

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ PRP ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΞΕΝΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) είναι σήμερα μία από τις πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές πρακτικές στην αναγεννητική ιατρική. Το PRP, αποτελεί μία αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων. Η έγχυση του στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει την ιστική επιδιόρθωση μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνα για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μία βιβλιογραφική ανασκόπηση με στοιχεία για το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) και την εφαρμογή του σε γυναικολογικά χειρουργεία.

Μέθοδος: Έγινε ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας σχετικά με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) και τις εφαρμογές του στην γυναικολογική χειρουργική, χρησιμοποιώντας τη μηχανή αναζήτησης δεδομένων PubMed της National Library of Medicine.

Αποτελέσματα: Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναικολογικά χειρουργεία. Ως προς τη γενική γυναικολογία έχουν αναφερθεί χρήσεις του στην αντιμετώπιση του τραχηλικού εκτροπίου, του σκληρυντικού λειχήνα, της ατροφίας κόλπου και του συνδρόμου Asherman. Στην ουρολογία το PRP χρησιμοποιείται στην πρόπτωση πυελικών οργάνων, στα ουρογεννητικά συρίγγια και στην ακράτεια ούρων προσπάθειας. Επιπλέον, χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του αιδοίου και στην επούλωση των ουλών της περινεοτομής και της καισαρικής τομής.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με PRP είναι μία ασφαλής διαδικασία με πολλές θεραπευτικές ενδείξεις. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνών, το PRP μπορεί να βελτιώσει τις προαναφερόμενες καταστάσεις με πολύ καλά αποτελέσματα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: PRP, πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, τραχηλικό εκτρόπιο, σκληρυντικός λειχήνας, ατροφία κόλπου, σύνδρομο Asherman, πρόπτωση πυελικών οργάνων, ουρογεννητικά συρίγγια, ακράτεια ούρων προσπάθειας, καρκίνος αιδοίου, περινεοτομή, καισαρική τομή

ABSTRACT

Introduction: Platelet-rich plasma (PRP) is currently one of the most promising therapeutic practices in regenerative medicine. PRP is an autologous concentration of human platelets and growth factors. Its injection into sites of injury can initiate tissue repair through the release of several biologically active factors and adhesion proteins responsible for initiating the hemostatic cascade.

Purpose: The purpose of this thesis is to conduct a literature review with data on platelet-rich plasma (PRP) and its application in gynecological surgeries.

Method: The existing literature on Platelet Rich Plasma (PRP) and its applications in gynecological surgery was reviewed using the PubMed data search engine of National Library of Medicine.

Results: Platelet-rich plasma (PRP) can be used in gynecological surgeries. In terms of general gynecology, its uses have been reported in the treatment of cervical ectopy, lichen sclerosus, vaginal atrophy and Asherman's syndrome. In urology PRP is used in pelvic organ prolapse, urogenital fistulae and stress urinary incontinence. In addition, it is used in the treatment of vulvar cancer and in the healing of episiotomy and cesarean scars.

Conclusions: PRP therapy is a safe procedure with many therapeutic indications. According to research results, PRP can improve the aforementioned conditions with very good results.

KEY WORDS: PRP, platelet rich plasma, cervical ectopy, lichen sclerosus, vaginal atrophy, Asherman's syndrome, pelvic organ prolapse, genitourinary fistulas, stress urinary incontinence, vulvar cancer, episiotomy, caesarean section

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1.1 Αιμοπετάλια.....	7
1.1.1 Αιμόσταση.....	12
2.1 Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma).....	17
2.2 Αυξητικοί Παράγοντες.....	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
3.1 Γενική Γυναικολογία.....	25
3.1.1 Τραχηλικό εκτρόπιο.....	25
3.1.2 Σκληρυντικός Λειχήνας.....	26
3.1.3 Ατροφία Κόλπου.....	32
3.1.4 Σύνδρομο Asherman.....	33
3.2 Ουρογυναικολογία.....	38
3.2.1 Πρόπτωση πυελικών οργάνων.....	38
3.2.2 Ουρογεννητικά Συρίγγια.....	42
3.2.3 Ακράτεια ούρων από προσπάθεια.....	45
3.3 Γυναικολογική Ογκολογία.....	49
3.3.1 Καρκίνος Αιδοίου.....	49
3.4 Μαιευτική.....	51
3.4.1 Περинеοτομή.....	51
3.4.2 Καισαρική Τομή.....	53
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κατά τη διάρκεια της γυναικολογικής εξέτασης μπορεί να εντοπιστούν παθολογικά ευρήματα τα οποία ενδεχομένως να χρήζουν χειρουργική αντιμετώπιση. Καθώς αυξάνεται το προσδόκιμο ζωής στον ανθρώπινο πληθυσμό μαζί με τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών, αναπτύσσονται νέες θεραπευτικές στρατηγικές για την επιδιόρθωση και αναγέννηση κατεστραμμένων ιστών. Η χρήση βιοενεργών παραγώγων, προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή, έχουν λάβει τα τελευταία χρόνια μεγάλη δημοσιότητα. Ένα από αυτά είναι το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια.

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) είναι μία από αυτές τις σύγχρονες θεραπείες της αναγεννητικής ιατρικής, που αναπτύσσεται ταχέως τα τελευταία χρόνια και βρίσκει μεγάλη ανταπόκριση τόσο στον ιατρικό χώρο όσο και στους ασθενείς.

Τα αιμοπετάλια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, με τον αγγειόσπασμο, το σχηματισμό θρόμβου και την αναγέννηση του ιστού. Πέρα από τη γνωστή δράση των αιμοπεταλίων, έρευνες δείχνουν ότι παράγονται αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες που βοηθούν στην αποκατάσταση του ιστού (Βενετίκου, 2016, Πάγκαλης, 2008).

Ουσιαστικά, το PRP, αποτελεί μία αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων σε ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος. Η επιστημονική λογική για τη θεραπεία PRP είναι ότι η έγχυση του στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει την ιστική επιδιόρθωση μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνα για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης, σύνθεσης νέου συνδετικού ιστού και επαναγγείωσης (Everts et. al., 2020). Ένα από τα μεγαλύτερα οφέλη της χορήγησης PRP είναι ότι πρόκειται για μία αρκετά οικονομική λύση, καθώς η χορήγηση PRP δεν απαιτεί περίπλοκο εξοπλισμό ή εκπαίδευση για την εκτέλεσή του. Επιπλέον, λόγω της πρωτογενούς αυτόλογης προέλευσής του, δεν υπάρχει κάποιος κίνδυνος μετάδοσης ασθένειας ή πρόκλησης ανοσολογικών αντιδράσεων (Gupta et. al., 2020). Έτσι, όλο και περισσότερες μελέτες και κλινικές δοκιμές γίνονται για να ερευνηθεί το PRP και να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε περιστατικά. Επίσης, μέσω των νέων μελετών θα δημιουργηθεί και ένα πρωτόκολλο για τη διαδικασία λήψης, δημιουργίας και χρήσης του PRP καθώς μέχρι τώρα δεν υπάρχει (Σαββίδης, 2022).

Οι δυνατότητες των θεραπειών με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον στα γυναικολογικά χειρουργεία. Πολλές έρευνες έχουν σημειώσει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των θεραπειών με PRP σε ένα ευρύ φάσμα περιστατικών. Συγκεκριμένα, στη γενική γυναικολογία υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν τη χρήση του PRP και των θετικών αποτελεσμάτων του σε παθήσεις όπως το τραχηλικό εκτρόπιο (Aggarwal & BenAmor, 2023), ο σκληρυντικός λειχήνας (Medina, et. al., 2023), την ατροφία του κόλπου (Waghe, et. al., 2024) και το σύνδρομο Asherman (Naghshineh, et. al., 2023). Στη συνέχεια, στην ουρογυναικολογία, υπάρχουν μελέτες για την πρόπτωση των πυελικών οργάνων (Atilgan et. al., 2020), τα ουρογεννητικά και ορθοκολπικά συρίγγια (Santos et. al., 2023) και την ακράτεια ούρων προσπάθειας (Grigoriadis et. al., 2024). Η χρήση του PRP έχει εξαπλωθεί και στη γυναικολογική ογκολογία, καθώς υπάρχουν έρευνες για την εφαρμογή του στον καρκίνο του αιδοίου (Morelli et. al., 2013), αλλά και τέλος, στη μαιευτική όπου έχει μελετηθεί η θετική επίδραση του PRP στην περινεοτομή (Akhoundova et. al. 2022) και στην καισαρική τομή (Backer et. al., 2023).

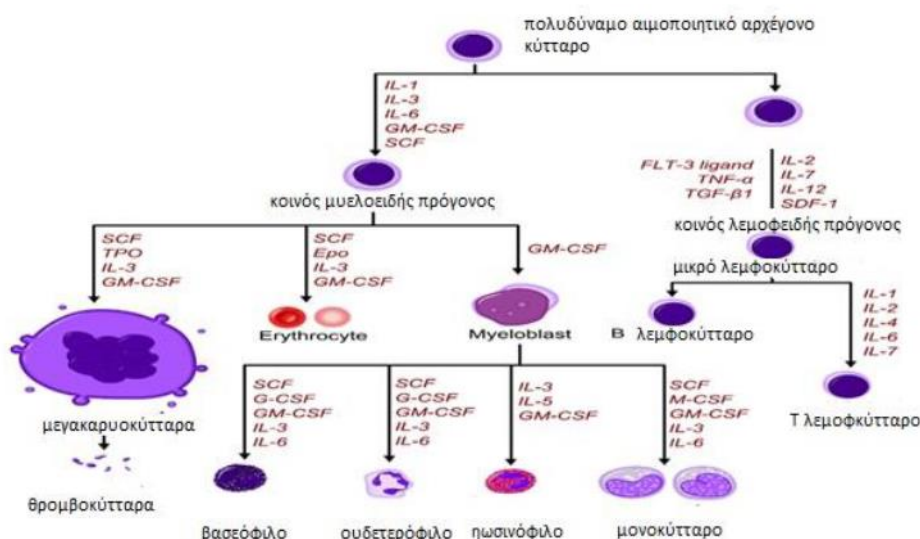
Τα αποτελέσματα των ερευνών, στα γυναικολογικά χειρουργεία, υποδηλώνουν ότι οι θεραπείες με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι πολλά υποσχόμενες, ενώ με την εκτέλεση παραπάνω μελετών η χρήση του PRP θα μπορούσε να αποτελεί προσέγγιση πρώτης γραμμής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια ή αλλιώς θρομβοκύτταρα είναι τα πιο μικρά κύτταρα από τα έμμορφα συστατικά του αίματος. Δεν έχουν πυρήνα ή πυρηνικό υλικό. Ουσιαστικά είναι θραύσματα κυττάρων, των μεγακαρυοκυττάρων, που απαντούν στο μυελό των οστών.

Η προγονική μορφή των αιμοπεταλίων είναι η μεγακαρυοβλάστη, κύτταρο με βαθύχρωμο πρωτόπλασμα, συχνά με ψευδοπόδια, και πυκνό σκοτεινό πυρήνα. Η μεγακαρυοβλάστη εξελίσσεται προς άωρο μεγακαρυοκύτταρο, που είναι πολύ μεγαλύτερο από όλα τα άλλα κύτταρα του μυελού. Έχει πλούσιο κυτταρόπλασμα, σαφές περίγραμμα και πυρήνα, μονήρη και στρογγυλό στην αρχή, που διαιρείται μέσα στο κύτταρο χωρίς αυτό να προχωρεί σε μίτωση. Καταλήγει στο ώριμο μεγακαρυοκύτταρο, κύτταρο πολύ μεγάλο και πολυπύρηνο με πρωτόπλασμα, το οποίο κατατέμνεται άτακτα αποδίδοντας μικρά θραύσματα που αποτελούν τα αιμοπετάλια (Λουκόπουλος, 2015). Τα κυτταρικά θραύσματα που εισέρχονται στην κυκλοφορία ως αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται από ικανότητα αμοιβαδοειδούς κίνησης, παρόμοιας με των λευκοκυττάρων.



Εικόνα 1: Αιμοποίηση αιμοπεταλίων. Πηγή:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png

Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων στο αίμα είναι 150×10^9 έως 300×10^9 ανά L ($150-300 \times 10^3$ ανά mm^3). Η διάρκεια ζωής τους είναι περίπου 5-9 ημέρες. Στη συνέχεια, καταστρέφονται στο ήπαρ και στον σπλήνα (Stuart, 2013). Τα αιμοπετάλια αποτελούνται από 60% πρωτεΐνες, 15% λιπίδια και 8% υδρογονάνθρακες. Σημαντικά στοιχεία που υπάρχουν είναι το μαγνήσιο, ασβέστιο, κάλιο και ψευδάργυρο (Richard, et. al., 1993).

Εμφανίζονται ως ερυθροϊώδεις αμφίκυρτοι δίσκοι (2-4 μm) και κατά ομάδες. Το δισκοειδές αυτό σχήμα οφείλεται στον εσωτερικό σκελετό τους, ο οποίος αποτελείται από πολυμερή τουμπουλίνης, σπεκτρίνης και ακτίνης, καθώς και από τις συνοδές τους πρωτεΐνες. Η τουμπουλίνη είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από δύο παρόμοιες σφαιρικές πρωτεΐνες που ονομάζονται α -τουμπουλίνη και β -τουμπουλίνη και συνδέονται ισχυρά μεταξύ τους με μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Οι πρωτεΐνες αυτές συναθροίζονται σε μεγάλα πολυμερή που καλούνται μικροσωληνίσκοι. Κάθε μικροσωληνίσκος έχει κυλινδρική μορφή και διάμετρο 25 nm, ενώ είναι τοποθετημένος στην περιφέρεια του ώριμου αιμοπεταλίου. Όπως αποδείχθηκε από πειράματα σε διαγονιδιακά ποντίκια που δεν είχαν τη δυνατότητα να συνθέτουν επαρκείς ποσότητες τουμπουλίνης, οι μικροσωληνίσκοι είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για το δισκοειδές σχήμα των αιμοπεταλίων. Η εσωτερική επιφάνεια του δικτύου των μικροσωληνίσκων υποστηρίζεται από ένα πυκνό πλέγμα σπεκτρίνης. Τα μόρια της σπεκτρίνης είναι διπολικά τετραμερή μήκους 200 nm το καθένα, που διαπλέκονται με γέφυρες ακτίνης ώστε να σχηματίσουν ένα δίκτυο. Οι γέφυρες ακτίνης με τη σειρά τους αποτελούνται από ινίδια ακτίνης που πηγάζουν από το κυτταρόπλασμα και σχηματίζουν γέφυρες με τα ακανθώδη άκρα τους. Πολλά από αυτά τα άκρα είναι συνδεδεμένα με την πρωτεΐνη αντουσίνη, η οποία τα οδηγεί προς την κατεύθυνση της σπεκτρίνης. Το άλλο άκρο των ινιδίων της ακτίνης προς το εσωτερικό του κυτταροπλάσματος ενώνεται μέσω μορίων τους φιλαμίνης A με την α-άλυσο του υποδοχέα του παράγοντα von Willebrand (GPIIb/IIIa/IX/V). Η εξωτερική πλευρά τους είναι σχετικά λεία και έχει ένα παχύ στρώμα που ονομάζεται γλυκοκάλυκας. Κάτω από την γλυκοκαλυκή επιφάνεια βρίσκεται η λιπιδική διπλοστιβάδα, η οποία είναι ασυμπιέστη και ασταθής. Τέλος, η υπομεμβρανώδης περιοχή των αιμοπεταλίων βρίσκεται κάτω από τη λιπιδική διπλοστιβάδα και έχει μεγάλη σημασία για τη λειτουργία τους. Περιέχει ένα σύστημα λεπτών ινών ακτίνης το οποίο απαιτείται για την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και τη

μετατόπιση των υποδοχέων και των σωματιδίων στην επιφάνεια τους. Η αλληλεπίδραση των κυτταροπλασματικών περιοχών με πρωτεΐνες ρυθμίζουν τις διαδικασίες σηματοδότησης που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Μάλλη, 2021). Στο πρωτόπλασμα υπάρχει ο μικροσωληναριακός σκελετός, το πυκνό σωληναριακό σύστημα, τα μιτοχόνδρια και τα κοκκία (δ και α κοκκία) (Βενετίκου, 2016, Πάγκαλης, 2008).

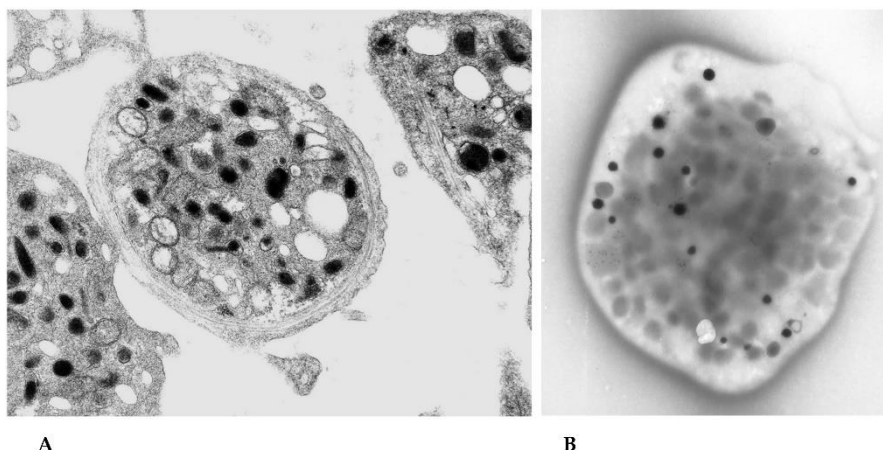
Μέσα στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων έχουν ταυτοποιηθεί 2 ειδών κοκκία: τα «άλφα» και τα «πυκνά» ή «δέλτα», ενώ έχει ανιχνευθεί και μεγάλος αριθμός λυσοσωμάτων. Τα α κοκκία περιέχουν ποικίλες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων πήξης, μορίων προσκόλλησης, καθώς και αυξητικών παραγόντων. Τα α κοκκία σχηματικά αποτελούνται από 1) μια έκκεντρη, διαυγή ζώνη που περιέχει διάφορους μικροσωληνίσκους που σχετίζονται με τον παράγοντα von Willebrand, ενώ εκεί ανευρίσκονται και η πρωτεΐνη μουλτιμερίνη και ο παράγοντας V, 2) ένα πυκνό «πυρηνοειδές» που περιέχει τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και τη β-θρομβοσφαιρίνη και 3) μια ενδιάμεση ζώνη, όπου υπάρχουν οι περισσότερες διαλυτές πρωτεΐνες των α-κοκκίων. Η μεμβράνη των α-κοκκίων χρησιμεύει ως αποθήκη για την Ρ-σελεκτίνη (μια πρωτεΐνη της έσω στιβάδας που μετατοπίζεται στο εξωτερικό του κυττάρου μετά την ενεργοποίησή του και τη συμμετοχή του στη διαδικασία πήξης). Τέλος, τα α-κοκκία περιέχουν και μία σειρά από πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως το ινωδογόνο, η αλβουμίνη και η IgG (Πάγκαλης, 2008).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ Α-ΚΟΚΚΙΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με την μεμβράνη	αIIbβ3, GPIb-IX-V, GPVI, Ρ-σελεκτίνη
Πηκτικά, αντιπηκτικά και ινωδολυτικές πρωτεΐνες	Παράγοντες V, IX, XIII, αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη S, αναστολέας ιστικού παράγοντα, πλασμινογόνο, α2-μακροσφαιρίνη
Προσκολλητικές πρωτεΐνες	Ινωδογόνο, παράγοντας vonWillebrand, θρομβοσπονδίνη
Χημειοκίνες	CXCL1 (GRO-α), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL8), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES)
Αυξητικοί παράγοντες	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων, αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β
Αγγειογενείς παράγοντες και αναστολείς	Παράγοντας ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων, αγγειοστατίνη, ενδοστατίνη
Μικροβιοκτόνες πρωτεΐνες	Θυμοσίνη-β4, θρομβοκιδίνες1 και 2

Ανοσοποιητικοί μεσολαβητές	Πρόδρομη μορφή συμπληρώματος C3, Πρόδρομη μορφή συμπληρώματος C4, IgG
----------------------------	---

Πίνακας 1: Συντομογραφίες: CCL, chemokine (C–C motif) ligand; CXCL, chemokine (C–X–C motif) ligand; ENA-78, epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78; GP, glycoprotein; GRO- α , growth-regulated oncogene α ; IgG, immunoglobulin G; IL8, interleukin 8; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; MIP-1 α , macrophage inflammatory protein 1 α ; PF4, platelet factor 4; RANTES, regulated on activation normal T cell expressed and secreted. Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 2 της πηγής: (Gremmel et al., 2016).

Τα πυκνά/δ κοκκία ονομάζονται έτσι, επειδή κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζουν μια αυξημένη πυκνότητα ηλεκτρονίων, όταν μικροσκοπούνται ολικά παρασκευάσματα. Τα κοκκία αυτά περιέχουν σεροτονίνη, ATP και ADP, καθώς και ασβέστιο και πυροφωσφορικό οξύ. Επίσης, περιέχουν ισταμίνη, ντοπαμίνη και αδενοσίνη. Αυτοί οι μη αυξητικοί παράγοντες έχουν θεμελιώδη επιρροή στη θεραπεία των πληγών. Το ADP των πυκνών κοκκίων εξωκυτταρώνεται μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συμβάλλει στην ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων P2. Κάτι αντίστοιχο έχει προταθεί και για το ATP, παρόλο που τα πειραματικά δεδομένα δεν έχουν ακόμα επιτρέψει τη διασαφήνιση του ρόλου του ATP των αιμοπεταλίων. Η σεροτονίνη δε συντίθεται από τα αιμοπετάλια, αλλά προσλαμβάνεται από το πλάσμα και αποθηκεύεται στα πυκνά κοκκία. Απελευθερώνεται ξανά μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και δρα τους 5HT₂ υποδοχείς, ως αγωνιστής ενεργοποίησης. Ο ρόλος του πυροφωσφορικού δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός. Μετά την έναρξη της διαδικασίας πήξης, τα αιμοπεταλιακά κοκκία απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο πλάσμα του αίματος, μέσω καναλιών που ανοίγονται από το κυτταρόπλασμα τους την επιφάνεια του αιμοπεταλίου. Με αυτόν τον τρόπο αλλάζει το τοπικό μικροπεριβάλλον των αιμοπεταλίων προς όφελος της πήξης, ώστε να σχηματιστεί ένα σταθερός θρόμβος (Πάγκαλης, 2008).



