

کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت در بیماری‌های ستون فقرات: مروری بر مقالات چاپ‌شده

چکیده

پزشکی ترمیمی (Regenerative medicine) حوزه‌ای از پزشکی است که جهت ترمیم بافت یا اندام آسیب‌دیده از توانایی خود بدن بهره می‌گیرد. این حوزه امروزه در ارتوپدی کاربرد وسیعی پیدا کرده است که می‌توان به مواردی شامل درمان بیماری‌های تخریبی دیسک، آسیب‌ها و التهاب تاندون‌ها، مفاصل و لیگامان‌ها اشاره کرد. محصول شایع پرکاربرد در این زمینه پلاسمای غنی از پلاکت (Platelet rich plasma) است. مطالعات بالینی انسانی را که به بررسی کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت در زمینه بیماری‌های ستون فقرات پرداخته‌اند در این مقاله مرور کردیم.

واژه‌های کلیدی: پلاسمای غنی از پلاکت، فیوژن استخوانی، دیسک

دریافت مقاله: ۵ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ

* دکتر عادل ابراهیم‌پور، * دکتر احمدرضا میربلوک، ** دکتر بهامین عطار، *** دکتر سیده لیلی نجفی

مقدمه

امروزه از انواع محصولات پلاکتی با توجه به میزان فاکتورهای رشد و در دسترس بودن آنها، در زمینه‌های مختلف استفاده می‌شود. همچنین، پلاکت و محصولات پلاکتی شامل (ژل‌ها، لیزیت‌ها و ریلیزیت‌ها) برای اهداف درمانی مختلف در حوزه پزشکی ترمیمی استفاده می‌شوند^(۱). فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت‌ها باعث تحریک رشد سلولی در محیط *in-vitro* و *in-vivo* می‌شوند و این عمل در پلاکت‌های فعال شده با ترومبین یا لیز شده با سیکل *freeze/thaw* میسرتر است؛ چراکه در این فرایند فاکتورهای رشد بیشتری آزاد می‌شوند. نخستین بار، در زمینه هماتولوژی در سال ۱۹۷۰، برای درمان ترومبوسایتوپنی از تعداد پلاکت بالاتر از خون محیطی بهره گرفتند^(۲). ده سال بعد، در اعمال جراحی ماگزیلوفاشیال از PRP^۱ با اثر ضدالتهابی برای تحریک تکثیر سلولی استفاده شده و در طی ۵ سال گذشته، در زمینه موسکولواسکتال و ارتوپدی کاربرد وسیعی پیدا کرده است. پلاسمای غنی از پلاکت در ارتوپدی، در مواردی شامل اسپینال فیوژن، کندروپاتی، استئوآرتریت زانو، تاندینوپاتی، آسیب‌های حاد و مزمن بافت همبند، تسریع بهبودی بازسازی لیگامان و کشیدگی عضلانی کاربرد دارد. بیماری‌های دیسک شایعترین علل بیماری‌های ستون فقرات و درد کمر هستند که شامل بیماری‌های تخریبی دیسک، دیسک هرنی، استنوز اسپاین و اسپوندیلوزیس است. در این مطالعه به مرور مطالعات بالینی تأثیر PRP در بیماری‌ها و جراحی شایع ستون فقرات می‌پردازیم.

* دانشیار جراحی استخوان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، - تهران، ایران.

** فلوشیپ جراحی ستون فقرات، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران، ایران.

*** دانشگاه مک‌مستر

نویسنده رابط:

دکتر احمدرضا میربلوک

Email:
Ahmadreza.mirbolook@
yahoo.com

1. Platelet rich plasma (PRP)

ساختار پلاکت‌ها

پلاکت با اندازه‌ای در حدود ۱ تا ۳ میکرومتر، با نیمه عمر ۷ روز و تعداد فیزیولوژیک ۱۵۰ هزار تا ۴۰۰ هزار در هر میکرولیتر، از سلول‌های خونی است. منشأ اصلی این سلول‌ها از مگاکاریوسایت‌های مغز استخوان است و حاوی میکروتوبول‌ها (سایتواسکلتون)، گلیکوژن، لیزوزوم‌ها، سروتونین، کلسیم، گرانول‌های دنس (شامل ADP, ATP, گرانول‌های a و سروتونین و کلسیم) می‌باشند. گرانول a داخل پلاکت‌ها حاوی فاکتورهای منعقد کننده، فاکتورهای رشد و سایر پروتئین‌ها است. نقش اصلی فاکتورهای فوق در هموستاز، ترمیم زخم و استخوان است^(۳). در هر پلاکت تقریباً ۵۰ تا ۸۰ گرانول وجود دارد. در طی سال‌های اخیر، نقش فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های داخل پلاکت‌ها در آنژیوژنز، تولید و تکثیر سلولی، مهاجرت سلول‌های بنیادی، التهاب و تحریک سنتز ماتریکس خارج سلولی شناخته شده است^(۴).

ترمیم زخم با تجمع پلاکت‌ها و آزاد شدن فاکتورهای رشد پلاکتی آغاز می‌شود و طی مراحل مختلف ترمیم زخم PGF نقش کلیدی دارد. از این رو، در مطالعات مختلف، فاکتورهای رشد پلاکتی به صورت موضعی برای ترمیم زخم انواع جراحی‌ها از جمله ارتوپدی استفاده می‌شود^(۵). جدا از نقش پلاکت برای ترمیم محل زخم ایجاد شده از جراحی، در حوزه جراحی‌های ارتوپدی، پلاکت نقش شایان ذکری به علت تأثیر مستقیم در ترمیم و تحریک استخوان پیدا کرده است.

