

Emocomponenti per uso non trasfusionale: applicazioni cliniche e normativa vigente.

Camillo ALMICI*°, Rosanna VERARDI*°, Andrea BIANCHETTI*°,
Simona BRAGA*°, Arabella NEVA*°, Mirella MARINI°

*Laboratorio Manipolazione e Criopreservazione Cellule Staminali e Produzione Emocomponenti ad uso topico, ° Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
A.O. Spedali Civili di Brescia

Introduzione

Il Gel piastrinico è un emocomponente per uso non trasfusionale, di origine autologa od allogenica, ottenuto dall'attivazione di un concentrato piastrinico (PRP, Plasma Ricco di Piastrine) messo a contatto con calcio e fattori pro-aggreganti biologici (trombina) o farmacologici. Nel corso del processo di formazione del coagulo le piastrine rilasciano numerosi fattori di crescita capaci di stimolare la replicazione di fibroblasti, osteoblasti e cellule endoteliali, che innescano processi di rigenerazione tissutale. L'uso topico del preparato, favorito dalle sue caratteristiche di plasticità e modellabilità alla sede di applicazione, si è mostrato efficace come adiuvante/potenziante dei naturali processi adesivi e riparativi, in quanto favorisce ed accelera la riparazione tissutale sia cutanea sia ossea. L'uso del Gel piastrinico viene attualmente proposto e richiesto in odontoiatria, in chirurgia maxillo-facciale, nella terapia delle ulcere torpide cutanee, in chirurgia ortopedica, in chirurgia cardiaca e vascolare [1].

Le piastrine (PLTs) sono presenti nel sangue circolante alla concentrazione di $150-400 \times 10^3/\mu\text{l}$ ed hanno una vita media di circa 7 giorni. Vengono prodotte nel midollo osseo per frammentazione dei megacariociti. Presentano un anello periferico di microtubuli contrattili contenenti actina e miosina (citoscheletro) ed all'interno sono dotate di strutture intracellulari contenenti glicogeno, lisosomi e due tipi di granuli: i granuli densi ricchi di ADP, ATP, istamina, serotonina e calcio e gli α -granuli che contengono fattori della coagulazione, fattori di crescita e altre proteine. Normalmente le piastrine circolano nel sangue in forma non attivata. In seguito ad una ferita l'esposizione della matrice extracellulare dell'endotelio vascolare le attiva ed entro pochi minuti cambiano forma, sviluppano pseudopodi per favorire l'aggregazione e rilasciano il contenuto dei granuli attraverso il sistema dei canalicoli. Il fattore tissutale sintetizzato dall'endotelio e i fattori secreti dalle

piastrine innescano la cascata della coagulazione intrinseca, che culmina nell'attivazione della trombina. La trombina converte il fibrinogeno solubile in fibrina insolubile che con gli aggregati piastrinici concorrono alla formazione del tappo emostatico che riduce l'emorragia. L'istamina e la serotonina, rilasciate dalle PLTs, aumentano la permeabilità capillare e richiamano cellule infiammatorie. Si innescano quindi meccanismi controregolatori per limitare il tappo emostatico alla sede della lesione; i leucociti colonizzano l'area danneggiata e rilasciano citochine che attivano la fibrinolisi. Ma il ruolo delle piastrine continua nel processo di rigenerazione tissutale. Il PDGF (Platelet Derived Growth Factor) rilasciato dagli α -granuli nella sede della ferita stimola la sintesi di nuovo tessuto connettivo e la rivascolarizzazione e contemporaneamente coordina l'attività di altri fattori di crescita (tabella I) che agiscono per stabilizzare i tessuti danneggiati nelle fasi iniziali della riparazione tissutale indirizzando le cellule mesenchimali ed epiteliali a migrare, dividersi, indurre la sintesi delle proteine della matrice extracellulare, fino alla riparazione del tessuto danneggiato [2] (Figura 1).

