

PRIMENA PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA U LEČENJU ATROFIČNIH OŽILJAKA OD AKNI

Teodora Jorgačević¹  Sanja Gašić Petronijević¹  Milica Perić¹  Biljana Zogović¹ 

Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski fakultet, Republika Srbija

UVOD: Atrofični ožiljci nastaju kao česta posledica nelečenih akni, usled smanjene sinteze kolagena i poremećenih mehanizama reparacije tkiva. Plazma bogata trombocitima (PRP) se poslednjih godina sve češće koristi u terapiji ožiljaka zahvaljujući svojim regenerativnim sposobnostima, kao što su stimulacija sinteze kolagena, angiogeneza i remodelovanje tkiva.

PRIKAZ BOLESNIKA: Prikazan je slučaj pacijentkinje starosti 33 godine sa atrofičnim ožiljcima od akni tipa icepick i boxcar, lokalizovanim obostrano na obrazima. Sprovedena su tri PRP tretmana u razmaku od 4-6 nedelja. Korišćen je komercijalni PRP set, a dobijena plazma aplikovana je intradermalno iglom do 30G na dubini od oko 2mm. Sprovedena je klinička evaluacija i fotodokumentacija pre i posle serije tretmana. Nakon sprovedene terapije zabeleženo je značajno kliničko poboljšanje.

ZAKLJUČAK: PRP terapija se pokazala kao efikasna, bezbedna i dobro podnošljiva terapija u lečenju atrofičnih ožiljaka od akni. Iako standardizovan protokol u lečenju atrofičnih ožiljaka ne postoji, ovaj prikaz slučaja podržava PRP kao vrednu samostalnu ili kombinovanu terapijsku proceduru.

KLJUČNE REČI: Plazma bogata trombocitima, atrofični ožiljci od akni

APPLICATION OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF ATROPHIC ACNE SCARS

Teodora Jorgačević¹  Sanja Gašić Petronijević¹  Milica Perić¹  Biljana Zogović¹ 

University in Priština – Kosovska Mitrovica, Faculty of Medical Sciences, Republic of Serbia

INTRODUCTION: Atrophic scars commonly develop as a consequence of untreated acne due to decreased collagen synthesis and impaired tissue repair mechanisms. Platelet-rich plasma (PRP) has increasingly been used in scar therapy in recent years because of its regenerative properties, including stimulation of collagen synthesis, angiogenesis, and tissue remodeling.

CASE OUTLINE: We present the case of a 33-year-old female patient with atrophic icepick and boxcar acne scars localized bilaterally on the cheeks. Three PRP treatments were performed at intervals of 4–6 weeks. A commercial PRP kit was used, and the obtained plasma was applied intradermally using a 30G needle at a depth of approximately 2 mm. Clinical evaluation and photographic documentation were conducted before and after the treatment series. Significant clinical improvement was observed following the therapy.

CONCLUSION: PRP therapy proved to be an effective, safe, and well-tolerated treatment for atrophic acne scars. Although a standardized protocol for the treatment of atrophic scars does not yet exist, this case report supports PRP as a valuable standalone or adjunctive therapeutic option.

KEYWORDS: Platelet-rich plasma, atrophic acne scars

Korespondent:
Teodora Jorgačević
Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica
ORCID: 0000-0002-9331-3000
Tel: +381655374347
Mail: teodora.jorgacevic@med.pr.ac.rs

INTRODUCTION

Akne predstavljaju hroničnu bolest folikula dlake i sebacealnih žlezda koja zahvata 9,4% svetske populacije. U više od 85% slučajeva bolest se javlja u pubertetu, pogađajući podjednako oba pola, ali se može javiti i kod odraslih, pretežno žena. Najčešće su lokalizovane na licu, vratu, dekolteu i leđima, u vidu komedona, papula, pustula, nodusa i cisti. [1]

Etiopatogeneza akni je multifaktorijalna i povezana je sa produkcijom androgena u pubertetu, retencionom folikularnom hiperkeratozom, hiperprodukcijom i sekrecijom sebuma, proliferacijom *Cutibacterium acnes* i imunskim odgovorom na povećano prisustvo ove bakterije u sebacealnom folikulu. [1,2] Ovi procesi pokreću kaskadu inflamatornih reakcija sa oslobađanjem proinflamatornih citokina i hemokina, regrutacijom neutrofila u folikul i nastankom pustula i apscesa. Navedeni mehanizmi dovode do infrainfundibularne inflamacije, rupture folikula i formiranja perifolikularnih apscesa, čime se aktivira proces zarastanja rane. [3, 4]