نقش فاکتورهای رشد پلاکتی در ترمیم استخوان

استخوان یکی از بافت‌های همبند بوده که شامل سلول‌های مختلف و داربست استخوانی محکم است. سلول‌های استخوانی شامل استئوکلاست، استئوبلاست، استئوسیت، سلول‌های استئوژنیاتور و سلول‌های هماتوپویتیک است. فرایند ترمیم استخوان در موارد شکستگی و آسیب استخوانی استئوبلاست‌ها با ترشح فاکتورهای رشد مختلف که درون پلاکت‌ها هم یافت می‌شوند آغاز می‌شود. در مراحل اولیه شکستگی، پلاکت‌های تجمع یافته در محل آسیب، با ترشح فاکتورهای رشد مختلف شامل PDGF^۱، TGF-B^۲ و EGF^۴ در تشکیل کالوس نقش دارند. نقش اصلی در فرایند ترمیم استخوانی را TGF-beta دارد که رسپتور آن روی کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها

می‌باشد. همچنین، القای استخوانی تبدیل استم سل‌ها به سلول‌های بالغ استخوانی در حضور فاکتورهای رشد شامل PDGF و TGF بتا است^(۳و۸).

انواع پلاسمای غنی از پلاکت

پرکاربردترین محصول پلاکتی، پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) است که با اسامی PRF^۵ و کنسانتره پلاکتی هم شناخته می‌شود. پلاسمای غنی از پلاکت به عنوان قسمتی از پلاسمای خون است که غلظت پلاکتی بالاتر از خون محیطی دارد. علاوه بر پلاکت در PRP، فاکتورهای انعقادی، فاکتورهای رشد، کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها و سایر پروتئین‌های پلاسمای هم وجود دارند. فاکتورهای رشد داخل PRP شامل VEGF^۶، FGF^۷، PDGF، EGF، HGF^۸، Insulin like GF1,2^۹، ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ و اینترلوکین ۸ است. تعداد پلاکت‌ها، لکوسیت و RBC مهمترین فاکتورهایی هستند که باید در تهیه این محصول پلاکتی مدنظر قرار بگیرد^(۹).

در حدود ۲۰ تا ۴۰ سی‌سی خون محیطی برحسب نیاز گرفته و سانتریفیوژ می‌شود. در بار اول، سه لایه که شامل اریتروسیت در لایه^{۱۰} تحتانی، Buffy coat در لایه^{۱۱} میانی و پلاسمای محتوی پلاکت (PCP) در لایه^{۱۲} فوقانی است، جداسازی می‌شوند. لایه^{۱۰} پلاسمای محتوی پلاکت بعد از دومین دور سانتریفیوژ، دو لایه^{۱۱} Platelet Rich plasma و Platelet poor plasma است که لایه^{۱۲} PRP دارای پلاکت با غلظت ۲ تا ۵ برابر غلظت اولیه^(۹) خونی است.

انواع PRP شامل موارد زیر است:

- ۱- پلاسمای غنی از پلاکت خالص (P-PRP)^{۱۱}: این محصول بدون لکوسیت است و علاوه بر کنسانتره پلاکت، شبکه‌ای از فیبرین نیز دارد. به فرمت ژل یا مایع مورد استفاده قرار می‌گیرد و ۳ تا ۸ برابر حجم خون غلظت پلاسمای دارد.
- ۲- پلاسمای غنی از پلاکت و لکوسیت (L-PRP)^{۱۲}: علاوه بر کنسانتره پلاکت، لکوسیت و شبکه‌ای از فیبرین هم در آن وجود دارد.

5. Platelet-Rich fibrin (PRF)
6. Vascular endothelial growth factor
7. Fibroblast growth factor
8. Hepatocyte growth factor
9. Insulin like Growth Factor 1,2
10. Platelet-containing plasma (PCP)
11. Pure Platelet-Rich Plasma
12. Leukocyte and Platelet –Rich Plasma

2. Platelet driven growth factor
3. transforming growth factor beta
4. Epidermal Growth Factor

مفصل ساکروایلیاک

۲۰ درصد کم‌ردرد^{۲۱} مربوط به التهاب مفصل ساکروایلیاک می‌شود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷، ۴ بیمار با التهاب مفصل ساکروایلیاک بررسی شدند که با تزریق ۲ سی‌سی پلاسمای غنی از پلاکت و تحت هدایت سونوگرافی درمان شده بودند. از پلاکت و تحت هدایت سونوگرافی درمان شده بودند. SMPQ^{۲۲}، ODI، NRS، بررسی شد. ۱۲ ماه بعد از تزریق، بهبودی چشمگیری در پایداری مفصل، کاهش درد و افزایش کیفیت زندگی بیماران دیده شد. ۴ سال بعد، نتایج ادامه‌دار و رضایت بخش بوده است^(۱۴).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶، ۴۰ بیمار با التهاب مفصل ساکروایلیاک در دو گروه بیمار و شاهد بررسی شدند. در گروه بیماران، ۳ سی‌سی PRP و در گروه کنترل ۵/۱ سی‌سی متیل پردنیزولون، ۵/۱ سی‌سی لیدوکائین و ۰/۵ سی‌سی سالین تحت هدایت سونوگرافی داخل مفصل تزریق شد. نمره‌های VAS^{۲۳}، MODQ^{۲۴} و بررسی سلامت SF-12^{۲۵}، در هفته دوم، چهارم، ششم و سه ماه بعد تزریق ارزیابی شدند. شدت درد در دو گروه در هفته ششم و ماه سوم تفاوت معناداری در مقایسه با گروه کنترل داشت و SF-12 و MODQ در گروه بیمار در هفته چهارم و ماه سوم، بهبودی چشمگیر داشتند، در صورتی که گروه کنترل در هفته چهارم بهبودی داشت ولی در ماه سوم بدتر شده بود. اثربخشی در گروه PRP ۹۰ درصد و در گروه کنترل ۲۵ درصد بوده است^(۱۵).