Applicazioni cliniche

L'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale ha avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni. Dopo l'iniziale utilizzo in campo cardiocirurgico [3], numerose sono le applicazioni cliniche, prevalentemente di prodotti di origine autologa, nei vari campi della medicina e le oltre 15000 pubblicazioni, presenti in letteratura, sono la dimostrazione di quanto sia elevato l'interesse dei ricercatori clinici nei vari settori specialistici della medicina. Le applicazioni cliniche che oggi possono considerarsi indicate e consolidate sulla base di revisioni sistematiche dei dati pubblicati in letteratura sono indicate nella tabella II. Il trattamento delle ulcere cutanee ha notevole impatto sia sulla qualità di vita dei pazienti che sulla spesa sanitaria. Numerosi studi

hanno evidenziato come la terapia con emocomponenti per uso non trasfusionale nel trattamento delle ulcere sia efficace nell'accelerare la guarigione [1, 2] e nel ridurre il dolore, sebbene la base molecolare di quest'ultimo effetto sia ancora ignota. Una spiegazione possibile potrebbe essere il rilascio da parte delle proteasi, a livello della zona di lesione, di attivatori del recettore 4-pectidico delle piastrine, il quale ha proprietà antinocicettive [4]. In particolare l'utilizzo di Gel piastrinico rappresenta il trattamento di scelta nella terapia topica delle ulcere diabetiche [5]. In chirurgia ortopedica il Gel Piastrinico viene utilizzato negli interventi di osteosintesi, nelle resezioni ossee dove possono crearsi ampie cavità e negli interventi di artroprotesi per favorire i processi di osteogenesi, osteoinduzione ed osteoconduzione. Il razionale dell'utilizzo del Gel Piastrinico sta nell'ipotesi che agisca sequestrando e mantenendo aggregato il materiale osseo dell'impianto liberando fattori di crescita che agiscono sulla proliferazione cellulare e la condrogenesi. [1]. L'interesse per l'uso prevalentemente infiltrativo degli emocomponenti per uso non trasfusionale è aumentato notevolmente come attestato dalla consistente letteratura prodotta negli ultimi anni. I danni a tendini, legamenti e tessuto muscolare guariscono molto lentamente e il tessuto riparato non presenta le stesse caratteristiche strutturali e funzionali del tessuto originario. Per questo motivo il PRP, ricco di citochine coinvolte nei meccanismi di riparazione dei tessuti, appare estremamente promettente [6]. Infatti studi in vitro su tenociti umani hanno dimostrato che il "pool" di fattori di crescita rilasciati dalle piastrine ne aumenta la proliferazione e li stimola alla produzione di fattori di crescita, come il VEGF e l'HGF. Questa azione paracrina promuove l'angiogenesi e previene la formazione di fibrosi, grazie al fattore HGF che è un importante agente anti-fibrotico [7]. Nell'ambito delle tendinopatie l'infiltrazione di PRP a distanza di una settimana dall'intervento chirurgico [8], l'applicazione intra-operatoria [9], l'applicazione locale eco-guidata [10] hanno evidenziato recuperi significativamente migliori nei pazienti trattati con PRP. In chirurgia odontostomatologica e maxillo-facciale il Gel piastrinico viene utilizzato in implantologia per la capacità osteoconduttiva da solo o in associazione a materiali biocompatibili allogenici o artificiali, in chirurgia parodontale nei soggetti con difetti di

cicatrizzazione ed emostasi [11]. In ambito oculistico il PRP è impiegato in forma non attivata nel trattamento di ustioni e ulcere corneali e nel trattamento della cheratocongiuntivite secca secondaria a Graft versus Host Disease (GvHD) in corso di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche [12].

Modalità di produzione

Il PRP è plasma con elevata concentrazione di piastrine e fattori di crescita ottenuto da prelievo di sangue intero autologo o allogenico o da aferesi piastrinica. I prodotti ottenuti possono essere suddivisi in aliquote e conservati a temperatura inferiore a -25°C per due anni. Gli emocomponenti allogenici possono essere impiegati per i pazienti che non soddisfano i criteri clinici per la auto-donazione.

Il rilascio dei fattori di crescita piastrinici può essere ottenuto mediante aggiunta al PRP di:

- calcio cloruro o calcio gluconato, che converte la protrombina autologa in trombina che a sua volta agisce sulla trasformazione del fibrinogeno in fibrina. In questo caso il rilascio dei fattori di crescita è graduale e prosegue per circa 7 giorni;
- trombina autologa e calcio gluconato con eventuale aggiunta di crioprecipitato.

