

## ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ SINH HỌC TẠI VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

Phạm Minh Quyết<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Dũng<sup>1</sup>  
Đoàn Thị Hằng<sup>2</sup>, Đinh Tiến Chung<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm 04 chỉ số EGF, VEGF, GAGs, Hydroxyproline (Hyd) tại chỗ vết thương mạn tính (VTMT) được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, so sánh trước - sau trên 30 bệnh nhân (BN) có VTMT đang điều trị tại Trung tâm Liên vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác. **Kết quả:** Các chỉ số tăng rõ rệt qua các thời điểm nghiên cứu,  $p < 0,05 - 0,01$ . EGF ở sau tiêm một tuần và VEGF sau tiêm hai tuần có mối tương quan thuận với số lượng tiểu cầu (lần lượt  $r = 0,522$  và  $r = 0,398$ ,  $p < 0,01$ ), VEGF sau tiêm một tuần tương quan thuận với số lượng hồng cầu ( $r = 0,412$ ,  $p < 0,05$ ) và tương quan nghịch với số lượng tế bào viêm tại chỗ vết thương ( $r = - 0,397$ ,  $p < 0,05$ ). **Kết luận:** PRP làm tăng rõ rệt các chỉ số EGF, VEGF, GAGs, Hydroxyproline. Số lượng tiểu cầu có tương quan thuận với EGF và VEGF. VEGF có tương quan thuận với số lượng hồng cầu và tương quan nghịch với tình trạng viêm tại vết thương.

\* Từ khóa: EGF; VEGF; GAGs; Hydroxyproline; Huyết tương giàu tiểu cầu; Vết thương mạn tính.

### *Characteristics of Several Biological Factors in Chronic Wounds Treated by Platelet-Rich Plasma*

#### *Summary*

**Objectives:** To evaluate characteristics of 04 indexes (EGF, VEGF, GAGs, Hydroxyproline) in chronic wounds treated by platelet-rich plasma. **Subjects and methods:** A prospective, longitudinal, observational study of 30 patients with chronic wounds in Wound healing center – Le Huu Trac National Burn Hospital. **Results:** In treatment process, all 4 indexes increased significantly,  $p < 0.05 - 0.01$ . EGF after 7 days of treatment and VEGF after 14 days of treatment had positive correlation with the number of platelets (respectively,  $r = 0.522$ , and  $r = 0.398$ ,  $p < 0.05$ ). VEGF after 7 days of treatment had positive correlation with the number of red blood cells ( $r = 0.412$ ,  $p < 0.05$ ) and negative correlation with the number of inflammatory cells in the wounds ( $r = - 0.397$ ,  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** RPR had the effect of the considerable increase in EGF, VEGF, GAGs, Hydroxyproline. The number of platelets had a positive correlation with EGF and VEGF. VEGF also had a positive correlation with red blood cells and a negative correlation with the inflammatory condition of the wound.

\* Keywords: EGF; VEGF; GAGs; Hydroxyproline; Platelet-rich plasma; Chronic wound.

<sup>1</sup>Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

<sup>2</sup>Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội

Người phải hỏi: Phạm Minh Quyết (minhquyet2707@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/8/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 25/8/2021

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính có tỷ lệ mắc từ 1 - 2% dân số tại các quốc gia phát triển và ngày càng gia tăng cùng với sự gia tăng số lượng người cao tuổi và các bệnh lý nền [9]. Điều trị VTMT thường phức tạp, kéo dài, tốn kém và đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên ngành nội khoa, ngoại khoa khác nhau và vẫn được coi là một thách thức của y học. Vết thương tồn tại kéo dài gây đau đớn và dẫn tới những rối loạn toàn thân, tạo gánh nặng cho gia đình và xã hội. Nghiên cứu liệu pháp điều trị mới, đơn giản, hiệu quả, giảm thời gian và tiết kiệm chi phí điều trị cho BN là yêu cầu cấp thiết của ngành Y tế. Một xu hướng hiện nay đang được tập trung nghiên cứu và ứng dụng là sử dụng PRP để điều trị VTMT.

