

بررسی اثر ضد دردی پلاسمای غنی از پلاکت خودی در محل برداشت سر استخوان فمور در خرگوش

غریبی، ا.^۱، یوسفی، م.ح.^{۲*}، غزاله، ن.^۳، مسعودی فرد، م.^۴، احمدی همدانی، م.^۵

دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۰۲ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۸

خلاصه

جراحی برداشت سر استخوان ران (FHO)، تماس بین سر استخوان ران و استابولوم را محدود می‌نماید و با تشکیل بافت فیبروزی متراکم اجازه تشکیل مفصل کاذب فیبروزی را در محل می‌دهد. پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) شامل پلاکت‌ها، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها می‌باشد که در کاهش درد مفاصل و بهبود سریعتر بافت اسکلتی-عضلانی دخیل هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد دردی پلاسمای غنی از پلاکت در محل برداشت سر استخوان ران در خرگوش می‌باشد. در این مطالعه ۱۸ راس خرگوش نژاد سفید نیوزلندی، در دو گروه ۹ تایی کنترل و درمان مورد مطالعه قرار گرفت. از قلب هر خرگوش به صورت جداگانه شش سی‌سی خون گرفته شده و در لوله‌های حاوی ضدانعقاد سدیم سیترات ریخته شد. جهت تهیه PRP، سانتریفیوژ اولیه با ۱۶۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه و سانتریفیوژ ثانویه با ۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد و سپس با افزودن $CaCl_2$ فعال گردید. بعد از بیهوشی کامل، از رهیافت رأسی-جانبی نسبت به تروکانتر بزرگ استخوان ران، عمل برداشت سر استخوان ران انجام گرفت. در گروه کنترل، موضع با نرمال‌سالین و گروه درمانی نیز با PRP پر شد. در نهایت کپسول مفصلی، عضلات و پوست به روش معمول بخیه گردید. گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از سیستم گلاکو تحت بررسی علائم درد و لنگش قرار گرفتند. بر اساس نتایج حاصل از ارزیابی‌ها، در گروه درمان شده با PRP نسبت به گروه کنترل، درد به طور معنی داری کاهش داشت و در نتیجه می‌توان بیان داشت که استفاده از PRP در موضع جراحی‌های ارتوپدی می‌تواند با کاهش درد منجر به استفاده سریع‌تر از اندام توسط بیمار شده و به برگشت بیمار به شرایط طبیعی کمک نماید.

واژه‌های کلیدی: FHO، PRP، ارزیابی بصری درد

۱. دانش آموخته دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۳. متخصص جراحی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۴. استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۵. دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول Myousefi@semnan.ac.ir

جراحی برداشت سر استخوان ران، تماس استخوانی بین سر استخوان ران و استابولوم را محدود می‌نماید و اجازه تشکیل مفصل کاذب فیروزی را در محل می‌دهد. این روش می‌تواند زمانی که درمان محافظه‌کارانه، نتیجه‌بخش نیست و یا هزینه یا وضعیت درمانی یا محدودیت‌های اندازه مانع از انجام روش‌های جایگزین جراحی می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد. عملکرد اندام حرکتی و کیفیت زندگی در بسیاری از بیماران مبتلا به آرتروز ران که تحت عمل جراحی برداشت سر و گردن ران قرار می‌گیرند، بهبود می‌یابد (Fossum, 2012). این جراحی برای تسکین درد در بیمارهای مرتبط با مفصل کوکسوفمورال، همچون دیسپلازی شدید مفصل، استئوآرتریت، شکستگی فشرده یا پیچیده سر و گردن استخوان ران و یا نکرور سر استخوان ران می‌تواند انجام شود. دیسپلازی مفصل ران یک بیماری شایع ارتوپدی است که معمولاً در نژادهای بزرگ دیده شده و موجب آرتروز و درد مفصل ران می‌شود. در بیماران نابالغ اغلب درد به دلیل لغزش سر استخوان ران است. این بیماری مفصلی معمول‌ترین اندیکاسیون برای اکسیژنال آرتروپلاستی می‌باشد. باید توجه داشت که برای بیمارانی که علائم بالینی ندارند استفاده نشده و زمانی که سایر درمان‌ها شکست خورده، این جراحی با احتیاط تمام انجام می‌شود (Harper, 2017).

این جراحی، یک شکلی از برش آرتروپلاستی می‌باشد که در جراحی دام‌های کوچک برای درمان ناهنجاری ران، استئوآرتریتیز، بیماری لگ-کالو پارتس، شکستگی‌های سر استخوان ران یا استابولوم، در رفتگی کوکسوفمورال و در زمان ناتوانی در تعویض لگن مورد استفاده قرار می‌گیرد (Slatter, 2001).

