

[Ann Dermatol](#) . 2016 dicembre; 28 (6): 718–724.

PMCID: PMC5125953

Publicato online il 23 nov 2016. doi: [10.5021 / ad.2016.28.6.718](https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.6.718)

PMID: [27904271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904271/)

Evidenza istologica della nuova formulazione di collagene utilizzando plasma ricco di piastrine nel ringiovanimento della pelle: uno studio clinico controllato prospetticamente

[Ozlem Karabudak Abuaf](#) , [Hamza Yildiz](#) , ¹ [Hüseyin Baloglu](#) , ³ [Memet Ersan Bilgili](#) , ⁴ [Hasan Aktug Simsek](#) , ² e [Bilal Dogan](#) ^{5✉}

Department of Dermatology, Acıbadem Fulya Hospital, Istanbul, Turkey.

¹Department of Dermatology, Eskisehir Military Hospital, Eskisehir, Turkey.

²Department of Pathology, Eskisehir Military Hospital, Eskisehir, Turkey.

³Department of Pathology, Anadolu Medical Center, Kocaeli, Turkey.

⁴Department of Dermatology, Yunus Emre Government Hospital, Eskisehir, Turkey.

⁵Department of Dermatology, GATA Haydarpasa Teaching Hospital, Istanbul, Turkey.

✉Corresponding author.

Autore corrispondente: Hamza Yildiz, Dipartimento di Dermatologia, Ospedale militare di Eskisehir, Kirmizitoprak, 26010 Odunpazarı / Eskisehir, Turchia. Tel: 90-222-2204530, Fax: 90-222-2303433, hamzayildiz@gmail.com

Ricevuto il 20 gennaio 2016; Revisionato il 24 marzo 2016; Accettato il 4 aprile 2016.

Copyright © 2016 The Korean Dermatological Association e The Korean Society for Investigative Dermatology

Questo è un articolo ad accesso aperto distribuito ai sensi della Licenza non commerciale di attribuzione Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione non commerciali senza restrizioni in qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia citata correttamente.

Astratto

sfondo

Il plasma ricco di piastrine (PRP) è una concentrazione autologa di piastrine umane contenute in un piccolo volume di plasma ed è stato recentemente dimostrato che accelera il ringiovanimento della pelle da vari fattori di crescita e molecole di adesione cellulare.

Obiettivo

Questo studio è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'iniezione intradermica di PRP nel ringiovanimento del viso umano.

metodi

Questo studio è stato uno studio clinico controllato prospettico, in singolo centro, monodose, in aperto, non randomizzato. PRP iniettato nella parte superiore di questa area infra-auricolare destra e di tutto il viso. La soluzione salina è stata iniettata nell'area infra-auricolare sinistra. Gli esami istopatologici sono stati eseguiti prima del trattamento con PRP, 28 giorni dopo il PRP e con trattamenti salini (di controllo).

risultati

Venti donne di età compresa tra 40 e 49 anni (età media, $43,65 \pm 2,43$ anni) sono state arruolate nello studio. Sono state misurate le densità ottiche medie (MOD) del collagene nell'area pre-trattamento, controllo e PRP. Erano $539 \pm 93,2$, $787 \pm 134,15$, $1,019 \pm 178$, rispettivamente. Nel MOD del PRP, è stato riscontrato un miglioramento dell'89,05% quando il MOD del PRP è stato confrontato con il MOD del pre-trattamento. Il MOD medio delle fibre di collagene era chiaramente il più alto sul lato PRP ($p < 0,001$). Il rapporto di miglioramento da PRP a soluzione salina (dall'89,05% al 46,01%) era 1,93: 1. Non sono stati rilevati effetti collaterali gravi.

Conclusione

Il PRP aumenta i livelli di collagene cutaneo non solo per fattori di crescita, ma anche per aghi cutanei (la tecnica mesoterapia "punto per punto"). L'applicazione PRP potrebbe essere considerata una procedura efficace (anche una singola applicazione) e di sicurezza per il ringiovanimento della pelle del viso.