Huyết tương giàu tiểu cầu có số lượng tiểu cầu cao gấp nhiều lần so với huyết tương bình thường [7]. Khi tiểu cầu hoạt hóa dẫn tới quá trình ly giải hạt  $\alpha$ , từ đó giải phóng ra hàng loạt các cytokine chống viêm, các chemokine và hàng chục các yếu tố tăng trưởng (GFs) có vai trò quan trọng trong quá trình liền vết thương (LVT). Các GFs thúc đẩy một loạt các quá trình sắp xếp và sửa chữa như tăng các thành phần trung mô và tế bào gốc tại vết thương [7, 8]. Việc sử dụng liệu pháp PRP để điều trị VTMT đã được nghiên cứu khá phổ biến trên lâm sàng, nó giúp thúc đẩy quá trình LVT bằng cách tăng cường tân tạo mạch, tăng khả năng di cư và tăng sinh của nguyên bào sợi (NBS), thúc đẩy quá trình biểu mô hóa cũng như quá trình sản xuất collagen dưới da [12]. Để có thêm cơ sở khoa học đánh giá cụ thể hơn nữa hiệu quả điều trị của PRP, cần thiết phải nghiên cứu đặc điểm một

số dấu ấn sinh học tại VTMT trong quá trình điều trị. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm: *Đánh giá đặc điểm 04 chỉ số EGF, VEGF, GAGs và Hydroxyproline tại vết thương mạn tính được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 BN có VTMT, từ  $\geq 16$  tuổi, không phân biệt giới tính, được điều trị tại Trung tâm Liền vết thương, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác từ 11/2018 - 5/2020, BN không có chống chỉ định và đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán có VTMT theo định nghĩa của Markova Alina và CS (2012), đó là những vết thương kéo dài trên 6 tuần hoặc bị tái phát.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có diễn biến nặng không thể can thiệp điều trị như nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ, bệnh lý máu ác tính, ung thư giai đoạn cuối... hoặc BN từ chối tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Tiến cứu, so sánh trước - sau.

- Bệnh nhân có VTMT vào viện được khám toàn thân, tại chỗ và làm đầy đủ các xét nghiệm huyết học, sinh hóa. Chẩn đoán và điều trị theo quy trình của Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác.

- Tại chỗ vết thương mạn tính: Tiến hành tiêm PRP khi tình trạng toàn thân ổn định, vết thương không còn tổ chức hoại tử, không có dấu hiệu nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ vết thương.

- Chuẩn bị dung dịch PRP tự thân tại Labo tế bào - Trung tâm Liền vết thương.

- Liệu trình tiêm 2 lần, cách nhau 5 - 7 ngày. Các bước tiêm được tiến hành như sau:

+ Tiến hành tại phòng thay băng hoặc phòng mổ theo đúng quy trình thay băng.

+ Rửa sạch vết thương bằng nước muối và dung dịch betadine 3%.

+ Dung dịch PRP được tiêm thẳng trực tiếp vào vùng da ngoại vi cách mép vết thương 1 cm ở ở các vị trí tương ứng với các điểm 3 - 6 - 9 - 12 giờ. Mỗi vị trí tiêm khoảng 1 ml. Kỹ thuật tiêm tương tự như tiêm gây tê tại chỗ, sau tiêm, đắp gạc betadine 3%, gạc khô vô trùng, băng kín. Thay băng hàng ngày bằng betadine 3%.

+ Tiêm lần 2, cách nhau 5 - 7 ngày với kỹ thuật tương tự lần 1.



Hình 1: Tiêm PRP tự thân điều trị tại các thời điểm.

- Lấy mẫu mô bệnh phẩm nghiên cứu tại 3 thời điểm: T0 (trước trị liệu), T1 (sau trị liệu 7 ngày) và T2 (sau trị liệu 14 ngày).

+ Dụng cụ lấy mẫu: Sử dụng bộ dụng cụ phẫu tích đại thể.

+ Vị trí lấy: Tại bờ mép vết thương (bao gồm cả vùng da còn biểu bì và vùng loét). Kích thước mẫu: 0,5 x 0,5 x 1 cm.

