

Review Article

The role of platelet products in the treatment of microbial infections

Pourmokhtar M.¹

¹*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Today, the issue of microbial resistance is considered as one of the most important challenges in the field of public health and the use of new biocompatible, safe and effective antimicrobial compounds is very important to solve this problem. Therefore, according to the antimicrobial properties of platelets, treatments based on platelet products can be used as complementary approaches along with antibiotics to treat microbial infections. In this review article, the properties and mechanism of the antimicrobial effect of platelets and platelet products along with some of the available evidence in this field have been briefly described.

Materials and Methods

The search process was done in Google scholar and PubMed databases using keywords “Platelets”, “Platelet-rich plasma” and “Anti-Infective Agents” without time restrictions. 107 relevant articles were selected and their findings regarding the properties and mechanism of the antimicrobial effect of platelets and platelet products were used.

Results

Antimicrobial activities of platelet products are due to the presence of a large number of platelets and various types of bioactive molecules, high amounts of platelet microbicidal proteins, and using multiple mechanisms. On the other hand, biocompatibility, safety, high clinical efficacy and limited side effects are some of the advantages of using platelet products. However, standardization and optimization of their preparation protocols are also important challenges.

Conclusions

The use of platelet products together with antibiotics is a suitable option to treat various microbial infections.

Key words: Platelets, Platelet-Rich Plasma, Anti-Infective Agents

Received: 16 Jan 2023

Accepted: 5 Mar 2023

Correspondence: Mojgan Pourmokhtar, PhD in Pharmaceutics. Assistant Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine. P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88621248; Fax: (+9821) 88601555
E-mail: mpourmokhtar@gmail.com

نقش فرآورده‌های پلاکتی در درمان عفونت‌های میکروبی

مژگان پورمختار^۱

چکیده

سابقه و هدف

امروزه مسئله بروز مقاومت میکروبی از مهم‌ترین چالش‌های حوزه سلامت عمومی می‌باشد و استفاده از ترکیبات ضد میکروبی جدید زیست سازگار، ایمن و مؤثر برای مقابله با آن اهمیت زیادی دارد. درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های پلاکتی به علت خواص ضد میکروبی پلاکت‌ها، می‌توانند برای مقابله با عفونت‌های میکروبی، به عنوان درمان مکمل در کنار آنتی‌بیوتیک‌ها کاربرد داشته باشند. در این مقاله مروری، خواص و مکانیسم اثر ضد میکروبی پلاکت‌ها و فرآورده‌های پلاکتی به همراه برخی از شواهد موجود در این زمینه به اختصار شرح داده شده‌اند.

مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری، فرآیند جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Google scholar و PubMed و با استفاده از کلمات کلیدی Platelets, Platelet-Rich plasma, Anti-Infective Agents و بدون محدودیت زمانی صورت پذیرفت. تعداد ۱۰۷ مقاله مرتبط انتخاب و یافته‌های آن‌ها در خصوص خواص و مکانیسم اثر ضد میکروبی پلاکت‌ها و فرآورده‌های پلاکتی استفاده شدند.

یافته‌ها

فرآورده‌های پلاکتی فعالیت ضد میکروبی خود را مرهون برخورداری از تعداد زیاد پلاکت، وجود انواع مولکول‌های زیست فعال، مقادیر بالای پروتئین‌های میکروب‌کش پلاکتی و بهره‌گیری از مکانیسم‌های متعدد می‌باشند. اگرچه زیست سازگاری، بی‌خطری، اثربخشی بالینی بالا و عوارض جانبی محدود از مزایای فرآورده‌های پلاکتی هستند، ولی استانداردسازی و بهینه‌سازی دستورالعمل‌های تهیه آن‌ها نیز چالش‌هایی مهم می‌باشند.

نتیجه‌گیری

استفاده از فرآورده‌های پلاکتی به همراه آنتی‌بیوتیک‌ها، گزینه مناسبی برای درمان عفونت‌های میکروبی مختلف می‌باشد.

کلمات کلیدی: پلاکت‌ها، پلاسمای غنی از پلاکت، عوامل ضد عفونت

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴

مقدمه

پلاکت‌ها سلول‌های دفاعی منحصر به فرد و چند منظوره‌ای هستند که علاوه بر ایفاء نقش مؤثر در فرآیندهای فیزیولوژیکی هموستاز و انعقاد خون، پاسخ‌های دفاعی میزبان و نفوذپذیری عروقی، در بسیاری از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی هم‌چون ترومبوز، خونریزی، التهاب، آنژیوژنز و رشد و متاستاز تومور نیز از اهمیت بالایی برخوردارند (۱-۳).

بدون شک اصلی‌ترین و شناخته شده‌ترین نقش فیزیولوژیک پلاکت‌ها در هموستاز و انعقاد خون می‌باشد. به این ترتیب که پلاکت‌ها در پاسخ به آسیب عروقی و خونریزی و در نتیجه بیان ایتگرین‌ها (Integrins) و سلکتین‌ها (Selectins)، در محل آسیب تجمع یافته سبب فعال شدن آبشار انعقادی، تشکیل توده پلاکتی و جلوگیری از خونریزی می‌شوند (۴، ۵).

با این حال پلاکت‌ها به واسطه خواص ضد میکروبی، ضد التهابی، ترمیمی، التیام بخشی زخم و بازسازی بافت، نقش‌های دیگری هم در بدن ایفا می‌نمایند. خواص ترمیمی و التیام بخشی پلاکت‌ها را می‌توان ناشی از آزاد شدن فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت یا (PDGFs) platelet-derived growth factors دانست که با تحریک آنژیوژنز یا رگ‌زایی، سبب تقویت و تسریع ترمیم بافت می‌شوند (۹-۶). در حالی که فعالیت‌های ضد میکروبی آن‌ها به عوامل متعددی چون آزاد شدن پروتئین‌های میکروب‌کش پلاکتی یا (PMPs) platelet microbicidal protein، تولید متابولیت‌های اکسیژن سایتوتوکسیک و رادیکال‌های آزاد، واکنش مستقیم با میکروارگانیسم‌ها، تنظیم فعالیت کمپلمان به روش‌های مختلفی هم‌چون شکستن C_5 توسط پروتئازهای پلاکتی و تبدیل آن به C_5b و متعاقباً تحریک فراخوان نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و تقویت فعالیت لکوسیت‌ها نسبت داده می‌شوند (۱۰-۱۳).