A

B

Εικόνα 2: Φυσιολογικά Αιμοπετάλια. Α) Τα μαύρα σωμάτια αποτελούν τα α-κοκκία. Β) Τα μαύρα σωμάτια είναι τα πυκνά κοκκία. Πηγή: GunningWTIII, RaghavanM, CalomeniEP, TurnerJN, RoysamB, RoysamS, SmithMR, KouidesPA, LachantNA. A Morphometric Analysis of Platelet Dense Granules of Patients with Unexplained Bleeding: A New Entity of Delta-Microgranular Storage Pool Deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6):1734. <https://doi.org/10.3390/jcm9061734>

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΥΚΝΩΝ ΚΟΚΚΙΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Κατιόντα	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , K ⁺
Φωσφορικά	Πολυφωσφορικό, πυροφωσφορικό
Βιοενεργέςαμίνες	Σεροτονίνη, ισταμίνη
Νουκλεοτίδια	ADP, ATP, UTP, GTP

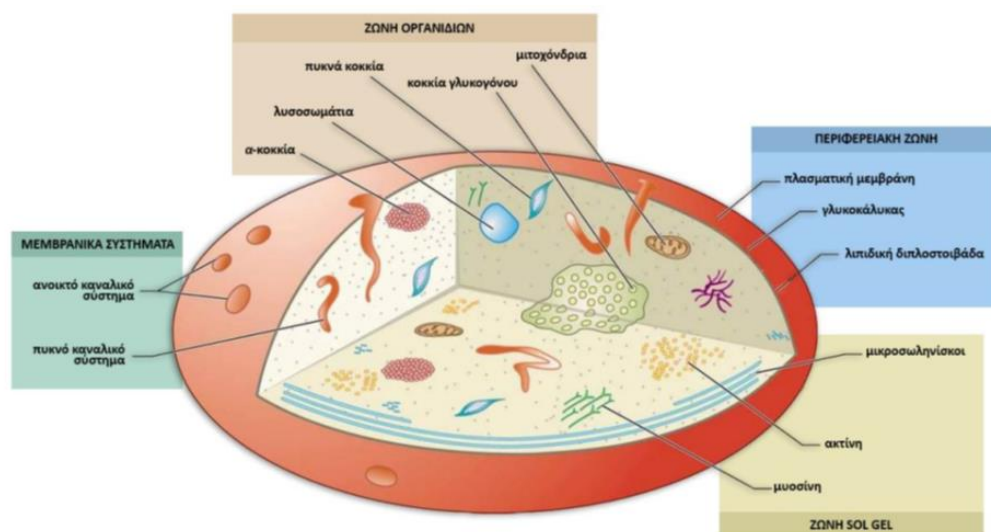
Πίνακας 2: Συντομογραφίες: ADP διφωσφορική αδενίνη. ATP τριφωσφορικήαδενίνη. GTP τριφωσφορικήγουανίνη, UTP τριφωσφορικήουρακίλη. Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 3 της πηγής: (Gremmel et.al., 2016)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΛΥΣΟΣΩΜΑΤΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Ένζυμα αποικοδόμησης πρωτεϊνών	Καθεψίνες, ελαστάση, κολλαγενάση, καρβοξυπεπτιδάση
Ένζυμα αποικοδόμησης υδατανθράκων	Γλυκοσιδάση, γαλακτοσιδάση, μαννοσιδάση
Ένζυμα διασπάσεως φωσφορικού εστέρα	Οξική φωσφατάση

Πίνακας 3: Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 4 της πηγής: (Gremmel et. al., 2016).

Τα ανθρώπινα αιμοπετάλια περιέχουν επίσης 0 έως 2 σφαιρικά λυσοσώματα, τα οποία είναι ελαφρώς μικρότερα από τα α-κοκκία (με διάμετρο 200-250 nm). Ο ρόλος των λυσοσωματικών κοκκίων φαίνεται να συνίσταται στην έναρξη της διαδικασίας εξωκύττωσης του περιεχομένου των λοιπών κοκκίων. Τα λυσοσώματα

των αιμοπεταλίων φέρουν ένζυμα αποικοδόμησης πρωτεϊνών όπως οι καθεψίνες, η ελαστάση και η κολλαγενάση καθώς και ένζυμα που αποικοδομούν υδατάνθρακες, όπως η γλυκοσιδάση και η γαλακτοσιδάση. Επιπλέον διαθέτουν και την όξινη φωσφατάση ως ένζυμο υπεύθυνο για την διάσπαση του φωσφορικού εστέρα. Τα LAMP-1, LAMP-2 και CD63 βρίσκονται στη λυσοσωμική μεμβράνη σε κατάσταση υψηλής γλυκοζυλίωσης και ενισχύουν την προστατευτική της λειτουργία (Gremmel et. al., 2016).



Εικόνα 3: Η υποмикροσκοπική δομή των αιμοπεταλίων. Πηγή: McKenzie, S. B., Williams L. J. 2010. *Clinical Laboratory Hematology*, 2nd ed., Pearson, p. 726.

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων είναι να βοηθούν στην πρόληψη ή στη διακοπή της αιμορραγίας, μια διαδικασία η οποία ονομάζεται αιμόσταση. Η αιμόσταση περιλαμβάνει τη συστολή (σπασμό) των αγγείων, το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και τη διατήρηση ακεραιότητας και αποκατάστασης του ενδοθηλίου των αγγείων. Προσφύονται στην επιφάνεια του αγγείου και περιέχουν ενζυματικούς παράγοντες για την πήξη του αίματος. Τα αιμοπετάλια επίσης, εμπλέκονται και στην ανάπτυξη των αθηρωματικών βλαβών καθώς και στην νεοαγγειογένεση μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών και αυξητικών παραγόντων όπως RANTES, Scd401, PF4, TGFβ, PDGF και VEGF, οι οποίοι βρίσκονται στα α κοκκία. Τέλος, τα αιμοπετάλια φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων κυρίως λόγω της δράσης τους στη νεοαγγειογένεση.

1.1.1 Αιμόσταση

Όταν κάποιο αγγείο υποστεί τραυματισμό, ενεργοποιούνται διάφοροι φυσιολογικοί μηχανισμοί με στόχο την αιμόσταση, δηλαδή τη διακοπή της απώλειας αίματος. Η βασική φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η ταχεία διακοπή της αιμορραγίας κάτι που επιτυγχάνεται με τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού και το σχηματισμό θρόμβου. Κάθε ρήξη του αγγειακού ενδοθηλίου εκθέτει και φέρει σε επαφή το ενδοθηλιακό κολλαγόνο με τα στοιχεία του αίματος. Η έκθεση αυτή αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα για τρεις διαφορετικούς μεταξύ τους, αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενους αιμοστατικούς μηχανισμούς: 1) αγγειόσπασμο, 2) σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και 3) ανάπτυξη ενός δικτύου ινικής που σταθεροποιεί και περιβάλλει τον θρόμβο (Stuart, 2013).

1.1.1.1 Αγγειόσπασμος

Η καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων οδηγεί σε άμεση συστολή των λείων μυϊκών τους ινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του ελλείμματος του αγγειακού τοιχώματος και τη μείωση της αιματικής ροής. Ο σπασμός του αγγείου, ωστόσο, από μόνος του απλά ελαττώνει ή σταματά προσωρινά την απώλεια του αίματος, καθώς ο τόνος του τοιχώματος των αγγείων αργά ή γρήγορα επανέρχεται στα αρχικά του επίπεδα (McGeown, 2011).

1.1.1.2 Αιμοπεταλιακός Θρόμβος

Σε απουσία αγγειακής βλάβης, τα αιμοπετάλια απωθούνται τόσο μεταξύ τους όσο και μακριά από το ενδοθήλιο των αγγείων. Το ενδοθήλιο είναι μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο που επικαλύπτει το κολλαγόνο του συνδετικού ιστού και λοιπές πρωτεΐνες που είναι ικανές στο να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια για το σχηματισμό θρόμβου. Έτσι ένα ακέραιο ενδοθήλιο φυσιολογικά διαχωρίζει το αίμα από το κολλαγόνο και τους λοιπούς ενεργοποιητές αιμοπεταλίων του αγγειακού τοιχώματος. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν προστακυκλίνη (PGI₂, τύπος προσταγλανδίνης) η οποία παρεμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή, καθώς και μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο δρα επίσης ως αγγειοδιασταλτικό και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων περιέχει ένζυμο, γνωστό ως CD39, του οποίου η ενεργή θέση προσανατολίζεται προς το αίμα. Η CD39 ADPάση καταλύει την μετατροπή του ADP σε αδενοσίνη με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η περαιτέρω αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Το ADP απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και διεγείρει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι

προστατευτικοί μηχανισμοί είναι απαραίτητοι για να διασφαλίσουν ότι τα αιμοπετάλια δε θα προσκολληθούν μεταξύ τους και με το αγγειακό τοίχωμα, έτσι ώστε να μην παρεμποδίζεται η ροή του αίματος όταν το ενδοθήλιο είναι ακέραιο (Stuart, 2013). Οι υποδοχείς του ADP στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων ανήκουν στην οικογένεια των P2 υποδοχέων που αποτελείται από δύο τάξεις: τον P2X συζευγμένο με διαύλους κατιόντων και τους P2Y συζευγμένους με πρωτεΐνη G. Στον άνθρωπο έχουν ταυτοποιηθεί τρεις υποδοχείς: ο P2X₁ διαύλων κατιόντων, που ενεργοποιείται από το ATP, και δύο υποδοχείς πρωτεΐνης G, ο P2Y₁ και ο P2Y₁₂, που και οι δύο ενεργοποιούνται από το ADP. Πάντως, εκτός από τους υποδοχείς της οικογένειας P2, τα αιμοπετάλια φέρουν στη μεμβράνη τους πλήθος άλλων υποδοχέων, το σύνολο των οποίων συμμετέχει στην ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων με τελικό σκοπό τη δημιουργία θρόμβου (Πάγκαλης, 2008).

Όταν ένα αγγείο τραυματίζεται και διαρρηγνύεται το ενδοθήλιο, οι πρωτεΐνες στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων πλέον είναι σε θέση να προσδεθούν στις εκτεθειμένες ίνες του κολλαγόνου. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (VWF). Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του ενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. (Stuart, 2013, Λουκόπουλος, 2015). Συγχρόνως τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν έναν αριθμό χημικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και ενός παραγώγου του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος που ονομάζεται θρομβοξάνη A₂. Οι χημικές αυτές ουσίες αυξάνουν την ικανότητα συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη θετικής επανατροφοδότησης κατά τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου, γεγονός που επιφέρει την αύξηση του μεγέθους του, ώστε αυτός να μπορεί να σταματήσει την αιμορραγία αποφράσσοντας το τοίχωμα του κατεστραμμένου αγγείου. Ο χρόνος ροής (δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβεί για να σταματήσει η ορατή απώλεια αίματος από μια μικρή διατιτραίνουσα αμυχή) είναι συνήθως λιγότερος από 5 λεπτά, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε περιπτώσεις διαταραχής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (McGeown, 2011).

Οι βασικές αρχές ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων έχουν ως εξής: Στα αγγεία η ενδοθηλιακή στιβάδα λειτουργεί αντιθρομβωτικά, αφενός με το να διαχωρίζει το αίμα από το υπενδοθηλιακό δίκτυο πρωτεϊνών αφετέρου με το να συνθέτει και να

εκκρίνει προστακυκλίνη και νιτρικό οξύ. Αυτά τα δύο αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την ικανότητά τους να αυξάνουν το cAMP και το cGMP αντίστοιχα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν επίσης στην αυλική τους επιφάνεια το CD39, το οποίο είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει το ATP σε ADP και τελικά σε AMP, με αποτέλεσμα να εξαφανίζεται το ATP/ADP από το τοίχωμα των αγγείων για να και να αποτρέπει την αντίδραση μετά αιμοπετάλια. Αντίθετα, σε καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων, τα αιμοπετάλια καταρχήν ωθούνται προς το τοίχωμα των αγγείων από τα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Εκεί ανιχνεύουν την εκτεθειμένη υπενδοθηλιακή στιβάδα με τις περιεχόμενες θρομβογενικές πρωτεΐνες. Στη συνέχεια ξεκινάει η ανάδραση της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb των αιμοπεταλίων, μιας υπομονάδας πλούσιας σε λευκίνη του συμπλέγματος του GPIIb-V-IX, με τον παράγοντα του von Willebrand (vwf), μιας μεγάλης πολυμερούς γλυκοπρωτεΐνης που βρίσκεται στις υπενδοθηλιακές ίνες κολλαγόνου. Αυτή η πρώτη ανάδραση είναι αναστρέψιμη και επιτρέπει στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια να επιβραδυνθούν και να ωθηθούν περαιτέρω προς το τοίχωμα του τραυματισμένου αγγείου. Στη συνέχεια γίνεται η σταθερή προσκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω της σύνδεσης του κολλαγόνου στους πολυάριθμους υποδοχέα του στα αιμοπετάλια, συμπεριλαμβανομένης της $\alpha_2\beta_1$ ιντεγκρίνης και του υποδοχέα GPVI καθώς επίσης και με την πρόσδεση του vwf στην $\alpha_{IIb}\beta_3$ ιντεγκρίνη. Συγχρόνως, επιταχύνεται η ενεργοποίηση και η διέγερση περισσότερων αιμοπεταλίων μέσω πολλαπλών αγωνιστών, όπως το κολλαγόνο που δημιουργείται από ιστικούς παράγοντες από το τραυματισμένο αγγείο και θρομβοξάνη A₂ (TXA₂). Τέλος, παράλληλα με τα παραπάνω απελευθερώνονται και μεγάλα ποσά ADP και ATP (Πάγκαλης, 2008).

1.1.1.3 Πήξη του αίματος

Οι αιμοπεταλιακοί θρόμβοι είναι ασταθείς, παροδικές δομές οι οποίες όμως γρήγορα εμπεδώνονται στη θέση τους λόγω του σχηματισμού πήγματος ινικής ή ινώδους. Η πήξη εξαρτάται από μια οικογένεια πρωτεϊνών του πλάσματος. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι γνωστές ως παράγοντες της πήξεως και οι περισσότεροι από αυτούς παράγονται στο ήπαρ μέσω αντιδράσεων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Κανονικά, οι παράγοντες αυτοί απαντώνται ως αδρανή προ-ένζυμα, αλλά όταν ενεργοποιηθεί ένας από αυτούς ενεργοποιεί και τον επόμενο κ.ο.κ. σε μία αλυσίδα αντιδράσεων. Τα επόμενα βήματα στη διαδικασία της πήξης προϋποθέτουν την παρουσία ιόντων Ca²⁺

και φωσφολιπιδίων. Ο καταρράκτης των αντιδράσεων της πήξης του αίματος τελικά οδηγεί στη μετατροπή της προθρομβίνης (παράγοντα II) σε ενεργό θρομβίνη. Η θρομβίνη καταλύει πρώτα την μετατροπή του ινωδογόνου (παράγοντα I) σε μονομερή ινώδους και, στη συνέχεια, στον πολυμερισμό τους (μέσω του σχηματισμού δεσμών ανάμεσα στις πολυμερισμένες ίνες) σε ινική. Τα αδιάλυτα πολυμερή ινώδους διαπλέκονται σε ένα δίκτυο που στηρίζει και σταθεροποιεί τον αιμοπεταλιακό θρόμβο. Ο σχηματισμός του δικτύου ινικής (ινώδους) πραγματοποιείται πολύ πιο γρήγορα όταν από τον τραυματισμένο ιστό εκλύεται ιστική θρομβοπλαστίνη (Stuart, 2013). Ο θρόμβος που σχηματίζεται εγκλωβίζει ερυθροκύτταρα και άλλα κύτταρα του αίματος, γεφυρώνει το έλλειμμα στο τοίχωμα των αγγείων και καθηλώνει τα αιμοπετάλια. Μετά από αρκετή ώρα, η συστολή του θρόμβου έλκει τα όρια του κατεστραμμένου αγγείου μεταξύ τους εξωθώντας τον καθαρό ορό (δηλαδή το υγρό που απομένει, αφού πήξει το πλάσμα) που περιέχεται στο θρόμβο προς τα έξω (McGeown, 2011).

Η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες (ινική) γίνεται με δύο βασικούς τρόπους: 1) με την ενδογενή οδό της πήξης που αναφέρεται στο σχηματισμό θρόμβου μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα χωρίς την προσθήκη εξωγενών ουσιών στο αίμα (η ενδογενής οδός είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό θρόμβων στα τραυματισμένα αγγεία, με την επαφή του κολλαγόνου με το πλάσμα) και 2) με την εξωγενή οδό της πήξης, που οφείλει το όνομά της στη μεσολάβηση μίας ουσίας, η οποία δεν αποτελεί συστατικό του αίματος (Stuart, 2013).

Η ενδογενής οδός της πήξης ενεργοποιείται από την έκθεση του πλάσματος σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως οι κολλαγόνες ίνες στη θέση της βλάβης ή το γυάλινο τοίχωμα του δοκιμαστικού σωλήνα. Η επαφή αυτή ενεργοποιεί μια πρωτεΐνη του πλάσματος που ονομάζεται παράγοντας XII και είναι στην ουσία μια πρωτεάση (πρωτεολυτικό ένζυμο). Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII ενεργοποιεί με τη σειρά του έναν άλλο παράγοντα πήξης, ο οποίος ενεργοποιεί κάποιον άλλο. (Stuart, 2013).

1.1.1.4 Ινωδόλυση και απομάκρυνση του θρόμβου

Η πήξη του αίματος δεν μπορεί να συνεχίζεται ανεξέλεγκτα, ενώ τα αγγεία δεν μπορούν να παραμένουν μονίμως αποκλεισμένα. Ένας μεγάλος αριθμός φυσιολογικών ουσιών δρουν ως αντιπηκτικά, αναστέλλοντας τον σχηματισμό θρόμβου στα φυσιολογικά αγγεία. Υπάρχει επίσης, ένας μηχανισμός για τη λύση του θρόμβου μετά την αποκατάσταση του τοιχώματος του αγγείου που είχε υποστεί

βλάβη. Η αποκατάσταση αυτή εξαρτάται από ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, την πλασμίνη, η οποία σχηματίζεται από το πλασμινογόνο, ύστερα από την ενεργοποίηση του καταρράκτη των αντιδράσεων της πήξης του αίματος. Η πλασμίνη καταλύει την αποδόμηση της ινικής, φαινόμενο που ονομάζεται ινωδόλυση, ενώ τα φαγοκύτταρα απομακρύνουν τα απομεινάρια του θρόμβου (McGeown, 2011).

2.1 Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma)

Το Platelet-Rich Plasma ή αλλιώς PRP είναι μια αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων, σ' ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος. Ένα τυπικό δείγμα αίματος αποτελείται από 93% ερυθροκύτταρα, 6% αιμοπετάλια και 1% λευκοκύτταρα. Στο PRP το ποσοστό των αιμοπεταλίων είναι 94% επί του παρασκευάσματος.

Οι θεραπείες με PRP χρησιμοποιούνται για πάνω από 30 χρόνια και ιδίως στην αναγεννητική ιατρική. Η λογική της θεραπείας με PRP ξεκίνησε το 1970 στην αιματολογία για τη θεραπεία ασθενών με θρομβοκυτταροπενία. Τις δεκαετίες του 1980 και 1990, το PRP άρχισε να χρησιμοποιείται σε χειρουργεία όπως γναθοπροσωπικό χειρουργείο και πλαστική χειρουργική. Το PRP χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1987 σε χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς (Dhilon, et. al., 2012). Από τότε το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλούς τομείς συμπεριλαμβανομένου της ορθοπεδικής, καρδιοχειρουργική, αθλητικές κακώσεις, πλαστική χειρουργική, γυναικολογία, ουρολογία και στην αισθητική ιατρική. Ως προς την τελευταία, χρησιμοποιείται στην ανανέωση του δέρματος, θεραπεία ουλών, επούλωση από κάψιμο και πληγών που αφήνουν οι ουλές, εξαιτίας της δυνατότητάς τους να ενεργοποιούν ινοβλάστες και να συνθέτουν κολλαγόνο (Gupta et. al., 2020).

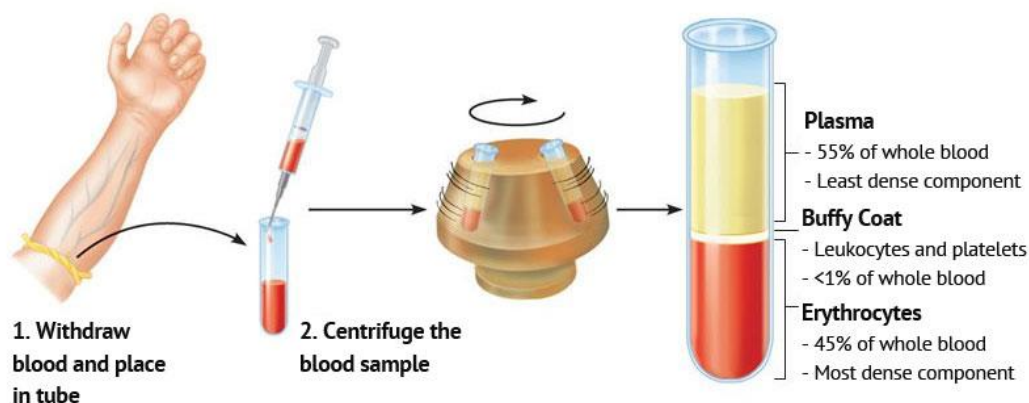
Η επιστημονική λογική για τη θεραπεία PRP είναι ότι η έγχυση του στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει την ιστική επιδιόρθωση μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνα για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης, σύνθεσης νέου συνδετικού ιστού και επαναγγείωσης (Everts et. al., 2020). Τα αιμοπετάλια, που είναι τα κύρια συστατικά του PRP, περιλαμβάνουν πάνω από 1100 διαφορετικές πρωτεΐνες με πολυάριθμες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις καταλήγοντας σε πάνω από 1500 βιο-ενεργούς

παράγοντες που βασίζονται σε πρωτεΐνες. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες, ένζυμα και τους ανασταλτικούς του παράγοντες αλλά και παράγοντες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση ιστών και στη θεραπεία των πληγών (Pavlovic et. al., 2016).

Η επούλωση των πληγών περιλαμβάνει τρία αλληλεπικαλυπτόμενα στάδια: φλεγμονή, πολλαπλασιασμό και αναδιαμόρφωση. Η αρχική αντίδραση στον τραυματισμό είναι η φλεγμονή, όπου ο στόχος είναι η γρήγορη αιμόσταση και στη συνέχεια η δημιουργία ιστού. Κατά τη φάση της φλεγμονής τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν: παράγοντες πήξης, παράγοντες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Τα πρώτα λευκοκύτταρα που μεταναστεύουν στο τραύμα είναι τα ουδετερόφιλα. Ο κύριος ρόλος τους είναι να φαγοκυτταρώνουν τα απομεινάρια, τα μικρόβια και τον νεκρωτικό ιστό για να καθαρίσουν την πληγή και να αποτρέψουν κάποια μόλυνση. Μετά, πεθαίνουν μέσω της απόπτωσης. Έπειτα πηγαίνουν τα μονοκύτταρα που αφού ωριμάσουν γίνονται μακροφάγα. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα νεκρά ουδετερόφιλα και προλαμβάνουν τη μόλυνση. Επίσης, απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, και βοηθούν στην αγγειογένεση (Davis et. al., 2014). Σύμφωνα με κάποιες έρευνες, το PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα μπορεί να αναστείλει την επούλωση των πληγών λόγω της απελευθέρωσης ελεύθερων οξειδωτικών ριζών από τα ουδετερόφιλα στον τραυματισμένο ιστό. Παρόλα αυτά, τα λευκοκύτταρα παράγουν πολλές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου μεταλλοπρωτεΐνες και σερίνη που έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην επούλωση του τραύματος (Pavlovic et. al., 2016). Μετά τη φάση της φλεγμονής ξεκινά η φάση του πολλαπλασιασμού (μετά από 48-72 ώρες από τον αρχικό τραυματισμό) κατά την οποία οι ινοβλάστες εναποθέτουν κολλαγόνο, δημιουργούνται νέα αγγεία και συρρικνώνεται η πληγή. Η τελευταία φάση της αναδιαμόρφωσης των ιστών περιλαμβάνει την εξαφάνιση αγγείων, οι νέες μορφές κολλαγόνου οδηγούν σε αυξημένη σταθερότητα των ιστών και τελικά σε αποκατάσταση των ιστών.