Parole chiave: Collagene, Mesoterapia, Plasma ricco di piastrine, Aghi cutanei, Ringiovanimento cutaneo

INTRODUZIONE

Il plasma ricco di piastrine (PRP) è stato utilizzato negli ultimi anni come trattamento efficace in vari campi medici e chirurgici ¹. Esistono pubblicazioni sull'uso del PRP nel trattamento delle ferite, chirurgia maxillo-facciale, lesioni dei tessuti molli, chirurgia parodontale e orale, chirurgia ortopedica e traumatologica, chirurgia gastrointestinale, ustioni, chirurgia estetica e plastica. Il PRP ha attirato in particolare l'attenzione dei dermatologi nel campo estetico per il ringiovanimento della pelle ^{1, 2}.

Il PRP contiene un'alta concentrazione di piastrine (piastrine). Esistono diversi fattori di crescita nei granuli α delle piastrine, secreti dopo l'attivazione delle piastrine dagli iniziatori dell'aggregazione. Numerosi fattori di crescita e citochine agiscono nel processo di stimolazione della sintesi di collagene fibroblasto ³.

Ad oggi, quasi tutti gli studi che studiano l'effetto del PRP sulla funzione cellulare come la funzione dei fibroblasti, che forniranno dati importanti per l'applicazione clinica, hanno ottenuto risultati incoraggianti ^{4, 5, 6}. Tuttavia, la maggior parte di essi è stata segnalata per quanto riguarda l'effetto del PRP sulla proliferazione dei fibroblasti, *in vitro* (nelle cellule in coltura). Per chiarire l'efficacia clinica del PRP, con la valutazione del collagene (*in vivo*), è necessario studiare l'effetto del PRP sulla proliferazione del collagene. L'obiettivo di questo studio clinico controllato era di studiare l'effetto del PRP sul ringiovanimento della pelle (e sui cambiamenti nel collagene) mediante analisi istologiche del collagene cutaneo.

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato uno studio clinico prospettico, a singolo centro, monodose, in aperto, non randomizzato, controllato, sugli effetti del PRP sui collageni cutanei. I pazienti a cui è stato diagnosticato l'invecchiamento cutaneo nel Dipartimento di Dermatologia, all'ospedale militare di Eskisehir, a Eskisehir, in Turchia, tra settembre 2013 e dicembre 2013 hanno partecipato allo studio. L'approvazione etica è stata ottenuta dall'Eskisehir Osmangazi University Clinical Research, Ethical Committee (29 agosto 2012; protocollo n., 2012/195). L'approvazione del Institution Review Board (IRB) è stata ottenuta dall'Università Eskisehir Osmangazi. Il protocollo di studio rispettava le linee guida etiche della Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association.

pazienti

Venti donne volontarie sane che necessitano di ringiovanimento della pelle del viso sono state arruolate nello studio e trattate gratuitamente. Tutti avevano il tipo di pelle Fitzpatrick I ~ III. Nessuno dei pazienti arruolati era stato predisposto a cicatrici ipertrofiche / cheloidi, era stato sottoposto a procedure di dermoabrasione facciale o uso topico o sistemico di retinoidi, o aveva ricevuto materiali di riempimento dermico o iniezioni di tossina botulinica facciale. I criteri di esclusione per il PRP erano

gravidanza, allattamento, neoplasie, malattie autoimmuni o ematiche. I pazienti hanno letto una descrizione generale dello studio, sono stati informati dei benefici e dei possibili effetti collaterali del trattamento e hanno firmato un modulo di consenso informato.