در این میان شرکت در پاسخ‌های دفاعی ضد میکروبی میزبان، از جمله مهم‌ترین نقش‌های پلاکت‌ها می‌باشد (۴۴-۱۴). زیرا امروزه با وجود دسترسی به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها، مسئله بروز مقاومت میکروبی ناشی از مصرف نابه‌جا، نامناسب و ناکافی آنتی‌بیوتیک‌ها، هم‌چنان

از مهم‌ترین و جدی‌ترین نگرانی‌ها و چالش‌های حوزه سلامت عمومی به شمار می‌رود و استفاده از ترکیبات ضد میکروبی جدید زیست سازگار، ایمن و مؤثر جهت مقابله با مشکل مقاومت میکروبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۴۵، ۳۶).

بنابراین با توجه به خواص ضد میکروبی پلاکت‌ها، به نظر می‌رسد فرآورده‌های پلاکتی می‌توانند در عفونت‌های بیمارستانی و زخم‌های عفونی، به عنوان درمان مکمل در کنار آنتی‌بیوتیک‌ها کاربرد داشته باشند. به همین جهت در این مقاله مروری تلاش شده است که خواص و مکانیسم اثر ضد میکروبی پلاکت‌ها و فرآورده‌های پلاکتی به همراه مزایا و چالش‌های کاربرد آن‌ها جهت مقابله با عفونت‌های میکروبی به اختصار شرح داده شوند.

مواد و روش‌ها

به منظور نگارش این مقاله مروری، نخست فرآیند جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Google scholar و PubMed با استفاده از واژه‌های کلیدی Platelets, Platelet-rich plasma, Anti-Infective Agents و ترکیب آن‌ها بدون محدودیت زمانی صورت پذیرفت. سپس تعداد ۱۰۷ عدد از مرتبط‌ترین و معتبرترین مقالات انتخاب شدند و یافته‌ها و نتایج آن‌ها در خصوص خواص و مکانیسم اثر ضد میکروبی پلاکت‌ها و فرآورده‌های پلاکتی به همراه مزایا و چالش‌های کاربرد آن‌ها جهت مقابله با عفونت، پس از بررسی و ارزیابی مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها

۱- نقش پلاکت‌ها در مکانیسم‌های ضد میکروبی دفاعی میزبان:

پلاکت‌ها در شناسایی، جداسازی و مقابله با پاتوژن‌های مهاجم نقش مستقیم داشته، لکوسیت‌ها را به محل‌های عفونی جذب کرده و با راه‌اندازی انواع مختلفی از مسیرهای سیگنالینگ، توانایی آن‌ها را برای فاگوسیتوز و کشتن میکروارگانیسم‌ها افزایش می‌دهند (۲۰). به این ترتیب پلاکت‌ها با واکنش با پاتوژن‌های میکروبی به صورت مستقیم و غیر مستقیم، آزادسازی مولکول‌های زیستی مختلف و تسهیل و مشارکت در عملکرد سایر

پلاکتی آدنوزین دی فسفات (ADP)، ترومبین و ون ویلبراند فاکتور (vWF) موجب فعال شدن پلاکت و بیان گیرنده‌های کموکینی پلاکت می‌شوند که این امر به تجمع سریع پلاکت‌ها در محل عفونت یا آسیب منجر می‌گردد (۵۰).

از طرفی TLR-4 در پلاکت سبب تحریک واکنش‌های پلاکت و نوتروفیل می‌شود که خود با تنظیم آزادسازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) reactive oxygen species و میلوپروکسیداز از نوتروفیل‌ها، موجب تنظیم انفجار اکسیداتیو لکوسیت می‌گردد (۵۱، ۱۴). به علاوه واکنش نوتروفیل و پلاکت با دگرانولاسیون نوتروفیل باعث تشکیل Neutrophil-extracellular traps (NETs) می‌شود. فرآیند دفاعی نوتروفیل‌ها در مقابل میکروب‌ها (Netosis) با آزاد کردن تله‌ای DNA در محل ضایعه، که غنی از پروتئین‌های ضد میکروبی و هسته‌ای بوده و NETs نامیده می‌شود، میکروب‌ها را به دام انداخته و از بین می‌برد. در حقیقت تشکیل NETs یک مکانیسم کشتاری ضروری برای نوتروفیل‌ها محسوب می‌گردد (۵۲).

۱-۲- نقش پلاکت در تنظیم و تعدیل ایمنی اکتسابی:

متعاقب شناسایی میکروب‌ها یا آسیب بافتی توسط سیستم ایمنی ذاتی غیر اختصاصی، سیستم ایمنی اکتسابی اختصاصی مسئولیت را بر عهده می‌گیرد. سیستم ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T رگولار (Treg) می‌باشد که لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و لنفوسیت‌های T رگولار حذف پاتوژن‌ها را هماهنگ می‌نمایند (۵۳).