- Nhuộm tiêu bản Hematoxylin Eosin (HE) và đếm số lượng tế bào viêm (TBV), NBS, tân mạch trên một đơn vị diện tích (ĐVDT).

- Xác định nồng độ chỉ số EGF, VEGF, GAGs tại mẫu mô bằng máy đọc ELISA DAR800 tại Bộ môn Sinh lý bệnh - Học

viện Quân y. Bộ kit sử dụng là Human Elisa Kit (hãng Multi Sciences Biotec). Xác định nồng độ Hyd mô theo phương pháp Stegemann tại Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng.

\* *Thiết bị, dụng cụ, hóa chất, vật liệu nghiên cứu:*

- Dung dịch PRP tự thân được hoạt hóa bằng bộ kit PRP (hãng Geneworld) tại Labo tế bào Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác.

- Bộ dụng cụ, thuốc điều trị và thay băng thường quy tại chỗ vết thương.

- Dụng cụ phẫu tích đại thể, các hóa chất để xử lý và bảo quản mẫu mô nghiên cứu.

**3. Xử lý số liệu**

Tất cả số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và SPSS 22.0. Các biến liên tục được biểu diễn dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn SD ( $\bar{X} \pm SD$ ). Giá trị  $p < 0,05$  trong các so sánh được coi là có ý nghĩa thống kê.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

*Bảng 1:* Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	18	60
	Nữ	12	40
Nguyên nhân	Tỳ đè	22	73,4
	Chấn thương	4	13,3
	Các bệnh lý mạch máu	1	3,3
	Khác	3	10,0
Tuổi trung bình		57,0 ± 19,3 (18 - 85)	

60% BN trong nhóm nghiên cứu là nam giới. Tuổi trung bình của nhóm là 57,0 ± 19,3, lớn nhất là 85 tuổi và nhỏ nhất là 18 tuổi. Tỳ đè là nguyên nhân gây VTMT hay gặp nhất trong nhóm nghiên cứu (73,4%), sau đó là do chấn thương hoặc sau phẫu thuật (13,3%).

*Bảng 2:* Đặc điểm các chỉ số qua các thời điểm nghiên cứu.

Chỉ số	Thời điểm			p
	T0 <sup>(0)</sup> (n = 30)	T1 <sup>(1)</sup> (n = 30)	T2 <sup>(2)</sup> (n = 29)	
EGF (pg/mg)	1,03 ± 0,61	1,14 ± 0,56	1,16 ± 0,51	p <sub>0-1</sub> < 0,01 p <sub>0-2</sub> < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,05
VEGF (pg/mg)	1,30 ± 1,02	1,70 ± 1,41	2,26 ± 2,18	p <sub>0-1</sub> < 0,05 p <sub>0-2</sub> < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01
GAGs (pg/mg)	28,66 ± 2,19	29,52 ± 2,84	30,65 ± 4,30	p <sub>0-1</sub> < 0,05 p <sub>0-2</sub> < 0,01 p <sub>1-2</sub> > 0,05
Hydroxyproline (pg/mg)	2,71 ± 1,39	2,77 ± 1,42	2,92 ± 1,42	p <sub>0-1</sub> < 0,05 p <sub>0-2</sub> < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01

Chỉ số các yếu tố sinh học trung bình tại chỗ VTMT có xu hướng tăng rõ rệt qua các thời điểm nghiên cứu, trên tất cả chỉ số với  $p < 0,05 - 0,01$ .

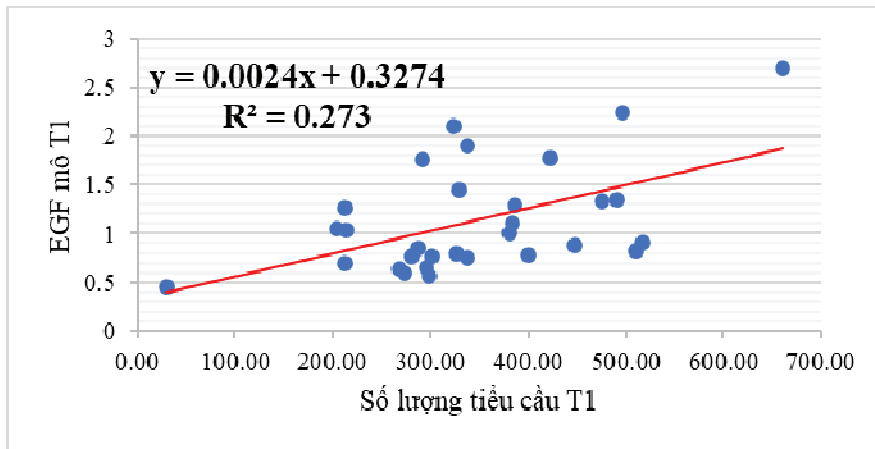
*Bảng 3:* Tương quan giữa các dấu ấn sinh học tại chỗ vết thương với các chỉ số cận lâm sàng tại thời điểm T0.