Preparazione e applicazione del PRP

Per la preparazione del PRP è stato utilizzato un kit sterile di Conformité Européenne (CE) con marchio RegenLab® (Regen Lab., Le Mont-sur-Lausanne, Svizzera). Il kit era dotato di un ago farfalla 21 G; kit vacutainer; Cloruro di calcio; Siringa da 2 ml e ago da 30 G. Otto ml di campione di sangue sono stati aspirati dalla vena periferica del paziente in provette contenenti anticoagulante citrato di sodio. È stata preparata la speciale provetta da 8 ml. Le provette erano dotate di un separatore di particelle, che separa centrifugamente i globuli rossi e bianchi dal PRP. La provetta è stata centrifugata a 3.000 giri / min per 5 minuti. Poiché le provette contengono uno speciale separatore di gel, i globuli rossi sono stati eliminati dal plasma nella parte inferiore del gel. Le piastrine e i globuli bianchi erano granuli sopra il gel e risospesi nel plasma mescolando delicatamente la provetta. I 2 ml di sospensione cellulare erano chiamati PRP. Un ago da 30 G è stato utilizzato per microiniezioni superficiali con la tecnica mesoterapia 'punto per punto'. Le iniezioni sono state distanziate di circa 1 cm di distanza. Le iniezioni sono state somministrate nel derma papillare (1,5 ~ 2,0 mm di profondità). La quantità di iniezione era di 0,15 ml per iniezione. Circa 2 ml di PRP sono stati iniettati nel derma del viso.

Biopsie cutanee

Tre biopsie del punzone sono state ottenute in anestesia locale da ciascun paziente. Il primo è stato ottenuto dall'area infra-auricolare destra prima del trattamento ([Fig. 1A](#)). Il PRP è stato iniettato nel sito superiore di questa area infra-auricolare destra e di tutta la faccia ([Fig. 1A, F](#)). La soluzione salina è stata iniettata nell'area infra-auricolare sinistra ([Fig. 1B](#)). Il giorno 28 dopo iniezioni di PRP e soluzione salina, la biopsia del punzone è stata eseguita sul sito trattato con PRP ([Fig. 1D](#)) e di controllo (area iniettata salina) ([Fig. 1E](#)), seguito da fissazione con paraformaldeide al 10%.



[Apri in una finestra separata](#)

Fig. 1

La prima biopsia è stata ottenuta dall'area infra-auricolare destra prima del trattamento (A). La soluzione salina è stata iniettata nell'area infra-auricolare sinistra (B). Il plasma ricco di piastrine (PRP) (C) è stato iniettato nel sito superiore di questa area infra-auricolare destra (A) e del viso (F). Il giorno 28 dopo PRP e iniezioni di soluzione salina, la biopsia del punzone è stata eseguita sul PRP (C) iniettato nel sito superiore di questa area infra-auricolare destra (D) e nel sito di controllo (area iniettata salina) (E).

Valutazione istologica

Le sezioni sono state colorate con ematossilina ed eosina e macchie tricrome di Masson. Le aree nello spettro di colore blu nella sezione macchiata di tricromia di Masson sono state accettate come aree ricche di collagene (collagene) (Fig. 2A). La proporzione dell'area macchiata di blu all'interno della biopsia cutanea è stata misurata dal sistema di analisi delle immagini Samba 4000 (Samba Technologies, Meylan, Francia) per ciascun pezzo di biopsia cutanea. Inoltre, almeno il 50% delle aree collagene colorate di blu sono state quantificate in termini di intensità della colorazione blu e queste misurazioni sono state utilizzate per confrontare gli effetti di induzione dei metodi di prova sulla produzione di collagene. Per le misurazioni dell'intensità del collagene, le aree target sono state selezionate in modo casuale con lo spettro blu, con un'attenzione particolare per fornire aree di almeno 5 mm² per caso (Fig. 2B1). Questo spettro blu selezionato casualmente ha colorato le aree collagene di ciascun caso sono state sottoposte a misurazioni della densità ottica. La luminescenza correlata al colore per ciascun pixel nell'area selezionata, la densità ottica integrata (IOD) è stata calcolata e divisa

in un numero di pixel totale per raggiungere la densità ottica media (MOD per ogni biopsia cutanea da un sistema computerizzato di analisi delle immagini. Nel sistema di analisi delle immagini, il tono continuo dei pixel di colore blu, che mostrano la presenza di collagene, è stato scelto nell'area target. Tutti i pixel sono stati convertiti in valori numerici da zero a 15 nello spettro blu (16 valori di sensibilità). I valori nell'area target mostravano lo IOD, che mostrava l'area del collagene (Fig. 2B2). Lo IOD era stato diviso nel numero di pixel quale numero utilizzato per confrontare la densità del collagene per ogni biopsia al fine di ottenere il MOD ⁷.

