

Kas İskelet Sistemi Yaralanmalarında Plateletten Zengin Plazma Tedavisi

Platelet Rich Plasma Therapy in Musculoskeletal System Injuries

Alper Murat ULAŞLI

Sungurlu Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum

ÖZET

Kas iskelet sistemi yaralanmaları uzun dönem şiddetli ağrı ve fiziksel özür lülüğün en sık nedenlerinden biri olup, dünya genelinde yüz milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Yara iyileşmesi konusunda yapılan çalışmalar, büyüme faktörlerinin normal doku yapısında ve doku hasarına verilen cevapta kompleks bir regülasyona sahip olduğunu ve hasarlı dokunun iyileşmesinde önemli ve etkin rol üstlendiklerini ortaya çıkarmıştır. Koagülasyon kaskadında önemli rolleri ile bilinen plateletlerin, içerdikleri büyüme faktörleriyle doku tamirinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Plateletleri konsantre ederek suprafizyolojik dozlarda büyüme faktörü elde etmek, yara iyileşmesinin hızlandırılması ve daha iyi fonksiyonel düzelme sağlamak, plateletten zengin plazma tedavisinin (PZP) esasını oluşturmaktadır. Lateral epikondilit, aşil tendiniti, rotator tendon lezyonları, ligament ruptürleri, kas yaralanmaları, osteoartrit gibi kas iskelet sistemini ilgilendiren çok çeşitli durumlarda kullanılan PZP ortopedi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, spor hekimliği branşlarının yanında, diş hekimliği, plastik cerrahi, dermatoloji, nöroloji ve oftalmoloji gibi birçok branşın da ilgi alanına girmektedir. Henüz yeni sayılabilecek bu tedavi şeklinin uygulamasında tam bir standardizasyon bulunmamaktadır. Farklı ticari kitler ile farklı ürünler elde edilebilmekte, bu da klinik çalışmalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sorunlara yol açmaktadır. Bununla birlikte, PZP tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda umut vadeden sonuçlar elde edilebilmektedir. Yara iyileşmesinde sonucu önceden tahmin edilebilen, hızlı doku tamiri ve fonksiyonel düzelme sağlayabilen tedaviler hedeflenmektedir. Bu bağlamda PZP önemli bir basamak teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kas-iskelet sistemi yaralanmaları, plateletten zengin plazma, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Musculoskeletal system injuries are the most common cause of long term severe pain and physical disability and affect hundred millions worldwide. Studies concerning wound healing demonstrated that, growth factors have a complex interaction in normal tissue structure and in response to tissue damage, furthermore they play a crucial and effective role in tissue regeneration. Platelets have important role in coagulation cascade, however it has also been proven that, they contain growth factors that play a central role in tissue regeneration. The aim of platelet rich plasma (PRP) therapy is to accelerate wound healing and improve functional restoration by using supraphysiological doses of growth factors in concentrated platelets. PRP therapy, now being used in various musculoskeletal conditions such as lateral epicondylitis, achilles tendinitis, rotator cuff lesions, ligament ruptures, muscle strains, osteoarthritis, is particularly in interest of fields like orthopedics, physical medicine and rehabilitation and sports medicine, but also dentistry, plastic surgery, dermatology, neurology and ophthalmology. There is lack of standardization of this new therapy modality. There are various kind of commercial kits which may produce different PRP's causing difficulties in evaluating the results of clinical studies. However there are promising results in clinical studies assessing the effect of PRP's. The target of new therapies is to obtain predictable, rapid tissue regeneration and functional improvement. In this context, PRP serves as an important step.

Key Words: Musculoskeletal system injuries, platelet rich plasma, wound healing.