Facet mediated pain

علت ۱۵ تا ۵۲ درصد بستری بیماران با درد مزمن کم‌ری، عارضه Lfj^{۲۶} است. در مطالعات، علت عارضه Lfj کشیدگی کپسول، گیرافتادگی عصب توسط استئوفیت‌ها و آزاد شدن مواد التهابی بیان شده است. تغییرات دژنراتیو و استئوآرتروز منجر به عارضه FMJ^{۲۷} بیان می‌شود. درمان‌های مختلف شامل رادیوفرکونسی، تزریق موضعی استروئید و مواد بی‌حسی است. در مطالعه‌ای توسط Wu و همکاران در سال ۲۰۱۶، بر ۱۹ بیمار مبتلا به Lfj، تزریق داخل مفصلی پلاسمای غنی از پلاکت انجام شد. امتیازهای VAS در شرایط عادی و خم‌شدگی، RMQ^{۲۸}، ODI^{۲۹} و modified MacNab، در هفته اول و سه

۳-P-PRF^{۱۳}: محصول کنسانتره پلاکتی بدون لکوسیت، به همراه غلظت بالای فیبرین که به فرم ژل است.

۴-L-PRF^{۱۴}: لکوسیت همراه غلظت بالای فیبرین که به صورت ژل است^(۱۰،۱۲).

در ادامه به بررسی مقالات منتشر شده در زمینه نقش پلاسمای غنی از پلاکت در درمان بیماری‌ها و جراحی‌های ستون فقرات می‌پردازیم.

نقش PRP در کم‌رد مزمن

۸۰ درصد افراد در طول زندگی درد کم‌رد (CLBP) را تجربه می‌کنند^{۱۵}. منشأ پاتولوژی درد ستون فقرات می‌تواند از لیگامان، عضلات، مفصل ساکروایلیاک، فاست و دیسک باشد که در مطالعات مختلف تأثیر پلاسمای غنی از پلاکت در هر یک از عوامل ذکر شده بررسی شد و در ادامه به آن اشاره شده است.

آتروفی عضلات لومبار

عضلات پاراسپینال، نقش کلیدی در پایداری ستون فقرات دارند. آتروفی این عضلات به همراه بیماری‌های دژنراتیو دیسک بیشترین علت دردهای مزمن کم‌رد تلقی می‌شوند. تزریق کورتیکواستروئیدهای پاراورتبرال به عنوان درمان رایج با عوارض زیادی همراه است و برای دوره کوتاهی باعث کاهش درد می‌شود^(۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط حسین^{۱۶} در سال ۲۰۱۶ انجام شد، برای نخستین بار، اثر تزریق PLRP^{۱۷} در عضله چندپاره^{۱۸} آتروفیک، روی ۱۱۵ بیمار مبتلا به کم‌رد مزمن بررسی شد. تزریقات به صورت هفتگی، برای ۶ هفته صورت گرفت. از ۵۰ سی‌سی حجم خون، ۵/۲ سی‌سی پلاسمای غنی از پلاکت گرفته شد و NPS^{۱۹}، ODI^{۲۰}، میزان رضایت بیمار، modified MacNab و همچنین ام‌آر‌آی لومبار برای ارزیابی بیماران مورد بررسی قرار گرفت. کاهش ۴۵ درصد در ODI و کاهش در NPS از ۸/۸ به ۴/۳ و کاهش ۸/۸۷ درصد تغییرات FATTY در ام‌آر‌آی بعد از یک سال گزارش شد. با پیگیری بیماران بعد از دو سال، ۲/۷۱ درصد بیماران رضایت داشتند و Modified Macnab، ۶۰ درصد عالی و ۱۷ درصد خوب گزارش شد^(۱۳).

21. Low back pain
22. Short McGill pain questionnaire
23. Visual Analogue Scale for Pain (VAS)
24. Modified Oswestry Disability Questionnaire (MODQ)
25. Short Form (SF-12) Health Survey scores
26. lumbar facet joint (lfj)
27. facet mediated joint (FMJ)
28. Roland-Morris Disability Questionnaire (RMQ)

13. Pure platelet-Rich Fibrin (P-PRF)
14. Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF)
15. Chronic low back pain (CLBP)
16. Hussein
17. Platelet leukocyte rich plasma
18. Multifidus muscle
19. Numeric pain scale (NPS)
20. Oswestry disability index (ODI)

موارد آسیب و پارگی‌های آنولوس، قدرت ترمیم زیادی ندارد. دیسک اینتراورتمبرال شامل نوکلئوس پولپوزیس در قسمت مرکزی است و از کلاژن ۲ و پروتئوگلیکان هیدروفولیک تشکیل شده و قسمت محیطی آنولوس فیبروزوس است که شامل کلاژن یک می‌باشد. با ضربه‌های مکرر، آنولوس فیبروزوس باعث تغییرات کیستیک می‌شود و نوکلئوس پولپوزوس دهیدره و دچار تغییرات فیبروتیک و نکروز می‌شود و سپس از انولار فیشرها بیرون زده می‌شود. در ۳۸ درصد از موارد، بهبودی خودبخودی ایجاد می‌شود. عدم بهبود انولار فیشره‌های پاره شده بیشترین علت درد بیماران است. افزایش سایتوکاین‌های IL-1 و TNF آلفا باعث تحریک اعصاب ناحیه، آزاد شدن آنزیم‌های دژنراسیون و آزاد شدن مدیاتورهای بیشتر به فضای اپیدورال می‌شود و به مرور، ارتفاع دیسک کاهش می‌یابد و تنگی و دفرمیتی‌های اسپاین ایجاد می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده است که تغییرات روند دژنراسیون دیسک، شامل کاهش پروتئوگلیکان‌ها، کاهش الیاف کلاژن، کاهش فیبرونکتین و تغییراتی در مسیرهای تغذیه‌ای خواهد بود که علت اصلی این وقایع آزاد شدن فاکتورهای التهابی مختلف شامل انواع اینترلوکین‌ها، اینترفرون گاما، TNF آلفا در جریان التهاب و آسیب است^(۱۹) و جهت جلوگیری از آسیب باید بیشتر روی تولید ماتریکس اکستراسلولار، مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی و مهار آنزیم‌های دژنراسیون ماتریکس تمرکز کرد^(۲۰).