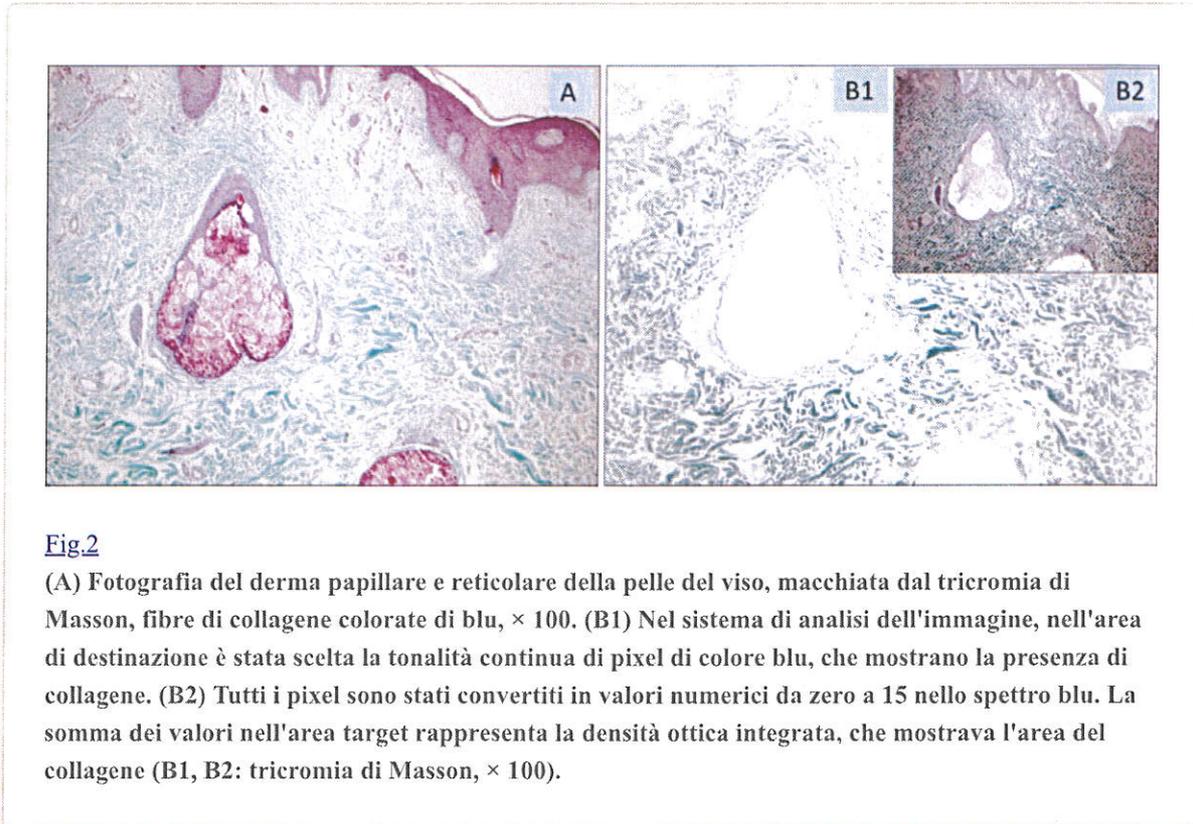


Fig.2

(A) Fotografia del derma papillare e reticolare della pelle del viso, macchiata dal tricromia di Masson, fibre di collagene colorate di blu, $\times 100$. (B1) Nel sistema di analisi dell'immagine, nell'area di destinazione è stata scelta la tonalità continua di pixel di colore blu, che mostrano la presenza di collagene. (B2) Tutti i pixel sono stati convertiti in valori numerici da zero a 15 nello spettro blu. La somma dei valori nell'area target rappresenta la densità ottica integrata, che mostrava l'area del collagene (B1, B2: tricromia di Masson, $\times 100$).

analisi statistica

I dati ottenuti sono stati valutati utilizzando la ver PASW Statistics. 18.0 per Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA). Le cifre numeriche ottenute dalle misurazioni sono state espresse come media \pm deviazione standard e i dati ottenuti contando sono stati espressi come frequenza (%). La normale distribuzione dei dati quantitativi è stata testata usando il test di Shapiro-Wilk. Il test di Levene è stato utilizzato per analizzare l'omogeneo della varianza. Il t-test associato è stato utilizzato in confronto al pre-trattamento e al post-trattamento di ciascun gruppo. Il test t di Student è stato utilizzato per analizzare il significato tra i gruppi. I risultati sono stati valutati entro un limite di confidenza del 95%, assumendo $p < 0,05$ come livello di significatività.