پلاکت‌ها یا ترومبوسیت‌ها، در طول خون‌سازی شکل می‌گیرند و از ساختارهای سیتوپلاسمی سلول‌های بزرگ و چند هسته‌ای مغز قرمز استخوان تشکیل شده‌اند (مگاکاریوسیت‌ها). این ساختارهای سلولی، در پلاسمای خون یافت می‌شوند. پلاکت‌ها با وجود آن‌که فاقد هسته می‌باشند، ارگانل‌هایی مانند میتوکندری و گرانول‌های متراکم دارند: گرانول‌های آلفا و گرانول‌های لیزوزومال. گرانول‌های متراکم، آدنوزین فسفات، آدنوزین تری فسفات، و یون‌های Ca^{2+} و سروتونین و هیستامین و دوپامین و کاتکول‌آمین را شامل می‌شوند. گرانول‌های آلفا شامل: مولکول‌های چسبندگی، فاکتورهای انعقادی، فاکتورهای فیبرینولیتیک، آنتی‌پروتازها، فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها پروتئین‌های آنتی‌باکتریال می‌باشد. پلاسمای غنی از پلاکت را به عنوان حجمی از پلاسمای خودی معرفی می‌

شود که غلظت پلاکت در آن بالاتر از حد طبیعی است که این میزان می‌تواند از $11/150000 \mu l$ تا $1/350000 \mu l$ را در برگیرد (Lana و همکاران، 2014) و شامل ۱. پلاکت‌ها ۲. لوکوسیت‌ها ۳. فیبرین ۴. فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها می‌باشد. هنگامی که پلاکت فعال می‌شود، پروتئین‌های سیگنالینگ متعددی را ترشح می‌کند که در بهبود بافت اسکلتی-عضلانی دخیل هستند. این پروتئین‌های سیگنالینگ، فعالیت‌های سلول را با تعامل با گیرنده‌های واقع در غشای سلول هدف کنترل می‌کنند. این اتصال، مسیرهای مختلف سیگنالینگ درون سلولی را فعال می‌کند که موجب سنتز پروتئین‌های مورد نیاز برای فرآیندهای احیا کننده مانند رگ‌زایی یا تشکیل ماتریکس خارج سلولی می‌شود. علاوه بر این، سیگنال‌های اولیه برای فعال شدن سلول‌های محلی را ایجاد می‌کند و سلول‌های پیش‌ساز را در محل آسیب سامان‌دهی می‌کند تا تمایز یابند. پلاسمای غنی از پلاکت حاوی بسترهای چسبنده قوی برای سلول‌ها، مانند فیبرین، فیبرونکتین، ویترونکتین، ترومبوسپونین، استئوکلسین، و استئونکتین است. با توجه به این خواص، پلاسمای غنی از پلاکت در روند بازسازی زردپی‌ها، عضلات، رباط‌ها، غضروف و صدمات استخوان بسیار مهم می‌باشد. (Mei-Dan و همکاران، 2010). پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) یک رویکرد جدید در بازسازی بافت و یک منطقه در حال توسعه برای پزشکان و محققان در زمینه‌های مختلف جراحی از جمله جراحی دهان و فک و صورت استفاده می‌شود (Nikolidakis و Jansen, 2008).

استفاده از غلظت‌های مختلف از پلاکت، به عنوان جانشینی برای چسب‌های فیبرینی، در سال ۱۹۹۰ به علت پیچیدگی و گران قیمت بودن تولید غلظت‌های مختلف فیبرینی، مطرح شد. در سال ۱۹۹۰ استفاده از پلاکت‌های خودی جهت درمان زخم‌های مزمن بررسی شد که نتیجه این بررسی، کاهش زمان بهبود، حداقل تا میزان ۵۰٪ عنوان شد (Lana و همکاران، 2014).

