



جوان سازی پوست با استفاده از فرآورده های حاوی پلاسمای غنی از پلاکت

مژگان پورمختار: استادیار، مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) m.pourmokhtar@ibto.ir **محیا عابدی:** بخش فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه ها

پلاسمای غنی از پلاکت،
پیری پوست،
جوان سازی،
فاکتورهای رشد

از آنجایی که زیبایی و سلامت پوست، از جمله شاخص های اصلی سلامت انسان بشمار می روند، راهکارهای مقابله با پیری پوست و روش های جوان سازی پوست از اهمیت ویژه ای برخوردارند. پیری پوست فرآیند بیولوژیکی پیچیده و اجتناب ناپذیری است که در نتیجه عوامل مختلف داخلی و خارجی همچون عوامل فیزیولوژیکی، رفتاری، جغرافیایی، محیطی و شیوه زندگی اتفاق می افتد و با تظاهرات بالینی همچون تغییرات ساختاری و فیزیولوژیکی، تغییرات پیگمانتاسیون، کاهش الاستیسیته و افزایش چین و چروک در پوست همراه است. امروزه با توجه به رشد روند سالمندی در جهان، تقاضا برای فرآورده های جوان سازی پوست با هدف محافظت از پوست در مقابل آسیب های ناشی از عوامل زیان آور خارجی یا داخلی، تامین مواد مغذی مورد نیاز پوست، فعال سازی فیبروبلاست ها و حذف رادیکال های آزاد افزایش چشمگیری یافته است.

پلاسمای غنی از پلاکت یا Platelet Rich Plasma (PRP)، یک فرآورده بیولوژیکی است که از خون کامل تازه بدست می آید و به عنوان حاملی برای آزادسازی فاکتورهای رشد و سیتوکین با توانایی افزایش تولید کلاژن و کنترل آسیب اکسیداتیو در نظر گرفته می شود. این امر سبب شده است که کاربرد موضعی یا تزریقی مستقیم فرآورده های PRP به داخل درم، بعنوان یکی از ساده ترین مداخلات بیولوژیکی در حوزه طب ترمیمی و درمان های زیبایی محسوب گردند. زیست سازگاری، فراهمی زیستی و اثربخشی بالینی بالا، عوارض جانبی کم، سهولت استفاده، غیرتهاجمی بودن و پذیرش و رضایت بالای مصرف کنندگان، برخی از مزایای درمان های مبتنی بر فرآورده های PRP می باشند. با این حال اختصاصی سازی فرمولاسیون های PRP، برای دستیابی به کارایی، ایمنی، تحمل پذیری و پایداری بهینه فرآورده ها در شرایط مختلف بالینی چالشی مهم می باشد.

این مقاله به طور خلاصه به مفاهیم سلامت و زیبایی پوست، پیری پوست و تظاهرات بالینی آن، طبقه بندی پیری پوست با توجه به عوامل ایجاد کننده آن، راهکارهای جوان سازی پوست، مکانیسم عمل فاکتورهای رشد و پلاسمای غنی از پلاکت در جوان سازی پوست، فواید درمان های مبتنی بر فرآورده های PRP، روش تهیه و عوامل موثر بر کیفیت فرآورده های PRP و چالش های فرمولاسیون آن ها می پردازد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Pourmokhtar M, Abedi M. Skin rejuvenation using platelet-rich plasma products. Razi J Med Sci. 2020;27(8):1-9.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Skin rejuvenation using platelet-rich plasma products

© **Mojgan Pourmokhtar**, Assistant Professor, Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran (*Corresponding author) m.pourmokhtar@ibto.ir
Mahya Abedi, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

The concepts of Skin health and beauty, which are as ancient as mankind and civilization, are considered as the main factors of human health and well-being. Therefore skin anti-aging strategies as well as skin rejuvenation methods that prevent, delay, repair and combat skin aging and eliminate its symptoms and maintain the structural and functional integrity of the skin, are of particular importance.

Skin aging is a complex and unpreventable biological process that occurs as a result of both intrinsic and extrinsic factors such as physiological, behavioral, geographical, and environmental and lifestyle factors. This dynamic and multifactorial process results from the formation and accumulation of reactive oxygen species (ROS) and the induction of matrix metalloproteinases. Skin aging is characterized by a progressive deterioration of the skin's functional properties, linked to alterations in dermal connective tissue due to the changes at the cell, gene and protein levels. Different physiological and pathological processes involved in skin aging, are accompanied by clinical manifestations such as cumulative structural and physiological changes in skin structure and appearance, pigmentation changes, reduced elasticity, and increased wrinkles in the skin.