La trombina e il crioprecipitato si ottengono dal PPP quali componenti accessori del PRP. La trombina si ottiene aggiungendo al PPP calcio gluconato o calcio cloruro in rapporto 5:1. Il processo, accelerato con incubazione a 37°C, si realizza in circa 30 min. Dopo la formazione del coagulo e la successiva spremitura, la trombina è pronta per l'uso. Per ottenere il crioprecipitato, il PPP appena prodotto viene rapidamente congelato a -80°C, scongelato a 2-6°C e centrifugato ad alto numero di giri in centrifuga refrigerata. Allontanato il sovranatante si ottiene il crioprecipitato costituito essenzialmente da fibrinogeno, fibrina, fibronectina e proteine della coagulazione (figura 2). Il PRP, la trombina ed il crioprecipitato, preparati presso le strutture trasfusionali, possono essere suddivisi in aliquote per applicazioni ripetute, congelati e conservati a temperatura inferiore a -25°C previa valutazione della sterilità. Le metodiche di preparazione del PRP sono varie e generano prodotti con caratteristiche diverse in termini di volume, concentrazione di piastrine e di leucociti [13]. Il PRP contiene PLTs concentrate mediamente 2-8

volte rispetto al valore del sangue periferico del donatore, mentre riguardo alla quantità di leucociti i dati disponibili sono piuttosto carenti. Il ruolo dei leucociti nel PRP rimane ancora controverso e richiede ulteriori studi. In uno studio ex vivo sull'effetto del PRP sulla sintesi della matrice tendinea si è visto che la concentrazione di leucociti era correlata positivamente alla trascrizione di collagene di tipo III (indicativo di cicatrizzazione) e di produzione di metalloproteinasi di matrice 3 e 13 che degradano le fibre intatte di collagene [14]; altri dati in vitro dimostrano che la presenza di leucociti neutrofili nella zona di lesione possa danneggiare il muscolo in seguito al rilascio di citochine che aumentano l'infiammazione e distruggono il tessuto [15], pertanto l'impiego di PRP ricchi in leucociti, potendo essere causa di ulteriore danno provocato dal rilascio di proteasi e idrolasi acide, andrebbe evitato nelle zone con strappi muscolari o in ambiente articolare [16].

Nel 2012 la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) ha emanato le "Raccomandazioni SIMTI sugli emocomponenti per uso non Trasfusionale" [17] in cui vengono definite le caratteristiche che deve avere il concentrato piastrinico: 1) preparazione da sangue anticoagulato (ACD, CPD, Na Citrato) in volume variabile secondo la tipologia di utilizzo; 2) contenuto di $1 \times 10^6 \pm 20\%$ PLTs/ μ l, risospeso in plasma; 3) sterilità garantita da adeguata convalida del processo di produzione; 4) utilizzo a fresco o dopo scongelamento.

Le modalità di applicazione, posologia, frequenza e durata dei trattamenti vengono definiti all'interno di protocolli clinici specifici. Possiamo in ogni caso distinguere tre diverse modalità di applicazione (figura 3): 1) uso in forma di gel per ulcere, deficit ossei ed in odontostomatologia; 2) uso in spray per favorire la cicatrizzazione di ferite estese o sulle linee di sutura per pazienti a rischio di fistolizzazione; 3) uso in forma liquida nei deficit di ossificazione, nelle lesioni tendinee, nelle infiltrazioni articolari, in chirurgia ricostruttiva/rigenerativa.

Il Gel piastrinico deriva dall'attivazione, al momento dell'uso, del PRP mediante aggiunta di calcio gluconato, trombina o trombina più crioprecipitato in rapporto (vol/vol/vol) 5:1:1. La soluzione agitata delicatamente per qualche secondo, dopo 15-20 minuti diventa un composto gelificato e malleabile pronto per l'applicazione

sulla lesione eventualmente in associazione a materiali biocompatibili.

Attività presso gli Spedali Civili di Brescia

Il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) dell'A.O. Spedali Civili di Brescia produce, conserva e distribuisce emocomponenti per uso non trasfusionale, di origine sia autologa che allogenica. In particolare i prodotti che possono essere richiesti sono:

- Gel piastrinico e PRP autologo;
- Gel piastrinico e PRP allogenico;
- Collirio di siero autologo.