Chen و همکاران در سال ۲۰۲۱ در یک مطالعه مروری در خصوص تاثیر PRP بر روی بهبودی درد اپیکندلیت جانبی، بیان کردند که به دلیل تعداد کم مطالعات، مشخص نبودن کمیت و محتوای اختصاصی PRP استفاده شده در این مطالعات و عدم امکان مقایسه ای علمی میان این تحقیقات، نمی‌توان مبنای علمی برای استفاده از PRP جهت بهبودی درد ارائه نمود (Chen و همکاران، 2021). در سال ۲۰۱۹ اثر PRP بر روی کاهش درد در جراحی ارتوپدی بررسی و بیان شد که PRP سبب کاهش درد می‌

شود ولی شواهد برای اثبات اثر بالینی آن محدود است (Johal و همکاران، ۲۰۱۹). طی یک مطالعه در سال ۲۰۲۱ وضعیت درد به صورت تصادفی در تعدادی از بیماران که برای کاهش درد مورد تزریق مواد مختلف داخل مفصل از جمله PRP قرار گرفته بودند، بیان شد که شواهد نشان می‌دهد که از این مواد تزریقی برای کاهش درد به صورت داخل مفصلی استفاده می‌شود (Gazendam و همکاران، ۲۰۲۱). در سال ۲۰۲۲ جهت تسکین درد اپی کندلیت جانبی PRP غنی از لکوسیت با PRP با لکوسیت کم مقایسه و بیان شد که PRP غنی از لکوسیت نتیجه موفقیت آمیزی در تسکین درد بیماران دارای التهاب اپی کندیل جانبی دارد (Shim و همکاران، ۲۰۲۲).

تأثیر PRP بر روی ترمیم شکستگی‌های حاد دیافیز استخوان ران، در سال ۲۰۱۷ مطالعه شد. نتایج نهایی حاکی از آن بود که PRP هیچ تأثیری روی ترمیم شکستگی بدنه ران با روش بسته نداشت. هرچند وجود PRP ممکن است یک اثر هماتومای مصنوعی در فاز ابتدایی و اولیه در ترمیم اینترامدولاری نیلینگ باز یا بسته-ای که با شکست مواجه شده‌است، داشته‌باشد (Singh و همکاران، ۲۰۱۷).

درمان زخم جراحی، موضوع مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ را تشکیل می‌داد که در آن، اثر PRP به عنوان یک رهیافت الهام گرفته از طبیعت برای افزایش و بهبود زخم جراحی، مورد مطالعه قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه به این نکته اشاره شده‌است که مطالعات بیشتری برای درک درست اثرات PRP مورد نیاز است؛ علاوه بر این از این مطالعات می‌توان مکانیسم فعالیت و دزای PRP را نیز دریافت کرد. در هر حال آزمون‌های با کیفیت بالا و کورسازی شده و تصادفی‌سازی شده ممکن است فواید PRP در بیماران تحت جراحی را نشان دهد (Fernandez-Moure و همکاران، ۲۰۱۶).

عوارض جانبی در موارد تزریق موضعی PRP ممکن است به صورت علائم بالینی که شامل درد در نقطه تزریق تا استئوآرتریتیس باشد، دیده شده است و استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت در محل جراحی تا کنون گزارشی از اثرات جانبی دربر نداشته است. عواقبی که در مورد آن‌ها ترس وجود دارد، می‌تواند عفونت داخل مفصلی باشد که با استفاده از روش‌های آسپتیک قابل پیش‌گیری است. هم چنین گزارشی از عفونت یا نشانه سیستمیک هم گزارش نشده‌است (Maffulli، ۲۰۱۶).

با توجه به این نکته که استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت در موضع جراحی می‌تواند عوارض جانبی بالینی به دنبال داشته باشد بر آن شدیم که اثرات بالینی ناشی از استفاده

PRP در جراحی برداشت سر استخوان ران خرگوش را در این مطالعه بررسی کنیم.

مواد و روش کار

مدل حیوانی

در این مطالعه از ۱۸ سر خرگوش سفید نر با وزن 2 ± 0.5 کیلوگرم و در دو گروه درمان شده با PRP خودی و گروه کنترل (نرمال سالین)، استفاده شد. به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت دو هفته روی آن‌ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه‌ای یکسان نگهداری شدند. تغذیه خرگوش‌ها با استفاده از پلت آماده‌ی مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و آب نیز بصورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داده شد. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان (کد: E-97-10) انجام گردید.

روش جراحی:

القای بیهوشی با ترکیب دارویی کتامین هیدروکلراید (ساخت شرکت آلفاسان هلند) با دوز 50 mg/kg و مدتومیدین (با نام ساخت شرکت Syva s.a.u اسپانیا)، به صورت داخل‌عضلانی انجام شد. پس از کارگذاری کاتتر وریدی در سیاهرگ جانبی گوش، ادامه بیهوشی با ترکیب دو داروی کتامین هیدروکلراید و دیازپام (ساخت شرکت کاسپین) با دوز 1 mg/kg انجام گردید. قبل از اجرای بیهوشی عمومی، آنتی‌بیوتیک‌تراپی به مدت ۳۰ دقیقه قبل از جراحی به صورت زیر پوستی با آنتی‌بیوتیک انروفلوکساسین (ساخت شرکت عرفان دارو) به میزان 5 mg/kg انجام شد.