Zarastanje rana predstavlja kompleksan biološki proces koji prolazi kroz nekoliko faza. U inicijalnoj, inflamatornoj fazi, tokom hemostaze, prolazna vazokonstrikcija zamenjuje se vazodilatacijom koja se klinički manifestuje pojavom eritema. Aktiviraju se fibroblasti, makrofagi, granulociti i neutrofil koji oslobađaju inflamatorne medijatore i pripremaju okolinu za sledeću fazu zarastanja. [5,6] U fazi stvaranja granulacionog tkiva dolazi do zamene oštećenog tkiva i intenzivne neoangiogeneze. Neutrofil se postepeno zamenjuje monocitima koji diferenciraju u makrofage i oslobađaju brojne faktore rasta, koji stimulišu migraciju i proliferaciju fibroblasta. Fibroblasti sintetišu komponente ekstracelularnog matriksa – glikozaminoglikane i kolagen, pri čemu se inicijalno stvara kolagen tip III, koji se kasnije zamenjuje kolagenom tipa I. [6]

U završnoj fazi fibroblasti i keratinociti sintetišu matriksne metaloproteinaze (MMP) i tkivne inhibitore matriksnih metaloproteinaza (TIMP), enzime odgovorne za kontrolisanu razgradnju kolagena i remodelovanje ekstracelularnog matriksa. Disbalans između aktivnosti MMP i TIMP tokom procesa zarastanja dovodi do patološkog remodelovanja dermisa, usled čega može doći do prekomerne degradacije kolagena, stvaranja defekta u koži i nastanka atrofičnih ožiljaka ili, u slučaju prekomerne sinteze kolagena, do razvoja hipertrofičnih ožiljaka. [7]

Ožiljci se klasifikuju kao atrofični, hipertrofični i keloidni, pri čemu su atrofični ožiljci najzastupljeniji. Atrofični ožiljci

su podeljeni u nekoliko subkategorija na osnovu oblika, širine i dubine defekta koji stvaraju na koži:

1. ledeničasti (eng. Icepick) - uski, duboki i tačkasti ožiljci koji mogu da se protežu duboko u dermis,

2. kutijasti (eng. Boxcar) – široki, okrugli ili ovalni udubljeni ožiljci, jasno ograničeni vertikalnom ivicom, mogu biti površinski (manji od 0.5mm) ili duboki (veći od 0.5mm),

3. talasasti (eng. Rolling) ožiljci - površinski talasasti ožiljci koji koži daju neujednačen izgled [6]

Ne postoji standardizovana terapija u lečenju atrofičnih ožiljaka, primenjuju se različite hirurške tehnike (subcizija, punch graft ili punch ekscizija), hemijski pilinzi (alfa- i beta-hidroksi kiseline), ablativni i neablativni laseri i minimalno invazivne procedure kao što su microneedling i plazma bogata trombocitima (engl. platelet rich plasma, PRP), koje dovode do smanjenja vidljivosti ožiljaka i značajnog kliničkog poboljšanja. [8]

PRP je autologni preparat plazme koji sadrži višestruko veću koncentraciju trombocita u odnosu na perifernu krv. Alfa granule trombocita sadrže brojne faktore rasta koji doprinose sintezi kolagena, elastina i drugih komponenti ekstracelularnog matriksa, ćelijskoj proliferaciji, migraciji i angiogenezi, čime PRP ima važnu ulogu u regeneraciji i remodelaciji tkiva. [8-10]

Indikacije za primenu plazme bogate trombocitima u dermatologiji su: atrofični ožiljci od akni, rejuvenacija kože, androgenetska i cicatrijalna alopecija i tretman strija. [11] Iako se PRP smatra dobro podnošljivom terapijom, postoje jasne kontraindikacije za njegovu primenu, koje obuhvataju poremećaje koagulacije, trombocitopeniju, aktivne infekcije, sistemske inflamatorne bolesti i malignitete. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa aknama ili onima koju su na istovremenoj sistemskoj i/ili lokalnoj terapiji, kod kojih je neophodna adekvatna vremenska distanca pre započinjanja PRP tretmana. [11,12] PRP procedura se sprovodi isključivo u kontrolisanim uslovima, uz poštovanje aseptičnih mera, od strane stručno osposobljenih i sertifikovanih lica, pre svega specijalista dermatovenerologije ili plastične i rekonstruktivne hirurgije. Pre započinjanja terapije neophodna je detaljna procena pacijenta u cilju obezbeđivanja maksimalne bezbednosti i optimalnog terapijskog ishoda. [12]