Η διαδικασία της προετοιμασίας ξεκινάει με την αιμοληψία διαμέσου φλεβοκέντησης με βελόνα οπής μεγάλης διαμέτρου (>22G) και η συγκέντρωση του αίματος σε σωληνάρια με αντιπηκτικό. Στη συνέχεια γίνεται μια διαδικασία που λέγεται διαφορική φυγοκέντρηση. Ιδανικά το PRP πρέπει να φυγοκεντρείται σε χαμηλά g σε σύντομους χρόνους επειδή θα αυξηθεί η απόδοση των αιμοπεταλίων και

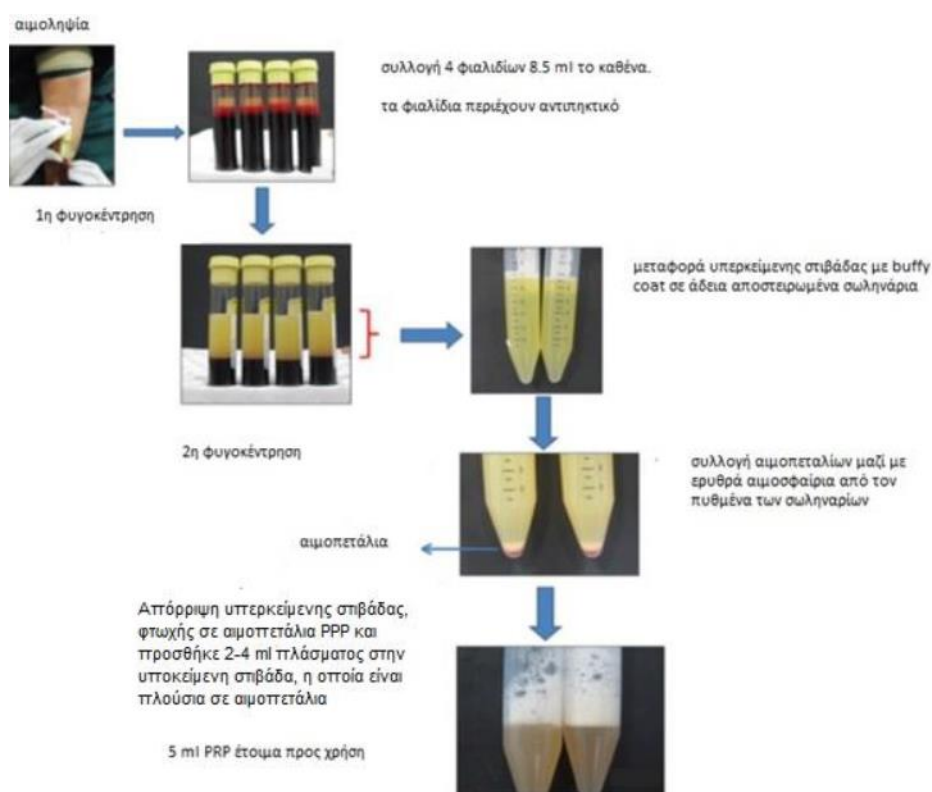
θα μειωθούν οι επιπτώσεις μόλυνσης. Η φυγοκέντρηση μπορεί να γίνει σε ένα ή δύο βήματα. Η πρώτη φυγοκέντρηση γίνεται με συγκεκριμένη επιτάχυνση με στόχο τον χωρισμό των ερυθροκυττάρων από τον αιματικό όγκο που έχει συλλεχθεί. Το άνω στρώμα του αίματος αποτελείται κυρίως από αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Το λεπτό ενδιάμεσο στρώμα, «Buffycoat» είναι γεμάτο με λευκοκύτταρα. Το τελευταίο, κάτω στρώμα αποτελείται μόνο από ερυθροκύτταρα. Για να δημιουργηθεί αγνό PRP (P-PRP) τα πάνω στρώματα ξεχωρίζονται από τον αιματικό όγκο. Αυτός ο τρόπος της προετοιμασίας περιλαμβάνει μια μικρή επιφάνεια από το buffycoat. Ωστόσο, για να φτιαχτεί PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα (L-PRP) το buffycoat χρησιμοποιείται μαζί με λίγα ερυθρά αιμοσφαίρια από το τελευταίο στρώμα. Η δεύτερη φυγοκέντρηση εκτελείται για να συγκεντρώσει ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια στο κάτω μέρος του σωληναρίου. Το πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια καταλαμβάνει το άνω στρώμα του αιματικού όγκου, ενώ στο κάτω μέρος βρίσκεται το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP).



Εικόνα 4: Διαδικασία λήψης PRP. Πηγή: Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2010). Human Anatomy & Physiology. Physiology. <https://doi.org/10.1038/nnano.2011.234>

Το άνω στρώμα απορρίπτεται αφήνοντας τα ερυθροκύτταρα-αιμοπετάλια, τα οποία ονομάζονται «μαλακά σφαιρίδια». Τα σφαιρίδια αυτά ομογενοποιούνται σε 2-4ml πλάσματος για να δημιουργήσουν το PRP (Gupta et. al., 2020). Το παραδοσιακό PRP έχει ένα ελαφρύ ροζ χρώμα λόγω των λίγων ερυθροκυττάρων που υπάρχουν (Davis et. al., 2014). Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα για τη συλλογή του PRP. Τα περισσότερα από αυτά περιλαμβάνουν διαφορετικούς χρόνους (4-20 λεπτά), ταχύτητες (100-3000×g) και θερμοκρασίες (12-26°C) (Σαββίδης, 2022). Σύμφωνα με έρευνες εάν γίνει μία φυγοκέντρηση τότε πρέπει να γίνει σε 3200 rpm για 15 λεπτά. Σε περίπτωση 2^{ης} φυγοκέντρησης ο μέσος όρος ήταν σε 3300 rpm για 10 λεπτά

(Martinez et. al., 2018). Η έλλειψη συμφωνίας για τον τρόπο προετοιμασίας του PRP συνεχίζει να δημιουργεί προβλήματα στις θεραπείες, με τεράστιες διαφορές στη δημιουργία του PRP, την ποιότητά του και συνεπώς στα κλινικά αποτελέσματα.



Εικόνα 5: Διαδικασία λήψης PRP. Πηγή: Dhurat, R., &Sukesh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 7(4), 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>

Η αναγεννητική ιδιότητα του PRP εξαρτάται από τα επίπεδα των εκκρινόμενων πρωτεϊνών που ελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση. Αυτό θα εξαρτηθεί από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένου 1) τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών που περιλαμβάνονται στα αιμοπετάλια (ανθρώπινη μεταβλητή), 2) την τεχνική επεξεργασίας, η οποία θα επηρεάσει τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και αν τα αιμοπετάλια είναι ενεργοποιημένα ή κατακερματισμένα κατά την προετοιμασία, 3) την πληρότητα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων πριν από τη μέτρηση (Pietrzak et. al., 2005). Οι αναγεννητικές ιδιότητες του PRP εξαρτώνται από την απελευθέρωση βιο-ενεργών πρωτεϊνών μετά την ενεργοποίηση των

αιμοπεταλίων. Αφού συγκεντρωθεί το PRP μπορεί να ενεργοποιηθεί με ουσίες όπως χλωριούχο ασβέστιο ή θρομβίνη, αναλόγως τη χρήση. Αυτοί οι ενεργοί παράγοντες είναι συγκεκριμένα συστατικά που προκαλούν αντίδραση αποκοκκίωσης για να απελευθερώσουν αυξητικούς παράγοντες. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σχετίζεται με την απελευθέρωση χημοκινών και προφλεγμονωδών λιπιδίων. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της θρόμβωσης, η απελευθέρωση λευκοκυττάρων θεωρείται ένα σημαντικό βήμα που συνδέει τη θρόμβωση με φλεγμονώδεις απαντήσεις και αυξάνει την προπηκτική κατάσταση. Αυτή η κατάσταση σχετίζεται και επηρεάζεται από τις σχέσεις μεταξύ κυττάρων και πηλγής (Gupta et. al., 2020). Σύμφωνα με έρευνες το PRP μπορεί να διατηρηθεί χωρίς να μειωθούν σημαντικά οι αυξητικοί παράγοντες από 2 έως και 8 ώρες πριν τη χρήση. Όταν το πλάσμα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πληγών σε μαλακό ιστό, οι περισσότεροι ερευνητές δεν ενδιαφέρονται για την ενεργοποίηση καθώς θα γίνει επιτόπου. Μέχρι την πρώτη ώρα της έγχυσής τους θα έχουν απελευθερωθεί όλοι οι αυξητικοί παράγοντες (Marx, R., 2001). Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ετοιμασία του, μπορεί να καταψυχθεί και να μείνει σε αποστειρωμένο περιβάλλον (Martinez et. al., 2018). Μια άλλη εναλλακτική μέθοδος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η χρήση κολλαγόνου τύπου 1. Το κολλαγόνο έχει βρεθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό όπως η θρομβίνη στην απελευθέρωση των PDGF και VEGF (Foster et. al., 2009). Σύμφωνα με έρευνες, το PRP και το διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου ή θρομβίνης πρέπει να έχουν αναλογία 10:1 (v/v) με διπλές σύριγγες. Στις αρχές έως τα μέσα της δεκαετίας του 1990, υπήρξαν μερικές αναφορές ζητημάτων που σχετίζονταν με την ανάπτυξη αντιβοϊκών αντισωμάτων (αντιβοϊκός παράγοντας V) που αντέδρασαν με ανθρώπινους παράγοντες πήξης ως απόκριση στη χρήση του βοείου προϊόντος για την παροχή αιμόστασης σε ανοιχτά, αιμορραγικά αγγεία (Pietrzak et. al., 2005). Γενικά, ο συνολικός αριθμός των αυξητικών παραγόντων απελευθερώνεται περίπου μία ώρα μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενώ το 70% των αυξητικών παραγόντων απελευθερώνονται 10 λεπτά μετά την ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων (Pavlovic et. al., 2016).

Η έγχυση του PRP γίνεται στον ιστό που έχει τραυματιστεί. Το PRP αποκτάται από το ίδιο άτομο στο οποίο εγχύεται οπότε δεν υπάρχει φόβος κάποιας μεταδιδόμενης ασθένειας όπως ηπατίτιδα και HIV. Για να είναι καλύτερο το αποτέλεσμα ίσως χρειάζονται 2-3 θεραπείες σε διάστημα 4-8 εβδομάδων.

Σήμερα, η χρήση PRP είναι κατάλληλη για θεραπείες, με κλινικά οφέλη και θετική εξέλιξη των ασθενών. Ωστόσο, οι ασυνέπειες στα αποτελέσματα των ασθενών και οι νέες ιδέες έχουν αμφισβητήσει την πρακτικότητα της των κλινικών εφαρμογών του PRP. Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής συναίνεση για κάποια ταξινόμηση του PRP. Ιδανικά, η ταξινόμηση θα μπορούσε να εστιάσει στα ποικίλα χαρακτηριστικά του PRP, τον ορισμό και την κατάλληλη ονοματολογία που είναι σχετικά με την θεραπεία και τις καταστάσεις των ασθενών. Σήμερα το PRP χωρίζεται σε 4 κατηγορίες: Καθαρό πλούσιο σε αιμοπετάλια (P-PRF), πλούσιο σε λευκοκύτταρα (L-PRF), πλούσιο σε λευκοκύτταρα (LR-PRP) και φτωχό σε λευκοκύτταρα (LP-PRP). Το PRF είναι ένα μείγμα αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων, κυτοκινών και κυκλοφορούντων βλαστοκυττάρων που είναι βέλτιστα για την τόνωση της μετανάστευσης ινοβλαστών και τον πολλαπλασιασμό. Το PRF συγκεντρώνει αιμοπετάλια και απελευθερώνει κυτοκίνες σε ένα θρόμβο ινώδους. Δεν απαιτεί ούτε αντιπηκτικό ούτε βόεια θρομβίνη, κάτι που το καθιστά μόνο φυγοκεντρημένο φυσικό αίμα χωρίς πρόσθετα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας ως θρόμβος ή μετά από συμπίεση ως ισχυρή μεμβράνη. Η βιολογική προετοιμασία του PRP που περιλαμβάνει συγκεκριμένα λευκοκύτταρα μπορεί να συμβάλουν σημαντικά στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού και στην επισκευή και αναγέννηση των ιστών. Πιο συγκεκριμένα, τα λεμφοκύτταρα υπάρχουν σε αφθονία στο PRP, παράγοντας αυξητικούς παράγοντες που μοιάζουν με ινσουλίνη και υποστηρίζουν την αναδιαμόρφωση των ιστών (Everts et. al., 2020).

Αντενδείξεις στη χρήση του πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια, αποτελούν η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, ο χαμηλός αριθμός τους, η λοίμωξη και η αναιμία.

2.2 Αυξητικοί Παράγοντες

Οι αυξητικοί παράγοντες αποτελούν πολυπεπίδια που επηρεάζουν τις λειτουργίες των κυττάρων, όπως ο πολλαπλασιασμός, η σύνθεση μήτρας, η προσκόλληση, η διαφοροποίηση των κυττάρων, αύξηση παραγωγής κολλαγόνου, στρατολόγηση κυττάρων στην περιοχή που χρειάζεται επούλωση και έναρξη αγγειακής ανάπτυξης. Οι περισσότεροι από τους αυξητικούς παράγοντες εκκρίνονται τα πρώτα 10 λεπτά μετά την πήξη.

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια αποτελείται από διάφορες κύριες πρωτεΐνες που βοηθούν στην επούλωση, εκτός από αυτές που προέρχονται από το πλάσμα του PRP, όπως τα ικρίωματα ινώδους. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι 2 από τους

μετατρεπτικούς αυξητικούς παράγοντες β (TGF β 1 και TGF β 2), ο επιδερμικός και αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (EGF και VEGF), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF) που έχει τρία ισομερή (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ και PDGF $\alpha\beta$), ο αυξητικός παράγοντας ινώδους (FGF), ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1). Ο TGF- β εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα και συμμετέχει στην αύξηση των επιθηλιακών και αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και στην παραγωγή κολλαγόνου. Ρυθμίζει μιτογόνες επιδράσεις άλλων αυξητικών παραγόντων, διεγείρει την ενδοθηλιακή χημειοταξία και αγγειογένεση, αναστέλλει τα μακροφάγα και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Ο EGF ενεργοποιεί τη χημειοταξία και την αγγειογένεση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη μίτωση των μεσεγχυματικών κυττάρων. Επίσης κάνει πιο γρήγορη τη διαδικασία της επούλωσης. Η έκκριση του EGF γίνεται από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα και αυξάνει την έκκριση κυτοκινών από τα μεσεγχυματικά και επιθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF εκκρίνεται από ενεργοποιημένα θρομβοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα. Είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και αυξημένης αιματικής ροής στο σημείο της πληγής. Για να ενεργοποιηθεί η αγγειογένεση εκτός από τον VEGF η παρουσία του FGF είναι απαραίτητη. Ο VEGF οδηγεί την εξειδίκευση των πρόδρομων κυττάρων σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, οδηγούν στην ωρίμαση συγκεκριμένων αιμοφόρων αγγείων (τριχοειδών αγγείων) από πλήρως αναπτυγμένα αιμοφόρα αγγεία. Ο PDGF είναι γλυκοπρωτεΐνη που αναβλύζει από το σημείο της πληγής από την κυτταρική διαδικασία που απελευθερώνει αντιμικροβιακές κυτταροτοξίνες (αποκοκκίωση) των αιμοπεταλίων. Αυτές οι γλυκοπρωτεΐνες δρουν σε υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων στόχων για να δώσουν υψηλούς ενεργειακά φωσφορικούς δεσμούς. Αυτό ενεργοποιεί πρωτεΐνες σήματα να ξεκινήσουν μιτογένεση, αγγειογένεση, ενεργοποίηση των μακροφάγων και παραγωγή κολλαγόνου. Ο FGF συμμετέχει στη μετανάστευση των ινωδών και έχουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου και στην επιδιόρθωση ιστών. Ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) είναι μια εκκρινόμενη πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος. Η λειτουργία του CTGF εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια. Ο CTGF δεν εκφράζεται σε φυσιολογικό ιστό. Ωστόσο, αναπτύσσεται περισσότερο κατά τη διάρκεια της επούλωσης πληγών. Σχετίζεται επίσης και με την αγγειογένεση. Ο IGF-1 επίσης συμμετέχει στην κυτταρική αύξηση και στη διαδικασία επούλωσης. (Pavlovic et. al., 2016, Gupta et.

al., 2020). Οι αυξητικοί παράγοντες των PRP δεν εισέρχονται ποτέ στο κύτταρο ή στον πυρήνα του, δεν είναι μεταλλαξιογόνοι και ενεργούν μέσω διέγερσης της διαδικασίας φυσιολογικής επούλωσης, επιταχύνοντάς την.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Γενική Γυναικολογία

3.1.1 Τραχηλικό εκτρόπιο

Το εκτρόπιο του τραχήλου της μήτρας είναι μια καλοήθης κατάσταση που θεωρείται ως φυσιολογική παραλλαγή που απαντάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε αυτήν την κατάσταση, τα αδενικά κύτταρα (το κυλινδρικό επιθήλιο) που επενδύουν τον ενδοτράχηλο υπάρχουν στον εξωτράχηλο, οδηγώντας σε έκθεση των κυλινδρικών κυττάρων στο κοιλικό περιβάλλον. Είναι επίσης γνωστή ως εκτοπία του τραχήλου της μήτρας ή τραχηλικό εκτρόπιο. Η επίπτωση κυμαίνεται στα 17-50%. Μπορεί να προκληθεί στην εφηβεία, κατά την εγκυμοσύνη ή σε ορμονική αντισύλληψη. Το εκτρόπιο του τραχήλου της μήτρας εντοπίζεται συνήθως σε γυναικολογική εξέταση ρουτίνας. Τα συμπτώματα αποτελούν βλενωδείς κοιλικές εκκρίσεις, αιμορραγία μετά τη σεξουαλική επαφή, επαναλαμβανόμενη τραχηλίτιδα και πυελικό πόνο. Για την αντιμετώπιση του χρησιμοποιείται laser το οποίο μπορεί να παρουσιάσει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (Aggarwal & BenAmor, 2023).

Οι Hua et. al., έκαναν μια έρευνα όπου αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του αυτόλογου PRP σε σχέση με τη θεραπεία με laser σε καλοήθες τραχηλικό εκτρόπιο σε συμπτωματικές γυναίκες. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: κοιλική έκκριση, αιμορραγία μετά την επαφή, πυελικός πόνος, επαναλαμβανόμενη τραχηλίτιδα ή/και άλλα σημεία που αν συνδυαστούν θα είχαν σαν διάγνωση χρόνια τραχηλίτιδα. 120 γυναίκες συμμετείχαν στην έρευνα και χωρίστηκαν σε 2 ισάριθμες ομάδες, PRP και laser. 3 με 7 μέρες μετά το τέλος της περιόδου οι γυναίκες υπεβλήθησαν στις θεραπείες. Οι γυναίκες της ομάδα με το PRP υπεβλήθησαν σε άλλη μία έγχυση μετά από 7 μέρες. Έγινε λήψη 50-60ml αίματος και αναμείχθηκε με αναλογία 1:10 με κιτρικό νάτριο σαν αντιπηκτικό. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε 2 φορές στα 1500rpm για 10 λεπτά και 8-10ml PRP ήταν το αποτέλεσμα. Το διάλυμα αυτό χωρίστηκε στα δύο για τις 2 εφαρμογές. Το 2^ο δείγμα αποθηκεύτηκε στους -30°C και χορηγήθηκε μετά από 7 μέρες. Πριν τη διαδικασία, 0,8ml από το 10% διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου και 800 μονάδες θρομβίνης προστέθηκαν στο διάλυμα του PRP για να ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια. Έπειτα το διάλυμα του PRP εγχύθηκε στη επιφάνεια του τραχηλικού εκτροπίου και οι γυναίκες έμειναν για 15 λεπτά σε θέση λιθοτομής. Οι ασθενείς επέστρεψαν σπίτι τους την ίδια μέρα της παρέμβασης και οι επαγγελματίες υγείας τις συμβούλευσαν να αποφύγουν τη σεξουαλική επαφή και τις

κολπικές πλύσεις για ένα μήνα. Επαναληπτικές συναντήσεις έγιναν στο τέλος της 1^{ης}, 2^{ης}, 4^{ης}, 6^{ης}, 8^{ης}, 10^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας μετά τη θεραπεία. Κάθε ασθενής υποβαλλόταν σε κολποσκόπηση σε κάθε συνάντηση. Μέχρι το τέλος της 12^{ης} επίσκεψης, 44 (89,8%) ασθενείς είχαν θεραπευτεί και 2 (4,1%) έδειξαν σημάδια βελτίωσης στην ομάδα του PRP ενώ 43 (91,5%) θεραπεύτηκαν και 2 (4,3%) έδειξαν σημάδια βελτίωσης στην ομάδα του laser. Γενικά η θεραπεία ήταν αποτελεσματική σε 46 (93,9%) και 45 γυναίκες (95,7%) αντίστοιχα στις ομάδες PRP και laser και η διαφορά τους ήταν στατιστικά μη σημαντική. Επίσης, 59 ασθενείς (93,7%) στην ομάδα του PRP και 60 (92,4%) στην ομάδα του laser δεν είχαν συμπτώματα και η διαφορά τους ήταν στατιστικά μη σημαντική ($p>0.05$). Η κολποσκόπηση έδειξε ότι ο μέσος χρόνος πλήρους επαναεπιθηλιοποίησης ήταν $6,41\pm 2,05$ εβδομάδες στην ομάδα PRP και $8,28\pm 1,72$ εβδομάδες στην ομάδα του laser και η διαφορά τους ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0.01$). Επιπλέον, δεν υπήρχαν επιπλοκές λόγω της θεραπείας είτε του PRP είτε του laser κατά τις συναντήσεις. Κολπική έκκριση παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς στην ομάδα του PRP αλλά η έκκριση ήταν λιγότερη και μικρότερης διάρκειας σε σχέση με την ομάδα του laser. Όλη η ομάδα με την παρέμβαση του laser παρατήρησε κολπική έκκριση σαν αντίδραση της θεραπείας. 11 ασθενείς από την ομάδα του PRP είχαν μικρή αιμορραγία η οποία σταμάτησε μόνη της μετά από μία εβδομάδα, σε αντίθεση με την ομάδα του laser που 25 ασθενείς είχαν αιμόρροια με 2 περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας ($p<0.01$). Κατέληξαν ότι το αυτόλογο PRP είναι ελπιδοφόρο για τη θεραπεία του τραχηλικού εκτροπίου σε γυναίκες με συμπτώματα καθώς επίσης επουλώνει την πληγή σε πιο γρήγορο χρόνο απ' ό τι το laser (Hua et. al. 2012).

3.1.2 Σκληρυντικός Λειχήνας

Ο σκληρυντικός λειχήνας είναι μία χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει τη γεννητική περιοχή. Συγκεκριμένα παρατηρούνται σκλήρυνση του ιστού και ατροφία του μυ. Η αιτία εμφάνισης είναι άγνωστη και οι συνέπειες είναι λειτουργικές και ψυχολογικές. Στην αρχική φάση η σκλήρωση περιλαμβάνει την κλειτορίδα, ενώ η προχωρημένη φάση εκτείνεται μέχρι και τα μικρά χείλη, τα μεγάλα χείλη και το χαλινό. Το αιδοίο αλλάζει σχήμα και εμφανίζονται πληγές. Σπάνια μπορεί να δημιουργηθεί κολπική στένωση (Behnia-Wilison et. al., 2016). Η κλασική θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή αλλά χρειάζονται συνεχόμενη λήψη και έχουν συνεχείς επιπλοκές. Η χειρουργική θεραπεία αποτελείται από αιδοιοεκτομή, κρυο-χειρουργική,

laser. Ωστόσο αυτές οι διαδικασίες προσθέτουν ουλές στον κατεστραμμένο ιστό (Casabona et. al., 2010).

Οι Casabona et. al., 2010, έκαναν μια μελέτη με θέμα την παρουσίαση της νέας μεθόδου αντιμετώπισης της ατροφίας και της σκλήρυνσης των γεννητικών οργάνων μέσω της χορήγησης του PRP. 15 γυναίκες πήραν μέρος στην έρευνα οι οποίες είχαν λάβει θεραπεία μη επιτυχημένη. Λήφθηκαν 50ml αίματος από τους ασθενείς. Έγινε φυγοκέντρηση στα 1000 rpm για 6 λεπτά. Έπειτα, έγινε και 2^η φυγοκέντρηση στα 3000 rpm για 12 λεπτά και το PRP ήταν έτοιμο (5ml). Μετά από νάρκωση έγινε λιποαναρρόφηση (15ml) από μια άλλη περιοχή του σώματος και έκαναν έγχυση του λίπους στην κατεστραμμένη περιοχή. Στη συνέχεια, έγινε έγχυση του PRP το οποίο είχε αναμειχθεί με 0,5ml χλωριούχο ασβέστιο. Δεν αναφέρθηκε καμία επιπλοκή. Όλες οι ασθενείς είχαν μέτριο πόνο μετά από 10 μέρες. Μετά από 15 μέρες από την παρέμβαση τα συμπτώματα βελτιώθηκαν, ενώ η φαγούρα και το αίσθημα καύσου εξαφανίστηκαν σε ένα μήνα. Το δέρμα του αιδοίου φαινόταν πιο ελαστικό, μαλακό και με κανονικό χρώμα. 4 μήνες μετά το χειρουργείο όλες οι ασθενείς δεν είχαν πόνο ή κάποιο άλλο σύμπτωμα, η ανατομία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων ήταν αρκετά φυσιολογική. Όλες οι ασθενείς εκκίνησαν ξανά τη σεξουαλική τους δραστηριότητα. Οι ασθενείς με ατροφία έκαναν τη διαδικασία μία ή και δύο φορές ακόμα μετά από 3 μήνες με ικανοποιητικά και σταθερά αποτελέσματα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η χρήση του PRP είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του σκληρυντικού λειχήνα στα εξωτερικά γεννητικά όργανα των γυναικών (Casabona et. al., 2010).