RISULTATI

Venti donne di età compresa tra 40 e 49 anni (età media, $43,65 \pm 2,43$ anni) sono state arruolate nello studio. La distribuzione per età del gruppo era normale (test di Shapiro-Wilk). L'età del gruppo era omogenea (test di Levene).

Dei 20 pazienti, 12 (60,0%) erano tipi di pelle Fitzpatrick II, cinque (25,0%) erano tipi di pelle Fitzpatrick III e tre (15,0%) erano tipi di pelle Fitzpatrick I.

Tutte le fotografie preoperatorie e postoperatorie dei pazienti (a un mese) sono state documentate (Fig. 3), ma non abbiamo valutato l'efficacia del trattamento con PRP con queste fotografie. Pensiamo che la valutazione istofatologica del collagene sia un metodo più importante, affidabile e oggettivo della valutazione fotografica.



[Apri in una finestra separata](#)

Fig. 3

Periorbital wrinkles before platelet-rich plasma (PRP) treatment and clinical improvement of periorbital wrinkles after PRP treatment.

Masson's trichrome stain results of the skin samples (control vs. saline vs. PRP injection site) were represented in [Fig. 4](#). In the saline and PRP sites, the collagen fiber bundles in the dermis were increased than pre-treatment site. There was an increase in the number and thickness of elastic fibers in the PRP and saline sites. We used the MOD in order to measure and show these increases.

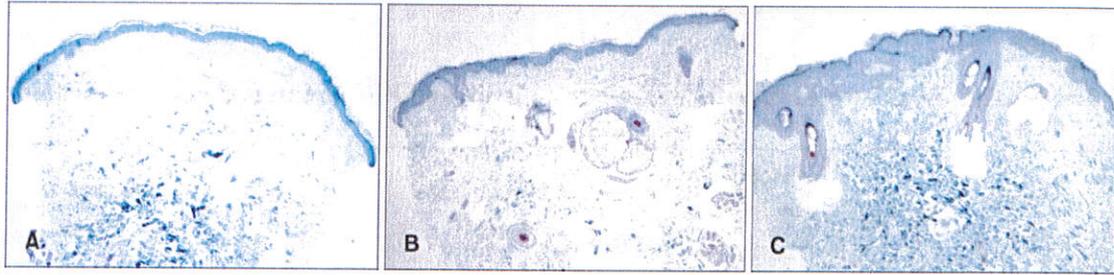


Fig. 4

Photography of collagen fibers, stained by Masson's trichrome, collagen fibers stained blue, $\times 40$. (A) Pre-treatment site. (B) Saline injected site. (C) Platelet-rich plasma injected site.

MOD of the pre-treatment side was 539 ± 93.2 (ranging from 406 to 697). In the saline side, the MOD increased 787 ± 134.15 (ranging from 591 to 1,081). On the other side where we used PRP treatment, the MOD increased to $1,019 \pm 178$ (ranging from 674 to 1,344). The MOD of collagen fibers was clearly greatest on the PRP side ([Table 1](#)). Paired t-test was used for comparison of each group's pre-treatment and post-treatment. The increases in the MOD of collagen fibers after saline and PRP injections were compared with baseline. The increase of collagen was statistically significant ($p < 0.001$).