PRIKAZ SLUČAJA

Anamneza, klinički pregled i dopunske dijagnostičke metode

Pacijentkinja starosti 33 godine dolazi na pregled na Kožno odeljenje Kliničko-bolničkog centra u Kosovskoj Mitrovici zbog prisustva ožiljaka lokalizovanih na obrazima obostrano. Pacijentkinja navodi pojavu papulo-pustuloznih akni na licu u 16. godini života koje nisu bile lečene. Promene su trajale 8 godina, a nakon spontane regresije za sobom su ostavile ožiljke. Nije bilo kasnijih egzacerbacija akni. Pacijentkinja je navela da je dobrog opšteg zdravstvenog stanja, bez komorbiditeta i aktuelne medicinske terapije.

Kliničkim pregledom ustanovljeno je prisustvo atrofičnih ožiljaka tipa icepick i boxcar, a uvidom u kompletnu krvnu sliku dobijen je podatak o referentnim vrednostima broja eritrocita, leukocita i trombocita.

U cilju smanjenja vidljivosti ožiljaka predložena je terapija plazmom bogatom trombocitima. Pacijentkinja je bila detaljno upoznata sa protokolom, tehnikom aplikovanja i očekivanim tokom oporavka nakon tretmana.

Predložena terapija sprovedena je u periodu od januara do aprila 2025. godine na Kožnom odeljenju Kliničko-bolničkog centra u Kosovskoj Mitrovici.

Pretretman lica

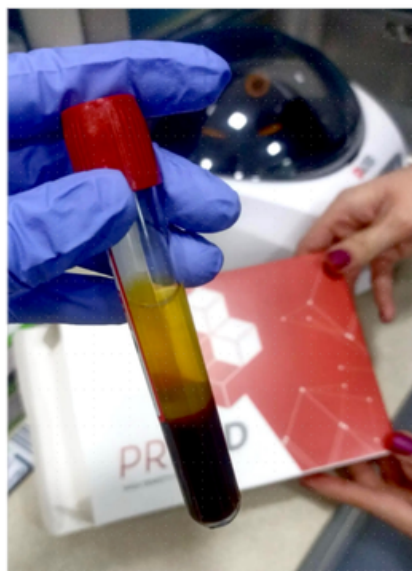
Pretretman je podrazumevao čišćenje lica i nanošenje anestetik kreme (Lidokain- Hlorid 5% gel, Galenika) u trajanju od 30 minuta. Nakon uklanjanja anestetika i dezinfekcije lica antiseptikom (sprej Octenisept), koža je bila spremna za aplikovanje PRP-a.

Protokol dobijanja plazme bogate trombocitima i aplikacija

Za dobijanje visoko-koncentrovane frakcije trombocita korišćen je komercijalni set PRP HD kit (Elpida, Srbija), zatvoreni sistem za jednokratnu upotrebu. Protokol je obuhvatao venepunkciju krvi iz kubitalne vene u dve epruvete od po 10ml, koje su sadržale 0.1ml 3.2% koncentrovanog Na citrata. Uzorci su potom centrifugirani u centrifugi (Dlab DM0506 Low Speed Centrifuge) na 500 RCF tokom 6 minuta, u skladu sa preporukama proizvođača seta (Slika 1). Nakon centrifugiranja, iz svake epruvete izdvojeno je po 2ml plazme (sloj plazme neposredno iznad eritrocita) (Slika 2), koja je potom resuspendovana u trećoj epruveti. Dobijeni PRP je zatim prebačen u špricave i aplikovan intradermalno metodom papule, koristeći iglu od 30G 4mm na dubini od oko 2mm, u željenoj regiji, u razmacima od oko 1cm. Ukupno je utrošeno 4ml PRP-a po tretmanu. Pacijentkinja je praćena tokom procedure i narednih 48h, komplikacije nisu bile

zabeležene. Neposredno nakon tretmana uočen je eritem koji je očekivan i prolazan u prvih par sati.