در مطالعات حیوانی نقش پلاسمای غنی از پلاکت با کاهش آپوپتوز، افزایش سنتز پروتئوگلیکان، تکثیر سلول‌های آنولوس، مهار اثر التهابی TNF آلفا، و اینترلوکین ۱ در درمان دیسکوژنیک‌ها نشان داده شده است^(۲۰).

در مطالعه Akeda در سال ۲۰۱۱، با تزریق ۲ سی سی پلاسمای غنی از پلاکت داخل دیسک روی ۶ بیمار با ۶ ماه پیگیری و با امتیازدهی VAS و RMQ به همراه رادیوگرافی و ام‌آر‌آی، ارزیابی انجام شد. ۵۰ درصد کاهش درد وجود داشت و RDQ بعد از یک ماه و ۶ ماه از تزریق، به طرز واضحی (۰/۸۰) کاهش یافت، ولی این تغییرات در ام‌آر‌آی دیده نشد^(۲۱).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵، روی ۶ بیمار مبتلا به درد دیسکوژنیک، ۲ سی سی پلاسمای غنی از پلاکت، داخل نوکلئوس پولپوزیس تزریق شد. بیماران ۲۴ هفته پیگیری شدند. مقیاس کلامی درد^{۳۴}، بیش از ۵۰ درصد کاهش یافت. ام‌آر‌آی تغییرات مثبت در تعداد اندکی از بیماران را نشان داد^(۲۲).

سه ماه متوالی بعد از تزریق بررسی شدند. براساس ODI، ۱۰ درصد بهبودی و نتایج عالی در ۴۷ درصد بیماران بلافاصله بعد از تزریق، ۷۴ درصد بیماران در هفته اول، ۷۹ درصد در ماه اول و دوم و سوم دیده شد^(۱۶).

در مطالعه دیگری از Wu در سال ۲۰۱۷، ۴۶ بیمار به دو گروه مورد ۲۱ نفر (PRP) و شاهد ۲۳ نفر (کورتیکواستروئید به همراه بی‌حسی) تقسیم شدند. ۵/۰ سی سی پلاسمای غنی از پلاکت در گروه بیماران تزریق شد و بیماران یک هفته و سپس، یک، دو، سه و شش ماه بعد از تزریق با امتیازدهی VAS در شرایط عادی و خم‌شدگی، RMQ و ODI ارزیابی شدند. تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای در VAS، RMQ و ODI بین گروه مورد و شاهد وجود داشت. بر اساس معیار MacNab، بعد از یک ماه، گروه پلاسمای غنی از پلاکت ۸۰٪ بهبودی داشتند ولی در گروه کنترل ۵۰٪ بهبودی گزارش شد^(۱۷).

رادیکولوپاتی

اعصاب نخاعی از ورای لامیناها از سوراخ بین‌مهره‌ای^{۳۰} خارج می‌شوند و در موارد التهاب و گیرافتادگی باعث ایجاد دردهای مزمن کمری می‌شوند. شایعترین روش درمان این دردها تزریق بی‌حسی و استروئید اپیدورال است. پلاسمای غنی از پلاکت حاوی پروتئین‌های ضدالتهابی مختلف شامل آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین، alpha-2-macroglobulin و مهارکننده متالوپروتئیناز است که می‌تواند در کنترل التهاب رادیکولوپاتی‌ها کمک کننده باشد^(۱۸).

در مطالعه‌ای توسط Centeno در سال ۲۰۱۷، تزریق اینترا یا ترانس فورامینال پلاسمای غنی از پلاکت تزریق شد و NPS^{۳۱}، FRI^{۳۲} و SANE^{۳۳} جهت بررسی نتایج جمع‌آوری شدند. NPS و FRI در ماه ۱، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ تغییرات چشمگیری داشته و بر اساس Average modified SANE ۵۰ درصد بهبودی در انتهای ماه ۲۴ وجود داشته است^(۱۸).

بیماری‌های دیسکوژنیک

۴۰ درصد دردهای مزمن کمر به علت تخریب دیسک‌های اینتراورتمبرال رخ می‌دهد. دیسک‌های اینتراورتمبرال بزرگترین قسمت بدون عروق بدن است و فقط دارای شاخه‌های کوچکی از عروق متافیزیال اطراف آنولوس خارجی است، به همین دلیل در

29. Oswestry Disability Index (ODI)

30. Neural Foramen

31. numeri pain score (NPS),

32. functional rating index (FRI)

33. A modified single assessment numeric evaluation (SANE) rating

34. Verbal Pain Scale

عمل‌های جراحی درمانی دیسکوژنیک با وجود عوارض نادر در حدود ۰/۱ تا ۰/۶ درصد مورتالیتی دارند و جدا از عوارض، برتری جراحی به درمان‌های محافظه کارانه نامشخص است. شایعترین نوع جراحی، فیوژن استخوانی است^(۲۸).