In generale i diversi prodotti vengono consegnati congelati, salvo diversi accordi con i reparti utilizzatori; in base alle richieste gel piastrinico e PRP possono essere suddivisi in più aliquote per un utilizzo ripetuto. I prodotti autologhi richiedono un tempo di preparazione di 7-10 giorni, dal momento del prelievo, mentre i prodotti allogenici sono prontamente disponibili. Tutti i prodotti sono sottoposti a controllo di qualità, che prevede il conteggio del contenuto piastrinico e l'esecuzione di prova di sterilità, inoltre per i prodotti di origine allogenica sono eseguiti gli esami obbligatori di legge per la validazione biologica. Maggiori informazioni sulle modalità operative sono dettagliate nella guida per gli utenti del SIMT.

Normativa vigente

Nel corso degli ultimi anni l'interesse per l'impiego di emocomponenti, con finalità diverse da quelle di supporto trasfusionale, si è rapidamente allargato a numerose applicazioni cliniche in ambiti specialistici differenti. Tali prodotti, come indicato nel D.M. 3 marzo 2005 "*Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue ed emocomponenti*", essendo definiti emocomponenti per uso non trasfusionale (topico), rientrano di fatto sotto il controllo, per la produzione e la distribuzione, dei Servizi Trasfusionali. Tale ruolo era già stato definito dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 22 marzo 2002, il cui verbale recita "*...la produzione, conservazione e distribuzione della colla di fibrina, come pure di gel di piastrine, autologhe o omologhe, derivate da sangue umano ricadano sotto la disciplina specifica regolante l'attività trasfusionale*". Inoltre la Legge n.219 del 21 ottobre 2005 riafferma il ruolo di centralità dei Servizi Trasfusionali, prevedendo sanzioni per "*... chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva*

sangue, o produce al fine di mettere in commercio, mette in commercio prodotti del sangue al di fuori delle strutture accreditate".

Tuttavia, in base alla normativa vigente, è possibile decentrare la produzione di emocomponenti ad uso non trasfusionale presso strutture sanitarie, pubbliche o private, non dotate di Servizio Trasfusionale, a condizione che:

- si stabilisca tra la Struttura Sanitaria ed il Servizio Trasfusionale un rapporto collaborativo formalizzato in una convenzione conforme a quanto previsto dal D.M. 1 settembre 1995 *"Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche"*;
- tale produzione avvenga nell'ambito di protocolli operativi e con modalità conformi alle normative vigenti ed approvati dai Servizi Trasfusionali territorialmente competenti, che sono tenuti ad esercitare attività di controllo.

In particolare in Regione Lombardia, l'Azienda Regionale Emergenza Urgenza, con propria circolare n.490 del 24 febbraio 2009, ha chiaramente individuato il ruolo di responsabilità dei SIMT nella produzione, conservazione e distribuzione degli emocomponenti per uso non trasfusionale (topico), indicando comunque che le strutture sanitarie, non sede di SIMT, qualora siano interessate alla produzione ed utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale, lo possano fare soltanto nell'ambito di accordi formali con una struttura sanitaria sede di SIMT, d'intesa con il DMTE di riferimento. Ove la responsabilità finale del processo produttivo non rimanesse in capo ad un SIMT risulta evidente che l'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale si collocherebbe al di fuori della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia.

Risulta pertanto evidente come la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale sia consentita anche al di fuori dei Servizi Trasfusionali, ma purchè siano soddisfatti i seguenti criteri:

- autorizzazione, previ accordi formali, da parte di struttura sanitaria sede di SIMT;
- produzione di solo prodotti autologhi, ottenuti dal prelievo di massimo 60 ml di sangue periferico, ed utilizzati a fresco.