بر اساس پیشنهاد کوگناس و همکاران، واکنش پلاکت‌ها با لکوسیت‌ها سبب تسهیل فعال شدن پاسخ ایمنی اکتسابی می‌شوند (۴۹). به علاوه پلاکت‌ها پاسخ‌های اکتسابی با واسطه سلول‌های B را به پاتوژن‌های میکروبی تنظیم می‌نمایند. در حقیقت پلاکت‌ها پاسخ‌های سلول‌های B وابسته به سلول‌های T را از طریق میانکنش سلول‌های B و سلول‌های T از طریق CD40-CD40L تقویت می‌کنند. به علاوه پلاکت‌ها گیرنده‌های سطحی سلولی متعددی دارند که می‌توانند باعث فعال شدن سریع پلاکت‌ها همراه با آزادسازی تعداد زیادی از مولکول‌های التهابی و زیست

سلول‌های ایمنی، نقش‌های متعدد و مهمی را در زمینه دفاع ضد میکروبی میزبان ایفا می‌نمایند. درحقیقت پلاکت‌ها سلول‌های مؤثر و کلیدی در پیوند ایمنی ذاتی (Innate Immunity) و ایمنی اکتسابی (Adaptive Immunity) بر علیه عفونت و کامل‌کننده آن‌ها می‌باشند (۴۷، ۴۶، ۲۱، ۲۰).

۱-۱- نقش پلاکت در تنظیم و تعدیل ایمنی ذاتی:

سیستم ایمنی ذاتی شناسایی پاتوژن‌ها و مهاجمانی چون ویروس‌ها، باکتری‌ها، انگل‌ها، سموم، زخم‌ها و تروما‌های بافتی را به عنوان عوامل بیگانه و غیرخودی و همچنین تحریک و پاکسازی و تخریب آن‌ها را به عهده دارد و از این جهت یک سیستم غیر اختصاصی محسوب می‌گردد. فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی زمانی اتفاق می‌افتد که ساختارهای مولکولی خاصی که گیرنده‌های تشخیص الگوی بیان شده در سطح یا surface-expressed pattern (PRRs) recognition receptors نامیده می‌شوند، به الگوهای ساختاری خاص میکروارگانیزم‌های پاتوژن و Pathogen-Associated Molecular patterns (PAMPs) و الگوهای مولکولی وابسته به آسیب متصل شوند. کلاس‌های زیادی از PRRs شامل Toll-like (TLRs) receptors و RIG-I-like receptors (RLRs) وجود دارند که می‌توانند با فعال کردن Nuclear factor kappa B (NF-κB) به عنوان فاکتور اصلی رونویسی، جنبه‌های مختلفی از هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم نمایند (۳۶، ۲۱).

پلاکت‌ها همچنین مولکول‌های متعددی چون P-selectin، CD40L و سیتوکین‌هایی هم‌چون اینترلوکین ۱ بتا (IL-1β) و Transforming growth factor beta (TGF-β) و TLRs اختصاصی پلاکتی را در سطح خود و در سیتوپلاسم بیان می‌کنند و به همین علت می‌توانند با سلول‌های ایمنی مختلف واکنش دهند (۴۸، ۴۹).

در حقیقت پلاکت‌ها جزو اولین سلول‌هایی هستند که آسیب اندوتلیال و پاتوژن‌های میکروبی را به هنگام دسترسی یا حمله به جریان خون یا بافت‌ها تشخیص می‌دهند. پلاکت‌ها با تجمع و افزایش آزاد شدن آگونیست

م تفاوت واکنش می دهند. به عنوان مثال پلاکت‌ها ممکن است با باکتری‌ها به روش‌های متعدد و از طریق انواع لیگاندها یا مولکول‌های اتصال‌ی و به صورت مستقیم یا غیر مستقیم واکنش دهند و این واکنش شامل مراحل‌ی چون مواجهه و تماس، تغییر شکل، آگریگاسیون ابتدایی و آگریگاسیون برگشت‌ناپذیر باشد (۶۰-۴۶).

از طرفی بر اساس برخی مطالعه‌ها، پلاکت‌ها می‌توانند میکروارگانسیم‌ها را به صورت فعالانه فاگوسیتوز نمایند (۴۶). به علاوه فعال شدن پلاکت، ضمن افزایش فراخوان لکوسیت‌ها از طریق بیان P-selectin، ظرفیت آن‌ها را برای به درون کشیدن باکتری یا Internalization نیز افزایش می‌دهد (۲۷، ۲۱، ۲۰).

پلاکت‌ها با ویروس‌ها طی مراحل‌ی شامل جذب سطحی یا به درون کشیده شدن، آگریگاسیون فوری و دگرانولاسیون، تسهیل آبشار انعقادی و مصرف شدن پلاکت‌ها واکنش می‌دهند. درخصوص واکنش پلاکت‌ها با قارچ‌ها به نظر می‌رسد که پلاکت‌ها علاوه بر ایجاد پاسخ‌های ضد قارچی مستقیم، سبب افزایش فعالیت ضد قارچی لکوسیت‌ها نیز می‌شوند. پلاکت‌ها برای مقابله با پروتوزوآها، ظاهراً از طریق مکانسیم‌هایی چون Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC) یا سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی در دفاع ضد میکروبی میزبان شرکت می‌کنند و عملکرد پلاکت‌ها در این زمینه در نتیجه ترشح و آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی هم چون IL-1 β در محل عفونت و بیان گیرنده‌های شناسایی‌کننده آن‌ها می‌باشد (۶۲، ۶۱، ۳۶، ۲۱).

۳- پلاسمای غنی از پلاکت:

یکی از فرآورده‌های زیست سازگار مشتق از پلاکت، پلاسمای غنی از پلاکت یا Platelet-Rich Plasma (PRP) می‌باشد که به واسطه برخورداری از تعداد زیاد پلاکت و وجود مقادیر بالای فاکتورهای رشد، PMPs، سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، سلول‌های پیش‌ساز محیطی و دیگر مولکول‌های زیست فعال در آلفا گرانول‌های پلاکت‌ها و با توجه به بهره‌مندی از خواص ضد التهابی و فعالیت ضد میکروبی، در حوزه‌های مختلف پزشکی هم‌چون

فعال ذخیره شده درون گرانول‌های پلاکتی مختلف شوند و به این ترتیب می‌توانند روی هر دو نوع پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی تاثیر گذاشته، موجب افزایش آن‌ها شوند (۵۴، ۳۶، ۲۱).