Εικόνα 6: Πάνω: Πριν τη θεραπεία, υπάρχει σκλήρυνση στην περιοχή της κλειτορίδας. Κάτω: Μετά από 2 θεραπείες, υπάρχει εμφανής καλυτέρευση. Πηγή: Casabona, F., Priano, V., Vallerino, V., Cogliandro, A., & Lavagnino, G. (2010). New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery*, 126(4), 210e–211e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ea9386>

Μια άλλη έρευνα των Behnia-Wilson et. al., 2016, έγινε για να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της έγχυσης του PRP σαν θεραπεία από μόνη της, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η χρήση του χειρουργείου. Από 28 γυναίκες έλαβαν 10ml αίμα το οποίο φυγοκέντησαν και έκαναν έγχυση του στα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Οι ασθενείς έλαβαν 3 θεραπείες PRP στις 4, 6 εβδομάδες και στους 12 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πάνω από τις μισές ασθενείς (60,7%) είχαν κλινική βελτίωση στο μέγεθος των πληγών και σε 8 από τις 28 ασθενείς (28,6%) οι πληγές εξαφανίστηκαν εντελώς μετά τη θεραπεία ($p < 0.001$). Πάνω από τις μισές ασθενείς (53,6%) δεν είχαν συμπτώματα μετά την τελευταία θεραπεία ($p < 0.001$). Μετά την τελευταία θεραπεία 82,1% των ασθενών δε χρειαζόταν να κάνουν χρήση στεροειδών

($p < 0.001$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση του PRP θα μπορούσε να θεωρηθεί μια πιθανή βοήθεια στη θεραπεία του σκληρυντικού λειχήνα (Behnia-Wilison et. al., 2016).

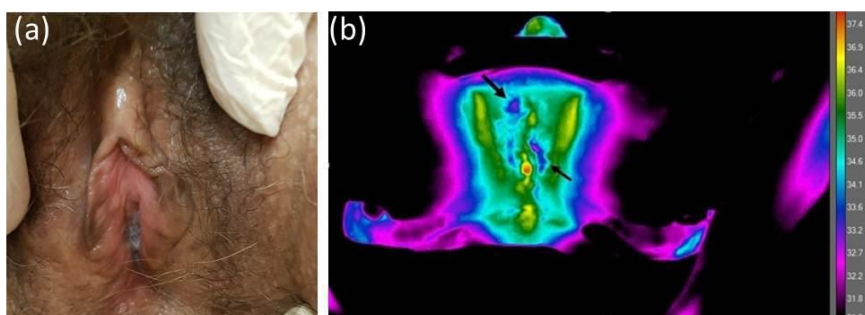
Οι Goldstein et. al. 2016 έκαναν μία πιλοτική έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του PRP στην περίπτωση του σκληρυντικού λειχήνα. Σε 12 γυναίκες έγινε έγχυση 5ml PRP 2 φορές με διάστημα 6 εβδομάδων. Μετά από 6 εβδομάδες έγινε μια επαναληπτική βιοψία. Από τις 12 οι 7 είχαν μειωμένη φλεγμονή (58%), 3 δεν είχαν διαφορά και 2 είχαν μια μικρή αύξηση ($p = 0.024$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο γεγονός ότι το PRP θα μπορούσε να βοηθήσει στη θεραπεία του σκληρυντικού λειχήνα (Goldstein et. al. 2016).

Οι Franic, et. al., 2018 παρουσίασαν μια μελέτη ενός περιστατικού. Μια προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα 38 ετών, παραπονέθηκε για φαγούρα, αίσθημα καύσου, σκληρότητα και πόνο στα εξωτερικά γεννητικά της όργανα καθώς και δεν είχε διάθεση για σεξουαλικές επαφές. Η βιοψία έδειξε πλήρη ανεπτυγμένο σκληρυντικό λειχήνα με επιδερμική ατροφία, υπερκεράτωση και υπό-επιδερμικό οίδημα. Δοκίμασε αλοιφές με κορτικοστεροειδή και σαπούνια με ουδέτερο pH αλλά δεν υπήρχε βελτίωση των συμπτωμάτων. Στη συνέχεια, χορηγήθηκαν 4ml PRP στο αιδοίο της με σύριγγα 23G. Η θεραπεία επαναλήφθηκε μετά από 2 μήνες, χορηγώντας της 8ml PRP. Η αξιολόγηση έγινε 2 μήνες μετά τη τελευταία θεραπεία. Η επιδερμίδα ήταν σχεδόν φυσιολογική, η ασθενής αισθανόταν άνετη και χωρίς συμπτώματα. Η επιθυμία της για σεξουαλική επαφή επανήλθε και η ποιότητα ζωής της αυξήθηκε σημαντικά. Οι ερευνητές έκριναν πως η χρήση του PRP αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για το σκληρυντικό λειχήνα (Franic, et. al., 2018).



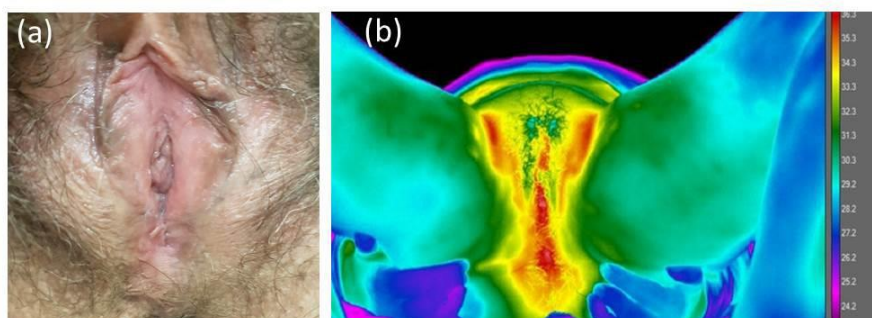
Εικόνα 7: Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα πριν και μετά τη θεραπεία του PRP. Πηγή: Franic, D., Iternička, Z., & Franić-Ivanišević, M. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: A case report. *Case reports in women's health*, 18, e00062. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2018.e00062>

Οι Tedesco, et. al., 2021 διερεύνησαν τη χρήση της βίντεο-θερμογραφίας στην αξιολόγηση του σκληρυντικού λειχήνα πριν και μετά τη θεραπεία με PRP. 6 γυναίκες ηλικίας 46-58 ετών δέχθηκαν τη θεραπεία PRP. Τους έγινε έγχυση 4mlPRP στο αιδοίο 3 φορές ανά 15 μέρες. Όλες οι ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία αυτή έδειξαν καλύτερευση με μείωση στο αίσθημα καύσου και πόνου, αύξηση της ελαστικότητας της περιοχής όπου υπήρχε η σκλήρυνση καθώς και καλύτερη αγγείωση. Η χρήση της βίντεο-θερμογραφίας βοήθησε στον εντοπισμό περισσότερων περιοχών με σκλήρυνση και λιγότερη αγγείωση, από αυτές που εντόπισαν οι κλινικοί (Tedesco, et. al., 2021).



Εικόνα 8: α) κλινική εικόνα πριν τη θεραπεία, β) βασική θερμογραφική εικόνα στην οποία φαίνονται δύο υποθερμικές περιοχές. Πηγή: Tedesco, M., Garelli, V., Elia, F., Chicherchia, G., Foddai, M. L., Latini, A., Morrone, A., & Migliano, E. (2021).

Usefulness of video thermography in the evaluation of platelet-rich plasma effectiveness in vulvar lichen sclerosus: preliminary study. *The Journal of dermatological treatment*, 32(5), 568–571.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1685644>



Εικόνα 9: α) κλινική εικόνα 30 μέρες μετά τη θεραπεία, β) Θερμογραφική εικόνα στην οποία δεν υπάρχουν υποθερμικές περιοχές. Πηγή: Tedesco, M., Garelli, V., Elia, F., Chicherchia, G., Foddai, M. L., Latini, A., Morrone, A., & Migliano, E. (2021). Usefulness of video thermography in the evaluation of platelet-rich plasma effectiveness in vulvar lichen sclerosus: preliminary study. *TheJournalofdermatologicaltreatment*, 32(5), 568–571.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1685644>

Οι Medina, et. al., 2023, προσπάθησαν να μαζέψουν στοιχεία για την εξέλιξη των γυναικών με σκληρυντικό λειχήνα μετά την έγχυση PRP. 28 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία τοπικής θεραπείας με στεροειδή, συμμετείχαν στην έρευνα. Τους έγινε βιοψία όπου και αποδείχθηκε ότι είχαν σκληρυντικό λειχήνα. Οι γυναίκες έλαβαν 3 θεραπείες 4ml PRP με διάστημα 4 με 6 εβδομάδων. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε 6 διαφορετικές καταστάσεις (πριν τη θεραπεία, ένα μήνα μετά από κάθε έγχυση, στους 6 μήνες και 12 μήνες μετά τη θεραπεία). Οι ασθενείς καλούνταν να σημειώσουν από το 1 έως το 10 την ύπαρξη συμπτωμάτων (αίσθημα καύσου, ατροφία, φαγούρα, δυσπαρευνία), όπου το 0 σήμαινε «καμία ενόχληση» και το 10 «σοβαρή ενόχληση». Στη συνέχεια, μετά από κάθε θεραπεία αξιολογούνταν τα συμπτώματα με μία βαθμίδα (καμία καλύτερευση, κάποια καλύτερευση, μεγάλη καλύτερευση) καθώς και διερωτήθηκαν αν είχαν σεξουαλικές επαφές το τελευταίο μήνα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η φαγούρα. Μετά τις δύο παρεμβάσεις φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση του συμπτώματος. Το αίσθημα καύσου ήταν το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα

το οποίο επίσης μειώθηκε με τις εγχύσεις του PRP. Πόνος και ατροφία υπήρχαν σαν συμπτώματα στα οποία παρατηρήθηκε επίσης μείωση. Όταν ερωτήθηκαν για την εξέλιξή τους, η απάντηση ήταν θετική και σταθερή σε κάθε περίοδο αξιολόγησης. Τέλος, όσον αφορά τις σεξουαλικές επαφές, 20 στις 28 γυναίκες ανέφεραν ότι δεν είχαν και γι' αυτό το λόγο η εξέλιξη της δυσπαρευνίας δεν εξετάστηκε στην έρευνα. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι εγχύσεις με PRP ίσως παίζουν ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με σοβαρό σκληρυντικό λειχήνα που δεν ανταποκρίνονται στην πρώτη θεραπεία (Medina, et. al., 2023).

3.1.3 Ατροφία Κόλπου

Η ατροφία του κόλπου ορίζεται πλέον ως «Ουρογεννητικό Σύνδρομο της Εμμηνόπαυσης» (Genitourinary syndrome of menopause-GSM). Περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και στεροειδών του φύλου. Προκαλεί κυρίως αλλαγές στα μικρά/μεγάλα χείλη, στον κόλπο, στην κλειτορίδα, στην ουρήθρα και στην ουροδόχο κύστη. Τα γεννητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ξηρότητα, κάψιμο και ερεθισμό, ενώ τα σεξουαλικά συμπτώματα περιλαμβάνουν έλλειψη λίπανσης και πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ουροποιητικό σύστημα περιλαμβάνουν δυσουρία, επείγουσα ανάγκη για ούρηση και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ενοχλητικά σημεία και συμπτώματα. Το GSM αναφέρεται εναλλακτικά ως αιδοιοκολπική ατροφία (VVA) και κολπική ατροφία. Μια ενδεδειγμένη διαγνωστική εξέταση είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη θεραπεία και παρακολούθηση. Ποικίλες θεραπείες είναι διαθέσιμες για την ατροφία της εμμηνόπαυσης συμπεριλαμβανομένου ορμονικές και μη ορμονικές προσεγγίσεις. Ωστόσο, η αρχική επιλογή θεραπείας για το GSM περιλαμβάνει ενυδατικές κρέμες και μη ορμονικά κολπικά λιπαντικά. Αυτά παρέχουν άμεση και προσωρινή ανακούφιση από την ξηρότητα και τον πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή. Σε περιπτώσεις μέτριου έως σοβαρού GSM όπου οι συντηρητικές μέθοδοι αποδεικνύονται αναποτελεσματικές, η ορμονική θεραπεία με προϊόντα οιστρογόνων θεωρείται η προτεινόμενη θεραπεία (Waghe, et. al., 2024).

Οι Saleh et al., 2022 έκαναν χορήγηση PRP σε 47 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με αιδοιοκολπική ατροφία. Άμεση βελτίωση παρατηρήθηκε στα συμπτώματά τους όπως στο αίσθημα καύσου, πόνο, κνησμό, ξηρότητα, εκκρίσεις,

όρεξη για σεξουαλικές επαφές μετά από ένα μήνα από τη θεραπεία ($p < 0.05$). Οι ερευνητές έφτασαν στο συμπέρασμα ότι η μονοθεραπεία με PRP μπορεί να είναι αποτελεσματική για την αιδοιοκολπική αναζωογόνηση (Saleh, et. al., 2022).

Οι Waghe, et. al., 2024, έκαναν μία αναφορά σε έρευνες για το ρόλο του PRP στην ατροφία του κόλπου κατά την εμμηνόπαυση. Σε μία αναφορά ενός περιστατικού από τους Kim et. al., 2017, μια 67χρονη γυναίκα αντιμετώπισε φαγούρα στον κόλπο για 5 χρόνια καθώς και κακή αισθητικά εικόνα του αιδοίου της. Της χορηγήθηκε θεραπεία οιστρογόνων, χωρίς βελτίωση των συμπτωμάτων. Ένα μήνα μετά τη χορήγηση 4ml PRP στα μεγάλα χείλη, ο κνησμός και η ερυθρότητα εξαφανίστηκαν, ενώ υπήρχε αύξηση του όγκου των μεγάλων χειλέων. Μία άλλη προοπτική πιλοτική έρευνα από τους Hersant et. al., 2018, περιλάμβανε 20 γυναίκες που είχαν στο παρελθόν καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν αιδοιοκολπική ατροφία. Τους χορηγήθηκε PRP και υαλουρονικό οξύ (2ml από το καθένα). Κλινική αξιολόγηση έγινε αμέσως μετά τη χορήγηση, 1,3 και 6 μήνες μετά. Υπήρχε βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων της κολπικής ξηρότητας, καλύτερη εικόνα κόλπου και χαμηλότερο σκορ στο τεστ για τη γυναικεία δυσπαρευνία. Οι Waghe, et. al., κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του PRP φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα της ατροφίας, όπως φαγούρα και ξηρότητα. Το PRP, επειδή περιέχει αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, το καθιστά πολύτιμο για την αναγέννηση των ιστών. Παράλληλα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, προκαλεί αγγειογένεση και συνθέτει μια εξωκυττάρια ύλη. Ωστόσο, χρειάζονται να γίνουν περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του (Waghe, et. al., 2024).

3.1.4 Σύνδρομο Asherman

Το σύνδρομο Asherman γενικά προσδιορίζεται ως παρουσία ενδομητρικών συμφύσεων στην ενδομητρική κοιλότητα σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπογονιμότητα ή προβλήματα με την εμμηνορρυσία. Αυτές οι συμφύσεις αποτελούν ινώδεις ιστούς ανάμεσα στα τοιχώματα της μήτρας σαν αποτέλεσμα ενός τραυματισμού. Η πιο κοινή αιτία είναι οι επεμβάσεις που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, ενδομητρικές φλεγμονές, γυναικολογικές επεμβάσεις όπως η εκτομή του διαφράγματος της μήτρας συμβάλλουν επίσης. Η υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων θεωρείται ως η πρώτη θεραπεία που θεωρείται αρκετά αποτελεσματική σε ήπια ή μέτρια περιστατικά (Aghajanova, et. al., 2021).

Οι Aghajanova, et. al., 2018, παρουσίασαν δύο αναφορές περιστατικών. Στόχος τους ήταν η αναφορά επιτυχημένων περιστατικών εφαρμογής PRP σε σύνδρομο Asherman. Το πρώτο περιστατικό ήταν μία γυναίκα 34 ετών, με δευτεροπαθής αμηνόρροια, η οποία είχε αποβολή που διαχειρίστηκε με απόξεση. Μετά από υστεροσκόπηση διαγνώστηκε το σύνδρομο Asherman και ακολούθησε λύση των συμφύσεων με μία ακόμα υστεροσκόπηση. Στην τελευταία υστεροσκόπηση χορηγήθηκε στη μητρική κοιλότητα 1ml PRP. Δύο εβδομάδες μετά, το ενδομήτριο τοίχωμα ήταν ακόμα λεπτό και η θεραπεία με PRP επαναλήφθηκε. Μια εβδομάδα μετά το τοίχωμα ήταν ακόμα λεπτό. Στόχος ήταν να γίνει ένας IVF κύκλος μετά από πάχυνση του ενδομητρίου, ωστόσο επιτεύχθηκε φυσική κύηση με καλή έκβαση. Το δεύτερο περιστατικό ήταν μια γυναίκα 40 ετών με διαγνωσμένο σύνδρομο Asherman. Έγινε υστεροσκόπηση και οι συμφύσεις αφαιρέθηκαν. Επίσης, χορηγήθηκε μέσω καθετήρα 1ml PRP. Μετά από 2 εβδομάδες το τοίχωμα του ενδομητρίου αυξήθηκε ενώ μετά από IVF θεραπεία έμεινε έγκυος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι το PRP θα μπορούσε να ενισχύσει το τοίχωμα του ενδομητρίου και μπορεί οι γυναίκες να οδηγηθούν σε κύηση (Aghajanova, et. al., 2018).

Οι Torky, et. al., 2018, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στη μείωση της επίπτωσης της εμφάνισης συμφύσεων μετά τη λύση τους. Στην έρευνα συμμετείχαν 60 γυναίκες που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, παρέμβασης και ελέγχου. Στην ομάδα ελέγχου, μετά την υστεροσκόπηση έγινε ένεση 5ml PRP στο τοίχωμα της μήτρας και έγχυση 5ml PRP gel. Τέλος, τοποθετήθηκε και ένας καθετήρας Foley για 2 εβδομάδες. Στην ομάδα ελέγχου, τοποθετήθηκε μόνο ο καθετήρας, επίσης για 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένες συμφύσεις χαμηλού επιπέδου (grade I) στην ομάδα παρέμβασης αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, υπήρχε αύξηση της διάρκειας της εμμηνορρυσίας στην ομάδα του PRP αλλά μικρότερη σε σχέση με την τελευταία κανονική έμμηνο ρύση. Τέλος, υπήρχε σημαντική αύξηση στην ποσότητα της εμμήνου ρύσης στην ομάδα της παρέμβασης αλλά μειωμένη σε σχέση με την τελευταία κανονική περίοδο. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP μπορεί να βοηθήσει σε αυτούς τους τομείς (Torky, et. al., 2018).

Οι Javaheri, et. al., 2020, είχαν σαν στόχο στην έρευνά τους να αξιολογήσουν την επιρροή της χρήσης του PRP στη μείωση των συμφύσεων μετά από τη λύση τους μέσω της υστεροσκόπησης. 30 γυναίκες ηλικίας 20-45 ετών που είχαν διαγνωστεί με

σύνδρομο Asherman, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε 1ml PRP στην ενδομήτρια κοιλότητα ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε κάποια επιπλέον θεραπεία. Μετά από 8-10 εβδομάδες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε διαγνωστική υστεροσκόπηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε καλύτερη εξέλιξη μετά από τη χειρουργική αφαίρεση των συμφύσεων και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρέμβαση με το PRP δεν επιφέρει αλλαγές στην μετεγχειρητική εικόνα (Javaheri, et. al., 2020).

Οι Aghajanova, et. al., 2021 αποφάσισαν να ερευνήσουν την επιρροή της έγχυσης του PRP στη μήτρα ασθενών με σύνδρομο Asherman μετά την υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων. 30 ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο Asherman, χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης, αφού έγινε η υστεροσκόπηση, έλαβε PRP μέσω ενός καθετήρα στη μήτρα. Μετά από 3 εβδομάδες αξιολογήθηκαν το τοίχωμα της μήτρας και το πάχος του ενδομητρίου, καθώς και αν επήλθε εγκυμοσύνη και η έκβασή της. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του ενδομητρίου, στα ποσοστά κύησης και στην έκβαση της κύησης. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ίσως να υπάρχει μια βελτίωση στη δημιουργία συμφύσεων αλλά χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να το αποδείξουν (Aghajanova, et. al., 2021).

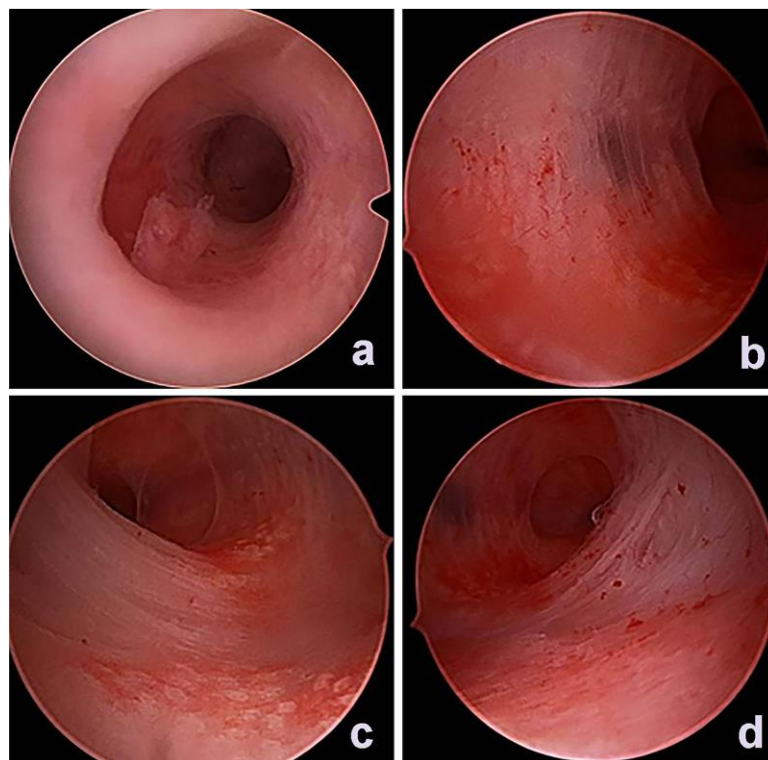
Οι Ahmed, et. al., 2021, στην έρευνά τους αξιολογούν την αποτελεσματικότητα του PRP στη μείωση της επίπτωσης των συμφύσεων μετά από υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν γυναίκες διαγνωσμένες με σοβαρό σύνδρομο Asherman. 160 γυναίκες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Μετά την εκτέλεση υστεροσκόπησης και τη λύση των συμφύσεων οι γυναίκες της ομάδας παρέμβασης έλαβαν ένεση με 5ml PRP στο τοίχωμα της μήτρας, ειδικά στα πιο επηρεασμένα σημεία του ενδομητρίου, και 5ml PRP gel στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα. Μετά από 3 μήνες έγινε υστεροσκοπική αξιολόγηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη επίπτωση εμφάνισης σοβαρών συμφύσεων στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική καλύτερευση στη διάρκεια και τη ροή της εμμήνου ρύσεως. Μετά από ένα χρόνο από τη λύση των συμφύσεων η ομάδα του PRP εμφάνισε μεγαλύτερη επίπτωση εγκυμοσύνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Συμπερασματικά, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η χρήση του PRP θα μπορούσε να δείξει καλύτερη εικόνα των

συμφύσεων και στη διάρκεια και τη ροή της εμμηνορρυσίας μετά από την υστεροσκόπηση (Ahmed, et. al., 2021).