Slika 1. Dobijena plazma nakon centrifugiranja



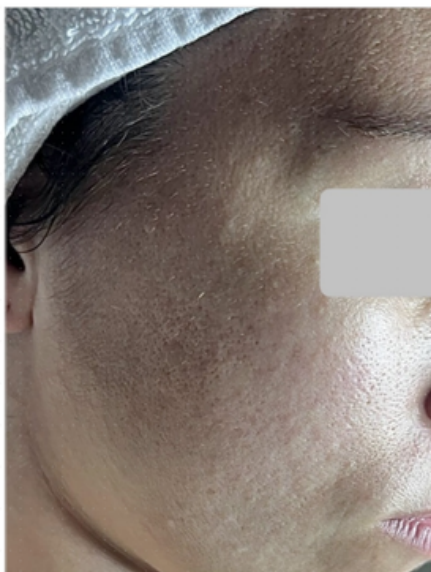
Slika 2. Izvlačenje 2ml plazme (sloj iznad eritrocita)



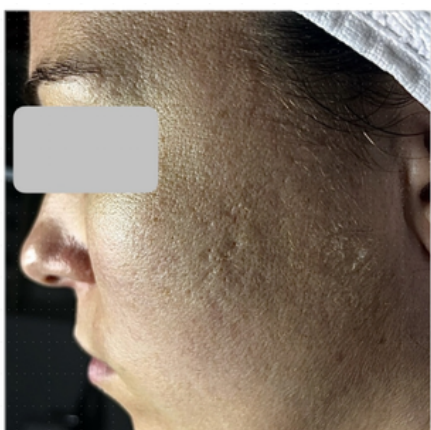
Postproceduralna nega podrazumevala je nanošenje antipirinske kreme, dvadesetčetvoročasovno izbegavanje direktnog izlaganja UV zracima, intenzivne fizičke aktivnosti, saune i agresivnih kozmetičkih procedura.

Sprovedena su tri PRP tretmana u razmaku od 4-6 nedelja, uz praćenje i fotografisanje pre (slika 3, 4) i posle kompletne serije tretmana (Slika 5,6).

Slika 3. Prikaz atrofičnih ožiljaka na desnom obrazu pre PRP terapije



Slika 4. Prikaz atrofičnih ožiljaka na levom obrazu pre PRP terapije



Sprovedena su tri PRP tretmana u razmaku od 4-6 nedelja, uz praćenje i fotografisanje pre (slika 3, 4) i posle kompletne serije tretmana (Slika 5,6).

Slika 5. Izgled kože desnog obraza nakon PRP terapije



Slika 6. Izgled kože levog obraza nakon PRP terapije



REZULTATI

Evaluacijom pacijentkinje 4 nedelje posle trećeg tretmana uočen je značajan stepen kliničkog poboljšanja, koji se manifestovao smanjenjem broja i dubine atrofičnih ožiljaka, redukcijom vidljivosti pora i finih bora, ujednačenijim tonom i poboljšanim tonusom kože. Poboljšanje je utvrđeno kliničkim pregledom i subjektivnom procenom pacijentkinje, koja je izrazila visok stepen zadovoljstva postignutim ishodom lečenja.

DISKUSIJA

Plazma bogata trombocitima (PRP) poslednjih godina nalazi primenu u mnogim granama medicine, kao što su ortopedija, fizikalna medicina, plastična hirurgija, stomatologija i dermatologija. Zahvaljujući svojim sposobnostima regeneracije tkiva, angiogeneze i remodelovanja ekstracelularnog matriksa PRP se široko primenjuje u dermatološkoj praksi. Budući da atrofični ožiljci nastaju kao posledica nedovoljne sinteze kolagena i poremećaja reparativnih mehanizama kože, primena PRP-a predstavlja jasnu terapijsku indikaciju, bilo kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa drugim procedurama. [13, 14]