۲- واکنش پلاکت‌ها با پاتوژن‌های میکروبی:

پلاکت‌ها در نتیجه فعال شدن، از فرم مسطح به فرم سلول‌های آمیبی تغییر شکل می‌دهند و در این حالت به سمت پاتوژن‌های میکروبی هدف یا لیگاندهای حاصل از بافت مجروح یا عفونت جذب می‌شوند و دگرانولاسیون آن‌ها سبب ترشح پلی‌پپتیدهای دفاعی متعدد و واکنش مستقیم با عوامل پاتوژن می‌شود. به عبارت دیگر پلی‌پپتیدهای ضد میکروبی در نتیجه پاسخ به میکروارگانسیم‌ها و سیگنال‌های مربوط به التهاب و عفونت آزاد می‌شوند.

پروتئین‌های میکروب کش پلاکتی (PMPs) شامل پروتئین‌های میکروب‌کش ناشی از تحریک ترومبین (tPMPs) یا thrombin-inducible Microbicidal Proteins، ترومبوسیدین‌ها و دیگر پلی‌پپتیدهای ضد میکروبی پلاکتی می‌باشند. PMPs به همراه کینوسیدین‌ها که کموکین‌هایی با ساختار چند بخشی اختصاصی می‌باشند، به دو طریق سبب پیوند بین جنبه‌های سلولی و مولکولی ایمنی ذاتی می‌شوند. اولاً سبب مهار یا مرگ مستقیم پاتوژن‌ها در جایگاه‌های عفونت می‌شوند (۵۸-۵۵). ثانیاً باعث فراخوان و تشدید مکانسیم‌های ضد میکروبی لکوسیت‌ها می‌گردند (۳۶، ۲۱). بنابراین پلاکت‌ها، PMPs و کینوسیدین‌ها بخشی از یک سیستم بزرگتر هموستاز و بقای میزبان محسوب می‌شوند که به منظور محافظت از میزبان در مقابل عفونت، با لکوسیت‌ها و دیگر عوامل ضد میکروبی همکاری می‌نمایند. در این زمینه مستندات قدرتمندی وجود دارند که نشان‌دهنده اثر مستقیم، سریع و قوی PMPs و کینوسیدین‌ها بر علیه پاتوژن‌های میکروبی متعدد هم‌چون استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس، اشرشیا کلی، باسیلوس سوبتیلیس و گونه‌های مختلف پزودومونا و هم‌چنین پاتوژن‌های غیر باکتریایی می‌باشند (۵۹، ۱۰). پلاکت‌ها با پاتوژن‌های میکروبی مختلف به شیوه‌های

توانایی آن در تبادلات گازی، دمای ذخیره‌سازی، نوع ماده ضد انعقاد مصرفی، غلظت پلاکت و آژیتاسیون کیسه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. در عین حال انجام کنترل‌های ارگانولپتیکی و ظاهری، آزمایش‌های فیزیکی شیمیایی و میکروبیولوژیکی و آزمایش‌های پایداری به منظور کنترل کیفیت فرآورده و تایید نهایی محصول ضروری می‌باشند (۸۹، ۸۸).

۴- شواهد موجود درخصوص اثرات ضد میکروبی PRP:

اثر ضد میکروبی PRP طی مطالعه‌های متعدد مورد بررسی قرار گرفته است که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود.

بیلکی و همکاران در سال ۲۰۰۷ موفق شدند با مطالعه اثر ضد باکتریایی PRP بر علیه گونه‌های مختلف باکتریایی، کارایی آن را بر علیه رشد *S.aureus* و *E.coli* ثابت کنند (۲۲).

هم‌چنین موژن و همکاران در سال ۲۰۰۸ طی مطالعه‌ای فعالیت ضد باکتریایی PRP را بر علیه *S.aureus* و سودمندی احتمالی آن را برای پیشگیری از عفونت‌های پس از جراحی گزارش کردند (۲۳).

توحیدنژاد و همکاران طی دو مطالعه که در سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ انجام شدند، به دنبال اثبات مهار مؤثر و قابل توجه میکروب‌های گرم منفی *E.coli* و *P.aeruginosa* و میکروب‌های گرم مثبت *Bacillus megaterium* و *E. faecalis* توسط PRP، فرضیه نقش پپتیدهای ضد میکروبی Human beta defensin 3 (hBD-3) و Human beta defensin 2 (hBD-2) را در اثر ضد باکتریایی PRP به ویژه به عنوان اولین خط دفاعی در زخم‌های آلوده مطرح کردند (۱۰۱، ۵۸).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ توسط برنوف و همکاران انجام شد نیز مهار قابل توجه *E.coli* با کاهش بیش از $\log 7/5$ نسبت به کنترل و هم‌چنین مهار *S.aureus*، *P. aeruginosa* و *K.pneumonia* متعاقب مصرف PRP گزارش شد (۳۸).

یافته‌های مطالعه جعفرزاده و همکاران در سال ۲۰۱۶ درخصوص اثرات ضد باکتریایی PRP بر علیه *S.aureus* و

سوختگی‌ها، چشم پزشکی، اورولوژی، ارتوپدی، روماتولوژی، طب ورزشی، دندان پزشکی، جراحی‌های فک و صورت، جراحی پلاستیک، مهندسی بافت، سلول درمانی و درماتولوژی کاربرد دارد (۸۴-۶۳، ۴۴، ۴۳، ۳۹-۳۷، ۲۰، ۱۶، ۱۵).