		EGF	VEGF	GAGs	Hyd
Hồng cầu (T/l)	r	-0,151	-0,117	0,008	0,189
	p	0,426	0,539	0,965	0,318
Huyết sắc tố (g/l)	r	-0,039	-0,047	0,019	0,157
	p	0,840	0,803	0,920	0,407
Tiểu cầu (G/l)	r	-0,222	-0,040	-0,034	-0,174
	p	0,238	0,833	0,860	0,358
Tế bào viêm/ĐVDT	r	0,307	0,151	-0,189	0,026
	p	0,099	0,427	0,317	0,893
Nguyên bào sợi/ĐVDT	r	0,250	0,083	0,214	-0,013
	p	0,184	0,664	0,257	0,946
Số tân mạch/ĐVDT	r	0,026	-0,045	0,010	0,042
	p	0,891	0,812	0,956	0,825

Tại thời điểm T0, không nhận thấy mối tương quan nào có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số yếu tố sinh học tại vết thương mạn tính với các chỉ số cận lâm sàng.

*Bảng 4:* Tương quan giữa các dấu ấn sinh học tại vết thương với các chỉ số cận lâm sàng tại thời điểm T1.

		EGF	VEGF	GAGs	Hyd
Hồng cầu (T/l)	r	-0,247	0,412	0,095	0,043
	p	0,189	0,024	0,618	0,822
Huyết sắc tố (g/l)	r	-0,117	0,116	-0,180	-0,105
	p	0,537	0,540	0,340	0,581
Tiểu cầu (G/l)	r	0,522	0,358	0,103	0,008
	p	0,003	0,052	0,589	0,965
Tế bào viêm/ĐVDT	r	-0,256	-0,397	-0,185	0,143
	p	0,172	0,030	0,328	0,451
Nguyên bào sợi/ĐVDT	r	-0,113	-0,063	0,125	-0,174
	p	0,553	0,739	0,510	0,358
Số tân mạch/ĐVDT	r	-0,245	-0,066	0,179	0,081
	p	0,192	0,729	0,345	0,671



Biểu đồ 2: Tương quan giữa EGE mô và số lượng tiểu cầu tại thời điểm T1.

Tại thời điểm T1, chỉ số EGF mô có mối tương quan thuận chặt chẽ với số lượng tiểu cầu ( $r = 0,52, p < 0,01$ ), chỉ số VEGF mô tương quan thuận mức độ trung bình với số lượng hồng cầu tại thời điểm T1 ( $r = 0,412, p < 0,05$ ) và tương quan nghịch mức độ trung bình với số lượng các tế bào viêm trung bình tại vết thương ( $r = - 0,397, p < 0,05$ ). Còn các chỉ số khác thì chưa nhận thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5: Tương quan giữa các dấu ấn sinh học tại vết thương với các chỉ số cận lâm sàng tại thời điểm T2.

		EGF	VEGF	GAGs	Hyd
Hồng cầu (T/l)	r	-0,166	0,041	0,174	0,098
	p	0,390	0,831	0,367	0,612
Huyết sắc tố (g/l)	r	0,093	-0,251	0,176	-0,044
	p	0,630	0,189	0,361	0,819
Tiểu cầu (G/l)	r	0,191	0,398	-0,185	-0,060
	p	0,321	0,033	0,336	0,756
Tế bào viêm/ĐVDT	r	0,121	-0,099	0,193	0,259
	p	0,533	0,609	0,317	0,175
Nguyên bào sợi/ĐVDT	r	-0,291	-0,444*	0,103	-0,123
	p	0,126	0,016	0,594	0,524
Số tân mạch/ĐVDT	r	0,014	-0,293	0,317	0,202
	p	0,941	0,124	0,094	0,294

Tại thời điểm T2, có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa VEGF mô và số lượng tiểu cầu (hệ số tương quan  $r = 0,398, p < 0,05$ ).



## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $57,0 \pm 19,3$  thấp nhất 18 tuổi và cao nhất 85 tuổi. Nam giới nhiều hơn so với nữ giới (60% so với 40%). Điều này phù hợp với thực tế nam giới là đối tượng hay gặp các yếu tố nguy cơ hơn nữ giới. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự [2, 3].

Tỳ đề là nguyên nhân chủ yếu gây ra các VTMT trong nghiên cứu của chúng tôi (73,4%). Các nghiên cứu khác ở các nước phát triển cũng cho kết quả tương đồng; tuy nhiên, tỷ lệ có xu hướng thấp hơn so với trong nước [2, 3]. Như vậy, đòi hỏi phải tích cực nghiên cứu và phổ biến các biện pháp dự phòng VTMT cho các đối tượng nguy cơ và các cơ sở y tế.

### 2. Đặc điểm các chỉ số EGF, VEGF, GAGs, Hydroxyproline tại chỗ vết thương mạn tính điều trị bằng PRP

EGF và VEGF tăng đáng kể sau các thời điểm nghiên cứu. Chỉ số EGF tăng từ  $1,03 \pm 0,61$  ng/pg ở T0 lên  $1,14 \pm 0,56$  pg/mg ở T1 và  $1,16 \pm 0,51$  pg/mg ở T2 với  $p < 0,05 - 0,01$ . Chỉ số VEGF tăng từ  $1,30 \pm 1,02$  pg/mg ở T0 lên  $1,70 \pm 1,41$  pg/mg ở T1 và  $2,26 \pm 2,18$  pg/mg ở T2,  $p < 0,05 - 0,01$ . Điều này chứng tỏ PRP có tác dụng làm tăng rõ rệt nồng độ yếu tố tăng trưởng biểu bì và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu góp phần thúc đẩy quá trình hình thành mô hạt che phủ vết thương, điều này cũng được nhiều tác giả trên thế giới cũng đã khẳng định [5].

GAGs và collagen được sản xuất bởi NBS, là thành phần quan trọng ở giai đoạn tăng sinh và tái tạo giúp phát triển mô hạt che phủ nền tổn thương [11]. Vì

thế, định lượng GAGs và Hyd (acid amin đặc hiệu cho collagen) có vai trò đánh giá tác dụng của PRP đối với NBS. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự gia tăng rõ rệt các chỉ số này ở tất cả thời điểm nghiên cứu. Trong đó, Hyd tăng từ  $2,71 \pm 1,39$  ng/mg ở T0 lên  $2,77 \pm 1,42$  ng/mg ở T1 và  $2,92 \pm 1,42$  ở T2, với  $p < 0,05 - 0,01$  và GAGs tăng từ  $28,66 \pm 2,19$  ng/mg ở T0 lên  $29,52 \pm 2,84$  ng/mg ở T1 và  $30,65 \pm 4,30$  ng/mg ở T2,  $p < 0,05 - 0,01$ . Sự thay đổi tích cực này chứng tỏ trong quá trình điều trị bằng PRP đã có sự tăng sinh và hoạt động tích cực của NBS để sản xuất chất nền ngoại bào. Chỉ số GAGs ở T2 có tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê so với T1 ( $p > 0,05$ ), lý do là tại thời điểm T2 vết thương đã bắt đầu chuyển sang giai đoạn tái tạo, ở giai đoạn này mô hạt già đi kéo theo giảm số lượng GAGs và lượng nước ở vết thương [10].