اکثر مطالعات ذکر شده سطح دو و سه بالینی هستند و نداشتن گروه کنترل و گذشته‌نگر بودن نقطه ضعف اصلی است که در مطالعات آینده قابل اصلاح خواهد بود

نقش PRP در فیوژن استخوانی اسپاین

جراحی بیماری‌های دیسکوژنیک با وجود عوارض نادر در حدود ۰/۱ تا ۰/۶ درصد مورتالیتی دارد و جدا از عوارض، برتری جراحی به درمان‌های محافظه کارانه نامشخص است. شایعترین نوع جراحی، فیوژن استخوانی است^(۲۸). گرافت استخوانی استاندارد طلایی فیوژن ستون فقرات است. هر چند نگرانی در رابطه با ناکفایتی استخوان اهداکننده وجود دارد. ایلپاک کرست، فاکتورهای رشد، الوگرافت، ماتریکس استخوانی دمی‌نرالیزه شده و سرامیک جهت گرافت استخوانی کاربرد وسیعی دارند. اخیراً در مطالعات بالینی مختلف به نقش فاکتورهای رشد پلاکتی در اسپاینال فیوژن پرداخته‌اند. مطالعات بالینی در این حوزه که در طی ده سال گذشته چاپ شده اند مورد بررسی قرار گرفته و در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در سال ۲۰۰۷، ۵۰ بیمار مبتلا به هرنی دیسک گردنی تحت

فیوژن سرویکال با آلو گرافت و فیکساسیون قرار گرفتند. ژل پلاکتی در حین جراحی برای آنها استفاده شد و بیماران بعد از ۵۲ هفته با رادیوگرافی، امتیازدهی VAS و شاخص ناتوانی حرکت گردن^{۳۸} مورد بررسی قرار گرفتند. فیوژن زودرس در بیماران تحت درمان ژل پلاکتی در هفته ۱۲ گزارش شد و در کل میزان فیوژن در گروه تزریق ژل پلاکتی ۸۴٪ بوده است^(۲۹).

در سال ۲۰۰۹، ۶۷ بیمار تحت درمان فیوژن اسپاینال خلفی قرار گرفتند. ۳۴ بیمار تحت درمان ژل پلاکتی قرار گرفتند. ارزیابی بیماران بعد از دو سال، با سی‌تی‌اسکن و رادیوگرافی نشان داد که ژل پلاکتی تأثیری در میزان فیوژن استخوانی ندارد^(۳۰).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰، ۱۵ بیمار با آسیب اسپاینال در ناحیه توراسیک و لومبار تحت فیوژن قدامی و خلفی به همراه PRP قرار گرفتند. بیماران با سی‌تی‌اسکن و امتیازدهی با VAS مورد ارزیابی قرار گرفتند. بین دو گروه تفاوتی در نمره VAS

در مطالعه‌ای توسط Tukali در ۲۰۱۶، ۴۷ بیمار با درد مزمن دیسکوژنیک، درد گروه (۲۹) نفر در گروه مورد و ۱۸ نفر در گروه شاهد) تحت بررسی قرار گرفتند. ۴ سی‌سی پلاسما غنی از پلاکت با سوزن ۲۵ به قسمت میانی دیسک تزریق شد و FRI^{۳۵} و SF-36^{۳۶} بعد از ۸ هفته بررسی شدند. بهبود درد، عملکرد و رضایت بیماران در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل بدون هیچ‌گونه عارضه‌ای گزارش شد^(۳۳).

در مطالعه سال ۲۰۱۵، توسط LEVI، ۲۲ بیمار تحت درمان با تزریق ۲ سی‌سی پلاسما غنی از پلاکت تزریق قرار گرفتند. امتیازدهی با VAS و ODI، بعد از ۶ ماه پیگیری مورد بررسی قرار گرفت. بهبود با ۵۰ درصد کاهش در VAS و ۳۰ درصد کاهش در ODI تعریف شد. طی یک ماه، ۱۴٪ از بیماران، طی ۲ ماه ۳۲٪ از بیماران و طی ۶ ماه ۴۷٪ بیماران بهبود داشتند^(۳۹).

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۶، به ۱۰ بیمار مبتلا به لومبار رادیکولوپاتی، ۵ سی‌سی پلاسما غنی از پلاکت اینترا لامینار تزریق شد. امتیازها با VAS، SLRT^{۳۷}، MODQ، بعد از سه ماه بررسی شدند. در پایان مطالعه، میزان MODQ در تمام بیماران زیر ۳۰ درصد و میزان SLRT بالای ۷۰ بود^(۳۴).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷، روی یک بیمار بعد از ۱۲ ماه، به بررسی ام‌آر‌آی با تزریق ۱-۲ سی‌سی پلاسما غنی از پلاکت پرداختند. نتایج حاکی از افزایش T2 Signal intensity در ام‌آر‌آی بوده است^(۲۵).

در مطالعه Akeda در سال ۲۰۱۷، که روی ۱۴ بیمار صورت گرفت، ۲ سی‌سی PRP در لول مورد نظر تزریق شد. میانگین پیگیری ۱۰ ماه بود و نمره VAS بعد یک ماه ۵۰ درصد کاهش یافت. این مقدار تا ۶ ماه و ۱۲ ماه همچنان پایین ماند ولی تغییری در T2 مشاهده نشد^(۲۶).

رویکردهای مختلف تزریق برای درمان دردهای کمر وجود دارد. در مطالعات مختلف، جهت درمان دیسکوپاتی‌ها به جز اینترادیسکال، از تزریق‌های اپیدورال، اینترا ارتیکولار می‌توان استفاده کرد.

در مطالعه Kirchner در سال ۲۰۱۸، تزریق اینترادیسکال و اینترا ارتیکولار و اپیدورال PRP برای ۸۶ بیمار انجام شد (۴ سی‌سی در دیسک، ۲ سی‌سی در فاست). نتایج امتیازدهی VAS بعد از ۶ ماه، کاهش چشمگیری را نشان داد. نتایج ۹۱ درصد بیماران عالی گزارش شد^(۳۷).

35. functional rating scale(FRI)

36. 36-item Short Form Health Survey (SF-36)

37. Straight Leg Raising Test (SLRT)

38. Neck disability index

عمل به همراه سی‌تی‌اسکن و رادیوگرافی در بیماران انجام شد. ODI و VAS بین دو گروه تفاوتی نداشت و نتایج سی‌تی‌اسکن در هر دو گروه ترمیم استخوانی ناکامل را نشان داد. تفاوتی در دو گروه وجود نداشت. بر اساس مطالعه ذکر شده، تفاوت چندانی بین گروه تحت درمان PRP و بدون درمان وجود نداشت ولی اثر مہاری بر فیوژن استخوانی در طی درمان دیده نشد^(۳۲).