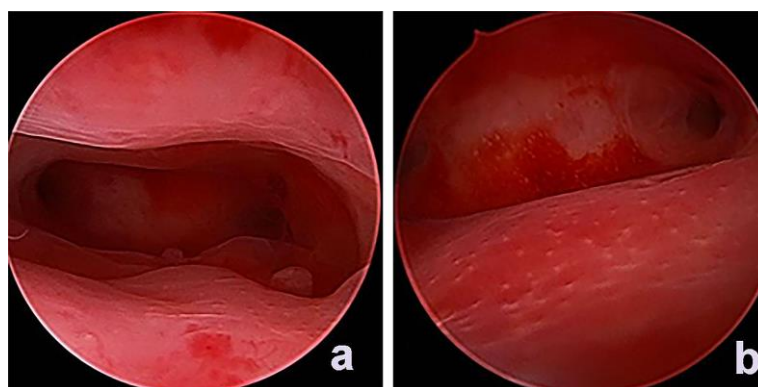
Στόχος των Ibrahim, et. al., 2021, ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP στην πρόληψη επαναδημιουργίας ενδομητρικών συμφύσεων στις περιπτώσεις συνδρόμου Asherman. 40 γυναίκες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου, αφού έκανε υστεροσκόπηση και λύση των συμφύσεων, δέχτηκε έγχυση PRP μέσω ενός καθετήρα Foley ο οποίος έμεινε εκεί για 2 εβδομάδες. Η ομάδα ελέγχου αφού έκανε τη λύση των συμφύσεων είχαν τον καθετήρα για 2 εβδομάδες, χωρίς να τους χορηγηθεί PRP. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε οιστραδιόλη και ασπιρίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι λιγότερο σοβαρές συμφύσεις (grade I-II) ήταν στατιστικά πιο συχνές στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες για την αμηνόρροια. Υπήρχε αύξηση της διάρκειας και της ροής της περιόδου μετά την παρέμβαση στην ομάδα του PRP. Η έρευνα έδειξε ότι το PRP μπορεί να βελτιώσει τη διάρκεια και την ποσότητα της εμμήνου ρύσεως καθώς και να μειώσει τη δημιουργία σοβαρών συμφύσεων μετά από χειρουργείο (Ibrahim, et. al., 2021).

Οι PuenteGonzalo, et. al., 2021, ανέφεραν στην έρευνά τους ένα κλινικό περιστατικό. Μία γυναίκα 31 ετών μετά τον τοκετό της με καισαρική τομή, υποβλήθηκε σε απόξεση επειδή είχαν μείνει υπολείμματα του πλακούντα στην ενδομητρική κοιλότητα. Στη συνέχεια, προσήλθε ξανά στο νοσοκομείο με αναπτυγμένη ενδομητρίτιδα και μετά από 2 χρόνια με αμηνόρροια. Έγινε υστεροσκόπηση και διαγνώσθηκε σύνδρομο Asherman, καθώς υπήρχαν σοβαρές συμφύσεις. Μετά από υστεροσκοπήσεις, λήψη αρκετών φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως οιστραδιόλη, νοργεστρέλη, βιταμίνη E, και έναν αποτυχημένο κύκλο IVF λόγω λεπτού τοιχώματος ενδομητρίου, προτάθηκε η θεραπεία με PRP. 1ml PRP εγχύθηκε στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα. Η θεραπεία επαναλήφθηκε 3 μέρες μετά. 2 μέρες μετά την τελευταία θεραπεία έγινε διαγνωστική υστεροσκόπηση. Το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε από 6,3mm σε 7,7mm, ενώ υπήρχε καλύτερη αγγείωση και καλύτερη ανάπτυξη της κοιλότητας. Μετά από αυτή τη θεραπεία υποβλήθηκε σε IVF και επιτεύχθηκε κύηση με καλή έκβαση. Συμπερασματικά, μετά τη θεραπεία PRP υπήρχε καλύτερευση στη πάχυνση του ενδομητρίου, καλή αγγείωση και αναγέννηση των ενδομητρικών κυττάρων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το PRP θα μπορούσε να χρησιμοποιείται για να προάγει την

αναγέννηση του ενδομητρίου σε περίπτωση ατροφίας και για να δημιουργήσει ένα καλύτερο περιβάλλον για την ανάπτυξη του εμβρύου (PunkteGonzalo, et. al., 2021).



Εικόνα 10: Ενδομητρική κοιλότητα πριν τη θεραπεία με PRP. Πηγή: Punkte Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jiménez, A., Vitale, S. G., Raffone, A., & Laganà, A. S. (2021). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a cutting-edge approach. *Updates in surgery*, 73(6), 2355–2362. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00828-0>



Εικόνα 11: Ενδομητρική κοιλότητα μετά τη θεραπεία με PRP. Πηγή: Punkte Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jiménez, A., Vitale, S. G., Raffone, A., & Laganà, A. S. (2021). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a

Οι Naghshineh, et. al., 2023 προσπάθησαν να αξιολογήσουν και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας με ή χωρίς την έγχυση του PRP στο σύνδρομο Asherman. 60 γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα ελέγχου όπου μετά την υστεροσκόπηση έλαβε μόνο την ορμονική θεραπεία, και την ομάδα παρέμβασης η οποία μετά την υστεροσκόπηση έλαβε 1ml PRP στο ενδομητρικό τοίχωμα και η μητρική κοιλότητα καλύφθηκε με 5ml PRP gel. Στη συνέχεια, έλαβε και την ορμονική θεραπεία. Αξιολογήθηκαν όλες οι ασθενείς μετά τη θεραπεία τους ως προς την εμφάνιση συμφύσεων και την εμμηνορρυσία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε μείωση της εμφάνισης συμφύσεων Grade III και αύξηση της εμμηνορρυσίας στην ομάδα του PRP αλλά δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συμπερασματικά, η χορήγηση του PRP φαίνεται να μη έχει σημαντική επιρροή στις ενδομήτριες συμφύσεις (Naghshineh, et. al., 2023).

3.2 Ουρογυναικολογία

3.2.1 Πρόπτωση πυελικών οργάνων

Πρόπτωση πυελικών οργάνων προκαλείται όταν οι μύες και οι ιστοί που υποστηρίζουν τα πυελικά όργανα (μήτρα, κύστη ή ορθό) γίνονται αδύναμοι ή/και χαλαροί. Αυτό επιτρέπει σε ένα ή περισσότερα από τα πυελικά όργανα να μετατοπιστεί είτε προς τα εμπρός είτε προς τα πίσω. Τα όργανα τα οποία συνήθως μετατοπίζονται είναι η μήτρα, η ουροδόχος κύστη, ο κόλπος και το έντερο.

Ανά τα χρόνια διάφορες χειρουργικές διαδικασίες έχουν χρησιμοποιηθεί για να διορθώσουν την πρόπτωση των πυελικών οργάνων. Παρ' όλες τις γνώσεις της ανατομίας της πυέλου και των ανεπτυγμένων χειρουργικών συνθηκών, τα ποσοστά επιτυχίας των παραδοσιακών χειρουργικών διαδικασιών ποικίλουν και μερικές φορές είναι απογοητευτικά. Υπάρχει σημαντικός κίνδυνος εκτέλεσης επαναληπτικού χειρουργείου. Η ανάγκη βελτίωσης του αποτελέσματος της παραδοσιακής χειρουργικής θεραπείας έχει οδηγήσει σε αυξημένη χρήση υλικών μοσχεύματος στην επανορθωτική χειρουργική της πυέλου. Αν και το ποσοστό επιτυχίας με τα συνθετικά υλικά είναι καλό, ο κίνδυνος κοιλιακής εξώθησης και έκθεσης είναι σημαντικός από 10% έως 12% (Gorlero et. al., 2012). Σύμφωνα με την έρευνα των Dohan et. al., 2006

το PRF ψεκάστηκε κατευθείαν στο χειρουργικό πεδίο όπου πολυμερίστηκε κατά την επαφή. Όταν το PRF πολυμερίζεται μετατρέπεται σε μια άσπρη γέλη, ορατή στο ανθρώπινο μάτι, το οποίο βοηθάει το χειρουργό να δει που έχει τοποθετηθεί. Το PRF αποκτά το 80% της δύναμής του στο 1^ο λεπτό προσκόλλησης στον ιστό (Dohan et. al., 2006). Οι Gorlero et. al. διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης 10 γυναικών που χρειάζονταν χειρουργική επέμβαση για υποτροπή της πρόπτωσης (στάδιο II ή υψηλότερο). Χειρουργήσαν τα περιστατικά και έκαναν PRF ενέσεις. Το ποσοστό επιτυχίας ήταν 80% με πλήρη ανακούφιση από τα συμπτώματα. Σύμφωνα με την έρευνα υπήρχε αποτελεσματικότητα στη διόρθωση της πρόπτωσης. Υπάρχει μικρός κίνδυνος για χειρουργικές επιπλοκές όπως αιμορραγία, τραυματισμός νεύρων. Υποστηρίζεται ότι το PRF ενισχύει κάθε αδύναμη υποστήριξη της περιτονίας και κάθε χαλαρότητα στο επίπεδο του τενοντίου τόξου. Η έρευνα των Gorlero et. al. έδειξε καλύτερευση στο θέμα της δυσπαρευνίας (η σεξουαλική δραστηριότητα αυξήθηκε κατά 20%), το ουροποιητικό και στα συμπτώματα του εντέρου. Το PRF διασφαλίζει τη διατήρηση της ελαστικότητας των ιστών με την πάροδο του χρόνου. Συμπτώματα στο ουροποιητικό όπως επιτακτική ακράτεια, αίσθημα ατελούς κυστικής κένωσης, εξαφανίστηκαν μετά από κάποιους μήνες μετά την παρέμβαση. Αντίστοιχα συμπτώματα του εντέρου όπως αίσθημα ατελούς εκκένωσης του εντέρου, δυσκοιλιότητα λόγω όγκου ή σκληρών κοπράνων δεν εξαφανίστηκαν εντελώς αλλά οι ασθενείς παρατήρησαν καλύτερη ποιότητα ζωής. Κατέληξαν ότι η χρήση του PRF για την επιδιόρθωση της πρόπτωσης σε συγκεκριμένη τοποθεσία συσχετίστηκε με καλά λειτουργικά αποτελέσματα. (Gorlero et. al., 2012).

Υπολογίζεται πως περίπου 19% των γυναικών θα κάνουν επέμβαση επιδιόρθωσης της πρόπτωσης στη ζωή τους. Από αυτές το 29% θα ξαναχειρουργηθούν. Ο πιθανός στόχος της αναγεννητικής ιατρικής είναι η ανάπτυξη ενός βιοαπορροφήσιμου ικριώματος που θα είναι σε θέση να σχηματίσει τον λειτουργικό συνδετικό ιστό, σε συνδυασμό με τα κύτταρα. Ο συνδετικός ιστός του κοιλιακού τοιχώματος αποτελούνταν κυρίως από ινοβλαστικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι τα εμφυτεύματα επικαλυμμένα με αυτόλογους ανθρώπινους κοιλιακούς ινοβλάστες (HVF) θα μπορούσαν να είναι μια δυναμικά αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση στη χειρουργική επέμβαση της πρόπτωσης των πυελικών οργάνων. Στόχος της μελέτης των Medel et. al. ήταν να εξεταστεί εάν η εφαρμογή αυτόλογου PRP θα επηρεάσει την προσκόλληση των HVF των γυναικών

με πρόπτωση σε απορροφήσιμα και μη απορροφήσιμα κοιλικά εμφυτεύματα. Στη μελέτη μπήκαν γυναίκες που υποβάλλονταν σε κοιλική υστερεκτομή λόγω πρόπτωσης μήτρας τάξης 2 και ανώτερο, καθώς και γυναίκες σταδίου 0 που θα έκαναν ολική κοιλιακή υστερεκτομή για άλλο λόγο. Σύντομα μετά την αφαίρεση της μήτρας ή την επιδιόρθωση του πυελικού εδάφους, δείγμα κοιλιακού ιστού (το λιγότερο 1cm²) λήφθηκε. Τα πρωτογενή κύτταρα απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν με ανοσοκυτταροχημεία. Η προσκόλληση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων συγκρίθηκαν μεταξύ των HVF των γυναικών με πρόπτωση και των HVF των γυναικών της ομάδας ελέγχου. 12 εβδομάδες μετά το χειρουργείο, συλλέχθηκαν δείγματα 8ml αίματος από 6 ασθενείς με πρόπτωση. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε για 5 λεπτά στα 1500g, το υπερκείμενο (4ml) συλλέχθηκε και χρησιμοποιήθηκε άμεσα για την επικάλυψη του πλέγματος. Δύο στείρες χειρουργικές μεμβράνες, απορροφήσιμο πλέγμα πολυγλακτίνης (Vicryl Mesh) και μη απορροφήσιμο πλέγμα πολυπροπυλενίου (Restorelle), κόπηκαν σε 5 τετράγωνα των 5mm. Δέκα δείγματα από κάθε πλέγμα τοποθετήθηκαν μέσα σε πλάκες καλλιέργειας. Πέντε δείγματα από κάθε πλέγμα επικαλύφθηκαν με 200μL αυτόλογου PRP (ομάδα PRP) και 5 δείγματα με DMEM χωρίς ορό (ομάδα ελέγχου). Μετά από 30 λεπτά, το PRP ή το διάλυμα αφαιρέθηκε. Πέντε μέρες πριν το προγραμματισμένο ραντεβού, μετά από 12 εβδομάδες από το χειρουργείο, τα HVFs τοποθετήθηκαν στην καλλιέργεια. Φάνηκε πως όταν το PRP χρησιμοποιήθηκε υπήρχε μεγαλύτερη προσκόλληση του μοσχεύματος σε σχέση με τα πλέγματα που δεν είχαν PRP. Σύμφωνα με αξιολόγηση μέσω του μικροσκοπίου, στην ομάδα του PRP παρατηρήθηκε καλύτερη προσκόλληση των κυττάρων και στα δύο είδη πλέγματος ($p < 0,001$). Η προσκόλληση στο εμβαπτισμένο με PRP πλέγμα Vicryl αυξήθηκε κατά 9.8 φορές σε σχέση με αυτό που δεν είχε PRP. Η προσκόλληση στο εμβαπτισμένο με PRP πλέγμα Restorelle επίσης αυξήθηκε κατά 5.7 φορές σε σχέση με αυτό που δεν είχε PRP, αλλά ήταν δύο φορές χαμηλότερο σε σχέση με την προσκόλληση στο Vicryl με PRP. Σε αυτήν την έρευνα εξετάστηκε αν η εμβάπτιση των πλεγμάτων με PRP επηρεάζει θετικά την προσκόλληση των κυττάρων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και τα δύο είδη πλεγμάτων εμβαπτισμένα με PRP είναι αποτελεσματικά. Επίσης, η έρευνα έδειξε ότι υπήρχε καλύτερη προσκόλληση των HVFs στο απορροφήσιμο πλέγμα Vicryl με PRP σε σχέση με το μην απορροφήσιμο πλέγμα Restorelle, αποδεικνύοντας έτσι ότι η αρχιτεκτονική και η σύσταση της κοιλιακής μεμβράνης παίζει ιδιαίτερο ρόλο (Medel et. al., 2015).

Οι Chrysanthopoulou et. al., 2017, έκαναν σύνοψη των υπαρχόντων στοιχείων από πειραματικές και κλινικές μελέτες σε ζώα σχετικά με τον πιθανό ρόλο του PRP στη θεραπεία της πρόπτωσης των γεννητικών οργάνων. Κατέληξαν ότι το PRP αποκαθιστά την ανατομία και τη λειτουργία των πυελικών συνδέσμων, αλλά δεν έχουν προκύψει ακόμη στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντιτίθενται στη χρήση PRP στις γυναίκες που πάσχουν από πρόπτωση γεννητικών οργάνων (Chrysanthopoulou et. al., 2017).

Η κυστεοκήλη είναι η πιο κοινή πρόπτωση του κοιλιακού τοιχώματος με μεγάλη πιθανότητα υποτροπής μετά την εγχείρηση. Στόχος της έρευνας των Atilgan et. al., ήταν η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χρήσης PRP στη διόρθωση της κυστεοκήλης. 28 γυναίκες ήταν στην ομάδα ελέγχου (ομάδα 1) κάνοντας μόνο κολπορραφία και 28 γυναίκες έκαναν κολπορραφία μαζί με έγχυση PRP (ομάδα 2). Έγινε επανέλεγχος μετά από 4 εβδομάδες, 6 μήνες και μετά κάθε χρόνο. Λήφθηκαν 8ml αίματος από τις ασθενείς σε φιαλίδια τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στα 3100rpm για 9 λεπτά. Τα αιμοπετάλια βρίσκονταν στην πάνω πλευρά και τα 4ml αποτελούσαν το PRP. Έπειτα αναμειχθηκε με 0,2ml χλωριούχο ασβέστιο. Κατά το χειρουργείο έγινε έγχυση του PRP στην περιτονία. Τα συμπτώματα της πρόπτωσης μειώθηκαν και στις δύο ομάδες 48 μήνες μετά. Ωστόσο η μείωση στην ομάδα 2 (του PRP) ήταν πιο σημαντική ($p=0.002$). Έξι ασθενείς (21,4%) παραπονέθηκαν για πρήξιμο του κόλπου στην ομάδα 1 (ομάδα ελέγχου), ενώ 2 ασθενείς (7,1%) ήταν συμπτωματικοί στην ομάδα 2. Μετά από 1 χρόνο, 2 γυναίκες της πρώτης ομάδας παραπονέθηκαν για πρήξιμο του κόλπου που διαγνώστηκε ως ανατομική υποτροπή. Στην ομάδα 2 υπήρχε μόνο μία συμπτωματική ανατομική υποτροπή κυστεοκήλης. Εκείνη ανέφερε δυσκολία στην έναρξη της ούρησης και αίσθηση κοιλικής πληρότητας. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης της μελέτης, δηλαδή στους 48 μήνες, 5 ασθενείς (17,8%) επανεγχειρήθηκαν για συμπτωματική υποτροπή κυστεοκήλης από την πρώτη ομάδα (ελέγχου), ενώ μία γυναίκα (3,5%) από την ομάδα 2 (PRP). Συνολικά δεν παρατηρήθηκε μόλυνση στο σημείο τομής ή αιμάτωμα και στις 2 ομάδες και δεν παρατηρήθηκε αλλεργική αντίδραση στην ομάδα PRP. Κατανοώντας τις επιπλοκές με τη χρήση πλεγμάτων, η έγχυση PRP στην περιτονία κατά την επιδιόρθωση της πρόπτωσης του κοιλιακού τοιχώματος μπορεί να είναι μια καλή εναλλακτική για να εμποδιστεί η υποτροπή (Atilgan et. al., 2020).

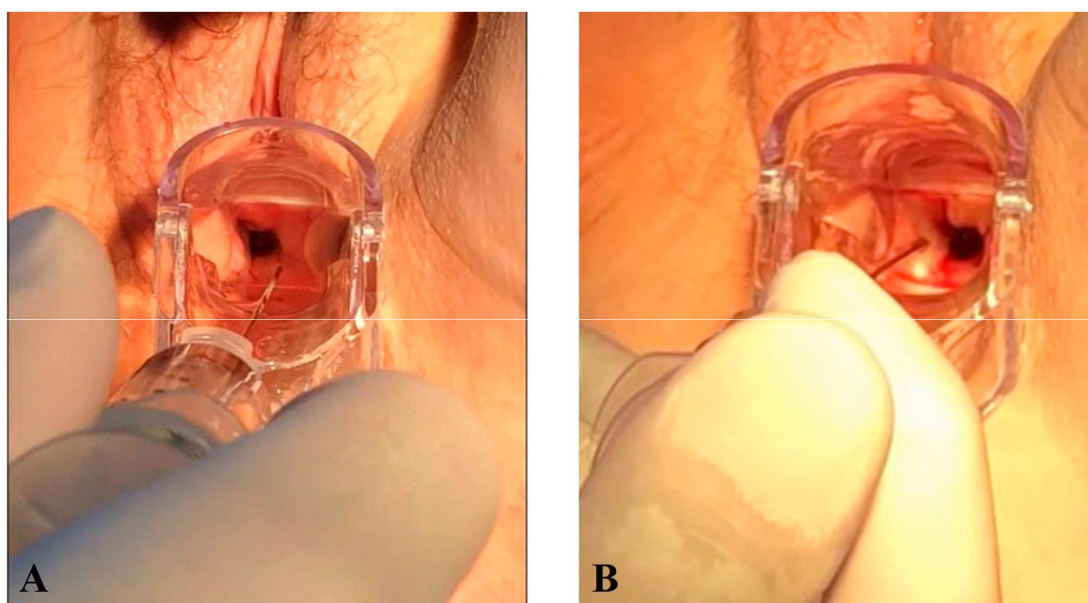
3.2.2 Ουρογεννητικά Συρίγγια

Τα κυστεοκολπικά συρίγγια είναι παθολογικά συρίγγια μεταξύ κόλπου και ουροδόχου κύστης που οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αποβολή ούρων. Τα συρίγγια αυτά μπορεί να οφείλονται σε πυελικό χειρουργείο, τραυματισμό, μόλυνση, φλεγμονή της πυέλου και κακοήθειες στα πυελικά όργανα. Η αντιμετώπιση γίνεται με χειρουργικό κλείσιμο. Παρόλη την ανάπτυξη στις τεχνικές οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν επιπλοκές.

Το PRP έχει δοκιμαστεί στη θεραπεία των κυστεοκολπικών συριγγίων ως μια νέα, ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση για το κλείσιμο των συριγγίων των γεννητικών οργάνων. Στην έρευνα των Shirvan et. al., σε 12 ασθενείς με κυστεοκολπικό συρίγγιο έγινε έγχυση PRP και PRFG (κόλλα με ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια). Συλλέχθηκαν 60ml αίματος σε διάλυμα 9ml κιτρικού φωσφόρου. Το PRP ετοιμάστηκε με μια πρώτη φυγοκέντρηση στα 2000g για 2 λεπτά και μία δεύτερη φυγοκέντρηση στα 4000g για 8 λεπτά. Το υπερκείμενο ξεχωρίστηκε και συλλέχθηκαν 4ml PRP. Τα 2ml PRP χορηγήθηκαν γύρω από το συρίγγιο και τα άλλα 2ml αναμείχθηκαν με 2ml συγκέντρωση ιώδους για να γίνει το PRFP. Για να δημιουργηθεί το PRFG αναμείχθηκαν τα 4ml PRFP με 1ml διαλύματος θρομβίνης-ασβεστίου. Το PRP τοποθετήθηκε γύρω από το συρίγγιο ενώ το PRFG τοποθετήθηκε μέσα στο συρίγγιο. Παρακολούθησαν τα περιστατικά για 6 μήνες και διαπίστωσαν ότι 11 ασθενείς θεραπεύτηκαν κλινικά, με φυσιολογικά ευρήματα σε διακολλικές φυσικές εξετάσεις και κυστεογραφία. Μετά την έγχυση 10 ασθενείς (83,33%) ήταν στεγνές στις 10 μέρες και μία ασθενής (8,34%) μετά τις 20 μέρες. Συνολικά 11 ασθενείς (91,67%) ήταν εντελώς στεγνές μετά την έγχυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, το μείγμα των PRP και PRFG είναι ασφαλές και αποτελεσματικό με 11 ασθενείς να θεραπεύονται πλήρως και μία να έχει σημαντική βελτίωση 2 μήνες μετά από μόνο μία ένεση (PRP). Στην έρευνα αυτή το αποτελεσματικό ποσοστό του κλεισίματος του συριγγίου οφείλεται στη χρήση των αιμοπεταλίων και του ιώδους τζελ. Η κόλλα με ιώδη δημιουργεί έναν ιώδη θρόμβο που είναι 10 φορές πιο δυνατό από έναν φυσιολογικό θρόμβο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυτόλογη έγχυση PRP και η παρεμβολή PRF, προσέφεραν μια ασφαλή, αποτελεσματική και νέα, ελάχιστα επεμβατική, προσέγγιση για τη θεραπεία των κυστεοκολπικών συριγγίων που απέκλειαν την ανάγκη για ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. (Shirvan et. al., 2013).