Conclusioni e discussione

Fin dai primi utilizzi per la terapia delle ulcere croniche negli anni '80 o nel trattamento delle deiscenze sternali dopo interventi di cardiocirurgia l'uso dei derivati piastrinici in vari campi della medicina ha avuto grande diffusione per la possibilità di accelerare i processi riparativi dei tessuti di natura diversa utilizzando in tutta sicurezza fattori di crescita autologhi. A dispetto dell'ampia diffusione che questi prodotti hanno avuto, la ricerca sull'efficacia clinica ha a disposizione studi clinici non sempre ben disegnati che spesso forniscono risultati solo preliminari. La grande difficoltà nella valutazione dei risultati è da imputare all'incompleta conoscenza della regolazione dei fattori di crescita nel complesso meccanismo di riparazione e rigenerazione tissutale alle quali si aggiunge la notevole diversità dei prodotti utilizzati. Non esiste infatti una definizione universalmente accettata di PRP che rifletta realmente la composizione del prodotto in termini di concentrazione piastrinica, cellularità, presenza di crioprecipitato, metodo di attivazione. La concentrazione di piastrine ottenuta con le diverse metodiche di preparazione è compresa tra 2 e 8 volte il valore del sangue periferico del donatore con conseguente estrema variabilità nei prodotti applicati nella sede di lesione. La concentrazione di 1×10^6 Plts/ μ l è stata dimostrata efficace sia nella rigenerazione ossea che per la crescita di fibroblasti. Quantità inferiori sarebbero inefficaci mentre elevate concentrazioni avrebbero un effetto inibitorio. I fattori di crescita sono molecole potenti e piccole variazioni nella concentrazione, nella tempistica e nella durata del trattamento possono ricoprire un ruolo rilevante. Un altro aspetto di non secondaria importanza nella valutazione dei risultati ottenuti è la cellularità del PRP poiché i vari preparati oltre alle piastrine contengono leucociti, monociti, macrofagi in quantità estremamente variabili. Il metodo di attivazione del PRP è anch'esso controverso. La trombina e il calcio gluconato sono stati usati storicamente insieme per attivare le piastrine, altri fattori (es: batroxobina) o solo il calcio cloruro sembrano essere in grado di promuovere la formazione di trombina *in situ* mimando la condizione fisiologica di attivazione e rilascio di citochine. Il crioprecipitato contiene elevati livelli di fibrinogeno e fattore VIII e viene prodotto dal PPP. Il suo impiego prevalente è in forma di colla di fibrina che agisce come sigillante.

La preparazione di gel piastrinico con crioprecipitato ha lo scopo di potenziare e accelerare il processo di guarigione in corso di interventi di chirurgia ortopedica e odontostomatologica e nel trattamento delle ulcere e ferite difficili [18]. Infine nella valutazione dei risultati devono essere considerati anche i fattori strettamente correlati a tipo e fase della patologia trattata, condizioni generali dei pazienti, microambiente della lesione e associazione con

altre strategie terapeutiche che possono certamente influenzare potentemente il successo della terapia. In conclusione, gli emocomponenti per uso non trasfusionale, purchè prodotti e gestiti nel rispetto della normativa vigente, possono rappresentare un valido e sicuro complemento di alcune procedure terapeutiche nei settori chirurgici (ortopedia, oculistica, chirurgia maxillo-facciale) ed internistici (diabetologia, dermatologia).

Bibliografia

- 1) Everts PMA, Knape JT, Weibrich G et al. A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006, 38: 174.
- 2) Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003, 83: 835.
- 3) Ferrari M, Zia S, Valbonesi M et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*, 1987, 10: 47
- 4) Asfaha S, Cenac N, Houle S et al. Protease-activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation. *Br J Pharmacol* 2006, 150: 176.
- 5) Carter MA, Carelyn P, Fylling, MSN et al. Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eplasty*. 2011, 11: e38.
- 6) Middleton Kellie K., Barro V., Muller B et al. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Iowa Orthop J* 2012, 32: 150.
- 7) Anitua E, Andía I, Sánchez M et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 2005, 23: 281.
- 8) Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop* 2006, 77: 806.
- 9) Sanchez M, Anitua E, Azofra J et al. Comparison of surgically repaired Achilles tendons using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 2007, 35: 245.
- 10) Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet rich plasma. *Am J Sports Med* 2006, 34: 1774.
- 11) Marx RE Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62: 489.
- 12) Geremicca W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfus* 2010, 8: 107.
- 13) Kevy, S. V., and Jacobson, M. S. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J. ExtraCorpor. Technol.* 2004, 36: 28.
- 14) Mc Carrel T, Fortier LA. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res*. 2009, 27: 1033.
- 15) Anitua E, Sánchez M, Zalduendo M, de la Fuente M et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif* 2009, 42: 162.
- 16) Schneider BS, Tiidus PM Neutrophil infiltration in exercise-injured skeletal muscle: how do we resolve the controversy? *Sports Med* 2007, 37: 837.
- 17) Raccomandazioni SIMTI sugli emocomponenti per uso non trasfusionale. 1 Edizione, Maggio 2012.
- 18) Rock G, Neurath D, Lu M et al. The contribution of platelets in the production of cryoprecipitates for use in fibrin glue. *Vox Sanguinis* 2006, 91: 252.