دیده نشد. در سی‌تی‌اسکن، تراکم استخوانی در گروه PRP در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری نداشته است^(۳۱). در مطالعه‌ای توسط Sys و همکاران که در سال ۲۰۱۱ انجام شد، ۳۸ بیمار در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد تحت درمان اسپینال فیوژن خلفی با ایلپاک کرسٹ و پلاسمای غنی از پلاکت و گروه کنترل بدون تزریق PRP قرار گرفتند. امتیازدهی VAS، ODI، SF-36 در ماه‌های ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ بعد از

جدول شماره ۱. مطالعات بالینی در زمینه بررسی اثربخشی پلاسمای غنی شده از پلاکت بر نتایج جراحی فیوژن استخوانی

تعداد بیماران مطالعه	ارزیابی بالینی	ارزیابی رادیولوژیک	مدت پیگیری (بیماران ماه)	نتایج	رفرنس
۵۰	Vas score, Neck disability index	رادیوگرافی	۲۴	تفاوت معنادار نداشته است	Feiz et al ⁽²⁹⁾
۶۷		رادیوگرافی، سی‌تی‌اسکن	۲۴	تفاوت معنادار نداشته است	Tsai et al ⁽³⁰⁾
۱۵	Vas score	سی‌تی‌اسکن	۸	تفاوت معنادار نداشته است	Hartmann et al ⁽³¹⁾
۳۸	SF-36, ODI, VAS SCORE	رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن	۱۲	تفاوت معنادار نداشته است	Sys et al ⁽³²⁾
۱۰۷		رادیوگرافی	۲۴	تفاوت معنادار نداشته است	Cortina et al ⁽³³⁾
۲۲		سی‌تی‌اسکن	۱۲	تفاوت معنادار نداشته است	Tarantino et al ⁽³⁴⁾
۲۹	Japanese association score	سی‌تی‌اسکن	۱۲	تفاوت معنادار نداشته است	Imagama et al ⁽³⁵⁾
۶۲	LEG PAIN و LEG NUMBNESS	رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن	۲۴	تفاوت معنادار نداشته است	Kubota et al ⁽³⁶⁾

در مطالعه Tarantino در سال ۲۰۱۴، بررسی ۲۲ بیمار با ایمپلنت کردن cancellous substitute به همراه پلاسمای غنی از پلاکت در یک سمت و فیوژن cancellous substitute به همراه سالین در سمت مقابل انجام شد. در جریان پیگیری، در ماه ۶ و ۱۲ بعد از جراحی، سی‌تی‌اسکن انجام شد. نتایج نشان داد تراکم استخوانی در ماه ۶ بعد از جراحی به طرز چشمگیری بالاتر از گروه کنترل بوده است^(۳۴).

در مطالعه سال ۲۰۱۶ که توسط Vadala روی ۱۰ بیمار انجام شد با یک سال دوره پیگیری و انجام سی‌تی‌اسکن، ترکیب PRP و کنسانتره مغز استخوان به همراه ترومبین در یک سمت بیمار و آلوگرافت به تنهایی در سمت دیگر بیمار نشان داد که میزان

در مطالعه‌ای سال ۲۰۱۱ توسط Cortina که روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به بیماری دژنراتیو لومبار صورت گرفت، ۶۷ بیمار تحت درمان اتوگرافت با PRP و هیدروکسی آپاتیت و تری کلسیم فسفات قرار گرفتند. در گروه شاهد ۴۰ بیمار بدون تزریق PRP تحت عمل جراحی قرار گرفتند. بعد از ۲۴ ماه پیگیری، بر اساس رادیوگرافی نشان داده شد که PRP باعث کاهش میزان فیوژن می‌شود^(۳۳).

در مطالعه متآنالیز که در سال ۲۰۱۲ توسط Sheth به بررسی اثر PRP در آسیب‌های ارتوپدی پرداخته شد، ۲۲ مطالعه کارآزمایی و ۱۰ مطالعه کوهورت مورد بررسی قرار گرفتند. تفاوت بارزی بین گروه دریافت کننده PRP و گروه کنترل در جراحی‌های اسپاین وجود نداشت^(۹).

در گروه شاهد ۹ ماه گزارش شده است. تفاوتی بین دو گروه در معیارهای بالینی وجود نداشت.^(۳۶)

مطالعه سال ۲۰۱۸، توسط KUBOTA روی ۲۲ بیمار انجام شد که ۱۱ بیمار فیوژن با تزریق پلاسمای غنی از پلاکت شدند و ۲ سی‌سی PRP در حین عمل تزریق شد. رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن جهت بررسی فیوژن به همراه VAS SCORE در ماه ۱۲ و ۲۴ بررسی شد. فیوژن استخوانی در گروه تحت تزریق PRP، ۹۱ درصد در مقابل ۷۷ درصد در گروه شاهد بود ولی زمان فیوژن در هر دو گروه یکسان بود و تفاوتی در LEG PAIN، LEG NUMBNESS و LEG PAIN دیدن نشد.^(۳۹)

به علت حجم کم نمونه، نداشتن معیار ورود دقیق در مطالعات، شواهد ناکافی و تفاوت متودولوژی مطالعات نمی‌توان به طور قطع گفت که PRP در فیوژن استخوانی نقش دارد