Τα συρίγγια των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίζονται με πολλούς τρόπους, όπως αναφέρονται από τους Bodner-Adler et. al., 2017, σε μια συστηματική ανασκόπηση που αξιολόγησε συντηρητικές και χειρουργικές θεραπείες. Διαπίστωσαν ότι τα μικρά συρίγγια μπορούσαν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με διάφορες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του PRP, με ποσοστά επιτυχίας που κυμαίνονται από 67% έως 100% (Bodner-Adler et. al., 2017).

Οι Streit-Cieckiewicz et. al., έκαναν μια έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της έγχυσης PRP σαν βοηθητικός παράγοντας στη θεραπεία των κυστεοκολπικών συριγγίων μετά από μία ανεπιτυχή προσπάθεια σύγκλισης του συριγγίου με συντηρητική χειρουργική θεραπεία. Σε 16 ασθενείς έγινε έγχυση PRP γύρω από το συρίγγιο και μετά υποβλήθηκαν σε επέμβαση. Σε όλες τις περιπτώσεις το κοιλικό τοίχωμα επουλώθηκε χωρίς ίχνος τομής, ερυθρότητας ή κοκκιώδους ιστού. Επίσης οι ασθενείς δεν παραπονέθηκαν για δυσκολίες στην ούρηση ή άλλες δυσλειτουργίες (Streit-Cieckiewicz et. al., 2019).



Εικόνα 12: Έγχυση PRP γύρω από το συρίγγιο. Πηγή: Streit-Cieckiewicz, D., Futyma, K., Miotła, P., Grzybowska, M. E., &Rechberger, T. (2019). Platelet-Rich Plasma as Adjuvant Therapy for Recurrent Vesicovaginal Fistula: A Prospective Case Series. *Journalofclinicalmedicine*, 8(12), 2122. <https://doi.org/10.3390/jcm8122122>

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα τα περισσότερα περιστατικά κυστεοκολπικών συριγγίων στις αναπτυγμένες χώρες προέρχονται από χειρουργικές αιτίες κυρίως μετά από υστερεκτομή. Οι Santos et. al., 2023, παρουσίασαν ένα

περιστατικό από μία 49χρονη γυναίκα με ιστορικό ενός χρόνου με διαρροή ούρων. Αξιολογήθηκε λόγω υποτροπιάζοντος κυστεοκολπικού συριγγίου μετά από δύο διακοιλιακές επισκευές τον αλλά και μετά από κοιλιακή. Είχε ακράτεια ούρων που χρειαζόταν αλλαγή σερβιέτας κάθε 15-30 λεπτά. Η ακράτεια ούρων επιδεινώθηκε με όρθια θέση, σωματική δραστηριότητα, βήχας και φτάρνισμα. Δεν είχε κολπική αιμορραγία, μη φυσιολογική έκκριση ή πυελικό πόνο και ήταν σεξουαλικά ενεργή. Αφού έγινε κολποσκόπηση για να εντοπιστεί το συρίγγιο, λήφθηκε αίμα, φυγοκεντρήθηκε και έγινε λήψη του PRP. Το PRP τοποθετήθηκε γύρω από τις άκρες του συριγγίου. Στην επαναληπτική επίσκεψη η φυσική εξέταση και η κολποσκόπηση ήταν φυσιολογικές. Το συρίγγιο είχε κλείσει και δεν υπήρχαν σημάδια ουλών, ερυθρότητα ή κοκκιώδης ιστός. Επίσης, η ασθενής δεν παραπονέθηκε για δυσκολίες στην ούρηση ή άλλες διαταραχές. Παρέμεινε υγιής 2 χρόνια μετά την επέμβαση αυτή. Μικρά (<3-5χιλ.), μη κακοήγη και νωρίς εντοπισμένα συρίγγια μπορούν να διαχειριστούν συντηρητικά. Κρατώντας τον ουροκαθετήρα για μισό με δύο μήνες μαζί με αντιχολινεργική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην άμεση σύγκλιση των συριγγίων. Για μικρά συρίγγια με αργή διάγνωση γίνεται ηλεκτροπηξία του στρώματος του βλεννογόνου με καθετηριασμό για 2-4 εβδομάδες και μπορεί να οδηγήσει σε κλείσιμο του συριγγίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συντηρητικά μέσα αποτυγχάνουν και το χειρουργείο είναι απαραίτητο. Η χρήση του PRP προσφέρει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και πολλά θετικά για τους χειρουργούς και τους ασθενείς ως προς την απλότητα της τεχνικής, την υψηλή επιτυχία, την ελάχιστη απώλεια αίματος, τη χαμηλή μετεγχειρητική θνητότητα και το λιγότερο χρόνο της εγχείρησης καθώς και της ανάρρωσης. Αυτή η αναφορά περιστατικού κατέδειξε την αποτελεσματικότητα του PRP ως μία θεραπείας για τα υποτροπιάζοντα κυστεοκολπικά συρίγγια μετά από προηγούμενη ανεπιτυχή προσπάθεια κλεισίματος του συριγγίου με συντηρητική χειρουργική προσέγγιση. Συμπερασματικά, οι ενέσεις PRP φαίνεται να είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα και την αναφορά της συγκεκριμένης περίπτωσης και θα μπορούσαν να προσφερθούν ως μια νέα διαδικασία για τη θεραπεία των κυστεοκολπικών συριγγίων (Santos et. al., 2023).

Το ορθοκολπικό συρίγγιο (RVF) είναι μια ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ κόλπου και πρωκτού. Οι πιο συχνές αιτίες είναι ιατρογενείς. Συχνά η χειρουργική

επέμβαση είναι η θεραπεία εκλογής. Οι προτεινόμενες θεραπείες περιλαμβάνουν την πρωκτική πρόσβαση ή τη συνδυασμένη πρωκτική και κολπική πρόσβαση.

Τα ορθοκολπικά συρίγγια συνήθως οφείλονται σε μαιευτικούς τραυματισμούς αλλά και σε φλεγμονές της πυέλου. Τα συρίγγια αυτά είναι πιο κοινά στα άτομα που έχουν την νόσο του Crohn, σε σχέση με αυτούς που έχουν ελκώδη κολίτιδα. Στόχος της έρευνας των Hermann και των συνεργατών, ήταν η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας μετά από τοπική έγχυση PRP ιδίως στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα. 13 ασθενείς με μικρό και χαμηλό ορθοκολπικό συρίγγιο λόγω ελκώδους κολίτιδας, μετά από πρωκτοκολεκτομή εξετάστηκαν. 15ml αίματος φυγοκεντρήθηκαν στα 1776g και έλαβαν 1ml PRP. Το PRP τοποθετήθηκε γύρω από το συρίγγιο με τη φορά από τον πρωκτό προς τον κόλπο. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε άλλες 3 φορές κάθε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς εξετάστηκαν ξανά κάθε δύο εβδομάδες και μετά από 1, 6 και 12 μήνες. Ολικό κλείσιμο του συριγγίου έγινε σε 4 ασθενείς, μετά την πρώτη έγχυση, σε 3 ασθενείς μετά τη δεύτερη εφαρμογή και σε 2 μετά την τρίτη. Συνολικά στο 69% των γυναικών παρατηρήθηκε κλείσιμο των συριγγίων τα οποία έμειναν κλειστά από 6 έως 23 μήνες. Δεν υπήρχαν άλλες επιπλοκές. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του PRP σε μικρά, χαμηλά, υποτροπιάζοντα ορθοκολπικά συρίγγια είναι αποτελεσματική, απλή και ασφαλής (Hermann et. al., 2022). Τέλος, το 2009, οι Mongardini και οι συνεργάτες, παρουσίασαν μια περίπτωση δύσκολου ιατρογενούς χαμηλού ορθοκολπικού συριγγίου που αντιμετωπίστηκε με παρεμβολή του στοματικού βλεννογόνου και τοποθέτηση PRP (Mongardini et. al., 2009).

3.2.3 Ακράτεια ούρων από προσπάθεια

Η ακράτεια ούρων προσπάθειας αναφέρεται σε αθέμιτη διαρροή ούρων κατά τη διάρκεια του βήχα, της άσκηση ή του φτερνίσματος. Μία από τις πιο συχνές αιτίες είναι η εγκυμοσύνη και ο τοκετό λόγω της αδυναμίας του πυελικού στρώματος. Η ακράτεια ούρων από προσπάθεια μπορεί να επηρεάσει μία στις πέντε γυναίκες. Περίπου 120.000 γυναίκες στην Αμερική το χρόνο χειρουργούνται γι' αυτό. Στο χειρουργείο χρησιμοποιείται η κολπική ταινία ελεύθερης τάσης. Το πρόβλημα της ακράτειας αυτής προέρχεται από ελάττωμα του ηβουρηθρικού συνδέσμου. Ο σύνδεσμος αυτός ξεκινάει από το πρόσθιο τμήμα της ουροδόχου κύστης και την εγγύς ουρήθρα και κατεβαίνει στα βεντάλια από το κάτω μέρος του ηβικού οστού. Αποτελείται από κολπικό και ουρηθρικό τμήμα που ενώνονται μεταξύ τους με λεπτά

ινώδη νήματα. Το ουρηθρικό τμήμα εισέρχεται στο μέσο τμήμα της ουρήθρας. Το κοιλικό τμήμα, εισέρχεται μεταγενέστερα στον κόλπο σχηματίζοντας μια αιώρα, κοντά στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Ιστολογικά οι σύνδεσμοι αποτελούνται από λείο μυ, ελαστίνη, κολλαγόνο, νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Διάφορες χειρουργικές τεχνικές έχουν προταθεί για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια. Μεταξύ αυτών, η κολποανάρτηση Burch, το αυτόλογο πλέγμα περιτονίας, οπισθοσωληναϊκές μεσοουρηθρικές ταινίες MUS (TVT), διουρηθρική ταινία (TOT), ενέσεις στον αυχένα της ουροδόχου κύστης και τεχνητοί σφιγκτήρες της ουρήθρας, είναι αυτές που χρησιμοποιούνται συχνότερα. Η μεσοουρηθρική ταινία είναι η πιο κοινή χειρουργική επιλογή με μακροπρόθεσμη επιτυχία που φτάνει και το 90%. Οι επεμβάσεις αυτές όμως έχουν και επιπλοκές κατά το χειρουργείο όπως αιμορραγία, τραυματισμούς στην ουροδόχο κύστη και στην ουρήθρα και μετά το χειρουργείο όπως πόνος, δυσλειτουργία ούρησης, μόλυνση, ερεθισμός. Μια εναλλακτική προσέγγιση για τη θεραπεία της ακράτειας από προσπάθεια είναι η έγχυση ενός παράγοντα που θα αποκαταστήσει τη δομή και τη λειτουργία του συνδέσμου. Το PRP φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία καθώς περιέχει αρκετούς αυξητικούς παράγοντες που συνεισφέρουν στην αναδόμηση του συνδέσμου (Nikolopoulos et. al., 2016).

Οι Nikolopoulos et. al., 2019, έκαναν μια έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του PRP στην πίεση της ροής σε ποντίκια με διατομή του ηβοουρηθρικού συνδέσμου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το PRP μπορεί να αποκαταστήσει την πίεση ροής μετά τη διατομή του συνδέσμου. Η ακράτεια ούρων προσπάθειας έχει σημαντικό αντίκτυπο στις γυναίκες. Η εφαρμογή του PRP στον καταστραμμένο ηβοουρηθρικό σύνδεσμο μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Αυτή θα είναι μια μικρή επέμβαση χωρίς σημαντικές παρεμβολές και επιπλοκές. Η συγκεκριμένη έρευνα έδειξε ότι η έγχυση PRP στα ποντίκια με τομή στον σύνδεσμο οδηγεί σε σημαντική αύξηση πίεσης ροής σε σχέση με τα ποντίκια που δεν έλαβαν PRP ειδικά με από 2 μήνες (Nikolopoulos et. al., 2019).

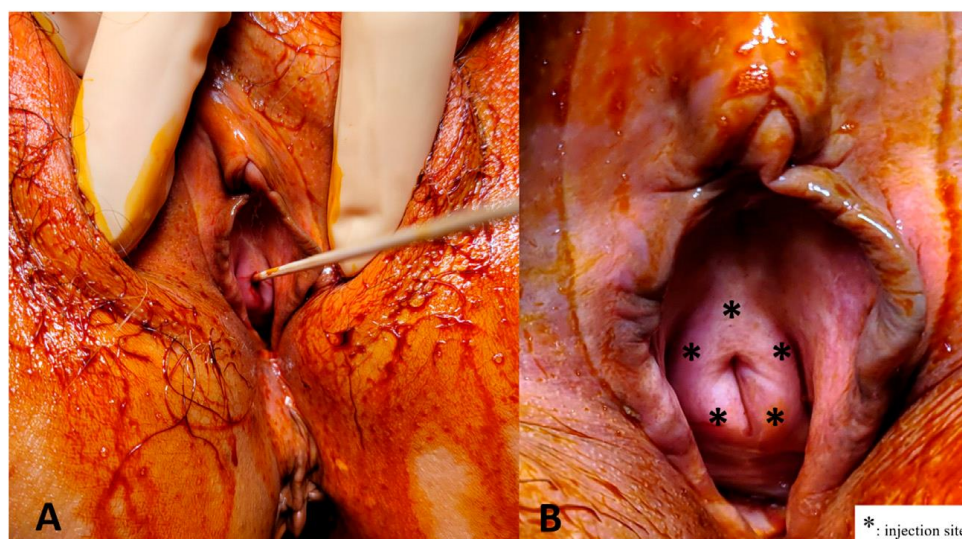
Ερευνητές έχουν ερευνήσει τη χρήση διακοιλικού laser σαν θεραπευτική επιλογή για την ακράτεια αυτή. Με τη θερμότητα που προκαλεί το laser γίνονται ποικίλες ιστολογικές, κυτταρολογικές και μεταβολικές αλλαγές καθώς και αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που οδηγούν στην αναδιαμόρφωση των ινών

κολλαγόνου. Η έρευνα των Behnia-Willison et. al., 2019 πραγματοποιείται την αποτελεσματικότητα του διακολπικού laser CO₂ μαζί με την έγχυση PRP στην ακράτεια ούρων προσπάθειας. 62 γυναίκες υποβλήθηκαν σε διακολπικό laser και τους έγινε έγχυση PRP διακολπικά και γύρω από την ουρήθρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σταδιακή μείωση των συμπτωμάτων έως και 2 χρόνια μετά τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, πριν τη θεραπεία το 62,9% των γυναικών είχε συχνά συμπτώματα (πάνω από 1 την εβδομάδα) και 37,1% είχε καθημερινά συμπτώματα. 3 μήνες μετά τη θεραπεία, 21,0% των γυναικών δεν είχαν καθόλου συμπτώματα, 45,2% σπάνια (κάτω από 1 την εβδομάδα), 25,8% συχνά και 8,1% καθημερινά. Στους 12 με 24 μήνες μετά τη θεραπεία 18,9% δεν είχαν συμπτώματα, το 43,2% είχαν σπάνια, το 27% είχαν συχνά και το 10,8% είχαν καθημερινά. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά. Αντίστοιχα υπήρχε μείωση στις ενοχλήσεις του ουροποιητικού. Πριν τη θεραπεία μόνο το 3,3% των γυναικών δεν είχε συμπτώματα ενώ μετά τους 3 μήνες και 12-24 μήνες τα ποσοστά έγιναν 26,2% και 37,8% αντίστοιχα. Το PRP και το laser μπορεί να προσφέρουν μια ελάχιστα παρεμβατική, μη χειρουργική, χαμηλού κινδύνου, αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία για την ακράτεια προσπάθειας (Behnia-Willison et. al., 2019).

Οι Athanasiou et. al., έκαναν μία έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της έγχυσης PRP σε γυναίκες με ακράτεια προσπάθειας. Αυτή ήταν μια προοπτική πιλοτική μελέτη παρατήρησης εγγράφοντας γυναίκες με ακράτεια ούρων προσπάθειας που είχαν κανονίσει να κάνουν χειρουργική επέμβαση. Συνολικά 20 γυναίκες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και παρακολούθησαν όλες τις επακόλουθες εξετάσεις. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 2 ενέσεις PRP στο κατώτερο ένα τρίτο του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος σε διαστήματα 4 έως 6 εβδομάδων. Στην αρχή, υποβλήθηκαν σε ουροδυναμικές μελέτες, σε δοκιμασία επιθέματος 1 ώρας και συμπλήρωσαν το ICIQ-FLUTS και το ερωτηματολόγιο υγείας του King. Στις επισκέψεις παρακολούθησης (1, 3 και 6 μήνες), οι ασθενείς υποβλήθηκαν στο τεστ επιθέματος 1 ώρας και συμπλήρωσαν το Ερωτηματολόγιο Υγείας του King, το ICIQ-FLUTS και την κλίμακα βελτίωσης της συνολικής εντύπωσης ασθενών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε πριν από το PRP και 1, 3 και 6 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία. Μία σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα της ακράτειας ούρων παρατηρήθηκε σε 3 μήνες μετά τη θεραπεία με ακόμα καλύτερη εξέλιξη στους 6

μήνες. Υπήρχε μια μέση μείωση 50,2% στην αποβολή ούρων στο τεστ μιας ώρας με επίθεμα. Στους έξι μήνες παρακολούθησης 80,0% των γυναικών παρατήρησαν καλύτερευση. Κατέληξαν στο γεγονός ότι το PRP θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια (Athanasίου et. al., 2021).

Η έγχυση του PRP ίσως ωφελήσει την ασθενή με ακράτεια προσπάθειας αυξάνοντας τα μυϊκά κύτταρα του σφιγκτήρα και την ουρηθρική αντίσταση. Στην έρευνα των Chiang και Kuo, 2022, έγινε έγχυση PRP στο σφιγκτήρα της ουρήθρας. Οι ενέσεις PRP χορηγήθηκαν σε πέντε θέσεις (*) από το περίνεο γύρω από τον πόρο της ουρήθρας σε γυναίκες ασθενείς.



Εικόνα 13: Έγχυση του PRP γύρω από την ουρήθρα (*). Πηγή: Chiang, C. H., & Kuo, H. C. (2022). The Efficacy and Mid-term Durability of Urethral Sphincter Injections of Platelet-Rich Plasma in Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Frontiers in pharmacology*, 13, 847520. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847520>

Συλλέχθηκαν 50ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 200g για 20 λεπτά για να χωριστούν το πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα. Το άνω στρώμα αφαιρέθηκε και φυγοκεντρήθηκε ξανά στα 200g για 20 λεπτά. Λήφθηκαν συνολικά 5ml PRP. 26 γυναίκες υποβλήθηκαν στη δοκιμασία αυτή. Μετά από 4 ενέσεις το 80,8% των γυναικών είχαν καλύτερευση ως προς την ακράτεια, στο 50% είχε γίνει πλήρης ίαση και στο 30,8% ελαφριά καλύτερευση. Το 19,2% δεν είχε κάποια διαφορά στην ακράτεια. Μετά από 3 μήνες 46,2% των ασθενών δεν είχαν συμπτώματα. Στον ένα

χρόνο παρακολούθησης, 26,9% ήταν ασυμπτωματικές, 53,8% είχαν ελάχιστα συμπτώματα και 7,7% είχαν υποτροπή και ζήτησαν άλλη βοήθεια. Συμπερασματικά, φαίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων PRP στο σφιγκτήρα της ουρήθρας. Επίσης, η έγχυση PRP μπορεί να ενισχύσει την αντίσταση του σφιγκτήρα και να μειώσει τη σοβαρότητα της ακράτειας από προσπάθεια με τα αποτελέσματα αυτά να διαρκούν έως και 12 μήνες (Chiang and Kuo, 2022).

Στην έρευνα των Grigoriadis et. al., 2024, έγινε αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της έγχυσης PRP περιουρηθρικά σε γυναίκες με ακράτεια προσπάθειας. Αυτή ήταν μια μονοκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. 50 συμμετέχοντες με ακράτεια προσπάθειας και ουροδυναμική ακράτεια από στρες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες ίδιου μεγέθους. Οι γυναίκες στην ομάδα PRP έλαβαν 2 ενέσεις PRP σε 3 επίπεδα της ουρήθρας, σε μεσοδιαστήματα 4 έως 6 εβδομάδων. Στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου εγχύθηκε χλωριούχο νάτριο 0,9%. Στην αρχή, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ουροδυναμικές μελέτες και σε δοκιμασία επιθέματος-σερβιέτας 1 ώρας και συμπλήρωσαν το Ερωτηματολόγιο Ακράτειας (ICIQ-FLUTS), την Παγκόσμια Κλίμακα Βελτίωσης Ασθενούς και το Ερωτηματολόγιο Υγείας του King. Σε επισκέψεις παρακολούθησης (1, 3 και 6 μηνών), οι γυναίκες υποβλήθηκαν στο τεστ σερβιέτας διάρκειας 1 ώρας και συμπλήρωσαν το Ερωτηματολόγιο Υγείας του King και το ICIQ-FLUTS. Αξιολογήθηκε επίσης το επίπεδο δυσφορίας κατά τις ενέσεις και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η υποκειμενική θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα PRP (32% έναντι 4%, $p < 0,001$). Σημαντική μείωση της απώλειας ούρων που εκτιμήθηκε από το τεστ επιθέματος 1 ώρας, παρατηρήθηκε στην ομάδα PRP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κατά την παρακολούθηση 6 μηνών. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Συμπερασματικά, οι περιουρηθρικές ενέσεις PRP ήταν ανώτερες από τις placebo ενέσεις στη βελτίωση των συμπτωμάτων ακράτειας ούρων από προσπάθεια με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας (Grigoriadis et. al., 2024).

3.3 Γυναικολογική Ογκολογία

3.3.1 Καρκίνος Αιδοίου

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι ένας τύπος καρκίνου που εμφανίζεται στην εξωτερική επιφάνεια των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Σχηματίζεται συνήθως ως εξόγκωμα

ή πληγή στο αιδοίο και συχνά προκαλεί φαγούρα. Τα καρκινώματα του αιδοίου είναι κατά 5% κακοήθη. Αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ο καρκίνος του αιδοίου διαγιγνώσκεται πιο συχνά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η θεραπεία του συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του καρκίνου και μιας μικρής ποσότητας περιβάλλοντος υγιούς ιστού. Μερικές φορές η χειρουργική επέμβαση απαιτεί αφαίρεση ολόκληρου του αιδοίου. Όσο νωρίτερα διαγνωστεί ο καρκίνος του αιδοίου, τόσο λιγότερο πιθανό είναι να χρειαστεί εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση για θεραπεία. Στον προχωρημένο καρκίνο του αιδοίου, η ριζική εν μπλοκ αιδοιοεκτομή συν βουβωνομηριαία ανατομή είναι μία τυπική διαδικασία, εξασφαλίζοντας καλή πρόγνωση και βέλτιστο ποσοστό επιβίωσης. Η αιδοιοεκτομή οδηγεί στη δημιουργία μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως φτωχή επούλωση πληγών και μολύνσεις (Morelli et. al., 2013).