Table 1

The MODs of collagen in the pre-treatment, control, and PRP-treated area are presented

Patient No.	Age (yr)	Measured total area ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Pre-treatment MOD	After saline MOD	After PRP MOD
1	43	1,086	630	936	1,302
2	45	1,245	508	791	848
3	40	1,023	420	683	911
4	46	986	417	701	1,187
5	49	1,124	484	812	978
6	42	894	671	806	982
7	46	1,256	507	880	962
8	42	1,245	471	655	863
9	45	1,362	406	741	983
10	42	1,187	644	705	1,120
11	41	1,002	468	801	982
12	42	1,007	603	805	1,121
13	43	1,020	513	591	814
14	42	1,045	501	593	674
15	43	1,035	625	711	825
16	41	1,023	697	884	1,078
17	44	1,156	644	990	1,120
18	42	929	538	1,081	1,344
19	47	980	609	943	1,301
20	48	1,115	427	639	991
Mean \pm SD	43.65 \pm 2.43	1,086 \pm 123	539 \pm 93.2	787 \pm 134.15	1,019 \pm 178

[Apri in una finestra separata](#)

MOD: mean optical density, PRP: platelet-rich plasma, SD: standard deviation.

The MOD of collagen fibers after saline treatment was compared with the MOD of collagen fibers after PRP treatment by Student's t-test. The increase in PRP treatment side was found statistically highly significant ($p < 0.001$).

We compared to MOD of the pre-treatment with the MOD of saline treatment. In the saline site, 46.01 percent improvement was found. Then, we compared the pre-treatment MOD with the MOD of the PRP. In the MOD of the PRP, 89.05 percent improvement was seen. Finally, we compared improvement of PRP the PRP-to-saline improvement ratio (89.05% to 46.01%) was 1.93:1.

None of our patients were lost during the follow-up period. PRP application was well tolerated by all patients. No serious side effects due to PRP were detected. Mild and transient side effects were observed. The frequently seen complication during the course of treatment were mild erythema (75%, $n=15$) and burning sensation (70%, $n=14$). All these complications disappeared spontaneously in the

two days follow up period. Bruising/ecchymosis (15%, n=3) and severe erythema (10%, n=2) were also seen. Bruising/ecchymosis disappeared spontaneously in the seven days follow up period. The pain of mesotherapy technique 'point by point' was tolerated by all patients with anesthetic EMLA cream 5% (~2.5%).

DISCUSSION

The use of PRP has been known in aesthetic medicine, as well, although very few of the studies specifically attest to benefits in the face and neck skin rejuvenation. PRP is an autologous preparation of platelets in concentrated plasma. Optimal PRP platelet concentration is unclear¹. PRP contains a mixture of bioactive agents derived from both platelets and plasma⁶. Various growth factors, including platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and insulin-like growth factor (IGF), are secreted from the α -granules of concentrated platelets activated by aggregation inducers⁴. There are more than 30 bioactive substances in these α -granules⁸. Fibroblasts express numerous surface receptors and can simultaneously sense multiple molecules that trigger behavioral responses⁶. Various growth factors and cytokines that facilitate extracellular matrix (ECM) accumulation and improve cell proliferation and differentiation are activated after injection into the target tissue. Tissue regeneration results from cell proliferation, angiogenesis and cell migration. Matrix metalloproteinase proteins (MMP) are involved in the ageing process by degradation of collagen and ECM proteins².

Kim et al.⁴ investigated on the remodeling of the ECM, a process that requires activation of dermal fibroblast, which is essential for rejuvenation of aged skin. They found that PRP increased the expression of type I collagen, MMP-1, and mRNA in human dermal fibroblasts. PRP induces the synthesis of new collagen by fibroblasts⁴. Kakudo et al.³ showed that adding activated platelet-rich or platelet poor plasma significantly promoted the proliferation of human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblast in the cell culture. They suggested that PRP can enhance the proliferation of human dermal fibroblast and adipose-derived stem cells. Cho et al.⁵ evaluated the effect of PRP. They suggest that PRP induces increased expression of type I collagen, MMP-1 and MMP-2 in human skin fibroblasts. In the other study, Kakudo et al.⁹ investigated a side-by-side (half-side) test between the PRP-treated and control (untreated) side of a split-thickness skin graft donor site, and compared the number of days until epithelialization and pain during gauze change. They revealed that PRP promotes epithelialization and angiogenesis of split thickness skin graft donor sites. These experimental (*in vitro*) studies suggested that PRP improves wound healing by fibroblast proliferation, collagen synthesis, angiogenesis, and epithelialization. Shin et al.¹⁰ assessed combined PRP with fractional laser therapy and compared with the control group. They reported that PRP combined with fractional laser increased subject satisfaction and skin elasticity, the amount of collagen, and the number of fibroblasts. Yuksel et al.¹¹ investigated the effect of PRP on the human facial skin. They applied to PRP with dermaroller and intradermal injections. They did not evaluate the patients histologically. They concluded that PRP was effective and safe. In the present study, we compared the collagen of patients with baseline collagen levels and control side. In the PRP side, great improvement from the baseline data was observed in the week 4. PRP was considered effective, significantly improving collagen. Our results were comparable with the previous studies. These results are important because the study represents the formal controlled clinical (*in vivo*) study of aging skin. To the best of our knowledge, histological evaluation of the independent effect of the PRP in facial rejuvenation was not asses in the previous study, *in vivo*.