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعات مختلف حاکی از نقش پلاسمای غنی از پلاکت در درمان بیماری‌های ستون فقرات است. بعضی مطالعات در زمینه بیماری‌های دیسکوژنیک با شواهد یک و دو بالینی اثر تزریق داخل دیسک حجم دو سی‌سی پلاسمای غنی از پلاکت در لول بیمار را با کاهش درد و علائم بالینی و همچنین تغییرات سیگنالی دیسک در ام‌آرآی نشان داده‌اند. هرچند به علت تفاوت‌های روش مطالعه و پیگیری‌های با بازه‌های زمانی متفاوت، نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی کرد، ولی به نظر می‌رسد بعد از ۶ ماه، اثر بالینی ایجاد شود و تا ۱۲ ماه ادامه داشته باشد. امروزه، هدف از جراحی بیماران دیسکوژنیک وسایر بیماری‌های ستون فقرات مانند تنگی کانال و اسپوندیلولیستریسیس کاهش عوارض و حداکثر اثربخشی است. فیوژن استخوانی شایعترین جراحی در این زمینه است که مطالعات فراوان جهت استفاده از مواد و روش‌های مختلف برای تسریع و افزایش فیوژن صورت گرفته است. در اکثر مطالعات انجام شده با هدف بررسی نقش پلاسمای غنی از پلاکت در جراحی فیوژن استخوانی، نتایج رضایت‌بخش نبوده و مطالعات بیشتر با حجم نمونه و پیگیری بالاتر نیاز است.

فیوژن استخوانی با PRP و کنسانتره مغز استخوان افزایش می‌یابد.^(۳۷)

در مطالعه سال ۲۰۱۷، اثر PRP روی دو گروه ۲۰ نفره بیمار با جراحی فیوژن استخوانی بررسی شد. دونوع روش مختلف برای گرفتن PRP استفاده شد. در یک روش از خون وریدی بیماران استفاده کردند و در روش دیگر از خون داخل فیلد جراحی جهت تولید PRP بهره گرفتند. الیزا برای بررسی PDGF و TGF بتا در دو نمونه PRP تهیه شده استفاده شد. میزان فاکتورهای رشد تفاوتی در دو نمونه PRP نداشت. همچنین به بررسی پرولیفراسیون سلولی در محیط کشت HBMSCs^{۳۹} پرداختند و هر دو PRP در مقایسه با گروه کنترل باعث تحریک تولید سلولی شدند ولی بین دو گروه تفاوتی دیده نشد.^(۳۸)

مطالعه‌ای توسط Imagama و همکاران، در سال ۲۰۱۷ روی ۲۹ بیمار که تحت عمل اسپاینال فیوژن به علت بیماری دژنراتیو لومبار در لول L4-L5 قرار گرفتند، انجام شده است. گرافت استخوانی به تنهایی در سمت چپ و به همراه PRP در سمت راست صورت گرفت و میزان فیوژن استخوانی با سی‌تی‌اسکن در هفته ۲، ماه ۳ و ۶ و ۱۲ بعد از عمل بررسی شد. بر اساس Japanese association score ۷۹ درصد بهبود در گروه مورد دیده شد. بر اساس مقایسه ۵۸ منطقه در سی‌تی‌اسکن در هفته دوم و ماه ۳ و ۶ در گروه تحت درمان پلاسمای غنی از پلاکت، میزان فیوژن آشکارا بیشتر بوده است ولی بعد از ۱۲ ماه، میزان فیوژن در هر دو گروه یکسان بود و همچنین میزان بازجذب استخوانی هم در دو گروه بررسی شد که در گروه PRP نسبت به گروه مورد در هفته دوم و ماه ۳ و ۶ کمتر بوده است. بعد از ده سال پیگیری بیماران، در سی‌تی‌اسکن و رادیوگرافی فیوژن ۱۰۰ درصد بود و در گروه مورد هیچ‌گونه عفونت، تشکیل استخوان اضافی و غیره گزارش نشده بود.^(۳۵)

در مطالعه‌ای که توسط Kubota در سال ۲۰۱۷، روی ۶۲ بیمار در دو گروه ۳۱ نفر مورد و مابقی شاهد انجام شد، ۲ سی‌سی PRP حین عمل تزریق شد. هر سه ماه، میزان فیوژن و محل توده فیوژن توسط رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن بررسی شد. طول بازه زمانی فیوژن و معیار بالینی LEG PAIN، BACK PAIN و LEG NUMBNESS هم مورد سنجش قرار گرفت. میزان فیوژن استخوانی در گروه مورد ۹۴٪ و در گروه شاهد ۷۴٪ بود، fusion mass در گروه مورد، ۵۷۲ در مقابل ۳۶۷ mm در گروه شاهد بود. دوره زمانی رسیدن به فیوژن در حدود ۷ ماه و