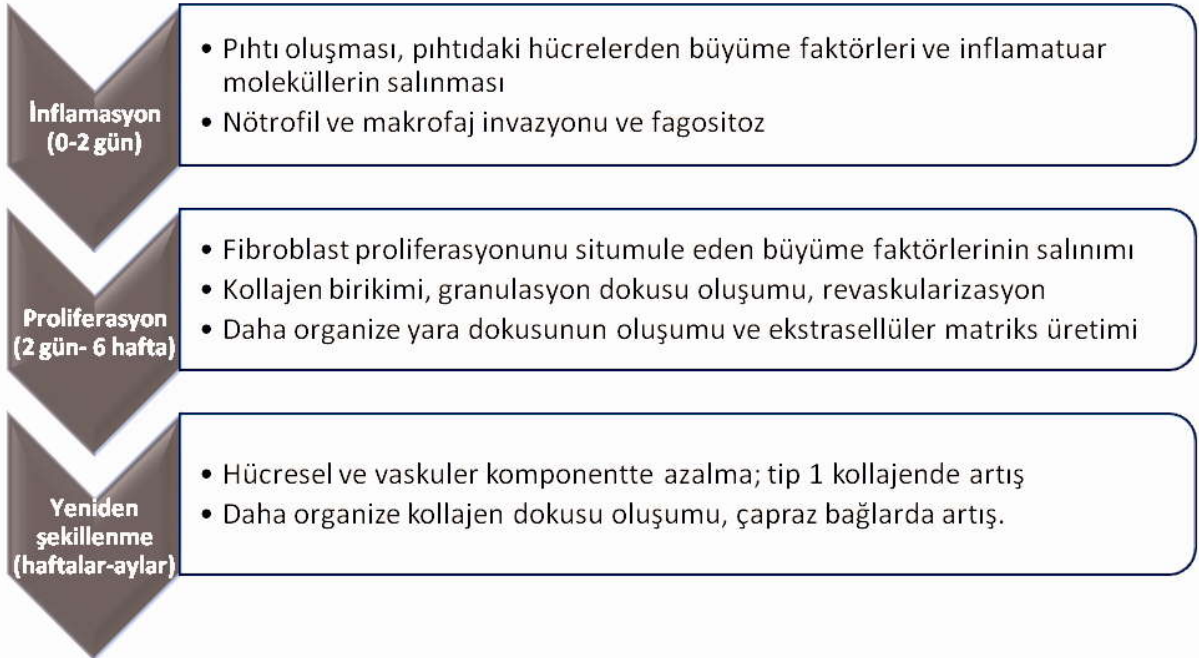
GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre, kas iskelet sistemi yaralanmaları uzun dönem şiddetli ağrı ve fiziksel özür lülüğün en sık nedenlerinden biri olup, dünya genelinde yüz milyonlarca kişiyi etkilemektedir (1). Kas iskelet sistemi yaralanmaları sonrası doku tamiri yavaş ilerlemekte bazen de bu iyileşme süreci tamamlanamamaktadır (2-4). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, büyüme faktörlerinin (BF) normal doku yapısında ve doku hasarına verilen cevapta kompleks bir regülasyona sahip olduğunu ve hasarlı dokunun iyileşmesinde önemli ve etkin rol üstlendiklerini ortaya çıkarmıştır (5-8). Buna dayanarak, doku hasarının tamirinde BF'nin dışarıdan verilmesi ile daha hızlı ve kaliteli iyileşme elde etme fikri doğmuştur.

Plateletler koagulyasyonda önemli rol alırken, doku hasarının tamirinde etkili olan büyüme faktörleri ve sitokinler için rezervuar görevi de görmektedir. PZP sağlıklı bir bireyden elde edilen tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren kan ürünü anlamında kullanılmakla birlikte, bazı yazarlar tam kandan 5 kat daha yoğun platelet içeriği olarak tanımlamaktadır (9,10). PZP, transforme edici büyüme

faktörü- β (TEBF- β), insulin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 (İBBF 1 ve 2), temel fibroblast büyüme faktörü (TFBF), hepatosit büyüme faktörü (HBF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF)'nü de içeren çok sayıda büyüme faktörleri içermektedir (6). Plateletlerin konsantre edilmesinin nedeni daha yüksek konsantrasyonda bioaktif büyüme faktörü elde etmektir. PZP tedavisinde bioaktif ajanların salınımı yoluyla kemotaktik, proliferatif ve anabolik hücre sel cevap elde edilerek, doku tamiri sürecini güçlendirmek amaçlanır (11). PZP ürünleri bireyin kendisinden alınan kandan çeşitli kitler kullanılarak santifuje edilmesi ile elde edilir ve direkt olarak doku hasarının olduğu bölgeye enjekte edilir. PZP, oftalmoloji, ortopedi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, spor hekimliği, kardiyoloji, dermatoloji, plastik cerrahi, nöroloji, maksillofasial cerrahi ve diş hekimliği gibi birçok alanda kullanıma geçmiştir (12).