There is yet no definitive method for clinical use of PRP⁴. Some authors have done three treatments for the best results^{10,11,12}. In this study, PRP was applied only once. On day 28 after PRP and saline injections, punch biopsy was performed on the PRP-treated and control (saline injected area) side and they were evaluated. The results of this study represent only one application of PRP. It seems that even a single application is effective. Repeated treatment of PRP may result to increase collagen synthesis.

Lu¹³ suggested that surrounding needling can change the aging state of the skin, possibly by strengthening the activity of fibroblast in the skin and increasing the content of soluble collagen. Skin needling (micro needling) is a technique that involves using a sterile dermaroller that punctures the skin with a series of fine sharp needles. The skin develops multiple micro bruises in the dermis that initiate

the complex cascade of wound healing and growth factor release, and finally results in collagen production¹². There was another important point of our study. In this study, the levels of collagen in the control side (saline injected side) were compared with the pre-treatment side. The differences were statistically significant between saline injected side and baseline (untreated) collagen levels. The reason of elevated collagen levels of the saline injected side is skin needling effect.

Side-effects such as mild bruising/ecchymosis/hematoma, occasional swelling, mild or prolonged erythema, burning sensation, and rarely infections were reported. No serious or persistent side effects were reported^{1,2,10,11}. Redaelli et al.¹ suggested that mild erythema occurred probably due to calcium chloride. Mild and transient side effect such as bruising/ecchymosis, burning sensation, mild erythema, and severe erythema were observed in the present study. We did not observe any serious side effects due to PRP. We considered that PRP is a safe choice as a cosmetic procedure for facial skin rejuvenation.

In conclusion, PRP increases dermal collagen levels not only by growth factors, but also by skin needling (the mesotherapy technique 'point by point'). PRP application could be considered as an effective (even a single application) and safety procedure for facial skin rejuvenation.

References

1. Redaelli A, Romano D, Marciánó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:466–472. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Banihashemi M, Nakhaeizadeh S. An introduction to application of platelet rich plasma (PRP) in skin rejuvenation. *Rev Clin Med.* 2014;1:38–43. [[Google Scholar](#)]
3. 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;122:1352–1360. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol.* 2011;23:424–431. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29:32–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G, et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif.* 2009;42:162–170. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Karabudak O, Dogan B, Baloglu H. Histologic evidence of new collagen formation using a Q-switched Nd:YAG laser in periorbital rhytids. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:300–304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Cayirli M, Çalışkan E, Açıkgöz G, Erbil AH, Ertürk G. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol.* 2014;26:401–402. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Kakudo N, Kushida S, Minakata T, Suzuki K, Kusumoto K. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a splitthickness skin graft donor site. *Med Mol Morphol.* 2011;44:233–236. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2012;38:623–630. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, Senturk N, Turanli AY. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16:206–208. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Nofal E, Helmy A, Nofal A, Alakad R, Nasr M. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40:864–873. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Lu Y. Effects of "surrounding needling" on hydroxyproline content and ultrastructures in the dermis of aged rats. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008;28:61–64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articoli da *Annals of Dermatology* sono forniti qui per gentile concessione della **Korean Dermatological Association e della Korean Society for Investigative Dermatology**