پس از طی مراحل آماده‌سازی آسپتیک و شان گذاری در ران پای راست، با استفاده از رهیافت رأسی جانبی در قسمت مفصل لگنی-رانی، برشی به طول ۱۰ سانتی متر در پوست ایجاد شد. عضله دو سر ران و عضله کشنده نیام پهن کنار زده شد و عضله پهن بیرونی برش خورده و به سمت شکمی جابجا گردید تا کپسول مفصل رانی مشخص گردد. پس از برش کپسول مفصلی و جهت دسترسی به سر و گردن استخوان ران، رباط گرد بریده شد. جهت انجام استئوتومی، پا به سمت خارج چرخانده شد تا جایی که خط مفصل زانو با میز جراحی به صورت افقی قرار گرفت. محل انجام استئوتومی، به صورت عمودی نسبت به میز جراحی در محل اتصال گردن ران و متافیز ران مشخص شد. با استفاده از استئوتوم و چکش، سر استخوان ران برداشته شد. محل جراحی با نرمال سالین استریل به خوبی شستشو داده شد. در ادامه و در گروه درمان (۹ خرگوش)، 2 ml PRP

خودی را در محل برداشت شده استخوانی قرار دادیم و در گروه کنترل در موضع جراحی نرمال سالین قرار داده شد. کپسول مفصلی، روی استابولوم بخیه شد. در نهایت عضلات و پوست به روش معمول بخیه گردید. حیوانات برای برگشت از بیهوشی به یک محل گرم منتقل شده و پس از هوشیاری کامل به محل نگهداری خود بازگردانده شدند. در طی دوره پس از جراحی از داروی انروفلوکساسین (ساخت شرکت عرفان دارو) به میزان ۵ mg/kg بصورت زیر جلدی و به مدت ۵ روز استفاده شد. هر روز یکبار موضع از نظر حضور تورم یا التهاب احتمالی در ناحیه، باز شدن بخیه‌ها و حضور ترشحات یا عفونت‌های احتمالی بررسی گردید. بخیه‌های پوست ۱۰ روز بعد از عمل برداشته شدند.

آماده‌سازی PRP خودی: به صورت جداگانه از قلب هر خرگوش مقدار ۶ سی سی خون اخذ و در لوله های حاوی ضدانعقاد سدیم سترات ریخته شد. جهت تهیه PRP، نمونه‌ها تحت سانتریفیوژ اولیه با دور ۵۰۷ g به مدت ۱۰ دقیقه برای پاکسازی گلبول های قرمز و جمع‌آوری پلاسما و سانتریفیوژ ثانویه با دور 1409 g به مدت ۱۵ دقیقه برای جداسازی پلاکتها قرار گرفتند (روش دو مرحله‌ای). سپس با اضافه کردن ۵۰ میکرولیتر $CaCl_2$ به محلول نهایی، PRP فعال گردید.

ارزیابی درد بر اساس سیستم گلاسکو

در نهایت گروه‌ها، در تحت بررسی علایم عمومی و بررسی درد و لنگش با کمک سیستم گلاسکو قرار گرفتند. بر اساس فرم ارزیابی در سیستم گلاسکو نشانه‌های دردی که حیوان از خود نشان می‌دهد، امتیازدهی شدند. مطابق

این سیستم، وضعیت حیوان بر اساس ویژگی‌های رفتاری مانند توجه به ناحیه دردناک و وضعیت حرکتی و وضعیت قرارگیری و شاد یا بی‌تفاوت بودن حیوان، امتیازدهی می‌شود که این میزان از ۰ تا ۱۰ متغیر است. جمع بندی نهایی از مقادیر ثبتی به این ترتیب است که درجه درد ثبتی یک تا سه به عنوان درد کم، درجه درد ۴ و ۵ به عنوان دردناک بودن و درجه ۶ تا ۱۰ نیز به عنوان درد شدید محل جراحی، تفسیر می‌شود.

تجزیه و تحلیل آماری:

نتایج حاصله با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS-24 و با آزمون آماری آنوای یکطرفه و آزمون Friedman test مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. سطح معناداری $p < 0/05$ در نظر گرفته می‌شود.