Schoenberg E. i saradnici ističu da kombinacija frakcionog ablativnog lasera i PRP-a skraćuje period oporavka, smanjuje postproceduralni edem i eritem i doprinosi boljim kliničkim rezultatima u odnosu na monoterapiju laserom. [14] Iako većina kliničkih ispitivanja o terapiji atrofičnih ožiljaka od akni uključuje PRP u kombinaciji sa drugim procedurama, dostupni su i podaci o njogovoj primeni kao monoterapije. U randomizovanoj studiji koju su sproveli Gulanikar A.D. i saradnici, a koja je obuhvatila 30 pacijenata sa atrofičnim ožiljcima od akni, primena PRP-a kao samostalne terapijske procedura dovela je do statistički značajnog kliničkog poboljšanja. [15]

Aktivacijom trombocita oslobađaju se brojni citokini i faktori rasta, te visoka koncentracija trombocita u koncentrovanoj plazmi daje obećavajuće rezultate u obnovi oštećene kože. [12,14]

Degranulacijom alfa granula iz trombocita oslobađaju se trombocitni faktor rasta (platelet-derived growth factor, PDGF), transformišući faktor rasta beta (transforming growth factor-beta, TGF-β), vaskularni endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor, VEGF), insulinu sličan faktor rasta (insulin-like growth factor, IGF), faktor rasta fibroblasta (fibroblast growth factor, FGF) i epitelni faktor rasta (epidermal growth factor, EGF). [16,17] Oslobodeni faktori rasta vezuju se za transmembranske receptore ciljnih ćelija - mezenhimalnih matičnih ćelija, fibroblasta, osteoblasta, endotelnih i epidermalnih ćelija. Vezivanjem za ove receptore, posredstvom intracelularnih signalnih puteva, dolazi do ekspresije gena odgovornih za ćelijsku proliferaciju, angiogenezu i remodelaciju tkiva. Kao rezultat proliferacije fibroblasta dolazi do sinteze kolagena i ostalih komponenti ekstracelularnog matriksa, koje doprinose obnovi strukture derma. [16-18] Ovaj proces najintenzivniji je u prvom satu nakon aktivacije trombocita i nastavlja se tokom narednih 5 do 10 dana, što

obebeđuje produžen regenerativni efekat [18] Min S. i saradnici su istraživali molekularne mehanizme kombinovane terapije frakcionog CO2 lasera i PRP-a u lečenju ožiljaka od akni. Imunohistohemijskom analizom ustanovljeno je da koža tretirana kombinovanom terapijom sadrži više kolagena tip I i III, TGF-β1 i TGF-β2 u poređenju sa regijom tretiranom isključivo laserom. Autori navode da je povećana produkcija kolagena povezana sa pojačanom aktivnošću TGF-β, koji stimulise proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena, čime se objašnjava efikasniji reparativni odgovor kod kombinovane terapije. [19]

Pored direktnog uticaja na fibroblaste, trombociti posredstvom citokina i hemokina utiču na inflamatorni odgovor kože aktivacijom reparativnog fenotipa makrofaga (M2). M2 makrofagi podstiču angiogenezu, sintezu kolagena i regulišu aktivnost MMP. Na taj način doprinose očuvanju novoformiranog kolagena i izgradnji vezivne komponente derma, što je od posebnog značaja u lečenju atrofičnih ožiljaka. [20] Uchiyama R. i saradnici navode da PRP može uticati na polarizaciju makrofaga iz proinflamatornog M1 fenotipa u reparativni M2 fenotip, čime se aktiviraju antiinflamatorni i regenerativni mehanizmi u tkivu. Upoređujući dve frakcije PRP-a: PRP bogatu leukocitima (LR-PRP) i PRP siromašnu leukocitima (LP-PRP), autori su pokazali da LR-PRP smanjuje ekspresiju proinflamatornih citokina i povećava aktivnost M2 makrofaga zahvaljujući većoj koncentraciji antiinflamatornih faktora - interleukina-10 i TGF-β, što dodatno doprinosi reparaciji oštećenog tkiva. [21]

U lečenju ožiljaka od akni, PRP posredstvom stimulacije sinteze kolagena, regeneracije tkiva i modulacije inflamatornog odgovora doprinosi popunjavanju atrofičnih ožiljaka, unapređenju teksture i volumena kože, dok angiogeneza poboljšava vaskularizaciju ožiljaka i ishranu kože. Antiinflamatorna svojstva PRP-a smanjuju eritem i edem, uz formiranje ujednačenijeg i zdravijeg izgleda kože. [22]

Rezultati našeg prikaza slučaja u skladu su sa dostupnom literaturom [22,23], budući da je kod pacijentkinje zabeleženo vidljivo poboljšanje strukture kože, smanjenje dubine atrofičnih ožiljaka i ujednačenja pigmentacija kože nakon sprovedene PRP terapije. Ovakav klinički odgovor može se objasniti do sada opisanim mehanizmima delovanja PRP-a, koji uključuju stimulaciju sinteze kolagena, angiogenezu i modulaciju inflamatornog odgovora.