Tabella I. Fattori di crescita che controllano le fasi della riparazione tissutale.

Fasi di attività	Fattori di crescita coinvolti
Attrazione dei monociti/macrofagi	PDGF, FGF, TGF1 β
Attrazione dei fibroblasti	PDGF, FGF, TGF1 β , CTGF, EGF
Proliferazione dei fibroblasti	PDGF, FGF, EGF, IGF, CTGF, TNF
Angiogenesi	VEGF, FGF
Sintesi del collagene	TGF1 β , CTGF, PDGF, IGF, TNF
Secrezione del collagene	PDGF, FGF, CTGF, TNF
Migrazione e proliferazione di epitelio – epidermide	KGF, TGF1 α , IGF, HGF
Proliferazione degli osteoblasti	PDGF, IGF

Tabella II. Settori di applicazione clinica.

Trattamento delle ulcere acute e croniche • Vascolari • Da decubito
Danni dell'apparato muscolo scheletrico • Trattamento infiltrativo delle epicondiliti • Lesioni della cuffia dei rotatori • Lesioni del tendine di Achille • Lesioni del legamento crociato anteriore • Altre lesioni osteo-muscolari-legamentose • Chirurgia ortopedica
Cardiochirurgia • Trattamento deiscenze sternali
Chirurgia maxillo facciale e odontostomatologica • Ricostruzioni ossee • Rialzo del seno mascellare • Chirurgia parodontale
Oculistica • Ulcere corneali • Ustioni corneali da prodotti chimici • Cheratocongiuntivite da GVHD

Figura 1. Schematizzazione del processo di guarigione delle ferite.

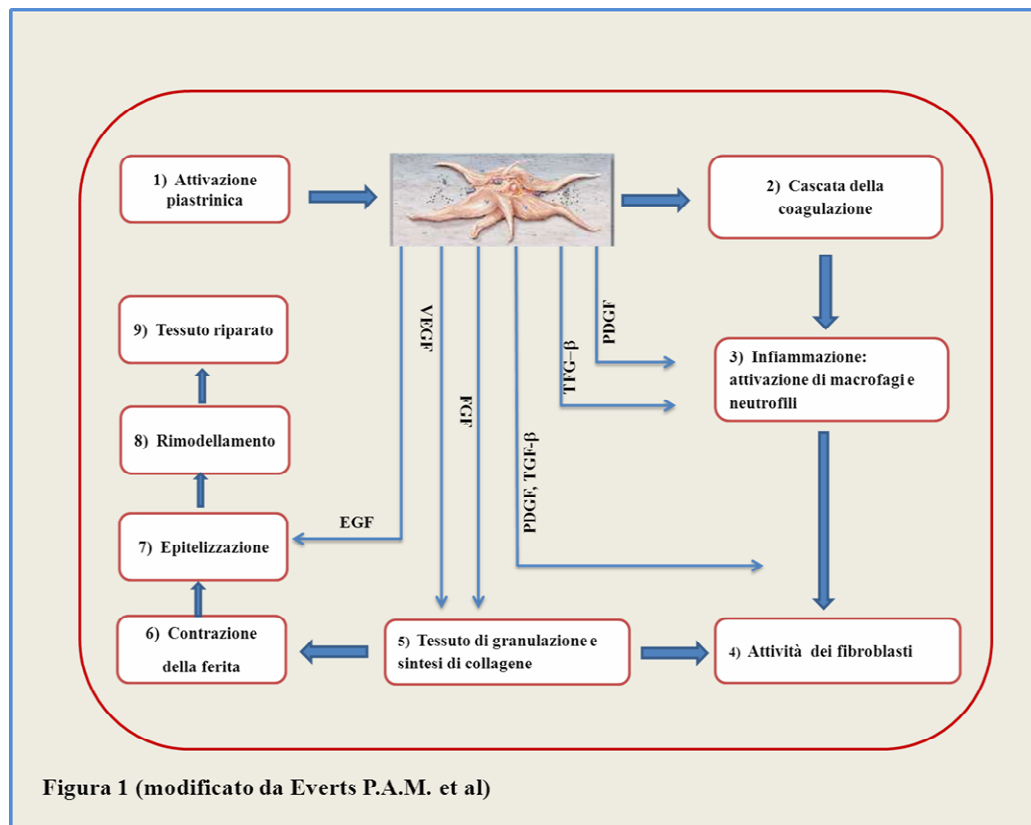


Figura 2. Flow-chart del processo di produzione di emocomponenti ad uso non trasfusionale presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'A.O. Spedali Civili di Brescia.