Considering the increasing trend of aging in the world, and the growing interest to maintain a youthful appearance, the demand for skin rejuvenation practices has greatly increased to improve the quality of life (QOL), self-esteem, and improved body image among aging population.

The skin rejuvenation process uses a combination of different methods of bio-revitalization and techniques for repairing and strengthening different layers of the skin, along with changes in some other factors such as lifestyle, emotional and health status in order to relieve the aging signs.

Platelet-rich plasma (PRP), derived from fresh whole blood, is a biological product which contains platelets concentrated above baseline level. Activated platelet cells can be considered as vehicles for growth factors (GFs) and cytokine delivery, which play a crucial role in up-regulation of collagen production and controlling oxidative damage. Besides, GFs reduce the signs of aging by modulating cell migration, proliferation, differentiation, angiogenesis and chemotaxis. They can also stimulate collagen synthesis, reverse the effects of collagenases, increase extracellular matrix accumulation, and promote endothelial and epithelial regeneration. This issue has caused PRP to be used in multiple clinical fields such as orthopedics, regenerative sport medicine, plastic surgery, dermatology and aesthetic medicine, gynecology, ophthalmology, and dentistry, with remarkable results. Skin rejuvenation, dermal augmentation, hair restoration, and acne scarring,

Keywords

Platelet-rich plasma,
Skin aging,
Rejuvenation,
Growth factors CR

Received: 22/07/2020

Published: 24/10/2020

are some of PRP dermatological indications.

Topical application or direct injection of PRP compositions into the dermis can be considered as one of the simplest biological interventions in the field of reconstructive medicine and aesthetic treatments because of their capability to function as vehicles for growth factors and cytokine delivery. GFs and cytokines have the potential to address skin aging through stimulation of cell regeneration. Different GFs including platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin-like growth factor (IGF), present in PRP, stimulate human dermal fibroblasts. In fact Topical application of PRP or its direct injection into the skin, augment dermal elasticity by stimulating the removal of photodamaged extracellular matrix and induces the synthesis of new collagen and other matrix components by dermal fibroblasts via various molecular mechanisms. The ability of PRP to stimulate hyaluronic acid synthesis is another possible reason for skin rejuvenation.

It should be noted that the topical application of Cosmeceutical formulations, containing biologically active ingredients, is preferable to invasive methods or systemic treatments. Because it is a safe, non-invasive, fast and simple procedure with the ability of topical delivery of active ingredient and direct impact on the desired location, fewer possible side effects and toxicities, and high user acceptability. Furthermore topically applied cosmeceutical preparations have advantages such as more solubility and spreadability, less drug degradation and enhanced bioavailability.

Biocompatibility and biosafety, high clinical efficacy, fewer side effects, ease of use, non-invasiveness and greater acceptance and satisfaction of consumers, easier legal requirements, minimal manipulation, access to different methods of preparation, the possibility of adding different compounds to their formulation, reduced recovery time and downtime for patients, better aesthetic outcome, having antimicrobial activity and regeneration effect are some of PRP therapy benefits. However customizing PRP formulations for different clinical situations is an important challenge and should be carefully considered to achieve optimal efficacy, safety, tolerability, and stability.

This article briefly discusses the concepts of skin health and beauty, skin aging and its clinical manifestations, classification of skin aging according to its causative factors, Skin rejuvenation strategies, mechanism actions of growth factors and platelet-rich plasma in skin rejuvenation, benefits of PRP therapies, Platelet preparation method, factors affecting the quality of PRP products, and formulation challenges. antibiotic resistance characteristics are determined and appropriate antibiotics are prescribed.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Pourmokhtar M, Abedi M. Skin rejuvenation using platelet-rich plasma products. Razi J Med Sci. 2020;27(8):1-9.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مفاهیم سلامت و زیبایی پوست