Οι Morelli et. al., 2013, διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του αιδοίου (ριζική αιδοιοεκτομή). Σκοπός της μελέτης τους ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής γέλης αιμοπεταλίων σε γυναίκες μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: καρκίνος του αιδοίου στα στάδια IA και III/IV, υποτροπή καρκίνου του αιδοίου, γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε αιδοιοεκτομή χωρίς βουβωνομηριαία ανατομή, επανορθωτική χειρουργική με τοποθέτηση κρημονού, προηγούμενη ακτινοθεραπεία, διαταραχές πήξης, σακχαρώδη διαβήτη και άλλες συνακόλουθες μείζονες κλινικές καταστάσεις, και την υπόθεση ότι το φάρμακο παρεμβαίνει στην κατάσταση πήξης. Διαίρεσαν τους ασθενείς σε δύο ομάδες: την ομάδα A (n=10), στην οποία τοποθετήθηκε γέλη αιμοπεταλίων στο διάφραγμα του κόλπου κατά τη διάρκεια της επανορθωτικής επέμβασης και την ομάδα B (n=15), η οποία υποβλήθηκε μόνο σε χειρουργική θεραπεία. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε στα 1700rpm για 11 λεπτά στους 22°C. Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια φυγοκεντρήθηκε στα 3500 rpm για 11 λεπτά στους 22°C για να ξεχωρίσουν τα αιμοπετάλια και το πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια. Η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων τοποθετήθηκε σε ένα μείγμα, ενώ το πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια μπήκε στην κατάψυξη στους -80°C και μετά αποθηκεύτηκε στο ψυγείο στους 4°C έτσι ώστε να παραχθεί κρυστάλλωμα. Την επόμενη μέρα το πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια φυγοκεντρήθηκε στα 3000rpm για 11 λεπτά. Το κρυστάλλωμα χωρίστηκε και τοποθετήθηκε μαζί με τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε 4

σακουλάκια των 150ml. Κατά την αιδοιοεκτομή το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια τοποθετήθηκε κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης. Μετεγχειρητικά χορηγήθηκαν αντιθρομβωτικά και αντιβιοτικά. Βρήκαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά μόλυνσης τραύματος ($p=0,032$), νέκρωσης κολλικών τραυμάτων ($p=0,096$) και διάσπασης του τραύματος ($p=0,048$) στην ομάδα Α από ό,τι στην ομάδα Β. Βρήκαν επίσης μείωση στο ποσοστό μετεγχειρητικού πυρετού ($p<0.001$), μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο ($p<0.001$) και ταχύτερη επούλωση τραυμάτων στην ομάδα Α, η οποία έλαβε θεραπεία με PRP gel ($p<0.001$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή γέλης αιμοπεταλίων πριν από την ανακατασκευή του αιδοίου αντιπροσώπευε μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη της διάσπασης του τραύματος και την αντιμετώπιση των επιπλοκών των ουλών μετά από χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του αιδοίου (Morelli et. al., 2013).

Τα ίδια αποτελέσματα είχε βρει ο Morelli και οι συνεργάτες του το 2010 όπου έκαναν έγχυση PRP σε 5 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αιδοιοεκτομή λόγω υποτροπιάζοντα καρκίνου. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση των επιπλοκών, πιο σύντομη επούλωση, λιγότερη διαμονή στο νοσοκομείο. Άλλα θετικά της τεχνικής αυτής είναι ότι αποτελεί μία οικονομική και ταχύτερη θεραπεία (Morelli et. al., 2010).

3.4 Μαιευτική

3.4.1 Περινεοτομή

Η επισιοτομή πραγματοποιείται κατά το δεύτερο στάδιο του τοκετού για τη διεύρυνση του κόλπου από την οπίσθια όψη του για να διευκολυνθεί ο τοκετός του μωρού και να μη δημιουργηθεί κάποια αυτόματη ρήξη. Η διαδικασία αυτή γίνεται με ψαλίδι ή νυστέρι και μετά απαιτεί συρραφή.

Οι Akhoundova et. al. 2022, έκαναν αναφορά για μία γυναίκα που έκανε έγχυση PRP για τη θεραπεία της ουλής της επισιοτομής. Η συγκεκριμένη γυναίκα ήταν 28 χρονών και υποβλήθηκε σε υποβοηθούμενο τοκετό με βεντούζα και σε μια δεξιά επισιοτομή με σκίσιμο δευτέρου βαθμού. Στην τομή χρησιμοποιήθηκαν απορροφήσιμα ράμματα νούμερο 2. 7 μέρες μετά τον τοκετό η γυναίκα παρουσίασε πυρετό, ρίγη, αυξημένη κίτρινη κολλική έκκριση και πόνο στο περίνεο. Δεν μπορούσε να καθίσει ή και να περπατήσει. Οι παλμοί της ήταν 120 και η

θερμοκρασία της 38,2°C. Η εξέταση έδειξε μια μη μολυσμένη διανοιγμένη ουλή, βάθους 2εκ. και μήκους 3εκ.. Ο πυελικός πόνος και η ανώμαλη κολπική έκκριση υποδήλωναν ενδομητρίτιδα. Η εξέταση αίματος έδειξε λευκοκυττάρωση (14×10^3 κύτταρα/L), με C αντιδρώσα πρωτεΐνη 40mg/L, αιμοσφαιρίνη 8,8g/dL, αριθμός αιμοπεταλίων $381 \times 10^3/\mu\text{l}$. Της χορηγήθηκε αμοξικυκλίνη 2g/6hIV και ακεταμινοφένη, ιβουπροφένη και μορφίνη από το στόμα σαν αναλγητικό. Μέχρι και την 11^η μέρα η γυναίκα ήταν σε πόνο. Τότε της χορηγήθηκαν 10ml PRP στη θέση της περινεοτομής. Πλήρης αποκατάσταση της περινεοτομής επήλθε σε 3 εβδομάδες με σταδιακή μείωση του πόνου, ο οποίος εξαφανίστηκε μέσα σε ένα μήνα. Η διάνοιξη της περινεοτομής είναι σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή. Συνήθως συμβαίνει 7-14 μέρες μετά τον τοκετό με επίπτωση 0,59% έως και 13,5%. Οι βασικοί παράγοντες κινδύνου είναι ο υποβοηθούμενος τοκετός με επισιτομή, σοβαρή παχυσαρκία, μόλυνση και 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού πληγή. Η συγκεκριμένη περίπτωση έδειξε ότι το PRP μπορεί να είναι μία επιλογή για συντηρητική αντιμετώπιση της διανοιγμένης πληγής μετά από κολπικό τοκετό. Όμως υπάρχουν κάποιες αντενδείξεις: κληρονομούμενη ή επίκτητη αιματολογική διαταραχή, διαταραχή πήξης, μεταβολικές ή συστηματικές δυσλειτουργίες, κακοήθεια, αυτοάνοσα νοσήματα, ασθενείς που έχουν πάρει μέσα σε 3 μέρες ασπιρίνη ή άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, πρόσφατος πυρετός, ασθένεια, αναιμία (Akhoundova et. al. 2022).



Εικόνα 14: A) Πριν τη θεραπεία, B) Προετοιμασία PRP, C) 7^η μέρα μετά τη θεραπεία, D) 22^η μέρα μετά τη θεραπεία. Πηγή: Akhoundova, F., Schumacher, F., Léger, M., Berndt, S., Martinez de Tejada, B., &Abdulcadir, J. (2022). Use of Autologous Platelet Rich Plasma (A-PRP) for Postpartum Perineal Repair Failure: A Case Report. *Journalofpersonalizedmedicine*, 12(11), 1917. <https://doi.org/10.3390/jpm12111917>

3.4.2 Καισαρική Τομή

Η καισαρική τομή πρόκειται για μια χειρουργική επέμβαση που γίνεται στη γυναίκα προκειμένου να φέρει στη ζωή το παιδί της. Συγκεκριμένα γίνονται τομές στο κάτω μέρος της κοιλιάς της μητέρας (οριζόντια τομή Pfannenstiel περίπου 15εκ.) και στον ισθμό της μήτρας. Η καισαρική τομή πραγματοποιείται σε περίπτωση που ο κολπικός τοκετός θεωρείται επικίνδυνος ή ακόμα και χωρίς να υπάρχει ιατρικός λόγος. Το κλείσιμο του δέρματος μπορεί να επιτευχθεί με υποδόριο ράμμα ή με υποδορίως απορροφήσιμους συνδετήρες και αυτοκόλλητες κόλλες.

Οι Tehranian et. al., 2016, μέσω της έρευνάς τους προσπάθησαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της τοπικής έγχυσης αυτόλογου PRP για τη θεραπεία της επούλωσης των πληγών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Τα κριτήρια ένταξης στην έρευνα ήταν: υψηλός δείκτης μάζας σώματος (>25), προηγούμενη καισαρική τομή, διαβήτη ή διαβήτη κύησης, δίδυμη κύηση, χρήση κορτικοστεροειδών και αναιμία. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: χρόνιοι πόνοι, ηπατίτιδα, αιμοσφαιρίνη <9mmol/L, διαταραχές πήξης και αιμοπετάλια <150×10⁶/L. Για τη δημιουργία του PRP πήραν 55ml αίμα από κάθε ασθενή που ήταν στην ομάδα που θα λάμβανε PRP σε σύριγγα με αντιπηκτικό. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε στα 3.200rpm για 15 λεπτά. Έλαβαν 4-5ml PRP. Το διάλυμα αναμείχθηκε με διττανθρακικό νάτριο. Πριν το κλείσιμο της ουλής έκαναν έγχυση του PRP στον μυ, δηλαδή τη μήτρα. Η ομάδα που δεν είχε την παρέμβαση δεν έλαβε κάποια επιπλέον θεραπεία. Οι ασθενείς εξετάστηκαν την πρώτη μέρα, την πέμπτη μέρα και 8 εβδομάδες μετά την εγχείρηση. Ο πόνος αξιολογήθηκε με το σύστημα μέτρησης VAS, η επούλωση του τραύματος αξιολογήθηκε με το σύστημα μέτρησης VSS και οι οιδηματώδεις εκκρίσεις με το σύστημα REEDA. Το σύστημα REEDA αξιολογεί την υπεραιμία, το οίδημα, τις εκχυμώσεις, τις εκκρίσεις και την προσέγγιση των άκρων της πληγής. Το ανώτερο σκορ είναι το 15 και όσο χαμηλότερο είναι αυτό τόσο καλύτερη είναι και η

επούλωση. Το σύστημα VSS χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κελοϊδών υπερτροφικών ουλών. Το σύστημα VAS αξιολογεί τον πόνο. Το ανώτερο σκορ είναι 100 και όσο μεγαλύτερο είναι τόσο πιο πολύ πόνος υπάρχει. 138 γυναίκες έλαβαν μέρος στην έρευνα με τις 67 να είναι στην ομάδα με το PRP και τις 71 στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα με την παρέμβαση είχε συγκεντρώσει μικρότερα σκορ. Μετά από 5 μέρες η μείωση στο σύστημα REEDA για την ομάδα με το PRP ήταν 43%. Μετά από 8 εβδομάδες υπήρχε μείωση 42,5%. Παρόμοια μείωση παρουσιάστηκε και στην ομάδα ελέγχου: μετά από 5 μέρες η μείωση του σκορ REEDA ήταν 25% και μετά από 8 εβδομάδες 47%. Η θεραπεία με PRP είχε στατιστικά σημαντική μείωση στο σκορ REEDA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.008$). Η ομάδα του PRP είχε μείωση στο VAS σκορ κατά 42% σε 5 μέρες και μετά από 8 εβδομάδες μείωση 51%. Παρόμοια και στην ομάδα ελέγχου, μετά από 5 μέρες είχε μείωση 31% και μετά από 8 εβδομάδες μείωση 48%. ($p<0.001$). Γενικά, παρατηρήθηκε ότι η ομάδα του PRP είχε σημαντική μείωση στον πόνο, στα κελοειδή και στην υπερτροφική ουλή και είχαν καλύτερη επούλωση της πληγής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Καμία από τις 67 ασθενείς δεν είχε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια (Tehrani et. al., 2016).

Οι Elkhoully et. al., 2021 έκαναν τη δική τους έρευνα για τη χρήση του PRP στην καισαρική τομή. Στόχος της έρευνάς τους ήταν να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στην επούλωση των ουλών της καισαρικής τομής σε άτομα υψηλού κινδύνου. 200 γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο όμοιες ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε υποδόρια έγχυση PRP στην ουλή μετά το χειρουργείο. Η ομάδα ελέγχου έλαβε την κανονική φροντίδα. Αξιολογήθηκαν τα εξής σκορ REEDA, VSS, VAS. Και σε αυτήν την περίπτωση η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση στο σκορ REEDA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου την 1^η, 7^η μέρα και μετά από 6 μήνες ($p<0.001$). Αντίστοιχα υπήρχε μείωση των σκορ VSS και VAS στην ομάδα του PRP την 7^η μέρα και μετά από 6 μήνες ($p<0.001$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP έχει θετικά αποτελέσματα στην επούλωση τραυμάτων και στη μείωση του πόνου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Elkhoully et. al., 2021).

Οι Chaichian et. al., 2021 έκαναν μια διπλά τυφλή κλινική μελέτη για να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στην ουλή της καισαρικής τομής μετά το χειρουργείο. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: μονήρης κύηση, εκλεκτική καισαρική τομή, τελειόμηνη κύηση, ρήξη υμένων κάτω από 24 ώρες, να μην έχει χοριοαμιονιτίδα, πυρετό, ευαισθησία στη μήτρα, μη χρήση αντιφλεγμονωδών και αντιπηκτικών για 3-4

μέρες πριν το χειρουργείο, όχι άλλες εγχειρήσεις στη μήτρα. 30 γυναίκες χωρίστηκαν σε 2 ισάξιες ομάδες. Μετά το κλείσιμο της τομής της μήτρας στις γυναίκες της ομάδας με την παρέμβαση έγινε έγχυση PRP και στην πάνω και στην κάτω πλευρά της τομής, μεταξύ του φθαρτού και του μυομητρίου. Συλλέχθηκαν 8,5ml αίματος από τις γυναίκες και αναμείχθηκαν με 1,5ml αντιπηκτικό. Το διάλυμα φυγοκεντρήθηκε για 10 λεπτά στα 1600rpm. Το κάτω μέρος του σωληναρίου μεταφέρθηκε σε άλλο σωληνάριο και φυγοκεντρήθηκε στα 3500rpm για 6 λεπτά. Το αποτέλεσμα ήταν η συλλογή 2-3ml PRP. Η μέτρηση των παραμέτρων της ουλής του μυομητρίου έγινε 12 εβδομάδες μετά το χειρουργείο. Συνολικά 9 από τις 30 γυναίκες (30%) είχαν κόγχη της μήτρας. Από όλες αυτές 13,3% (2/15) και 46,7% (7/15) ήταν στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα ($p=0.002$). Το μέσο ύψος και πάχος της κόγχης ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με αυτό της ομάδας ελέγχου ($p=0.048$) (Chaichian et. al., 2021).

Η καισαρική τομή μπορεί να προκαλέσει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικά η ανάπτυξη ισθμοκήλης/κόγχη της μήτρας. Η κόγχη της μήτρας είναι η μη συνέχιση του μυομητρίου και ενδομητρίου μετά από υστεροτομή σαν κομμάτι της καισαρικής. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μαιευτικά προβλήματα όπως πρόωρος τοκετός, αποβολή, ρήξη μήτρας, έκτοπη κύηση στην ουλή της καισαρικής και διεισδυτικός πλακούντας. Η κόγχη της μήτρας εντοπίζεται σαν μια τριγωνική ανηχοϊκή περιοχή ή μυομητρική ασυνέχεια. Συνήθως τα συμπτώματα είναι σταγονοειδής αιμόρροια, δυσμηνόρροια, πυελικός πόνος και δυσπαρευνία. Η θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική αλλά και λαπαροσκοπική ή/και υστεροσκοπική αναλόγως τα συμπτώματα. Στόχος της έρευνας είναι να αναλύσουν τα πρωτόκολλα για την πρόληψη της κόγχης της μήτρας. Η αιτιολογία της δημιουργίας της κόγχης χωρίζεται σε 3 κατηγορίες: η τοποθεσία της υστεροτομής, η τεχνική του κλεισίματος της ουλής και οι παράγοντες που σχετίζονται με την επούλωση της πληγής. Οι Backer et. al., 2023, έθεσαν σαν ερώτημα αν το PRP βελτιώνει τη μυομητρική επούλωση και την πρόληψη της κόγχης σε επερχόμενη υστεροτομή. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των Tehranian και Elkhoully, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του PRP είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος που αυτή τη στιγμή δεν μπορεί να συσταθεί λόγω έλλειψης δεδομένων (Backer et. al., 2023).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) φαίνεται ότι μπορεί να επιδράσει θετικά όταν εφαρμόζεται σε γυναικολογικές παθήσεις που χρειάζονται χειρουργείο.

Στη γενική γυναικολογία μελετήθηκαν τα εξής χειρουργεία: τραχηλικό εκτρόπιο, σκληρυντικός λειχήνας, ατροφία του κόλπου και σύνδρομο Asherman. Στην περίπτωση του τραχηλικού εκτροπίου, οι Hua et. al. 2012, αποφάσισαν να συγκρίνουν το PRP με τη χρήση laser για τη θεραπεία του. Το PRP εγχύθηκε στην επιφάνεια του τραχήλου 2 φορές σε διάστημα μίας εβδομάδας. Τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν ήταν στατιστικά σημαντικά, έδειξαν ότι το 89,8% της ομάδας του PRP είχε θεραπευτεί μετά τις 12 εβδομάδες σε σχέση με το 91,5% της ομάδας του laser. Επίσης, το 93,7% της ομάδας της παρέμβασης με το PRP και το 92,4% της ομάδας της παρέμβασης με το laser δεν είχαν συμπτώματα (μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Η κολποσκόπηση έδειξε ότι ο μέσος χρόνος πλήρης επαναεπιθηλιοποίησης ήταν $6,41 \pm 2,05$ εβδομάδες στην ομάδα PRP και $8,28 \pm 1,72$ εβδομάδες στην ομάδα του laser και η διαφορά τους ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$). Επίσης, δεν υπήρχαν επιπλοκές λόγω της θεραπείας. Τα μόνα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν κολπική έκκριση και αιμορραγία κυρίως στην ομάδα του laser. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι το PRP μπορεί να βοηθήσει τις γυναίκες με τραχηλικό εκτρόπιο καθώς επουλώνει την περιοχή σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα σε σχέση με την εφαρμογή laser. Στην αντιμετώπιση του σκληρυντικού λειχήνα, το PRP φαίνεται ότι έχει θετικά αποτελέσματα. Όλες οι έρευνες έδειξαν ότι υπήρχε βελτίωση έως και εξαφάνιση των συμπτωμάτων του σκληρυντικού λειχήνα. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Casabona et. al., 2010, φάνηκε ότι 15 μέρες μετά τη χορήγηση PRP στο αιδοίο, τα συμπτώματα όπως η φαγούρα και το αίσθημα καύσου βελτιώθηκαν, το δέρμα της γεννητικής περιοχής έγινε πιο ελαστικό, μαλακό και το χρώμα του επανήλθε στο φυσιολογικό. Μετά από λίγους μήνες, οι γυναίκες δεν είχαν πόνους και συνέχισαν τις σεξουαλικές τους επαφές. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η έρευνα των Behnia-Wilison et. al., 2016, όπου πάνω από τις μισές ασθενείς (60,7%) παρατήρησαν βελτίωση στα συμπτώματά τους, ενώ το 28,6% δεν είχε πλέον πληγές. Επίσης, οι περισσότερες δεν είχαν συμπτώματα μετά τη θεραπεία καθώς και δε χρειαζόταν να κάνουν χρήση στεροειδών. Στην έρευνα των Goldstein et. al. 2016, επίσης, πάνω από τις μισές είχαν μείωση της φλεγμονής. Οι Franic, et. al., 2018, παρουσίασαν ένα κλινικό περιστατικό με μία γυναίκα με σκληρυντικό λειχήνα με

συμπτώματα όπως φαγούρα, αίσθημα καύσου, σκληρότητα και πόνο στα γεννητικά όργανα, καθώς και μειωμένη σεξουαλική διάθεση. Μετά από διπλή θεραπεία, η επιδερμίδα των γεννητικών οργάνων της ήταν σχεδόν φυσιολογική και δεν υπήρχαν τα συμπτώματα που είχε αναφέρει, ενώ η σεξουαλική ζωή επανήλθε. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι Tedesco, et. al., 2021, αλλά και οι Medina, et. al., 2023. Όλοι οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP στα εξωτερικά γεννητικά όργανα των γυναικών με σκληρυντικό λειχήνα, ανακουφίζει και εξαφανίζει τα συμπτώματα όπως φαγούρα, αίσθημα καύσου, μειωμένη ελαστικότητα και πόνο, καθώς και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους. Η ατροφία του κόλπου ορίζεται πλέον ως «Ουρογεννητικό Σύνδρομο της Εμμηνόπαυσης» (Genitourinary syndrome of menopause-GSM). Περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και στεροειδών του φύλου, αλλά προκαλεί και αλλαγές στα μικρά/μεγάλα χείλη, στον κόλπο, στην κλειτορίδα, στην ουρήθρα και στην ουροδόχο κύστη. Η χρήση του PRP για την αντιμετώπιση της ατροφίας λόγω της εμμηνόπαυσης μπορεί να είναι αποτελεσματική. Σύμφωνα με τους Waghe, et. al., 2024, στις έρευνες που συμπεριέλαβε στην αναφορά του διαπιστώθηκε μείωση των συμπτωμάτων της ατροφίας. Χρειάζονται όμως να γίνουν μελέτες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του (Waghe, et. al., 2024). Αντίστοιχα και οι Saleh et al., υποστηρίζουν ότι το PRP μπορεί να βοηθήσει στο GSM (Saleh et al., 2022). Τέλος, το PRP φαίνεται να βοηθάει και στο σύνδρομο Asherman. Οι Aghajanova, et. al., 2018 παρουσίασαν δύο περιστατικά, όπου γυναίκες με σύνδρομο Asherman έκαναν υστεροσκόπηση και λύση συμφύσεων. Κατά την υστεροσκόπηση χορηγήθηκε στη μητρική κοιλότητα PRP. Στόχος των γυναικών ήταν η εγκυμοσύνη, η οποία και επιτεύχθηκε μετά τη θεραπεία, είτε αυτόματα είτε με πρωτόκολλο IVF. Οι Torky, et. al., 2018, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στη μείωση της επίπτωσης της εμφάνισης συμφύσεων μετά τη λύση τους. Χορήγησαν στις γυναίκες PRP και στο τοίχωμα και στην κοιλότητα της μήτρας, μετά από λύση των συμφύσεων. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να δημιουργηθούν λιγότερο σοβαρές συμφύσεις (Grade I) και αλλαγές στην εμμηνορρυσία, με μεγαλύτερη διάρκεια και ποσότητα αίματος. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Ahmed, et. al., 2021 και οι Ibrahim, et. al., 2021. Ωστόσο, οι Javaheri, et. al., 2020, δε βρήκαν κάποια αλλαγή μετά την έγχυση PRP στην κοιλότητα της μήτρας. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Aghajanova, et. al., 2021 οι οποίοι μετά την έγχυση PRP στη μήτρα μέσω καθετήρα, δε βρήκαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το πάχος του

ενδομητρίου, τα ποσοστά κύησης και την έκβασή της, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε καμία θεραπεία μετά την υστεροσκόπηση. Οι Puente Gonzalo, et. al., 2021 παρουσίασαν ένα κλινικό περιστατικό όπου μετά από δύο εγχύσεις PRP στην κοιλότητα της μήτρας παρατήρησαν αύξηση του ενδομητρίου, με καλύτερη αγγείωση και ανάπτυξη της κοιλότητας. Σύντομα, η γυναίκα υποβλήθηκε σε επιτυχημένη IVF με καλή έκβαση της κύησης. Τέλος, οι Naghshineh, et. al., 2023 προσπάθησαν να αξιολογήσουν και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας με ή χωρίς την έγχυση του PRP στο σύνδρομο Asherman. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε μείωση της εμφάνισης συμφύσεων Grade III και αύξηση της εμμηνορρυσίας στην ομάδα του PRP αλλά δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συμπερασματικά, η χρήση του PRP θα μπορούσε να επηρεάζει τη μείωση εμφάνισης συμφύσεων υψηλού Grade, την αύξηση της διάρκειας και της ποσότητας της εμμήνου ρύσης καθώς και την πάχυνση του ενδομητρίου. Όμως χρειάζονται περισσότερες έρευνες πάνω στο θέμα αυτό.