نتایج

میانگین ارزیابی میزان درد در گروه درمان شده با پلاسما غنی از پلاکت و گروه کنترل در روزهای مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. همانگونه که ملاحظه می‌گردد میزان درد در هر دو گروه مورد مطالعه با افزایش روز به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد ($p \leq 0/05$). بطوریکه در روز سوم بعد از جراحی در کلیه حیوان ها بیشترین میزان و در روز هفتم کمترین میزان درد مشاهده گردید. همچنین با مقایسه درد بین دو گروه مورد مطالعه نیز اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده شد ($p \leq 0/05$). براین اساس مشاهده شد که در گروه درمان شده با پلاسما غنی از پلاکت در روزهای مورد مطالعه کلیه خرگوش ها درد متوسط تا کم را تجربه نمودند در حالیکه در گروه کنترل کلیه حیوان ها درد شدید تا متوسط را تجربه کردند.

گروه کنترل	گروه درمان شده با پلاسما غنی از پلاکت	
$5/66 \pm 0/57$ b	۳ ^a	روز سوم
5 ± 1 b	$2/33 \pm 0/57$ a	روز پنجم
$4/66 \pm 1/15$ b	2 ± 1 a	روز هفتم

جدول شماره ۱: مقایسه درد در گروه درمان شده با لایست پلاکتی و گروه کنترل در روزهای مورد مطالعه. در هر ردیف حروف غیرهمسان، نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار می باشد.

در این مطالعه تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت بر میزان درد متعاقب انجام جراحی برداشت سر و گردن استخوان ران در خرگوش مورد بررسی قرار گرفت. بر مبنای نتایج حاصل از این پژوهش، کاهش معناداری درد، متعاقب استفاده از PRP در محل جراحی پس از جراحی مشاهده و ثبت شد. بر اساس نتایج مذکور گروه دریافت کننده PRP در مقایسه با گروه کنترل اختلاف آماری معناداری را از نظر میزان یا شدت درد نشان داد، این بدان معناست که استفاده از PRP در طی جراحی‌های ارتوپدی سبب می‌شود میزان درد محل جراحی کاهش یابد.

پلاسمای غنی از پلاکت نخستین بار در جهت ترمیم زخم‌های مزمن در سال ۱۹۹۰ مورد استفاده قرار گرفت و گزارش شد که به خوبی قادر است زمان بهبودی را تا ۵۰ درصد کاهش دهد (Lana و همکاران، ۲۰۱۴). بهبود زخم فرایند پیچیده ای است که به وجود انواع مختلف سلول ها و فاکتورهای رشد و سیتوکین ها و عناصر ماتریکس خارج سلولی بستگی دارد، بنابراین سلول های بنیادی که پیش ساز سلول ای اولیه هستند، نقش بسیار مهمی در ترمیم زخم دارند. فاکتورهای رشدی موجود در پلاسمای غنی از پلاکت نظیر EGF، FGF، PDGF، TGF و VEGF نیز تنظیم کننده فعالیت این سلول ها هستند (Pikuła و همکاران ۲۰۱۵). دلیل منطقی برای استفاده از PRP جایگزین نمودن لخته خون با PRP، به حداقل رساندن حضور سلول‌های قرمز خون و افزایش غلظت پلاکت‌ها در محل جراحی است. در روند فیزیولوژیک بهبود زخم، پلاکت جاسازی شده در لخته خون به عنوان یک منبع اصلی فاکتورهای بیولوژیک فعال، فعالیت می‌کند (Mei-Dan و همکاران، ۲۰۱۰).

التهاب، مرحله اول ترمیم زخم است که می‌توان آن را به دو مرحله تقسیم کرد: اول، رگ‌های خونی برای کنترل خونریزی تنگ می‌شوند. سپس، با گذشت چند دقیقه، رگ‌های خونی گشاد می‌شوند و این موضوع باعث تورم می‌شود. مرحله بعدی ترمیم زخم، حذف مواد خارجی از محل زخم است. این روند، به طور طبیعی در سطح سلولی اتفاق می‌افتد. برخی از گلبول‌های سفید خون به باکتری‌ها و سایر آثار موجود در محل زخم حمله می‌کنند. در مرحله بعد، سلول‌ها به صورت طبیعی رشد و بازسازی بافت‌های آسیب دیده را آغاز می‌کنند (Kahn و همکاران، ۲۰۱۰).