مفاهیم سلامت و زیبایی پوست که از شاخص‌های تندرستی انسان بشمار می‌روند و توجه به آن‌ها برخاسته از فطرت و سرشت انسان می‌باشد، قدمتی دیرینه دارند. امروزه با توجه به رشد کنونی روند سالمندی از یک سو و افزایش تمایل به بهره‌مندی از پوستی با ظاهر جوان‌تر از سوی دیگر، کاربرد فرآورده‌های مراقبت از پوست با هدف پیشگیری، به تأخیر انداختن، ترمیم و مقابله با پیری پوست و حذف نشانه‌های آن و حفظ تمامیت ساختاری و عملکردی بدن، به‌منظور بهبود کیفیت زندگی (QOL)، افزایش اعتمادبه‌نفس و بهبود ظاهر بدن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. ضمن آنکه فرآورده‌های مراقبت از پوست علاوه بر آنکه بر زیبایی و جذابیت پوست می‌افزایند، با کاستن از اختلالات پوستی، سبب افزایش سلامت پوست نیز می‌گردند (۱-۴).

پیری پوست

پیری پوست (Skin Aging) فرآیند بیولوژیکی پیچیده و اجتناب‌ناپذیری است که در نتیجه عوامل مختلف فیزیولوژیکی، رفتاری، جغرافیایی، محیطی و شیوه زندگی اتفاق افتاده و با تغییرات ساختاری، فیزیولوژیکی و ظاهری پوست و همچنین زوال پیش‌رونده در خصوصیات عملکردی پوست مشخص می‌گردد (۵-۷).

این تغییرات شامل کاهش تولید کلاژن و افزایش تجزیه آن، کاهش خاصیت ارتجاعی الاستین، کاهش میزان چربی و آب در لایه‌های مختلف پوست، کاهش سرعت جایگزینی سلول‌های مرده پوست با سلول‌های جدید و تغییرات ساختاری لایه‌های زیرین درم می‌باشند. از طرفی، تشکیل و تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن و القاء متالو پروتئینازهای ماتریکس (MMPs) که بازتابی از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی و واکنش‌های فتواکسیداتیو می‌باشند، با تضعیف سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان و افزایش استرس اکسیداتیو موجب کاهش ظرفیت دفاعی پوست و آسیب بافت‌های پوست می‌شوند (۸-۱۲).

پیری پوست برحسب نوع عوامل مسبب آن به دو نوع داخلی (Intrinsic Aging) و خارجی (Extrinsic

Aging) تقسیم می‌گردد. پیری داخلی فرآیندی وابسته به زمان و ناشی از عوامل ژنتیکی، هورمونی، متابولیکی و سوء‌تغذیه می‌باشد. در حالی که پیری خارجی در نتیجه عوامل محیطی همچون تابش اشعه ماوراء بنفش (UV)، آلودگی محیطی، استعمال دخانیات، مصرف بیش از حد الکل، محرک‌های شیمیایی و مکانیکی و مصرف برخی از داروها رخ می‌دهد. پیری پوست در ۹۰-۸۰ درصد موارد ناشی از عوامل محیطی و خارجی می‌باشد (۱۵-۱۳).

تظاهرات بالینی ناشی از پیری پوست که به‌ویژه در ناحیه صورت، اطراف چشم و پلک مشهود می‌باشند شامل تغییرات ساختار و ظاهر پوست، شاخی شدن و شکنندگی پوست، نازک یا ضخیم شدن اپیدرم، خشکی و زبری پوست، آتروفی پوست، زردی چهره، ظهور لک، کک و مک و خال‌های رنگی، افزایش چین و چروک، پف و ظهور حلقه‌های دور چشم، افتادگی پلک‌ها، فرورفتگی گونه‌ها و تغییرات پیگمانتاسیون می‌باشند که در نتیجه دژنراسیون بافت هم‌بند، کاهش پلیمرهای اسید هیالورونیک، کاهش فیبروبلاست‌ها، افزایش عروق، کاهش بافت‌های الاستیک و تغییرات اکتین به همراه کاهش کلاژن در درم حاصل می‌شوند. با این توضیح که پیری پوست ناشی از عوامل داخلی بیشتر با علائمی چون پوست صاف و پژمرده، اپیدرم نازک، پوست خشک و خارش‌دار، چروک‌های ظریف، افتادگی پلک‌ها و فرورفتگی گونه‌ها همراه است در حالی که پیری پوست ناشی از عوامل خارجی بیشتر منجر به کاهش الاستیسیته پوست، خشن و زبر شدن بافت، ضخیم شدن اپیدرم، زردی چهره، ظهور لک‌ها و خال‌های رنگی و ایجاد چروک‌های عمیق می‌گردد (۱۷-۱۵).