Tại thời điểm T1, chỉ số VEGF tại chỗ VTMT có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với số lượng tế bào viêm với  $r = - 0,397$ ,  $p < 0,05$ . Điều này chứng tỏ tình trạng viêm tại vết thương có ảnh hưởng không tốt đến quá trình LVT thông qua việc làm hạn chế giải phóng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF, từ đó làm chậm quá trình tăng sinh tận mạch và hình thành mô hạt. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng chỉ ra rằng việc xuất hiện nhiều các tế bào viêm tại chỗ vết thương sẽ làm dư thừa các enzyme tại bề mặt VTMT, hậu quả làm tiêu hủy hoặc ức chế các yếu tố tăng trưởng và cytokine có vai trò thúc đẩy quá trình liền vết thương [4, 6].

Chúng tôi nhận thấy mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa chỉ số VEGF và số lượng hồng cầu tại thời điểm T1 ( $r = 0,412$ ,  $p < 0,05$ ). Điều này chứng

tổ số lượng hồng cầu cũng đóng vai trò thúc đẩy yếu tố tăng sinh tế bào nội mô mạch máu tại vết thương, từ đó làm tăng sinh quá trình tăng sinh mao mạch mới. Để giải thích cho điều này, tác giả Amir Akbari cho rằng thông qua protein erythrocytic 14 - 3 - 3, hồng cầu điều tiết sự biểu hiện của Matrix Metalloproteinases (MMPs), đây là một họ enzyme làm phá hủy collagen và các yếu tố tăng trưởng tại vết thương [1].

Nhiều tác giả trong nước và quốc tế đều thống nhất rằng khi tiểu cầu hoạt hóa dẫn tới quá trình ly giải hạt  $\alpha$  giải phóng ra hàng loạt các cytokine, các chemokine và hàng chục các yếu tố GFs có vai trò quan trọng trong LVT, trong đó có EGF và VEGF [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự khi có tương quan thuận chặt chẽ của số lượng tiểu cầu với chỉ số EGF ở T1 với  $r = 0,522$ ,  $p < 0,01$ . Chỉ số VEGF cũng có mối tương quan thuận mức độ trung bình với số lượng tiểu cầu ở cả T1 và T2 ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,05$  và  $r = 0,398$ ,  $p < 0,05$ ).

### **KẾT LUẬN**

Sử dụng PRP có hiệu quả làm tăng rõ rệt các chỉ số EGF, VEGF, GAGs, Hyd tại chỗ VTMT. Số lượng tiểu cầu có mối tương quan thuận với các chỉ số EGF, VEGF. VEGF có mối tương quan thuận mức độ trung bình với số lượng hồng cầu và tương quan nghịch mức độ trung bình với tình trạng viêm tại chỗ vết thương.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Amir Akbari, The role of red blood cells in wound healing, master of science. The University of British Columbia 2011.
2. Díaz-Herrera MÁ and Martínez-Riera J. R. Multicentre study of chronic wounds point

prevalence in primary health care in the southern metropolitan area of Barcelona. *J Clin Med* 2021; 10(4).

3. Goh O. Q., Ganesan G., Graves N. et al. Incidence of chronic wounds in Singapore, a multiethnic Asian country, between 2000 and 2017: A retrospective cohort study using a nationwide claims database. *BMJ Open* 2020; 10(9):pe039411.

4. Grice E. A. and Segre J. A. Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds. *Adv Exp Med Biol* 2012; 946:55-68.

5. Lubkowska A., Dolegowska B. and Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(2 Suppl 1):3s-22s.

6. Majno Guido. Chronic inflammation: Links with angiogenesis and wound healing. *American Journal of Pathology* 1998; 153(4): 1035-1039.

7. Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant Dent* 2001; 10(4):225-228.

8. Mehta S. and Watson J. T. Platelet rich concentrate: Basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma* 2008; 22(6):432-438.

9. Nussbaum S. R., Carter M. J., Fife C. E. et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. *Value Health* 2018; 21(1):27-32.

10. Olczyk P., Mencner Ł and Komosinska-Vassev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int* 2014:747584.

11. Watt F. M. and Fujiwara H. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(4).

12. Yuan T., Zhang C. Q., Tang M. J. et al. Autologous platelet-rich plasma enhances healing of chronic wounds. *Wounds* 2009; 21(10):280-285.