Dodatna prednost PRP terapije je njena izuzetna bezbednost, s obzirom da se koristi autologna plazma, čime je rizik od alergijskih i imunskih reakcija je minimalan.

[24] U poređenju sa drugim invazivnim procedurama, period oporavka je kratak, a postproceduralni eritem i edem su minimalni i prolazni. [25]

Važno je napomenuti da efekat PRP terapije zavisi od individualnih karakteristika pacijenata, tipa atrofičnih ožiljaka, tehnike pripreme (centrifugalna sila, vreme centrifugiranja, tip epruveta), primenjene tehnike aplikacije, koncentracije trombocita, prisustva leukocita, učestalosti i broja tretmana. S obzirom na to da standardizacija PRP protokola i dalje nije postignuta i da način pripreme zavisi od proizvođača, postoji potreba za daljim istraživanjima koja bi tačno definisala protokol terapije, metod pripreme, način aplikacije i broj tretmana. [26]

Kliničke fotografije uključene u ovaj prikaz slučaja omogućavaju vizuelnu procenu terapijskog ishoda, međutim odsustvo validiranih skala za objektivnu i kvantitativnu analizu atrofičnih ožiljaka predstavlja

metodološko ograničenje. Ipak, uočeni rezultati primene PRP-a u našem prikazu doprinose kliničkom iskustvu i dodatno potvrđuju njegovu efikasnost kao minimalno invazivne terapijske procedure u lečenju atrofičnih ožiljaka od akni.

ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja ukazuju da PRP ima značajne prednosti zahvaljujući svojim regenerativnim svojstvima, dobroj podnošljivosti i potencijalnim dugoročnim rezultatima. Iako su potrebne dodatne studije, koje uključuju standardizaciju protokola pripreme PRP-a i sprovođenje većih randomizovanih kontrolisanih studija, dostupni podaci potvrđuju da PRP terapija predstavlja efikasnu i sigurnu proceduru u tretmanu atrofičnih ožiljaka od akni, samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijskim pristupima.