نتایج به دست آمده از این مطالعه به خوبی با ویژگی‌های بیان شده در شیوه و مکانیسم فعالیت PRP متناسب است. هنگامی که پلاکت فعال می‌شود، پروتئین‌های سیگنالینگ

متعددی را ترشح می‌کند که در بهبود بافت اسکلتی-عضلانی دخیل هستند. این پروتئین‌های سیگنالینگ، فعالیت های سلول را در تعامل با گیرنده‌های واقع در غشای سلول هدف، کنترل می‌کنند. این اتصال، مسیرهای مختلف سیگنالینگ درون سلولی را فعال می‌کند که موجب سنتز پروتئین های مورد نیاز برای فرآیندهای احیا کننده مانند رگ‌زایی یا تشکیل ماتریکس خارج سلولی می‌شود. علاوه بر این، سیگنال های اولیه برای فعال شدن سلول-های محلی را ایجاد می‌کند و سلول‌های پیش‌ساز را در محل آسیب سامان‌دهی می‌کند تا تمایز یابند. پلاسمای غنی از پلاکت حاوی بسترهای چسبنده قوی برای سلول-ها، مانند فیبرین، فیبرونکتین، ویتروکتین، ترومبوسپونین، استئوکلسین، واستونکتین است. با توجه به این خواص، پلاسمای غنی از پلاکت در روند بازسازی زردپی‌ها، عضلات، رباط‌ها، غضروف و صدمات استخوان بسیار مهم می‌باشد. در مسیر انجام این فرایند، غلظت‌های فراتر از حد طبیعی فیزیولوژیک فاکتورهای رشد به روند بهبودی، توسط مکانیسم‌های مستقیم یا غیر مستقیم سرعت می‌بخشد (Mei-Dan و همکاران، ۲۰۱۰). فاکتور رشد مشتق از پلاکت PDGF یک فعال کننده قوی سلول های با منشا مزانشیمی است و تکثیر سلول هایی نظیر ماکروفاژ، مونوسیت و فیبروبلاست ها را که برای ترمیم بافت ضروری هستند را تحریک می کند. PDGF سیگنال خود را از طریق ماکروفاژهای زخم منتقل کرده و موجب بازخورد مثبت اتوکراین و در نتیجه افزایش سنتز PDGF و فاکتورهای رشد درون زخم گردیده و به این ترتیب این آبشار فاکتورهای رشد سبب تسریع بهبود و ترمیم زخم می شوند (Pierce و همکاران ۱۹۹۱). در مطالعه انجام شده روی زخم های دیابتی پا نشان داده شد که سطح سیتوکین ها در بیماران دیابتی که دارای زخم در ناحیه پا هستند دچار تغییر شده است که با تنظیم سطح این سیتوکین ها می توان ترمیم زخم ها را تسریع بخشید (Ahmad و Zubair، ۲۰۱۹). در مطالعه انجام شده بر روی ترمیم زخم در زنان در معرض جراحی سزارین، نشان داده شد که استفاده از PRP به دلیل پلاکت زیاد و فاکتور رشد بالا موجب تسریع ترمیم زخم می شود (Tehranian و همکاران، ۲۰۱۶).

در سال ۲۰۱۹ اثر PRP در ارتوپدی و جراحی مفصل زانو بررسی گردید و نشان داده شد که PRP سبب کاهش درد شده لیکن مطالعات کلینیکی در این بخش بسیار محدود است (Johal و همکاران، ۲۰۱۹). Chen و همکاران در

سال ۲۰۲۱ بیان داشتند استفاده از PRP در کاهش درد در التهاب اپی کندیل جانبی موثر است ولی به دلیل ناهماهنگی های مطالعات صورت گرفته و عدم تعیین میزان PRP استفاده شده و محدودیت مطالعات قابل مقایسه، نمی توان استفاده و یا عدم استفاده از PRP را تایید نمود (Chen و همکاران، ۲۰۲۱).

روش تهیه PRP نیز در نتیجه بالینی مهم است. مطالعه صورت گرفته در خصوص مقایسه روش های تهیه PRP نشان داد که PRP تهیه شده همراه با لکوسیت غنی، اثر بسیار بهتری در بهبودی دارد. به عبارت دیگر لکوسیت ها به شدت میزان اثر PRP در بهبودی زخم را تقویت کرده و در حصول نتایج بالینی مطلوب، موثر هستند (Kobayashi و همکاران، ۲۰۱۶). همچنین جهت تسکین درد اپی کندیل جانبی PRP غنی از لکوسیت با PRP با لکوسیت کم، مقایسه و بیان شد که PRP غنی از لکوسیت نتیجه موفقیت آمیزی در تسکین درد بیماران دارای التهاب اپی کندیل جانبی دارد (Shim و همکاران، ۲۰۲۲).