Bu derlemenin amacı; kullanımı giderek yaygınlaşan PZP'nin kas iskelet sistemi yaralanmalarının tedavisindeki rolü, biyolojik etki mekanizması, elde edilme ve uygulama metotları ve kullanım alanlarını gözden geçirmektir.



Şekil I. Tendon ve ligamentlerde yara iyileşme süreci

Yara iyileşmesi ve büyüme faktörlerinin rolü

Yara iyileşmesinde ilk basamak pıhtı oluşumu ve platelet aktivasyonudur (10). Platelet aktivasyonu sırasında birçok büyüme ve farklılaşma faktörü için depo ünitesi görevi gören alfa granüllerden çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salınır (13). Yara iyileşmesi süreci fizyolojik olarak birbiri içine geçen 3 evreden oluşmaktadır: akut inflamatuvar faz, proliferasyon ve yeniden şekillenme (Şekil I). Doku hasarı gelişikten sonra bu bölgede hematoma oluşur. Plateletler açığa çıkan kollajene bağlanarak pıhtı oluşturur. Plateletlerin aktive olup biyoaktif büyüme faktörleri ve hemostatik faktörlerin salınımı ile inflamatuvar faz başlar ve yaklaşık 72 saate kadar uzayabilir (14-16). Saatler içerisinde doku hasarının olduğu bölgeye nötrofil ve makrofajlar ulaşarak doku debrisinin fagositozunu gerçekleştirirler (17). Proliferasyon fazı sırasında anatomik yapılar yeniden yapılırlar ve doku rejenerasyonu gelişir. Bu fazda birçok hücre görev alır; fibroblastlar skar dokusu sentezine başlarken bu bölgenin kanlanmasını sağlamak amacıyla yeni kapiller oluşumlar şekillenir. Granülasyon dokusu oluşumu ve epitelizasyon gerçekleşir. 48 saat ile 6 hafta arasında sürebilen bu süreç yaranın kontraktüre olmasıyla sona erer. Kollajen dokusunun yeniden şekillenmesi ile karakterize son faz, haftalar veya aylar sürer ve hasarlı dokunun fonksiyonel kapasitesi arttırılmaya çalışılır (15,16, 18-20). Tendon ve ligamentlerde yara iyileşmesi süreci şekil I'de özetlenmiştir (21).

Alfa granülleri, platelet içerisinde yer alıp, inaktif durumdaki büyüme faktörleri için depo görevi görür. İçerdikleri temel büyüme faktörleri; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PKBF), TEBF β , TFBF, İBBF 1 ve 2, VEBF ve epidermal büyüme faktörü (EBF)'dür. Plateletler büyüme faktörlerinin yanında, fibrin, fibronektin, vitronektin, trombospondin, osteokalsin, ve osteonektin gibi hücreler için potent adeziv substratlar da içerir (22). Aşağıda yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerinin başlıcaları tartışılmıştır.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü, embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, migrasyon ve angiogenez için önemli role sahip olup, fibroblast hücre bölünmesi için de gereklidir. PKBF'nün fibroblastlar ve kas hücreleri gibi mezenseşimal hücreler için potent bir mitojen olduğu gösterilmiştir (23).

PKBF ayrıca inflamatuvar hücreler ve fibroblastların kemotaksisini artırırken, miyoblastların proliferasyon ve başkalaşımını da regüle edebilmektedir (24,25).

İnsulin benzeri büyüme faktörü, yara iyileşmesinin tüm evrelerinde, özellikle de inflamatuvar ve proliferatif evrelerde önemli bir medyatördür (26). Primer rolü doku hasarının olduğu yerde fibroblast ve diğer hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu stimule etmek ve kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks üretimini arttırmaktır (27,28). Hücre proliferasyonunu PKBF varlığında başlatabildiği düşünülmektedir (29).