Στην ουρογυναικολογία μελετήθηκαν τα εξής χειρουργεία: πρόπτωση πυελικών οργάνων, ουρογεννητικά συρίγγια και ακράτεια ούρων από προσπάθεια. Οι Gorlero et. al., 2012, αφού διόρθωσαν την πρόπτωση σε 10 γυναίκες, τους χορήγησαν PRF. Τα αποτελέσματα έδειξαν εξαφάνιση των συμπτωμάτων, αύξηση της σεξουαλικής δραστηριότητας, ενώ δεν υπήρχε συμπτωματολογία στο ουροποιητικό και στο πεπτικό σύστημα. Οι Medel et. al., 2015, εξέτασαν τη χρήση εμφυτευμάτων HVF επικαλυμμένα με PRP στην πρόπτωση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρχε καλύτερη προσκόλληση του μοσχεύματος σε σχέση με αυτά που δεν είχαν PRP. Ωστόσο, οι Chrysanthopoulou et. al., 2017, έκαναν σύνοψη των υπαρχόντων στοιχείων από πειραματικές και κλινικές μελέτες σε ζώα σχετικά με τον πιθανό ρόλο του PRP στη θεραπεία της πρόπτωσης των γεννητικών οργάνων και κατέληξαν ότι το PRP αποκαθιστά την ανατομία και τη λειτουργία των πυελικών συνδέσμων, αλλά δεν έχουν προκύψει ακόμη στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντιτίθενται στη χρήση PRP στις γυναίκες που πάσχουν από πρόπτωση γεννητικών οργάνων. Τέλος, οι Atilgan et. al., 2020 ήθελαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα του PRP στη διόρθωση της κυστεοκήλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των συμπτωμάτων της πρόπτωσης, ενώ δεν υπήρχαν επιπλοκές από την επέμβαση. Συμπερασματικά, η χρήση PRP στην πρόπτωση των πυελικών οργάνων μπορεί να αποτελεί μια βοηθητική οδός για τη λύση του προβλήματος. Στην αντιμετώπιση των συριγγίων το

PRP φαίνεται ότι βοηθάει. Συγκεκριμένα, οι Shirvan et. al., 2013, έκαναν έγχυση PRP και PRFG σε κυστεοκολπικό συρίγγιο. Μετά από 6 μήνες, σχεδόν όλοι οι ασθενείς θεραπεύτηκαν κλινικά. Το 91,67% ήταν στεγνές μετά την παρέμβαση. Οι Bodner-Adler et. al., 2017, σε μια συστηματική ανασκόπηση αξιολόγησαν τις συντηρητικές και χειρουργικές θεραπείες. Διαπίστωσαν ότι τα μικρά συρίγγια μπορούσαν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με διάφορες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του PRP, με ποσοστά επιτυχίας που κυμαίνονται από 67% έως 100%. Οι Streit-Cieckiewicz et. al., 2019, έκαναν επίσης έγχυση PRP γύρω από το συρίγγιο και μετά έκαναν χειρουργείο σύγκλησης. Σε όλες τις περιπτώσεις το κολπικό τοίχωμα επουλώθηκε χωρίς ίχνος τομής, ερυθρότητας ή κοκκιώδους ιστού. Επίσης οι ασθενείς δεν παραπονέθηκαν για δυσκολίες στην ούρηση ή άλλες δυσλειτουργίες. Οι Santos et. al., 2023, παρουσίασαν ένα περιστατικό με χρόνια διαρροή ούρων. Τοποθέτησαν PRP γύρω από τις άκρες του συριγγίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν κλείσιμο των συριγγίων χωρίς ουλή, ερυθρότητα ή κοκκιώδη ιστός. Τέλος, οι Mongardini et al., 2009 έκαναν έρευνα για τα ορθοκολπικά συρίγγια. Στην συγκεκριμένη περίπτωση έκαναν τοπική έγχυση PRP 3 φορές κάθε 2 εβδομάδες. Στο 69% των γυναικών παρατηρήθηκε σύγκλιση του συριγγίου χωρίς άλλες επιπλοκές. Συμπερασματικά, η χρήση του PRP μπορεί να βοηθήσει στο κλείσιμο και στην καλύτερη επούλωση της ουλής των συριγγίων. Επιπλέον, δε δημιουργούνται άλλες επιπλοκές από τη διαδικασία, όπως ερυθρότητα ή παρουσία κοκκιώδους ιστού. Ως προς την ακράτεια ούρων από προσπάθεια, οι Nikolopoulos et. al., 2019, έκαναν μια έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του PRP στην πίεση της ροής σε ποντίκια με διατομή του ηβουρηθρικού συνδέσμου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το PRP μπορεί να αποκαταστήσει την πίεση ροής μετά τη διατομή του συνδέσμου. Οι Behnia-Willison et. al., 2019 μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του διακολπικού laserCO₂ μαζί με την έγχυση PRP στην ακράτεια ούρων προσπάθειας. Τα αποτελέσματα έδειξαν σταδιακή μείωση των συμπτωμάτων έως και 2 χρόνια μετά τη θεραπεία. 3 μήνες μετά τη θεραπεία, 21,0% των γυναικών δεν είχαν καθόλου συμπτώματα, 45,2% σπάνια (κάτω από 1 την εβδομάδα), 25,8% συχνά και 8,1% καθημερινά. Στους 12 με 24 μήνες μετά τη θεραπεία 18,9% δεν είχαν συμπτώματα, το 43,2% είχαν σπάνια, το 27% είχαν συχνά και το 10,8% είχαν καθημερινά. Αντίστοιχα υπήρχε μείωση στις ενοχλήσεις του ουροποιητικού. Οι Athanasiou et. al., 2021, έκαναν μία έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της έγχυσης PRP σε γυναίκες με ακράτεια προσπάθειας. Μετά από 2 θεραπείες υπήρχε σημαντική

βελτίωση στα συμπτώματα της ακράτειας ούρων. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Grigoriadis et. al., 2024. Τέλος, οι Chiang and Kuo, 2022, έκαναν έγχυση του PRP γύρω από την ουρήθρα. Μετά από 4 ενέσεις το 80,8% των γυναικών είχαν βελτίωση ως προς την ακράτεια, στο 50% είχε γίνει πλήρης ίαση και στο 30,8% ελαφριά καλυπτερεύση. Το 19,2% δεν είχε κάποια διαφορά στην ακράτεια. Μετά από 3 μήνες 46,2% των ασθενών δεν είχαν συμπτώματα. Στον ένα χρόνο παρακολούθησης, 26,9% ήταν ασυμπτωματικές, 53,8% είχαν ελάχιστα συμπτώματα και 7,7% είχαν υποτροπή και ζήτησαν άλλη βοήθεια. Εν κατακλείδι, το PRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία σε προβλήματα ακράτειας ούρων από προσπάθεια, με πολύ καλά αποτελέσματα.

Ως προς τη γυναικολογική ογκολογία η χρήση του PRP μελετήθηκε στην αντιμετώπιση του καρκίνου του αιδοίου. Οι Morelli et. al., 2013, διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη ασθενών για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής γέλης αιμοπεταλίων σε γυναίκες μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά μόλυνσης τραύματος, νέκρωσης κολπικών τραυμάτων και διάσπασης του τραύματος στην ομάδα του PRP από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε επίσης, μείωση στο ποσοστό μετεγχειρητικού πυρετού, μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και ταχύτερη επούλωση τραυμάτων. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν βρει και οι Morelli et. al., 2010. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή γέλης αιμοπεταλίων πριν από την ανακατασκευή του αιδοίου αντιπροσώπευε μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη της διάσπασης του τραύματος και την αντιμετώπιση των επιπλοκών των ουλών μετά από χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του αιδοίου.

Τέλος, ως προς τη μαιευτική, η χρήση του PRP μελετήθηκε στην αντιμετώπιση της περινεοτομής και της καισαρικής τομής. Οι Akhoundova et. al. 2022, έκαναν αναφορά για μία γυναίκα που έκανε έγχυση PRP στην περιοχή της ουλής για τη θεραπεία των συμπτωμάτων λόγω της επισιοτομής. Πλήρης αποκατάσταση της περινεοτομής επήλθε σε 3 εβδομάδες με σταδιακή μείωση του πόνου, ο οποίος εξαφανίστηκε μέσα σε ένα μήνα. Η συγκεκριμένη περίπτωση έδειξε ότι το PRP μπορεί να είναι μία επιλογή για συντηρητική αντιμετώπιση της διανοιγμένης πληγής μετά από κολπικό τοκετό. Ως προς την καισαρική τομή, οι Tehranian et. al., 2016, μέσω της έρευνάς τους προσπάθησαν να αξιολογήσουν την

αποτελεσματικότητα της τοπικής έγχυσης αυτόλογου PRP για τη θεραπεία της επούλωσης των πληγών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες αισθάνονταν λιγότερο πόνο, η επούλωση της τομής ήταν καλύτερη και υπήρχαν μειωμένες οιδηματώδεις εκκρίσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία δεν έλαβε PRP στην ουλή της καισαρικής. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Elkhoully et. al., 2021. Οι Chaichian et. al., 2021 έκαναν μια διπλά τυφλή κλινική μελέτη για να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στην δημιουργία κόγχης της μήτρας. Η μέτρηση των παραμέτρων της ουλής του μυομητρίου έγινε 12 εβδομάδες μετά το χειρουργείο. Συνολικά 30% είχαν κόγχη της μήτρας. Από όλες αυτές το 13,3% και 46,7% ήταν στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Το μέσο ύψος και πάχος της κόγχης ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με αυτό της ομάδας ελέγχου. Τέλος, οι Backer et. al., 2023, έθεσαν επίσης, σαν ερώτημα αν το PRP βελτιώνει τη μυομητρική επούλωση και την πρόληψη της κόγχης σε επερχόμενη υστεροτομή. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των Tehranian και Elkhoully, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του PRP είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος που αυτή τη στιγμή δεν μπορεί να συσταθεί λόγω έλλειψης δεδομένων. Συμπερασματικά, η χρήση του PRP στην καισαρική τομή μπορεί επίσης να έχει θετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, υπάρχει καλύτερη επούλωση και μειώνει τις επιπλοκές της καισαρικής τομής όπως πόνος και οιδηματώδεις εκκρίσεις, ενώ έχει παρατηρηθεί μείωση στην εμφάνιση κόγχης της μήτρας.

Συμπερασματικά, η έγχυση του PRP στα γυναικολογικά χειρουργεία αποτελεί μια καινοτόμα μέθοδο για την γρήγορη επούλωση των ουλών αλλά και τη βελτίωση των συμπτωμάτων που ταλανίζουν τις ασθενείς. Σίγουρα, για την ευρέα χρήση του, χρειάζονται περισσότερες μελέτες με σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία θα αποδείξουν τη χρησιμότητά του σε αυτά τα γυναικολογικά χειρουργεία και σε πολλούς άλλους τομείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Βενετίκου, Μ. (2016). *Φυσιολογία του Ανθρώπου* (σσ. 32). Αθήνα: Ζεβελεκάκης.
- Λουκόπουλος, Δ. & Πολίτου, Μ. (2015). *Μαθήματα Αιματολογίας*. Αθήνα: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα.
- Μάλλη, Ε. (2021). *Αιμοπετάλια που έχουν ψυχθεί και προορίζονται για μετάγγιση* (Μεταπτυχιακή Εργασία). Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα (Αιγάλεω).
- Πάγκαλης, Γ. (2008). *Αιματολογία στην κλινική πράξη* (σσ. 23-35, 844-848). Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Σαββίδης, Μ. (2022). *Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια και Αναγεννητική Ιατρική* (Μεταπτυχιακή Εργασία). Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα (Αιγάλεω).
- AggarwalP, BenAmorA. CervicalEctropion. [Updated 2023 May 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/>.
- Aghajanova, L., Cedars, M. I., & Huddleston, H. G. (2018). Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(5), 771–775. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1135-3>
- Aghajanova, L., Sundaram, V., Kao, C. N., Letourneau, J. M., Manvelyan, E., Cedars, M. I., & Huddleston, H. G. (2021). Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: the first experience. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 38(11), 2955–2963. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02328-5>
- Ahmed, M. E., Amer, M. I., & Ahmed, W. E. (2021). Platelet rich plasma following hysteroscopic adhesolysis: a randomized clinical trial. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 10(2), 433+. <https://link.gale.com/apps/doc/A653708063/AONE?u=anon~c159a19e&sid=googleScholar&xid=908f0228>
- Akhoundova, F., Schumacher, F., Léger, M., Berndt, S., Martinez de Tejada, B., & Abdulcadir, J. (2022). Use of Autologous Platelet Rich Plasma (A-PRP) for Postpartum Perineal Repair Failure: A Case Report. *Journal of personalized medicine*, 12(11), 1917. <https://doi.org/10.3390/jpm12111917>

Athanasidou, S., Kalantzis, C., Zacharakis, D., Kathopoulos, N., Pontikaki, A., & Grigoriadis, T. (2021). The Use of Platelet-rich Plasma as a Novel Nonsurgical Treatment of the Female Stress Urinary Incontinence: A Prospective Pilot Study. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*, 27(11), e668–e672. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001100>

Atılgan, A.E., Aydın, A. Cystocele Repair with Platelet-Rich Plasma. *Indian J Surg* 83, 726–730 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02459-6>

Backer, S., Khanna, D., Sadr, S., & Khatibi, A. (2023). Intra-operative Guidelines for the Prevention of Uterine Niche Formation in Cesarean Sections: A Review. *Cureus*, 15(9), e44521. <https://doi.org/10.7759/cureus.44521>

Behnia-Willison, F., Nguyen, T. T. T., Norbury, A. J., Mohamadi, B., Salvatore, S., & Lam, A. (2019). Promising impact of platelet rich plasma and carbon dioxide laser for stress urinary incontinence. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 5, 100099. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100099>

Bodner-Adler, B., Hanzal, E., Pablik, E., Koelbl, H., & Bodner, K. (2017). Management of vesicovaginal fistulas (VVF) in women following benign gynaecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(2), e0171554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171554>

Casabona, F., Priano, V., Vallerino, V., Cogliandro, A., & Lavagnino, G. (2010). New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery*, 126(4), 210e–211e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ea9386>

Chaichian S, Mirgaloybayat S, Tahermanesh K, Mohammadi M H , Saadat Mostafavi R, et al. Effect of Autologous Platelet–Rich Plasma on Cesarean Section Scar; A Randomized, Double-Blinded Pilot Study. *Shiraz E-Med J*. 2022;23(1):e114072. <https://doi.org/10.5812/semj.114072>.

Chiang, C. H., & Kuo, H. C. (2022). The Efficacy and Mid-term Durability of Urethral Sphincter Injections of Platelet-Rich Plasma in Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Frontiers in pharmacology*, 13, 847520. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847520>

Chrysanthopoulou, E. L., Pergialiotis, V., Perrea, D., Kourkoulis, S., Verikokos, C., & Doumouchtsis, S. K. (2017). Platelet rich plasma as a minimally invasive approach to uterine prolapse. *Medical hypotheses*, *104*, 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.018>

Davis, V. L., Abukabda, A. B., Radio, N. M., Witt-Enderby, P. A., Clafshenkel, W. P., Cairone, J. V., & Rutkowski, J. L. (2014). Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *The Journal of oral implantology*, *40*(4), 500–510. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-12-00104>

Davis, V. L., Abukabda, A. B., Radio, N. M., Witt-Enderby, P. A., Clafshenkel, W. P., Cairone, J. V., & Rutkowski, J. L. (2014). Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *The Journal of oral implantology*, *40*(4), 511–521. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-12-00106>

Dhillon, R. S., Schwarz, E. M., & Maloney, M. D. (2012). Platelet-rich plasma therapy - future or trend?. *Arthritis research & therapy*, *14*(4), 219. <https://doi.org/10.1186/ar3914>

Dhurat, R., & Sukesh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, *7*(4), 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, *101*(3), e51–e55. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>

Elkhouly, N. I., Elkilani, O. A., Kolaib, H. A., Elkhouly, R. M., & Morsi, D. I. (2021). Does Autologous Platelet-Rich Plasma Improve Wound Healing and Pain Perception after Cesarean Section in High-Risk Patients?. *Gynecologic and obstetric investigation*, *86*(4), 336–342. <https://doi.org/10.1159/000517117>

Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J. F., & Mautner, K. (2020). Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in

2020. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7794.
<https://doi.org/10.3390/ijms21207794>

Franic, D., Iternička, Z., & Franić-Ivanišević, M. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: A case report. *Case reports in women's health*, 18, e00062.
<https://doi.org/10.1016/j.crwh.2018.e00062>

Foster, T. E., Puskas, B. L., Mandelbaum, B. R., Gerhardt, M. B., & Rodeo, S. A. (2009). Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American journal of sports medicine*, 37(11), 2259–2272.
<https://doi.org/10.1177/0363546509349921>

Gremmel, T., Frelinger, A. L., 3rd, & Michelson, A. D. (2016). Platelet Physiology. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 42(3), 191–204.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1564835>

Grigoriadis, T., Kalantzis, C., Zacharakis, D., Kathopoulos, N., Prodromidou, A., Xadzilia, S., & Athanasiou, S. (2024). Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Stress Urinary Incontinence-A Randomized Trial. *Urogynecology (Philadelphia, Pa.)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001378>

Gorlero, F., Glorio, M., Lorenzi, P., Bruno-Franco, M., & Mazzei, C. (2012). New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin. *International urogynecology journal*, 23(6), 715–722.
<https://doi.org/10.1007/s00192-012-1667-5>

Gunning WTIII, RaghavanM, CalomeniEP, TurnerJN, RoysamB, RoysamS, SmithMR, KouidesPA, LachantNA. A Morphometric Analysis of Platelet Dense Granules of Patients with Unexplained Bleeding: A New Entity of Delta-Microgranular Storage Pool Deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6):1734. <https://doi.org/10.3390/jcm9061734>

Gupta, S., Paliczak, A., & Delgado, D. (2021). Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert review of hematology*, 14(1), 97–108.
<https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1860002>

Hua, X., Zeng, Y., Zhang, R., Wang, H., Diao, J., & Zhang, P. (2012). Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 119(1), 26–29.

<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.05.029>

Hermann, J., Cwaliński, J., & Banasiewicz, T. (2022). Application of platelet-rich plasma in rectovaginal fistulas in the patients with ulcerative colitis. *Langenbeck's archives of surgery*, 407(1), 429–433. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02232-7>

Hersant, B., SidAhmed-Mezi, M., Belkacemi, Y., Darmon, F., Bastuji-Garin, S., Werkoff, G., Bosc, R., Niddam, J., Hermeziu, O., La Padula, S., & Meningaud, J. P. (2018). Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause (New York, N.Y.)*, 25(10), 1124–1130.

<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001122>

Ibrahim, M., Ghanem, R., Sameh, A., & Abdellatif, M. (2021). Intrauterine Use Of Autologous Platelet-Rich Plasma In Management Of Asherman Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Evidence Based Women's Health Journal*, 11(1), 56-67. doi: 10.21608/ebwhj.2020.27971.1087

Javaheri, A., Kianfar, K., Pourmasumi, S., & Eftekhari, M. (2020). Platelet-rich plasma in the management of Asherman's syndrome: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine*, 18(2), 113–120. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v18i2.6423>

Kim, S. H., Park, E. S., & Kim, T. H. (2017). Rejuvenation Using Platelet-rich Plasma and Lipofilling for Vaginal Atrophy and Lichen Sclerosus. *Journal of menopausal medicine*, 23(1), 63–68. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.1.63>

Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2010). Human Anatomy & Physiology. Physiology. <https://doi.org/10.1038/nnano.2011.234>

Martínez-Martínez, A., Ruiz-Santiago, F., & García-Espinosa, J. (2018). Platelet-rich plasma: myth or reality?. Plasma ricoenplaquetas: ¿mito o realidad?. *Radiologia*, 60(6), 465–475. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.08.006>

Marx R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant dentistry*, 10(4), 225–228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>

McGeown, J. G. (2011). *Φυσιολογία* (σσ. 44-45). Αθήνα: Παρισσιανού.

Medel, S., Alarab, M., Kufaishi, H., Drutz, H., &Shynlova, O. (2015). Attachment of Primary Vaginal Fibroblasts to Absorbable and Nonabsorbable Implant Materials Coated With Platelet-Rich Plasma: Potential Application in Pelvic Organ Prolapse Surgery. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*, 21(4), 190–197. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000178>

Medina Garrido, C., Cano García, A., de la Cruz Cea, L., &Oreja Cuesta, A. B. (2023). Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus. *Archives of dermatological research*, 315(6), 1527–1532. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02529-1>

Mongardini, M., Iachetta, R.P., Cola, A., Maturo, A., Giofrè, M., &Custureri, F. (2009). [Low rectovaginal fistula treated with platelet-rich plasma (PRP)]. *Il Giornale di chirurgia*, 30 11-12, 507-9 .

Morelli, M., Dominijanni, A., Del Negro, S., Brescia, A., Cariati, F., Puzzonina, P., & Zullo, F. (2010). Use of platelet gel after surgery for wound breakdown prevention in recurrent vulvar cancer: case report. *BMC Geriatrics*, 10(Suppl 1), A67. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-S1-A67>

Morelli, M., Rocca, M. L., Venturella, R., Di Cello, A., Del Negro, S., Condorelli, M., Dominijanni, A., & Zullo, F. (2013). Adjuvant use of platelet gel for wound breakdown prevention in advanced vulvar cancer surgery: a retrospective study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 23(8), 1490–1494. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a50517>

Naghshineh, E., Rouholamin, S., &Derakhshandeh, Z. (2023). Hormone Therapy with or without Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treatment Asherman Syndrome; A Randomized Clinical Trial. *Advanced biomedical research*, 12, 17. https://doi.org/10.4103/abr.abr_411_21

Nikolopoulos, K. I., Pergialiotis, V., Perrea, D., & Doumouchtsis, S. K. (2016). Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence. *Medical hypotheses*, 90, 29–31. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.019>

Nikolopoulos, K. I., Chrysanthopoulou, E., Pergialiotis, V., Korrou, L. M., Perrea, D. N., Dimitroulis, D., & Doumouchtsis, S. K. (2019). An animal experimental study on pubourethral ligament restoration with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence. *Central European journal of urology*, 72(2), 134–141. <https://doi.org/10.5173/ceju.2019.1896>

Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., & Stojanovic, P. (2016). Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 11(1), 242–247. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>

Pietrzak, W. S., & Eppley, B. L. (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *The Journal of craniofacial surgery*, 16(6), 1043–1054. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf>

Puente Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jiménez, A., Vitale, S. G., Raffone, A., & Laganà, A. S. (2021). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a cutting-edge approach. *Updates in surgery*, 73(6), 2355–2362. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00828-0>

Richard, G. L. (1993). *Clinical Hematology* (σσ. 511-530). Pennsylvania: Lea &Febiger.

Saleh, D. M., & Abdelghani, R. (2022). Clinical evaluation of autologous platelet rich plasma injection in postmenopausal vulvovaginal atrophy: A pilot study. *Journal of cosmetic dermatology*, 21(10), 4269–4275. <https://doi.org/10.1111/jocd.14873>

Santos, F., Bonilla, A., Seguinot, I., Soto, D., & Romaguera, J. (2023). Hysterectomy-Induced Vesicovaginal Fistula Repair Using Platelet Rich Plasma: A Case Report and Narrative Review.

Shirvan, M. K., Alamdari, D. H., & Ghoreifi, A. (2013). A novel method for iatrogenic vesicovaginal fistula treatment: autologous platelet rich plasma injection and platelet

rich fibrin glue interposition. *The Journal of urology*, 189(6), 2125–2129.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.064>

Streit-Ciećkiewicz, D., Futyma, K., Miotła, P., Grzybowska, M. E., &Rechberger, T. (2019). Platelet-Rich Plasma as Adjuvant Therapy for Recurrent Vesicovaginal Fistula: A Prospective Case Series. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2122.
<https://doi.org/10.3390/jcm8122122>

Stuart, I.F. (2013). *Φυσιολογία του Ανθρώπου* (σσ. 390-397). Αθήνα: Παρισσιανού.

Tedesco, M., Garelli, V., Elia, F., Chicherchia, G., Foddai, M. L., Latini, A., Morrone, A., & Migliano, E. (2021). Usefulness of video thermography in the evaluation of platelet-rich plasma effectiveness in vulvar lichen sclerosus: preliminary study. *The Journal of dermatological treatment*, 32(5), 568–571.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1685644>

Tehrani, A., Esfehni-Mehr, B., Pirjani, R., Rezaei, N., SadatHeidary, S., &Sepidarkish, M. (2016). Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iranian Red Crescent medical journal*, 18(7), e34449. <https://doi.org/10.5812/ircmj.34449>

Torky, A., Amer, M., Ahmed, M.E., & Kamal, R.M. (2018). The Value of Using Platelet Rich Plasma after Hysteroscopic Analysis of Severe Intrauterine Adhesions (A Randomized Controlled Trial). *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 71, 2869-2874.

Waghe, T., Acharya, N., Karnik, M., Mohammad, S., Patel, N. A., &Gemnani, R. (2024). Role of Platelet-Rich Plasma in Genitourinary Syndrome of Menopause. *Cureus*, 16(1), e53316. <https://doi.org/10.7759/cureus.53316>