راهکارهای جوان‌سازی پوست

امروزه رشته تخصصی پوست و زیبایی با تلاش در جهت دستیابی به سلامت پوست و حذف اثرات گذشت زمان بر پوست، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد و تقاضا برای محصولات مراقبت از پوست و به‌ویژه فرآورده‌های جوان‌سازی پوست افزایش چشمگیری یافته است. فرآیند جوان‌سازی پوست، مداوم و مرحله به مرحله بوده و ترکیبی از روش‌های مختلف احیاء زیستی (Bio-revitalization) و تقویت و ترمیم

می‌نمایند (۳۸ و ۱).

فاکتورهای رشد گروهی از مواد پلی‌پپتیدی و قابل انتشار هستند که از طریق شبکه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی و بین سلولی، رشد، تمایز، تکثیر و متابولیسم انواع متعددی از سلول‌ها را تنظیم کرده، سبب افزایش بازسازی اندوتلیال واپی‌تلیال و همچنین تحریک آنژیوژنز، سنتز کلاژن، ترمیم بافت نرم و هموستاز می‌شوند (۳۸-۴۳).

از آنجایی که با افزایش سن، تولید و میزان فاکتورهای رشد در پوست کاهش می‌یابد، اخیراً در مطالعات بالینی از فاکتورهای رشد موضعی به منظور القاء سنتز کلاژن، تحریک بازسازی و جوان‌سازی پوست، بهبود وضعیت ظاهری پوست و کاهش علائم پیری استفاده می‌شود (۴۴-۵۱).

پلاسمای غنی از پلاکت و فاکتورهای رشد

پلاکت که منبع طبیعی فاکتورهای رشد می‌باشد، عمدتاً بواسطه نقش اساسی که در هموستاز بدن ایفاء می‌نماید، شناخته می‌شود. با این حال، طی سال‌های اخیر، پلاسمای غنی از پلاکت یا Platelet-rich plasma (PRP) بواسطه برخورداری از تعداد زیاد پلاکت، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها و خواص ضد میکروبی آن، بعنوان یک دستاورد جدید در حوزه‌های مختلف پزشکی همچون درماتولوژی، چشم پزشکی، ارتوپدی، طب ورزشی، دندان پزشکی، جراحی فک و صورت، جراحی پلاستیک، اورولوژی و سوختگی‌ها به خدمت گرفته شده است (۶۱-۵۱).

این فرآورده بیولوژیکی طی دو مرحله سانتریفوژ و بدنبال جداسازی گلبول‌های قرمز و لکوسیت‌ها از خون کامل مشتق می‌گردد و غلظت پلاکت در آن ۴-۷ برابر غلظت پایه در خون کامل می‌باشد (۶۳-۶۲).

پلاسمای غنی از پلاکت بعلاوه برخورداری از فاکتورهای رشد متعدد همچون platelet-derived transforming growth factor (PDGF)، vascular endothelial growth factor (VEGF)، insulin-like growth factor (IGF) و سیتوکین‌ها، توانایی تحریک پرولیفراسیون و فعالیت فیبروبلاست‌های درم و سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، افزایش سنتز کلاژن و دیگر اجزاء ماتریکس را

لایه‌های مختلف پوست را در کنار عوامل متعدد دیگر همچون شیوه زندگی، ژنتیک، وضعیت ایمنی، احساسی و سلامتی به خدمت می‌گیرد (۲۰-۱۸).

امروزه راهکارهای متعدد تهاجمی و غیرتهاجمی برای پیشگیری، به تأخیر انداختن و مقابله با پیری پوست یا حذف نشانه‌های آن پیشنهاد شده‌اند که از آن جمله می‌توان به کاربرد فرآورده‌های آرایشی، بهداشتی یا دارویی حاوی ترکیبات طبیعی، صناعی یا بیولوژیک، محلول‌های مزوتراپی، محلول سلول‌های بنیادی، پرکننده‌ها و سموم، انرژی درمانی با استفاده از لیزر، منابع نوری و فرکانس رادیویی و جراحی اشاره کرد (۲۷-۲۱).