تعداد پلاکت در این فرآورده که نخستین بار توسط آسوسیان در سال ۱۹۸۴ معرفی شد، حداقل $1 \times 10^6 / \mu L$ و نشان‌دهنده ۲ تا ۶ برابر افزایش تعداد پلاکت نسبت به حالت پایه در خون کامل می‌باشد (۹۰-۸۵، ۷). PRP می‌تواند با استفاده از سانتریفیوژ و طی دستورالعمل دو مرحله‌ای متوالی، که ابتدا از دور کم یا سبک ۲۱۰۰ به مدت ۳-۲/۵ دقیقه (Light Spin) و سپس از دور تند یا سنگین ۴۱۵۰ به مدت ۵-۶ دقیقه (Hard Spin) بهره می‌گیرد، از خون کامل تهیه شود. سانتریفیوژ ابتدایی با دور کند سبب جداسازی گلبول‌های قرمز خون از پلاکت‌ها شده و سانتریفیوژ نهایی با دور تند سبب تغلیظ پلت‌های سلولی حاوی پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها می‌گردد (۹۶-۸۹).

از جمله مزایای درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های PRP می‌توان به مواردی چون زیست سازگاری، سلامت و بی‌خطری، فراهمی زیستی (Bioavailability) و اثر بخشی بالینی بالا، عوارض جانبی محدود، سهولت تهیه با استفاده از روش‌های مختلف موجود و الزامات قانونی ساده درخصوص این فرآورده‌ها اشاره کرد (۸۴، ۶۶، ۳۹، ۷).

در عین حال، با توجه به تفاوت در فرمولاسیون زیستی فرآورده‌های PRP که خود متأثر از عواملی چون ویژگی‌های خون اهداکننده، حجم خون اهدایی، تنوع دستگاه‌های موجود جهت تهیه PRP و کارایی متفاوت روش‌های مختلف تهیه از نظر میزان بازیافت پلاکت می‌باشند، استاندارد سازی و معتبرسازی دستورالعمل‌های تهیه PRP چالشی مهم در دستیابی به نتایج قابل قبول و تکرارپذیر می‌باشند (۱۰۰-۹۷، ۹۱، ۱۰، ۷).

به همین علت در درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های PRP و به منظور اطمینان از کارایی بالینی، ایمنی، سلامت، پایداری و ثبات فرآورده، بهینه کردن فرمولاسیون فرآورده با در نظر گرفتن و استاندارد سازی موارد متعدد از جمله روش‌های تهیه، جنس کیسه مصرفی برای ذخیره‌سازی و

پروتوزوایی، تعدیل و تنظیم فعال شدن کمپلمان، آزادسازی PMPs، کینوسیدین‌ها و ترومبوسیدین‌ها، تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن و رادیکال‌های آزاد، افزایش فعالیت‌های ضد میکروبی لکوسیت‌ها در نتیجه واکنش بین پلاکت و لکوسیت، تقویت فعالیت ضد میکروبی نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و ماکروفاژها و تسهیل توانایی لنفوسیت‌ها در شناسایی و پاسخ‌دهی به پاتوژن‌های میکروبی، دارای اثرات ضد میکروبی و نقش دفاعی می‌باشند، درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های پلاکتی به واسطه مزایایی چون زیست سازگاری، سلامت و بی‌خطری، اثر بخشی بالینی بالا، عوارض جانبی محدود و سهولت تهیه، گزینه‌های درمانی مناسبی می‌باشند که به واسطه پیشرفت‌های فناورانه در دستگاه‌ها و روش‌های تهیه خود، نتایج امید بخش و دلگرم کننده‌ای برای بیماران داشته‌اند (۱۰۷، ۱۰۶، ۱۰۴-۱۰۱، ۸۷، ۸۴، ۸۱-۷۹، ۶۶، ۳۹-۳۶، ۲۶، ۲۳، ۲۱، ۲۰، ۱۲، ۱۰، ۷، ۴، ۱).

بدیهی است به منظور دستیابی به نتایج قابل قبول و تکرارپذیر در درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های پلاکتی، استانداردهای و بهینه کردن فرمولاسیون‌ها و کنترل کیفیت فرآورده‌ها از ضروریات می‌باشند (۱۰۰-۹۶، ۸۹، ۸۸، ۱۶، ۱۰، ۴).

نتیجه‌گیری

امروزه درمان‌های مبتنی بر فرآورده‌های پلاکتی هم چون PRP به علت برخورداری آن‌ها از انواع مولکول‌های زیست فعال با اثر ضد میکروبی و مزایایی چون زیست سازگاری، سلامت و بی‌خطری، اثر بخشی بالینی بالا، عوارض جانبی محدود و سهولت تهیه، برای مقابله با چالش مقاومت میکروبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند.

بدیهی است به منظور اطمینان از کارایی بالینی مطلوب، ایمنی محصولات و پایداری و ثبات فرآورده‌ها، بهینه کردن فرمولاسیون آن‌ها از طریق استانداردهای دستورالعمل‌های تهیه فرآورده‌ها ضروری می‌باشد.

S.epidermidis نیز نشان‌دهنده سودمند بودن کاربرد بالینی پلاکت به عنوان یک فرآورده ایمن و زیست سازگار در عفونت‌های بیمارستانی و عفونت زخم بود (۱۶).

رستمی و همکاران در سال ۲۰۱۸ با بررسی و مشاهده فعالیت ضد میکروبی قوی PRP در آزمایشگاه برعلیه سه باکتری شایع در عفونت‌های دهانی شامل *Streptococcus Neisseria lactamica* و *Streptococcus mutans, mitis* نتیجه گرفتند که PRP می‌تواند در کنار درمان‌های آنتی‌بیوتیکی متداول در درمان عفونت‌های دهان و دندان، به عنوان یک عامل ضد باکتریایی مؤثر عمل نماید (۱۵).

فرقلی و همکاران نیز با انجام یک مطالعه و انتشار مقاله‌ای در سال ۲۰۱۹ گزارش کردند که PRP بر علیه عفونت ناشی از *Methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA) فعالیت ضد میکروبی نشان داده، منجر به بهبودی زخم‌های عفونی می‌گردد (۱۰۲).