منابع

- 1 Borzini P, Mazzucco L. Platelet gels and releasates. *Curr Opin Hematol*. 2005;12:473-9.
- 2 Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: Underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*. 2013;8:645-58.
- 3 Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overvest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: A review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:174-87.
- 4 Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:18-24.
- 5 Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci*. 2004;30:145-51.
- 6 Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med*. 1991;42:17-24.
- 7 Kells AF, Coats SR, Schwartz HS, Hoover RL. TGF-beta and PDGF act synergistically in affecting the growth of human osteoblast-enriched cultures. *Connect Tissue Res*. 1995;31:117-24.
- 8 Thiede MA, Smock SL, Petersen DN, Grasser WA, Nishimoto SK, Thompson DD. Production of osteocalcin by platelets: A potentially important link of platelet action in bone turnover. *J Bone Miner Res*. 1993;8:S147.
- 9 Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:298-307.
- 10 Yin W, Xu H, Sheng J, Zhu Z, Jin D, Hsu P, et al. Optimization of pure platelet-rich plasma preparation: A comparative study of pure platelet-rich plasma obtained using different centrifugal conditions in a single-donor model. *Exp Ther Med*. 2017;14:2060-70.
- 11 Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27:158-67.
- 12 Woo SH, Kim JP, Park JJ, Chung PS, Lee SH, Jeong HS. Autologous platelet-poor plasma gel for injection laryngoplasty. *Yonsei Med J*. 2013;54:1516-23.
- 13 Hussein M, Hussein T. Effect of autologous platelet leukocyte rich plasma injections on atrophied lumbar multifidus muscle in low back pain patients with monosegmental degenerative disc disease. *Sicot j*. 2016;2:12.
- 14 Ko GD, Mindra S, Lawson GE, Whitmore S, Arseneau L. Case series of ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for sacroiliac joint dysfunction. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30:363-70.
- 15 Singla V, Batra YK, Bharti N, Goni VG, Marwaha N. Steroid vs. Platelet-rich plasma in ultrasound-guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Pract*. 2017;17:782-91.
- 16 Wu J, Du Z, Lv Y, Zhang J, Xiong W, Wang R, et al. A new technique for the treatment of lumbar facet joint syndrome using intra-articular injection with autologous platelet rich plasma. *Pain Physician*. 2016;19:617-25.
- 17 Wu J, Zhou J, Liu C, Zhang J, Xiong W, Lv Y, et al. A prospective study comparing platelet-rich plasma and local anesthetic (la)/corticosteroid in intra-articular injection for the treatment of lumbar facet joint syndrome. *Pain Pract*. 2017;17:914-24.
- 18 Centeno C, Markle J, Dodson E, Stemper I, Hyzy M, Williams C, et al. The use of lumbar epidural injection of platelet lysate for treatment of radicular pain. *J Exp Orthop*. 2017;4:38.
- 19 Levi D, Horn S, Tyszkowski S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: Preliminary results from a prospective trial. *Pain Med*. 2016;17:1010-22.
- 20 Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: An emerging therapy for chronic discogenic low back pain. *J Spine Surg*. 2018;4:115-22.
- 21 Akeda K, Imanishi T, Ohishi K, Masuda K, Uchida A, Sakakibara T, et al. Intradiscal injection of autologous serum isolated from platelet-rich-plasma for the treatment of discogenic low back pain: Preliminary prospective clinical trial: GP141. *Spine Journal Meeting Abstracts*. 2011.
- 22 Navani A, Hames A. Platelet-rich plasma injections for lumbar discogenic pain: A preliminary assessment of structural and functional changes. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2015;19:38-44.
- 23 Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, et al. Lumbar intradiscal platelet-rich plasma (prp) injections: A prospective, double-blind, randomized controlled study. *Pm r*. 2016;8:1-10.
- 24 Bhatia R, Chopra G. Efficacy of platelet rich plasma via lumbar epidural route in chronic prolapsed intervertebral disc patients-a pilot study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:Uc05-uc7.
- 25 Lutz GE. Increased nuclear T2 signal intensity and improved function and pain in a patient one year after an intradiscal platelet-rich plasma injection. *Pain Med*. 2017;18:1197-9.
- 26 Akeda K, Ohishi K, Masuda K, Bae WC, Takegami N, Yamada J, et al. Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low

- back pain: A preliminary clinical trial. *Asian Spine J.* 2017;11:380-9.
- 27 Kirchner F, Anitua E. Minimally invasive PRGF treatment for low back pain and degenerative disc disease. In: Anitua E, Cugat R, Sánchez M, editors. *Platelet rich plasma in orthopaedics and sports medicine.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 259-75.
- 28 Namazi H. Platelet-rich plasma in mono-segmental posterior lumbar interbody fusion: A novel molecular mechanism. *Eur Spine J.* 2012;21:178.
- 29 Feiz-Erfan I, Harrigan M, Sonntag VK, Harrington TR. Effect of autologous platelet gel on early and late graft fusion in anterior cervical spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2007;7:496-502.
- 30 Tsai CH, Hsu HC, Chen YJ, Lin MJ, Chen HT. Using the growth factors-enriched platelet glue in spinal fusion and its efficiency. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22:246-50.
- 31 Hartmann EK, Heintel T, Morrison RH, Weckbach A. Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: A qualitative and quantitative analysis using computer tomography. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130:909-14.
- 32 Sys J, Weyler J, Van Der Zijden T, Parizel P, Michielsen J. Platelet-rich plasma in mono-segmental posterior lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2011;20:1650-7.
- 33 Acebal-Cortina G, Suarez-Suarez MA, Garcia-Menendez C, Moro-Barrero L, Iglesias-Colao R, Torres-Perez A. Evaluation of autologous platelet concentrate for intertransverse lumbar fusion. *Eur Spine J.* 2011;20 Suppl 3:361-6.
- 34 Tarantino R, Donnarumma P, Mancarella C, Rullo M, Ferrazza G, Barrella G, et al. Posterolateral arthrodesis in lumbar spine surgery using autologous platelet-rich plasma and cancellous bone substitute: An osteoinductive and osteoconductive effect. *Global Spine J.* 2014;4:137-42.
- 35 Imagama S, Ando K, Kobayashi K, Ishikawa Y, Nakamura H, Hida T, et al. Efficacy of early fusion with local bone graft and platelet-rich plasma in lumbar spinal fusion surgery followed over 10 years. *Global Spine J.* 2017;7:749-55.
- 36 Kubota G, Kamoda H, Orita S, Yamauchi K, Sakuma Y, Oikawa Y, et al. Platelet-rich plasma enhances bone union in posterolateral lumbar fusion: A prospective randomized controlled trial. *Spine J.* 2019;19:e34-e40.
- 37 Vadala G, Di Martino A, Russo F, Tirindelli MC, De Felice L, Agostini F, et al. Autologous bone marrow concentrate combined with platelet-rich plasma enhance bone allograft potential to induce spinal fusion. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30:165-72.
- 38 Shen B, Zhang Z, Zhou NF, Huang YF, Bao YJ, Wu DS, et al. Preparing platelet-rich plasma with whole blood harvested intraoperatively during spinal fusion. *Med Sci Monit.* 2017;23:3578-84.
- 39 Kubota G, Kamoda H, Orita S, Inage K, Ito M, Yamashita M, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for bone fusion in transforaminal lumbar interbody fusion. *Asian Spine J.* 2018;12:112-8.