اثرات جوان‌سازی این روش‌ها را می‌توان با مواردی چون محافظت از پوست در مقابل آسیب‌های ناشی از عوامل زیان‌آور خارجی یا داخلی، تامین مواد مغذی موردنیاز پوست، فعال کردن فیبروبلاست‌ها و افزایش سنتز ماتریکس خارج سلولی، زدودن لایه‌های سطحی پوست، محافظت از پوست در مقابل آسیب اکسیداتیو با حذف رادیکال‌های آزاد، کنترل ترشح چربی، حفظ یکپارچگی و تمامیت پوست، خاصیت مرطوب‌کنندگی و حفظ الاستیسیته پوست مرتبط دانست (۳۱-۲۸).

در درمان‌های زیبایی، مداخلات آرایشی و بهداشتی مطلوب هستند که غیرتهاجمی، بی‌خطر، ارزان، موثر، پایدار و همراه با قابلیت پذیرش بالا باشند. در این میان مصرف شکل موضعی فرآورده‌های آرایشی دارویی (Cosmeceutical) که حاوی اجزاء بیولوژیکی فعال می‌باشند، بعلاوه کاهش عوارض جانبی احتمالی و مسمومیت‌ها، تأثیر مستقیم بر محل موردنظر و پذیرش بالاتر مصرف‌کننده، بر درمان‌های سیستمیک یا روش‌های تهاجمی ارجحیت دارد (۳۷-۳۲).

فاکتورهای رشد و جوان‌سازی پوست

در کرم‌های جوان‌سازی از آنتی‌اکسیدان‌ها و تنظیم‌کننده‌های سلولی استفاده می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌هایی همچون ویتامین‌ها، پلی‌فنل‌ها و فلاونوئیدها با کاستن از غلظت رادیکال‌های آزاد در بافت‌ها، تجزیه کلاژن را کاهش می‌دهند. از طرفی تنظیم‌کننده‌های سلولی مانند رتینول‌ها، پپتیدها و فاکتورهای رشد با اثر مستقیم روی متابولیسم کلاژن و تولید کلاژن عمل

فراوانی چون اثربخشی بالا، سازگاری، سلامت و بی‌خطری، عوارض جانبی کمتر، سهولت کاربرد، غیرتهاجمی بودن و پذیرش و رضایت بیشتر مصرف‌کنندگان، سادگی پیروی از الزامات قانونی مربوطه، دسترسی به روش‌های مختلف تهیه، امکان افزودن ترکیبات مختلفی همچون کلاژن، یون‌های کلسیم، ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، مواد معدنی، فاکتورهای رشد نوترکیب به فرمولاسیون آن‌ها، کاهش طول دوره درمان و زمان بازگشت به کار و شروع فعالیت‌های اجتماعی مصرف‌کنندگان همراهند، یکی از ساده‌ترین مداخلات بیولوژیکی در حوزه پزشکی ترمیمی و درماتولوژی می‌باشند (۷۸-۸۲).

دارد. از طرفی توانایی PRP در تحریک سنتز اسید هیالورونیک و حذف اجزاء ماتریکس خارج سلولی آسیب دیده از نور، مکانیسم احتمالی دیگری برای توجیه اثر آن در افزایش الاستیسیته درم و رفع علائم پیری پوست می‌باشد. لذا اخیراً استفاده از این فرآورده خونی بعنوان یک فرآورده بیولوژیک زیست‌سازگار و بی‌خطر به منظور جوان‌سازی پوست پیشنهاد شده است. لیزردرمانی، پیوند چربی، ترمیم و پیوند مو نیز از جمله مواردی هستند که در آن‌ها از PRP به تنهایی یا در کنار سایر راهکارهای درمانی بهره گرفته می‌شود (۷۳-۶۴).