هم‌چنین اثر مهارى و باکتریوستاتیک PRP بر علیه *S.epidermidis* و *S.aureus* به عنوان پاتوژن‌های متداول در زخم، توسط اسمیت و همکاران در مقاله دیگری در سال ۲۰۲۱ گزارش شد (۱۰۳).

بحث

امروزه مسئله بروز مقاومت میکروبی ناشی از مصرف نابه‌جا، نامناسب و ناکافی آنتی‌بیوتیک‌ها، هم‌چنان از مهم‌ترین چالش‌های حوزه سلامت عمومی به شمار می‌رود و استفاده از ترکیبات ضد میکروبی جدید زیست سازگار، ایمن و مؤثر جهت مقابله با مشکل مقاومت میکروبی اهمیت زیادی دارد (۳۶، ۴۵). در این راستا و با توجه به این که پلاکت‌ها به واسطه مکانیسم‌هایی چون تجمع سریع در محل عفونت میکروبی، شناسایی سیگنال‌های میکروبی از طریق PRRs، واکنش مستقیم یا غیر مستقیم با پاتوژن‌های میکروبی، افزایش پاکسازی خون از پاتوژن‌ها با اتصال، آگریگاسیون و ایترنالیزاسیون آن‌ها، محدودسازی انتشار پاتوژن‌ها، نابودی پاتوژن‌های باکتریایی، قارچی و

References:

- 1- Michelson AD, Cattaneo M, Frelinger AL, Newman PJ. Platelets. 4th ed. UK: Academic Press; 2019. p. 160-70.
- 2- Manasa K, Vani R. Influence of Oxidative Stress on Stored Platelets. *Adv Hematol* 2016; 2016: 4091461.
- 3- Handigund M, Cho YG. Insights into platelet storage and the need for multiple approaches. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45(6): 713-9.
- 4- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7794.
- 5- Yuan S, Goldfinger D. Clinical and laboratory aspects of platelet transfusion therapy. www.uptodate.com. Accessed 26 August 2015.
- 6- El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, *et al.* Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007; 78(4): 661-9.
- 7- Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, Sporn MB. Cellular transformation by coordinated action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature* 1984; 309 (5971): 804-6.
- 8- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83(3): 835-70.
- 9- Toscano N, Holtzclaw D. Surgical considerations in the use of platelet-rich plasma. *Compend Contin Educ Dent* 2008; 29(3): 182-5.
- 10- Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70(12): 6524-33.
- 11- Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997; 25(5): 951-68.
- 12- Joseph M. The generation of free radicals by platelets. In: Joseph M, editor. *Immunopharmacology of platelets*. 1st ed. London: Academic Press; 1995. p. 209-25.
- 13- Dziarski R, Gupta D. Mammalian PGRPs: novel antibacterial proteins. *Cell Microbiol* 2006; 8(7): 1059-69.
- 14- Vasina EM, Cauwenberghs S, Feijge MA, Heemskerk JW, Weber C, Koenen RR. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation. *Cell Death Dis* 2011; 2(9): e211.
- 15- Rostami S, Pourmokhtar M. *In vitro* Evaluation of the antibacterial activity of Platelet-rich Plasma against Selected Oral and Periodontal Pathogens. *IJBC* 2018; 10(2): 35-8.
- 16- Jafarzadeh E, Pourmokhtar M, Tavili S. *In Vitro* Evaluation of the Anti-bacterial Effect of Human Platelet Concentrate. *IJBC* 2016; 8(1): 5-8.
- 17- Feng M, Wang Y, Zhang P, Zhao Q, Yu S, Shen K, *et al.* Antibacterial effects of platelet-rich fibrin produced by horizontal centrifugation. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1): 32.
- 18- Jasmine S, Thangavelu A, Janarthanan K, Krishnamoorthy R, Alshatwi AA. Antimicrobial and antibiofilm potential of injectable platelet rich fibrin second-generation platelet concentrate-against biofilm producing oral staphylococcus isolates. *Saudi J Biol Sci* 2020; 27(1): 41-6.
- 19- Smith OJ, Wicaksana A, Davidson D, Spratt D, Mosahebi A. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma. *Int Wound J* 2021; 18(4): 448-56.
- 20- Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defense. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(6): 426-37.
- 21- Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 525-44.
- 22- Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski A. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an *in vitro* study. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 417-20.
- 23- Moojen DJ, Everts PA, Schure M, Overdevest EP, van Zundert A, Knap JT, *et al.* Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res* 2008; 26: 404-10.
- 24- Intravia J, Allen DA, Durant TJ, McCarthy MB, Russell R, Beitzel K, *et al.* *In vitro* evaluation of the anti-bacterial effect of two preparations of platelet rich plasma compared with cefazolin and whole blood. *Muscle Ligament Tendon J* 2004; 4(1): 79-84.
- 25- Wang Q, Qian Z, Liu B, Liu J, Zhang L, Xu J. *In vitro* and *in vivo* evaluation of new PRP antibacterial moisturizing dressings for infectious wound repair. *J Biomater Sci Polym* 2019; 30: 462-85.
- 26- Li T, Ma Y, Wang M, Wang T, Wei J, Ren R. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation promoting role in an *in vitro* model for diabetic infected wounds. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 297-309.
- 27- Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets* 2016; 27(4): 276-85.
- 28- Zhang W, Guo Y, Kuss M, Shi W, Aldrich AL, Untrauer J, *et al.* Platelet-rich plasma for the treatment of tissue infection: Preparation and clinical evaluation. *Tissue Eng Part B Rev* 2019; 25(3): 225-236.
- 29- Cetinkaya RA, Yenilmez E, Petrone P. Platelet rich plasma as an additional therapeutic option for infected wounds with multi-drug resistant bacteria: *In vitro* antibacterial activity study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 45(3): 555-65.
- 30- Aggour R, Gamil L. Antimicrobial effects of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens. *Pol J Microbiol* 2017; 66(1): 31-7.
- 31- Mariani E, Filardo G, Canella V. Platelet-rich plasma affects bacterial growth *in vitro*. *Cytotherapy* 2014; 16(9): 1294-304.
- 32- Badade P, Mahale S, Panjwani A, Vaidya P, Warang A. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin. *Indian J Dent Res* 2016; 27(3): 300-4.
- 33- Cieslik-Bielecka A, Bold T, Ziolkowski G, Pierchala M, Krolkowska A, Reichert P. Antibacterial activity of leukocyte and platelet-rich plasma: An *in vitro* study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9471723.
- 34- Yang LC, Hu SW, Yan M, Yang JJ, Tsou SH, Lin YY. Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol* 2015; 86(2): 310-8.