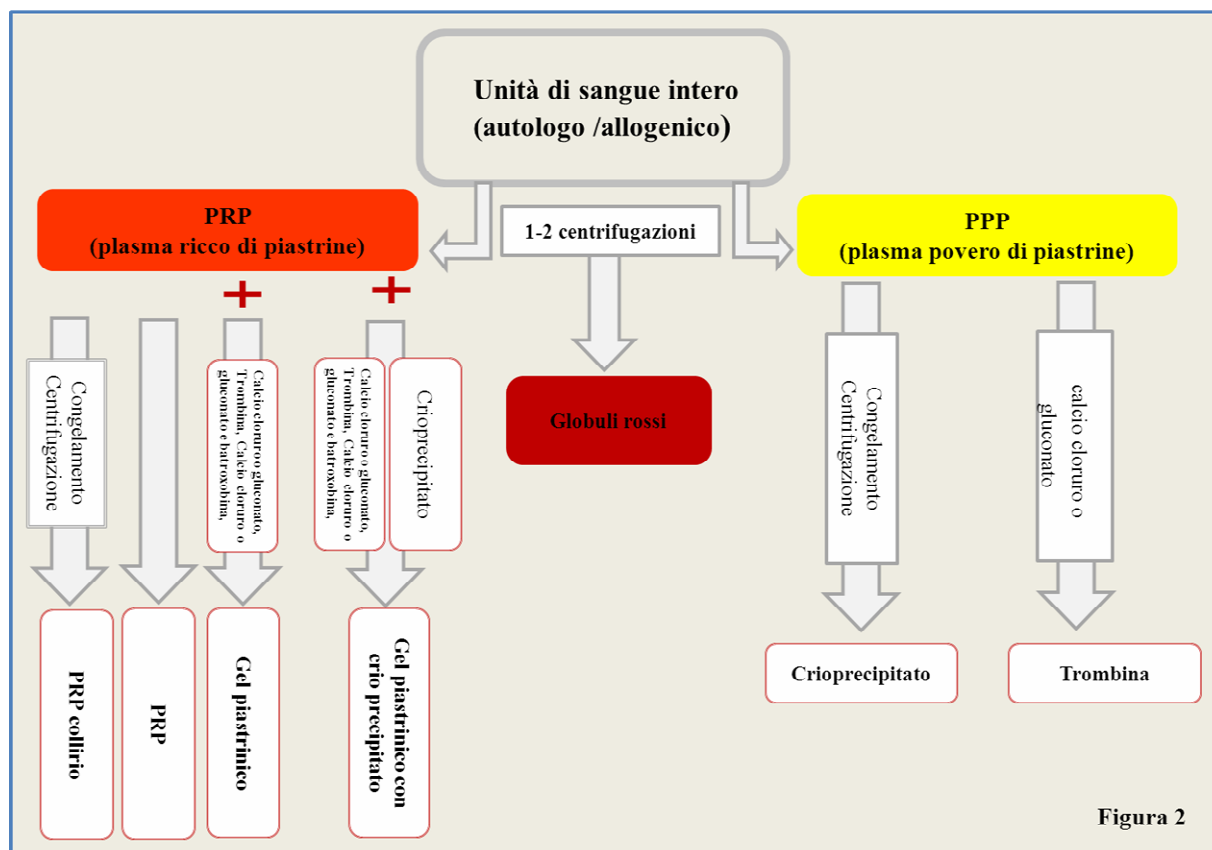


Figura 2

Figura 3. Modalità di applicazione:

- a) Applicazione di Gel Piastrinico.
- b) Applicazione spray di PRP attivato (Harvest Technologies Corporation).
- c) Applicazione di PRP per infiltrazione (American Academy of Orthopaedic Surgeons).