فرمولاسیون فرآورده‌های حاوی PRP

در درمان‌های مبتنی بر PRP، بهینه کردن فرمولاسیون و کیفیت فرآورده از نظر کارایی بالینی، ایمنی و سلامت، پایداری و ثبات، پذیرش و تحمل مصرف‌کننده، طریقه مصرف و تداخلات فرآورده با اجزاء پوست، از چالش‌های مهم محسوب می‌گردد. لذا توجه به مواردی چون روش‌های تهیه PRP، جنس کیسه مصرفی برای ذخیره سازی و توانایی آن در مبادلات گازی، دمای ذخیره سازی، نوع ماده ضد انعقاد مورد استفاده، غلظت پلاکت و آژیتاسیون کیسه، بعثت تاثیر مستقیم بر کیفیت فرآورده در طول زمان نگهداری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. ضمن آنکه انجام کنترل‌های ارگانولپتیکی و ظاهری، آزمایشات فیزیکوشیمیایی و میکروبیولوژیکی و تست‌های پایداری جهت کنترل کیفیت فرآورده و تایید نهایی محصول ضروری می‌باشند (۶۳-۶۲).

کاربرد بالینی فرآورده‌های حاوی پلاکت به منظور جوان‌سازی پوست یا درمان بیماری‌های پوستی بصورت موضعی یا تزریق مستقیم داخل درمی صورت می‌پذیرد؛ زیرا مصرف موضعی فرآورده‌های آرایشی/ دارویی بعثت حلالیت، پخش پذیری و فراهمی زیستی بیشتر که بدلیل ممانعت از اثر کبدی می‌باشد و همچنین بعثت آزادسازی اجزاء آلدوست و آب‌گریز در محل مورد نظر و توانایی تاثیر مستقیم بر پوست آسیب دیده، کاهش عوارض جانبی و سمیت و تجزیه دارو، بر درمان سیستمیک برتری دارد (۷۷-۷۴).

نتیجه آنکه درمان‌های مبتنی بر PRP که با مزایای

References

1. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 308–319.
2. Werschler WP, Calkin JM, Laub DA, Mauricio T, Narurkar VA, Rich P. Aesthetic Dermatologic Treatments: Consensus from the Experts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8(10 Suppl):S2-S7.
3. Yonei Y. Introduction to anti-aging medicine. 2nd ed. Tokyo; Keio University Publication, 2011.
4. Imadojemu S, Sarwer DB, Percec I, Sonnad SS, Goldsack JE, Berman M, et al. Influence of surgical and minimally invasive facial cosmetic procedures on psychosocial outcomes: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2013; 149(11):1325–33.
5. Fang JY, Wang PW, Huang CH, Chen MH, Wu YR, Pan TL. Skin aging caused by intrinsic or extrinsic processes characterized with functional proteomics. *Proteomics* 2016; 16(20): 2718–2731.
6. Assaf H, Adly MA, Hussein MR. Aging and intrinsic aging: pathogenesis and manifestations, in Farage MA, Miller KW, Maibach HI, (Ed.), *Textbook of aging skin*, (Berlin: Springer, 2010) 129-138.
7. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* 2017; 26(1):37-46.
8. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138(11): 1462–70.
9. Farage MA, Miller KW, Maibach HI. *Text book of aging skin*. 2010, ISBN: 978-3-540-89655-5 (Print) 978-3-540-89656-2 (Online), Page No: 25-54.
10. Sjerobabski-Masneć I, Situm M. Skin Aging. *Acta Clin Croat* 2010; 49(4):515-8.

11. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1119:40–50.
12. Giacomoni PU, Rein G. A mechanistic model for the aging of human skin. *Micron* 2004; 35(3): 179–84.
13. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(9): 1393-405.
14. Lephart ED. Equol's anti-aging effects protect against environmental assaults by increasing skin antioxidant defense and ECM proteins while decreasing oxidative stress and inflammation. *Cosmetics* 2018; 5(1): 16.
15. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol* 2002; 11(5): 398–405.
16. Moragas A, Castells C, Sans M. Mathematical morphologic analysis of aging-related epidermal changes. *Anal Quant Cytol Histol* 1993; 15(2):75–82.
17. Lock-Andersen J, Therkildsen P, de Fine Olivarius F, Gniadecka M, Dahlstrøm K, Poulsen T, et al. Epidermal thickness, skin pigmentation and constitutive photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13(4):153–8.
18. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. A review on anti-aging properties of probiotics. *Int J App Pharm* 2018; 10(5): 23-27.
19. Nilforoushadeh MA, Amirkhani MA, Zarrantaj P, Salehi Moghaddam A, Mehrabi T, Alavi S, et al. Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17(5):693-702.
20. Al-Delayme R. PRP in facial rejuvenation (facts vs. hypothesis). *Cosmetol & Oro Facial Surg* 2017; Vol 3(2): e105.
21. Langer C, Mahajan V. Platelet-rich plasma in dermatology. *JK Sci* 2014; 16(4):147-50.
22. Sondh D, Parle A. Anti-wrinkle agents - A way of regaining beauty. *TPI Journal* 2017; 6(6): 07-13.
23. Kim IS, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet rich plasma in striae distensae: a pilot study. *Int J Dermatol* 2012; 51(10): 1253-8.
24. Nita AC, Orzan OA, Filipescu M, Jianu D. Fat graft, laser CO2 and platelet-rich plasma synergy in scars treatment. *J Med Life* 2013; 6(4): 430-3.
25. Zhu JT, Xuan M, Zhang YN, Liu H, Cai J, Wu YH, et al. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne. *Mol Med Rep* 2013; 8(1): 233-7.
26. Maxson, S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, Leroux MA. Concise review: Role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Trans Med* 2012; 1(2): 142–9.
27. Prikhnenko S. Polycomponent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8:151-157.
28. Campa M, Baron E. Anti-aging Effects of Select Botanicals: Scientific Evidence and Current Trends. *Cosmetics* 2018; 5(3): 54.
29. Lephart ED. Skin aging and oxidative stress: Equol's antiaging effects via biochemical and molecular mechanisms. *Ageing Res Rev* 2016; 31: 36–54.
30. Datta HS, Paramesh R. Trends in aging and skin care: Ayurvedic concepts, *J Ayurveda Integr Med* 2010; 1(2): 110-113.
31. Singhal M, Khanna S and Nasa A. Cosmeceuticals for the Skin: An Overview. *Asian J Pharm Clin Res* 2011; 4(2): 1-6.
32. Juncan AM, Lung C. Formulation and optimizing of an anti-aging cosmetic cream. *Studia UBB Physica* 2016; 61 (LXI), 2: 101-110.
33. Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Cazalla S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide. *J Cosmet Sci* 2007; 58(2): 157–71.
34. Aziz AA, Taher ZM, Muda R, Aziz R. Cosmeceuticals and Natural Cosmetics. In book: *Recent Trends in Malaysian Medicinal Plants Research*, 1sted. Penerbit UTM Press. 2017:126-175.
35. Bloom BS, Brauer JA, Geronemus RG. Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: an update and outlook. *Dermatol Surg* 2013; 39(6):839–848.
36. Bausset O, Giraudo L, Veran J, Bausset O, Giraudo L, Veran J, et al. Formulation and storage of platelet-rich plasma homemade product. *Biores Open Access* 2012; 1(3):115–23.
37. Arshad AI, Khan SHM, Akhtar N. Formulation development of topical cream loaded with ananas comosus extract: In vivo evaluation for changes in skin barrier function using biophysical techniques. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2016; 73(2): 485-494.
38. Fabi S, Sundaram H. The Potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plast Surg* 2014; 30:157–171.
39. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater* 2018; 9(1): E10.
40. Anitua E, Alkhraisat MH, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. *J Control Release* 2012; 157: 29–38.
41. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, et al. Wound