- 35- Clawson CC, Rao GHR, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol* 1975; 81: 411-20.
- 36- Michelson AD. Platelets. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2013. p. 240.
- 37- Drago L, Bortolin M, Vassena C, Taschieri S, Del Fabbro M. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganism isolated from oral cavity. *BMC Microbiol* 2013; 13: 47-51.
- 38- Burnouf T, Chou ML, Wu YW, Su CY, Lee LW. Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion* 2013; 53(1): 138-46.
- 39- Li H, Li B. PRP as a New Approach to Prevent Infection: Preparation and *In vitro* Antimicrobial Properties of PRP. *J Vis Exp* 2013; (74): 50351.
- 40- Yuan T, Zhang CQ, Tang MJ, Guo SC, Zeng BF. Autologous Platelet-rich Plasma Enhances Healing of Chronic Wounds. *WOUNDS* 2009; 21(10): 280-5.
- 41- Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The Healing Effects of Autologous Platelet Gel on Acute Human Skin Wounds. *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9(3): 174-83.
- 42- Geremicca W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfus* 2010; 8(2): 107-12.
- 43- Anitua E, Alonso R, Girbau C, Aguirre JJ, Murozabal F, Orive G. Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(6): 652-7.
- 44- Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of Leukocyte and Platelet-Rich Plasma/Fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(2 Suppl 1): 43S-52S.
- 45- Andersson DI, Hughes D Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35(5): 901-11.
- 46- Youssefian T, Drouin A, Masse JM. Host defense role of platelets: Engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood* 2002; 99: 4021-9.
- 47- Deppermann C, Kubers P. Start a fire, kill the bug: The role of platelets in inflammation and infection. *Innate Immun* 2018; 24(6): 335-48.
- 48- Newton, K.; Dixit, V.M. Signaling in Innate Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(3): a006049.
- 49- Cognasse F, Laradi, S Berthelot P, Bourlet, Marotte H, Mismetti P, *et al.* Platelet Inflammatory Response to Stress. *Front. Immunol* 2019; (10): 1478.
- 50- Clemetson K, Clemetson J, Proudfoot A, Power C, Baggiolini M, Wells T. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood* 2000; 96: 4046-54.
- 51- Gros A, Syvannarath V, Lamrani L, Ollivier V, Loyau S, Goerge T *et al.* Single platelets seal neutrophil-induced vascular breaches via GPVI during immune-complex-mediated inflammation in mice. *Blood* 2015; 126: 1017-26.
- 52- Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM *et al.* Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13: 463-9.
- 53- Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *J Orthop Res* 2020; 38: 253-7.
- 54- Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 264-74.
- 55- Xu Y, Yu H, Sun H. Targeting the host hemostatic system function in bacterial infection for antimicrobial therapies. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 66-73.
- 56- Bayer A, Lammel J, Rademacher F, Grob J, Siggelkow M, Lippross S, *et al.* Platelet-released growth factors induce the antimicrobial peptide human beta-defensin-2 in primary keratinocytes. *Exp Dermatol* 2016; 25: 460-5.
- 57- Shannon O. Determining platelet activation and aggregation in response to bacteria. *Methods Mol Biol* 2017; 1535: 267-73.
- 58- Tohidnezhad M, Varoga D, Podschun R, Wruck CJ, Seekamp A, Brandenburg LO, *et al.* Thrombocytes are effectors of the innate immune system releasing human beta defensin-3. *Injury* 2011; 42: 682-6.
- 59- Yeaman MR. Antimicrobial peptides from platelets in defense against cardiovascular infections. In: Devine DA, Hancock REW (eds) *Mammalian host defense peptides*. Cambridge University Press, Cambridge; 2004. p. 279-322.
- 60- Zhang G, Han J, Welch EJ, Ye RD, Voynoyasenetskaya TA, Malik AB, *et al.* Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J Immunol* 2009; 182(12): 7997-8004.
- 61- Everts PA, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schonberger PAM, van Zundert A, *et al.* Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med* 2006; 16: 363-8.
- 62- Aktan I, Dunkel B, Cunningham FM. Equine platelets inhibit *E. coli* growth and can be activated by bacterial lipopolysaccharide and lipoteichoic acid although superoxide anion production does not occur and platelet activation is not associated with enhanced production by neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 152: 209-17.
- 63- Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 1-9.
- 64- Frelinger AL 3rd, Torres AS, Caiafa A, Morton CA, Berny-Lang MA, Gerrits AJ, *et al.* Platelet-rich plasma stimulated by pulse electric fields: platelet activation, procoagulant markers, growth factor release and cell proliferation. *Platelets* 2016; 27: 128-35.
- 65- 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(1): 4-15.
- 66- Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C,

- Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage* 2021; 13(1_suppl): 364S-375S.
- 67- Andia I, Rubio-Azpeitia E, Martin JI, Abate M. Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma Biotechnology. In: Ekinici D (ed). *Biotechnology*. InTech; 2015. p. 1-31.
- 68- Monteiro MR. Platelet rich plasma in dermatology. *Surg Cosmet Dermatol* 2013; 5(2): 155-9.
- 69- Lindeboom JA, Mathura KR, Aartman IH, Kroon FH, Millstein DM, Ince C. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(1): 133-9.
- 70- Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9: 227-38.
- 71- Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükartallar T, Esen H, Caglayan O, *et al.* Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res* 2008; 146(2): 190-4.
- 72- Aleksic Z. Clinical impact of platelet rich plasma in treatment of gingival recessions. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(3-4): 95-103.
- 73- Ebisawa K, Kato R, Okada M, Kamei Y, Mazlyzam AL, Narita Y, *et al.* Cell therapy for facial anti-aging. *Med J Malaysia* 2008; 63(Suppl A): 41.
- 74- Simman R. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann Plast Surg* 2008; 61(3): 337-44.
- 75- Wu W. Platelet-rich plasma-A promising cell carrier for micro-invasive articular cartilage repair. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 455-7.
- 76- Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, *et al.* Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4(3): 67.
- 77- 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(3): 158-67.
- 78- Jameson CA. Autologous Platelet Concentrate for the Production of Platelet Gel. *LabMedicine* 2007; 38: 39-42.
- 79- Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: Results and indications. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc* 2016; 26: 1984-99.
- 80- Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med* 2021; 2021; 49(1): 249-260.
- 81- Xuan Z, Yu W, Dou Y, Wang T. Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurol Surg. Part A Central Eur Neurosurg* 2020; 81(6): 529-34.
- 82- Strauss FJ, Stähli A, Gruber R. The use of platelet rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29: 6-19.
- 83- Everts PA. Autologous Platelet-Rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Chronic Wounds. In *Wound Healing-Current Perspectives*; Hakan Dogan K, Ed.; IntechOpen: London, UK. 2019. p. 124-30.
- 84- Andia I, Maffulli N. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: Moving toward refined clinical protocols and precise indications. *Regen Med* 2018; 13: 717-28.
- 85- Haunschild ED, Huddleston HP, Chahla J, Gilat R, Cole BJ, *et al.* Platelet-Rich Plasma Augmentation in Meniscal Repair Surgery: A Systematic Review of Comparative Studies. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 2020; 36: 1765-74.
- 86- Smith OJ, Jell G, Mosahebi A. The use of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing: A review of the current evidence. *Int Wound J* 2019; 16(1): 275-85.
- 87- Pourmokhtar M, Abedi M. Skin rejuvenation using platelet-rich plasma products. *Razi J Med Sci* 2020; 27(8): 1-9. [Article in Farsi]
- 88- Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol* 2015; 14(4): 315-23.
- 89- Pourmokhtar M, Jalili MA, Rafiei MH, Deihim MR, Samiei S, khoshnaghsh F. Basic and applied concepts in platelets: The biochemical approach. 1st ed. Tehran: Zohd-IBTO; 2016. p. 71-122. [Persian]
- 90- Pourmokhtar M, Salek Moghaddam E, Abbasi F, Zarei N. Comparative Study of Four Platelet-Rich Plasma Methods for Preparing Platelet Concentrates. *IJBC* 2014; 3: 103-7.
- 91- Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13(5): 323-30.
- 92- Tynngård N. Preparation, storage and quality control of platelet concentrates. *Transfus Apher Sci* 2009; 41(2): 97-104.
- 93- Beitzel K, Allen D, Apostolakis J, Russell R, McCarthy M, Gallo GJ, *et al.* US Definitions, Current Use, and FDA Stance on Use of Platelet-Rich Plasma in Sports Medicine. *J Knee Surg* 2014; 28: 29-34.
- 94- Blaney KD, Howard PR. *Basic & Applied Concepts of Blood Banking and Transfusion Practices*. 3rd ed. Maryland Heights, MO: Mosby; 2012. p. 43-65.
- 95- Murphy S. Platelet storage for transfusion. *Semin Hematol* 1985; 22(3): 165-77.
- 96- Sethi D, Martin KE, Shrotriya S, Brown BL. Systematic literature review evaluating evidence and mechanisms of action for platelet-rich plasma as an antibacterial agent. *J Cardiothorac Surg* 2021; 16(1): 277.
- 97- Wiens L, Lutze G, Luley C, Westphal S. Platelet count and platelet activation: Impact of a fat meal and day time. *Platelets* 2007; 18(2): 171-3.
- 98- Li M, Zhang C, Yuan T, Chen S, Lü R. Assessment study on a set of platelet-rich plasma preparation. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2011; 25(1): 112-6.
- 99- Arnoczky SP, Delos D, Rodeo SA. What Is Platelet-Rich Plasma? *Oper Tech Sports Med* 2011; 19: 142-8.
- 100- Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth Factor and

- Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sport Med* 2011; 39: 2135-40.
- 101- Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, Podschun R, Sachweh BH, Bornemann J, *et al.* Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2. *Platelets* 2012; 23: 217-23.
- 102- Farghali HA, AbdElKader NA, AbuBakr HO, Aljuaydi SH, Khattab MS, Elhelw R, *et al.* Antimicrobial action of autologous platelet-rich plasma on MRSA-infected skin wounds in dogs. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12722.
- 103- Smith OJ, Wicaksana A, Davidson D, Spratt D, Mosahebi A. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma. *Int Wound J* 2021; 18(4): 448-456.
- 104- Krijgsveld J, Zaat SA, Meeldijk J, Van Veelen PA, Fang G, Poolman B, *et al.* Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of Cxc chemokines. *J Biol Chem* 2000; 275(27): 20374-81.
- 105- Radek K, Gallo R. Antimicrobial peptides: Natural effectors of the innate immune system. *Semin Immunopathol* 2007; 29(1): 27-43.
- 106- Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009; 23: 177-89.
- 107- Jianguo C, Yingying W, Yan L, Haiyue J. The application of platelet-rich plasma for skin graft enrichment: A meta-analysis. *Int Wound J* 2020; 17: 1650-8.