REFERENCE

1. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep.* 2023 Nov 23;36:101578. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101578. PMID: 38076662; PMCID: PMC10709101.
2. Han X, Ji D, Liu Y, Hu S. Efficacy and Safety of Transplantation of Autologous Fat, Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) in the Treatment of Acne Scar: Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Aug;47(4):1623-1632. doi: 10.1007/s00266-023-03295-1. Epub 2023 Mar 7. Erratum in: *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Aug;47(4):1669. doi: 10.1007/s00266-023-03352-9. PMID: 36881139.
3. Pastrana-Lopez S. Mesenchymal stem cell-derived exosome treatment for acne scars: an alternative therapy. *J Stem Cell Res.* 2024;5(2):1-15. doi: 10.52793/JSCR.2024.5(2)-S2(2)
4. Jennings T, Duffy R, McLarney M, Renzi M, Heymann WR, Decker A, Lawrence N. Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2024 Jun;90(6):1123-1134. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.021. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35792196.
5. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20981308; PMCID: PMC2958495.
6. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg.* 1998 Aug;176(2A Suppl):26S-38S. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00183-4. PMID: 9777970.
7. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol.* 2005 Jun;166(6):1691-9. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62479-0. PMID: 15920154; PMCID: PMC1602424.
8. Ismail SA, Khella NAH, Abou-Taleb DAE. Which is more effective in atrophic acne scars treatment microneedling alone or platelet rich plasma alone or combined both therapeutic modalities? *Dermatol Ther.* 2022 Dec;35(12):e15925. doi: 10.1111/dth.15925. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36219518.
9. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg.* 2011 Jul;37(7):931-8. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01999.x. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21635618.
10. Pons S, Jammet P, Galmiche S, Damecourt A, Las D, Blatière V, Bessis D, de Boutray M. Nanofat and Platelet-Rich Plasma injections used in a case of severe acne scars. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Oct;123(5):572-575. doi: 10.1016/j.jormas.2022.04.018. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487496.
10. Pons S, Jammet P, Galmiche S, Damecourt A, Las D, Blatière V, Bessis D, de Boutray M. Nanofat and Platelet-Rich Plasma injections used in a case of severe acne scars. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Oct;123(5):572-575. doi: 10.1016/j.jormas.2022.04.018. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487496.
11. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Mar;106(2):104-11. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.12.021. Epub 2014 May 1. PMID: 24795093.
12. Asubiaro J, Avajah F. Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology: Current Evidence and Future Directions. *Cureus.* 2024 Aug 12;16(8):e66734. doi: 10.7759/cureus.66734. PMID: 39268288; PMCID: PMC11391108.
13. Amer A, Elhariry S, Al-Balat W. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling versus microneedling with non-cross-linked hyaluronic acid in the treatment of atrophic acne scars: Split-face study. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14457. doi: 10.1111/dth.14457. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33107665.
14. Schoenberg E, Wang JV, Zachary CB, Saedi N. Treatment of acne scars with PRP and laser therapy: an up-to-date appraisal. *Arch Dermatol Res.* 2019 Oct;311(8):643-646. doi: 10.1007/s00403-019-01936-7. Epub 2019 May 29. PMID: 31144021.
15. Gulanikar AD, Vidholkar R. Efficacy of platelet-rich plasma in acne scars. *Clin Dermatol Rev.* 2019;3(2):109-114. doi:10.4103/cdr.cdr_2_19.
16. Elzaablawy SA, Sabry HH, Rezk SM. Platelet-rich plasma in acne scar: a comprehensive review. *Benha J Appl Sci.* 2023;8(2):147-154. doi:10.21608/bjas.2023.217590.1194.
17. Fabbrocini G, Cacciapuoti S, Fardella N, Pastore F, Monfrecola G. CROSS technique: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Ther.* 2008 Nov-Dec;21 Suppl 3:S29-32. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00239.x. PMID: 19076629.
18. Nikolovska B, Miladinova D, Pejкова S, Trajkova A, Georgieva G, Jovanoski T, Jovanovska K. Platelet-Rich Plasma - Review of Literature. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2021 Apr 23;42(1):127-139. doi: 10.2478/prilozhi-2021-0011. PMID: 33894124.
19. Min S, Yoon JY, Park SY, Moon J, Kwon HH, Suh DH. Combination of platelet rich plasma in fractional carbon dioxide laser treatment increased clinical efficacy of for acne scar by enhancement of collagen production and modulation of laser-induced inflammation. *Lasers Surg Med.* 2018 Apr;50(4):302-310. doi: 10.1002/lsm.22776. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266290.
20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010 Mar;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139336; PMCID: PMC2903966.
21. Uchiyama R, Toyoda E, Maehara M, Wasai S, Omura H, Watanabe M, Sato M. Effect of Platelet-Rich Plasma on M1/M2 Macrophage Polarization. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 26;22(5):2336. doi: 10.3390/ijms22052336. PMID: 33652994; PMCID: PMC7956636.
22. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in

medical dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep;81(3):834-846. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.037. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31009668.

23. Cruciani M, Masiello F, Pati I, Pupella S, De Angelis V. Platelet rich plasma use for treatment of acne scars: an overview of systematic reviews. *Blood Transfus.* 2024 May;22(3):226-238. doi: 10.2450/BloodTransfus.536. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37677095; PMCID: PMC11073618.

24. Asubiaro J, Avajah F. Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology: Current Evidence and Future Directions. *Cureus.* 2024 Aug 12;16(8):e66734. doi: 10.7759/cureus.66734. PMID: 39268288; PMCID: PMC11391108.

25. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review: Platelet-Rich Plasma Use in Facial Rejuvenation. *Plast Reconstr Surg.* 2023 Jul 1;152(1):72e-82e. doi: 10.1097/PRS.00000000000010150. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36728559.

26. Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, Poon E, Serrano L, Grushchak S, Farid C, West DP, Alam M. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* 2020 Jul;312(5):301-315. doi: 10.1007/s00403-019-01999-6. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628542.