مقایسه تاثیر کورتیکواستروئیدها و PRP خودی بر روی بهبود و میزان درد، نشان داد که PRP در بلند مدت هم میزان درد را کاهش داده و هم باعث بهبودی زخم می شود اما کورتیکواستروئیدها در کوتاه مدت اثر بهتری دارند (Tang و همکاران، ۲۰۲۰). البته گزارشاتی وجود دارد که مشخصا بیانگر عدم تاثیر PRP در ترمیم بافت هستند. اخیرا مطالعه ای در خصوص ترمیم غضروف مفصلی خرگوش با استفاده از سلول های کندروسیت خودی به همراه PRP انجام شد. محققان این مطالعه بیان کردند که هیچ اثر مثبتی در روند ترمیم غضروف مفصلی مشاهده نشد، آنان بیان کردند که ممکن است PRP تشکیل استخوان داخل غضروفی را تقویت نماید (Kato و همکاران، ۲۰۲۲).

درمان زخم جراحی، موضوع مطالعه ای در سال ۲۰۱۶ را تشکیل می داد که در آن، اثر PRP به عنوان یک رهیافت الهام گرفته از طبیعت برای افزایش و بهبود زخم جراحی، مورد مطالعه قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه به این نکته اشاره شده است که مطالعات بیشتری برای درک درست اثرات PRP مورد نیاز است؛ علاوه بر این از این مطالعات می توان مکانیسم فعالیت و دز PRP را نیز دریافت کرد. در هر حال آزمون های با کیفیت بالا و کورسازی شده و تصادفی سازی شده ممکن است فواید PRP در بیماران تحت جراحی را نشان دهد (Fernandez-Moure و همکاران، ۲۰۱۶).

نتیجه گیری:

این مطالعه و مطالعاتی از این دست این موضوع را بیان می کنند که پلاسمای غنی از پلاکت به علت فاکتورهای رشد متعدد خود می تواند به صورت آزمایشگاهی، مدل های حیوانی و در موجود زنده، سبب کاهش زمان بهبودی و کاهش درد شود، چنانچه دوز مناسب و روش تجویز مناسبی برای آن ها برنامه ریزی و تعریف شود. اگر چه مطالعاتی وجود دارند که اثر ضد التهابی و ضد دردی پلاسمای غنی از پلاکت را تایید یا رد نمی کنند. بنابراین استفاده از سایر ترکیبات پلاکتی و هم چنین ترکیب این عوامل می تواند در کسب نتایج بالینی مطلوب موثر باشد. با استفاده از نتایج آماری به دست آمده می توان این گونه به نتیجه رسید که استفاده از PRP به علت تحریک تولید فاکتورهای رشد در محل جراحی ارتوپدی در مقایسه با گروه کنترل که در آن از نرمال سیلین استفاده شده بود، می تواند باعث ترمیم استخوان و کاهش درد موضع عمل شود.



Evaluation of the analgesic effect of platelet-rich plasma in the femoral head and neck excision in rabbits

Gharibi, A.¹, Yousefi, MH.^{2*}, Ghazaleh, N.³, Masoudifard, M.⁴, Ahmadi Hamedani, M.⁵

Received: 22.01.2022

Accepted: 19.08.2022

Abstract

The Femoral head and neck osteotomy (FHO) limits the contact between the femoral head and the acetabulum, and with the formation of dense fibrous tissue, allows the formation of a fibrous pseudo-joint in place. Platelet-rich plasma (PRP) contains platelets, growth factors and cytokines, which are involved in reducing joint pain and faster recovery of skeletal-muscular tissue. The purpose of this study is to investigate the analgesic effects of platelet-rich plasma in femoral head and neck osteotomy in rabbits. In this study, 18 New Zealand white rabbits were studied in two groups (n=9). Blood (6 ml) was taken from the heart of each rabbit separately and poured into tubes containing sodium citrate anticoagulant. To prepare PRP, primary centrifugation was performed at 1600 rpm for 10 minutes and secondary centrifugation at 2000 rpm for 10 minutes, and then it was activated by adding CaCl₂. After complete anesthesia, femoral head removal was performed. In treated and control groups, the surgical site filled with PRP and normal saline, respectively. Finally, the joint capsule, muscles and skin were sutured in a routine manner. The studied groups were examined for symptoms of pain and lameness using the Glasgow system. Based on the results, in the PRP treated group compared to the control group, pain was significantly reduced, and as a result, it can be stated that the use of PRP in orthopedic surgeries can reduce pain. It leads to faster use of the organ by the patient and helps the patient return to normal conditions.

