksom odnosno sa sistemom koji oslobađa hijaluronsku kiselinu; kod venskih, arterijskih, dijabetičkih ulkusa i dekubitusa (3,8-12,16-25).

Prema studijama *in vivo* mehanizam bioregeneracije kože PRP podrazumijeva stimulaciju proliferacije fibroblasta s povećanjem protuupalnih i angiogenih faktora te proteina ekstracelularnog matriksa kao što su prokolagen I, hijaluronska kiselina, inhibitori tkivne metalopeptidaze 1 (3,11,13). Prokolagen 1 povećava dermalnu rezistenciju; hijaluronska kiselina kao hidratantna molekula pojačava tonus kože i koristi kao lubrificirajuća komponenta između kolagenih vlakana; inhibitor tkivne metalopeptidaze stabilizira ekstracelularni matriks.

ZAKLJUČAK

PRP kao autologni bioregenerator sudjeluje u stimulaciji regeneracije tkiva. Mehanizam djelovanja temelji se na velikom broj raznovidnih i multifunkcionalnih faktora rasta i proteina koji potiču fiziološke procese zacjeljivanja i reparacije.

Primjena PRP je u raznolikim područjima medicine, od kirurgije, ortopedije, dentalne medicine, plastične i maksilofacijalne kirurgije do dermatoloških indikacija, posebno u području ulkusa. Premda se PRP kod ulkusa primijenjuje svakih šest tjedana najmanje tri puta, naglašavamo nepostojeći konsenzus o terapiji ulkusa PRP-om, samostalnom ili u kombinaciji sa suportivnim bio-okluzivnim oblogama. U literaturi se većinom radi o prezentaciji slučajeva ili malim studijama s različitom etiologijom ulkusa i načinom primjene PRP, te su stoga potrebne daljnje dobro dizajnirane studije radi standardizacije preparata i formulacije PRP te protokola korištenja PRP u terapiji ulkusa sa statističkom značajnošću za potvrdu uloge PRP kod kožnih vriedova uz detaljno poznavanje mehanizama djelovanja PRP na molekularnoj razini u bioregeneraciji (8-10,22).

L I T E R A T U R A

1. Harmon K, Hanson R, Bowen J i sur. The International Cellular Medical Society: Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. *Br J Sports Med* 2011; 44: 616-17.
2. Arshdeep K, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 5-14.
3. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 104-11.
4. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ i sur. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD010071.
5. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20: 98-105.
6. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop* 2012; 22: 33-42.
7. Jeong KH, Shin MK, Kim NI. Refractory lipodermatosclerosis treated with intralesional platelet-rich plasma. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e157-8.
8. Ficarelli E, Bernuzzi G, Tognetti E i sur. Treatment of chronic venous leg ulcers by platelet gel. *Dermatol Ther* 2008; 21: S13-7.
9. Bernuzzi G, Tardito S, Bussolati O i sur. Platelet gel in the treatment of cutaneous ulcers: The experience of the immunohaematology and trans-fusion center of Parma. *Blood Transfus* 2010; 8: 237-47.
10. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ost Wound Manage* 2006; 52: 68-87.
11. Kim DH, Je YJ, Kim CD i sur. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol* 2011; 23: 424-31.
12. Redaelli A, Romano D, Marciánó 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.
13. Park HB, Yang JH, Chung KH. Characterization of the cytokine profile of platelet rich plasma (PRP) and PRP-induced cell proliferation and migration: Upregulation of matrix metalloproteinase-1 and-9 in HaCaT cells. *Korean J Hematol* 2011; 46: 265-73.
14. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; 91: 4-15.
15. Martínez-González JM, Cano-Sánchez J, Gonzalo-Lafuente JC i sur. Do ambulatory-use platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral* 2002; 7: 375-90.
16. Na JI, Choi JW, Choi HR i sur. 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.
17. Mehryan P, Zartab H, Rajabi A i sur. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on orbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13: 72-8.
18. Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plast Surg* 2014; 30: 157-71.
19. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 760709.
20. 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 Obst* 1990; 170: 56-60.
21. Chen TM, Tsai JC, Burnouf T. A novel technique combining platelet gel, skin graft, and fibrin glue for healing recalcitrant lower extremity ulcers. *Dermatol Surg* 2010; 36: 453-60.
22. Marinović Kulišić S. Prevencija potkoljeničnog vrieda. *Acta Med Croatica* 2013; 67 (Supl. 1): 45-50.
23. Li ZJ, Choi HI, Choi DK i sur. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1040-6.
24. Kang JS, Zheng Z, Choi MJ i sur. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: A preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 72-9.
25. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: A simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg* 2011; 37: 931-8.

26. Nicoli F, Balzani A, Lazzeri D i sur. Severe hidradenitis suppurativa treatment using platelet- rich plasma gel and Hyalomatrix. *Int Wound J* 2015; 12: 338-43.

27. Kang BK, Kang IJ, Jeong KH i sur. Treatment of glabella skin necrosis following injection of Hyaluronic acid-filler using platelet-rich plasma. *J Cosmet Laser Ther* 2015; 8: 1-5.

28. Diaz-Ley B, Cuevas J, Alonso-Castro L i sur. Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage: Clinical reapse and histological assessment. *Dermatol Ther*. 2015; [Epub ahead of print].

29. Yuksel EP, Sahin G, Aydin F i sur. Evaluation of effects of platelet-rich plasma in human facial skin. *J Cosmet Laser Ther* 2014; 16: 206-8.

SUMMARY

EFFECTS OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF CHRONIC ULCER

Z. PAŠTAR and S. MARINOVIĆ KULIŠIĆ¹

Ministry of Defence Republic of Croatia and Department of Health Studies, University of Zadar, Zadar;
¹Zagreb Clinical Hospital Center, Clinical Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia

A venous ulcer is area of discontinuity of the skin, usually localised in distal parts of the lower legs. The aetiology is associated with chronic venous disease-venous hypertension. The size and shape of venous ulcer can be different and it may even cover all circumferential of extremity. Additionally, along with basic therapy possibilities, there are many different dressings. Therefore the knowledge of each characteristic of dressing on process of epithelisation is essential as well as treating the biofilm that is responsible for complications and persistence of ulcer. One of additional therapy possibility is platelet-rich plasma.

Platelet-rich plasma is a developing area for clinicians and researchers for bioregeneration in multiple fields of medicine including dermatology. Autologous platelet-rich plasma with its growth factors and proteins accelerates bioregeneration. However, better understanding of the mechanisms and development of standardized protocols with well-designed studies are needed.

Key words: platelet-rich plasma, ulcers, dermatologic indications