- healing: The role of growth factors. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39(10): 787–800.
42. Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: New technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6(1): 37–53.
43. Bohara R, Bhamre N, Kshersagar J, Tardalkar K, Desai S, Despande M, et al. Platelet rich plasma: a potential treatment option in hyper pigmentation of skin. *Clin Surg* 2018; 3: 1938.
44. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(5): 1352–60.
45. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* 2003; 5(1): 25–34.
46. Atkin DH, Trookman NS, Rizer RL, Schreck LE, Ho ET, Gotz V, et al. Combination of physiologically balanced growth factors with antioxidants for reversal of facial photodamage. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12(1):14–20.
47. Mehta RC, Smith SR, Grove GL, Ford RO, Canfield W, Donofrio LM, et al. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(9): 864–71.
48. Krasna M, Domanovic D, Tomsic A, Svajger U, Jeras M. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16(3):105-10.
49. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24(18):3095-100.
50. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(3):362-9.
51. Andia I, Rubio-Azpeitia E, Martin JI, Abate M. Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma Biotechnology. In: Ekinici D, editor. ed. *Biotechnology*. InTech 2015; p: 1-31.
52. Monteiro MR. Platelet rich plasma in dermatology. *Surg Cosmet Dermatol* 2013; 5(2): 155-9.
53. Lindeboom JA, Mathura KR, Aartman IH, Kroon FH, Milstein DM, Ince C. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(1): 133-9.
54. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9(3): 227-38.
55. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükkartallar T, Esen H, Caglayan O, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res* 2008; 146(2):190-4.
56. Aleksic Z, Janković S, Dimitrijević B, Pucar A, Lazić V, Leković V. Clinical impact of platelet rich plasma in treatment of gingival recessions. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(3-4): 95-103.
57. Ebisawa K, Kato R, Okada M, Kamei Y, Mazlyzam AL, Narita Y, et al. Cell therapy for facial anti-aging. *Med J Malaysia* 2008; 63 Suppl A: 41.
58. Simman R, Hoffmann A, Bohinc RJ, Peterson WC, Russ AJ. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann Plast Surg* 2008; 61(3): 337-44.
59. Wu W, Zhang J, Dong Q, Liu Y, Mao T, Chen F. Platelet-rich plasma-A promising cell carrier for micro-invasive articular cartilage repair. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 455-457.
60. Jafarzadeh E, Pourmokhtar M, Tavili S. In vitro evaluation of the anti-bacterial effect of human platelet concentrate. *IJBC* 2016; 8(1): 5-8.
61. Rostami S, Pourmokhtar M. In vitro evaluation of the antibacterial activity of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens. *IJBC* 2018, 10(2): 35-38.
62. Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2015; 14(4): 315-23.
63. Pourmokhtar M, Deihim MR, Jalili MA, Rafiei MH, Samiei S, Khoshnaghsh F. [Basic and applied concepts in platelets: The biochemical approach.] *Tehran; Zohd-IBTO*, 2016: 71-122.(Persian)
64. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003; 74(6): 849–57.
65. Abuaf O, Yildiz H, Baloglu H, Bilgili ME, Simsek HA, Dogan B. Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: a prospective controlled clinical study. *Ann Dermatol*. 2016; 28(6): 718-724.
66. Azzena B, Mazzoleni F, Abatangelo G, Zavan B, Vindigni V. Autologous platelet-rich plasma as an adipocyte in vivo delivery system: case report. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32(1): 155–8.
67. Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(9): 990-1000.
68. Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix

A

metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2012; 29: 32-6.

69. Banihashemi M, Nakhaeizadeh S. An introduction to application of platelet rich plasma (PRP) in skin rejuvenation. *Rev Clin Med*. 2014; 1(2): 38-43.

70. Arshdeep, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 5-14.

71. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio BC, Scioli MG, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014; 2014:760709.

72. Miao Y, Sun YB, Sun XJ, Du BJ, Jiang JD, Hu ZQ. Promotional effect of platelet-rich plasma on hair follicle reconstitution in vivo. *Dermatol Surg* 2013; 39(12): 1868-76.

73. Kang BK, Shin MK, Lee JH, Kim NI. Effects of platelet-rich plasma on folds and skin tone on Asian lower eye lid skin: Preliminary results from a prospective, randomized split face trial. *Eur J Dermatol* 2014; 24(1): 100-1.

74. Puizina-Ivic N, Miric L, Carija A, Karlica D, Marasović D. Modern approach to topical treatment of aging skin. *Coll Antropol* 2010; 34(3): 1145-53.

75. Wilson N. Market evolution of topical anti-aging treatments, in Dayan N. (Ed.), *Skin aging handbook: an integrated approach to biochemistry and product development*. NY;William Andrew, 2008: 16-31.

76. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 1-9.

77. Garbin S. Platelet-rich plasma composition for tissue repair and regeneration. WO 2013007308 A1, filed Jul 14, 2011, and issued Jan 17, 2013.

78. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(5): 466-72.

79. Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, Teramachi H, Mihara H, Miyata K, et al. Platelet rich plasma with basic fibroblast growth factor for treatment of wrinkles and depressed areas of the skin. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136(5): 931-9.

80. Willemsen JC, van der Lei B, Vermeulen KM, Stevens HP. The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations. *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38(5): 1057-63.

81. de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, Carter MJ, Anderson C, Wilson J, et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care* 2011; 24(8): 357-68.

82. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 2011; 11: e38. Epub 2011 Sep 15.