Keywords: PRP, FHO, Visual pain score

1. D.V.M Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran
2. Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.
3. Veterinary Surgeon, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran
4. Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
5. Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

*Corresponding author: myousefi@semnan.ac.ir

- Chen**, X.T., Fang, W., Jones, I.A., Heckmann N.D., Park C., Vangsness C.T.J. 2021. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Improving Pain and Function in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis with Risk-of-Bias Assessment. *Arthroscopy*. **37(9)**, 2937-2952.
- Fernandez-Moure**, J.S., Van Eps, J.L., Cabrera, F.J., Barbosa, Z., Medrano Del Rosal, G., Weiner, B.K., Ellsworth, W.A, 2017. 4th, Tasciotti E. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *J Surg Res*. **207**, 33-44.
- Fernandez-Moure**, J.S., Van Eps, J.L., Cabrera, F.J., Barbosa, Z., Medrano Del Rosal, G., Weiner, B.K., Ellsworth, W.A. 2016. 4th, Tasciotti E. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *J Surg Res*. **207**, 33-44.
- Fossum**, T.W. 2012. Orthopedics, femoral head osteotomy. *Small animal surgery*, (4), 1316-1317.
- Gazendam**, A., Ekhtiari, S., Bozzo, A., Phillips, M., Bhandari, M. 2021. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. **55(5)**, 256-261.
- Johal**, H., Khan, M., Yung, S.P., Dhillon M.S., Fu, F.H., Bedi, A., Bhandari, M. 2019. Impact of Platelet-Rich Plasma Use on Pain in Orthopaedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*. **11(4)**, 355-366.
- Kahn**, C.M., Line, S. (Eds.). *The Merck veterinary manual*. 2010; (Vol. 2825). Whitehouse Station, NJ, EUA: Merck
- Kato**, Y., Yanada, S., Morikawa, H., Okada, T., Watanabe, M., Takeuchi, S. 2022. Effect of Platelet-Rich Plasma on Autologous Chondrocyte Implantation for Chondral Defects: Results Using an In Vivo Rabbit Model. *Orthop J Sports Med*. **10(3)**, 23259671221079349.
- Kobayashi**, Y., Saita, Y., Nishio, H., Ikeda, H., Takazawa, Y., Nagao, M., Takaku, T., Komatsu, N., Kaneko, K., 2016. Leukocyte concentration and composition in platelet-

rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* **21(5)**, 683-689.

Lana, J.F.S.D., Santana, M.H.A., Belangero, W. D. 2014. History in: Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries Lecture Notes in Bioengineering Magazine Sample ed (**1**), 3.

Maffulli, N. 2016. Sample ed of Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice. 11-50.

Mei-Dan, O., Lippi, G., Sánchez, M., Andia, I., Maffulli, N. MS. 2010. Autologous Platelet-Rich Plasma: A Revolution in Soft Tissue Sports Injury Management? *The Physician and Sportsmedicine.* **38(4)**, 127-135.

Nikolidakis, D, Jansen J.A. 2008. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev.* **14(3)**, 249-258.

Pierce, G.F., Mustoe, T.A., Altrock, B.W., Deuel, T.F., Thomason, A. 1991. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem.* **45(4)**, 319-326.

Pikuła, M., Langa, P., Kosikowska, P., Trzonkowski, P. 2015. Komórki macierzyste i czynniki wzrostu gojeniu ran [Stem cells and growth factors in wound healing]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* **69**, 874-85.

Shim, J.W., Lee, J.S., Park, Y.B., Cho, H.C., Jung, H.S. 2022. The effect of leucocyte concentration of platelet-rich plasma on outcomes in patients with lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg. Mar.* **31(3)**, 634-645.

Singh, R., Rohilla, R., Gawande, J., Kumar Sehgal, P. 2017. To evaluate the role of platelet-rich plasma in healing of acute diaphyseal fractures of the femur. *Chin J Traumatol.* **20(1)**, 39-44.

Slatter, D. (2001). Surgical Treatment of Canine Hip Dysplasia. *Text Book of Small Animal Surgery.* **3**, 2044-2048.

Tang, S., Wang, X., Wu, P., Wu, P., Yang, J., Du, Z., Liu, S., Wei, F. 2020. Platelet-Rich Plasma Vs Autologous Blood Vs Corticosteroid Injections in the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PM R.* **12(4)**, 397-409.

Tehrani, A., Esfehni-Mehr, B., Pirjani, R., Rezaei, N., Sadat Heidary, S., Sepidarkish, M. 2016. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on

Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. Iran Red Crescent Med J. **18(7)**, e34449.

Zubair, M., Ahmad, J. 2019. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. Rev Endocr Metab Disord. **20(2)**, 207-217.