Transforme edici büyüme faktörü β , diğer büyüme faktörlerinin varlığında birçok hücrenin büyümesini aktive veya inhibe edebilir ve makrofajların kemotaksisinde rol oynar (30). TEBF- β , undiferansiye mezenseşimal hücrelerin proliferasyonunu stimule eder, ekstrasellüler matriks üretimini uyarır, diğer BF'lerin özellikle de PKBF'nin etkilerini destekler, endotelial kemotaksis ve angiogenezini stimule eder, makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder Yara iyileşmesinin tüm evrelerinde aktif olduğu gösterilmiştir (31).

Temel fibroblast büyüme faktörü, hücre proliferasyonu ve migrasyonunda rol alır (32). Endotelial hücre proliferasyonu ve bu hücrelerin tüp benzeri yapı şeklinde fiziksel organizasyonunu uyarır. Granülasyon dokusu oluşumunda fibroblastların proliferasyonunu stimule eder (33).

Vasküler endotelial büyüme faktörü, yara iyileşmesinin özellikle proliferasyon ve yeniden şekillenme evrelerinde aktif rol üstlenip angiogenezin en güçlü stimulatörüdür (34). VEBF endotelial hücrelerin mitogenezini ve hücre migrasyonunu uyarır, vazodilatör ve vasküler geçirgenliği artırıcı etkiye sahiptir (33).

Epidermal büyüme faktörü, başlıca fibroblastlar ve epitelial hücreler olmak üzere birçok hücre tipinde mitojenik etki ile proliferasyonu uyarıcı role sahiptir. Ekstrasellüler matrikste yer alan fibronektin, kollajenler, laminin ve glikozaminoglikanlar gibi proteinlerin sentez ve dönüşümünü etkiler (33).

Bu büyüme faktörleri ile fibronektin ve vitronektin gibi adeziv proteinler arasındaki kompleks etkileşim, kemotaksis, hücre proliferasyonu, doku

debrisinin uzaklaştırılması, angiogenez, ekstrasellüler matriks formasyonu, osteoid üretimi ve kollajen sentezi ile rejeneratif süreci yönetmekte ve yara iyileşmesini sağlamaktadır (10,35,36). Tablo 1'de başlıca büyüme faktörleri ve yara iyileşmesindeki rolleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesindeki rolleri. (**PKBF**: Platelet kaynaklı büyüme faktörü, **İBBF**: İnsulin benzeri büyüme faktörü, **TEBF-β**: Transforme edici büyüme faktörü beta, **TFBF**: Temel fibroblast büyüme faktörü, **VEBF**: Vasküler endotelial büyüme faktörü, **EBF**: Epidermal büyüme faktörü).

Büyüme faktörü	Yara iyileşmesindeki rolü
PKBF	<ul style="list-style-type: none"> Hücre proliferasyonu, migrasyon, angiogenezde etkili Fibroblast ve kas hücreleri için mitojenik etkiye sahip İnflamatuvar hücreler ve fibroblastların kemotaksisini artırır
İBBF	<ul style="list-style-type: none"> Fibroblast ve diğer hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunun stimüle eder, Kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks üretimini artırır
TEBF-β	<ul style="list-style-type: none"> Mezenşimal hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder, ekstrasellüler matriks üretimini uyarır Endotelial kemotaksis ve angiogenezi stimüle eder Makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder
TFBF	<ul style="list-style-type: none"> Endotelial hücre proliferasyonu ve bu hücrelerin fiziksel organizasyonu uyarır Fibroblast proliferasyonunu stimüle ederek granülasyon dokusu oluşumunu sağlar
VEBF	<ul style="list-style-type: none"> Anjiogenezin stimülasyonu, Endotelial hücrelerin mitogenezini ve hücre migrasyonunu uyarır, vazodilatör ve vasküler geçirgenliği artırır
EBF	<ul style="list-style-type: none"> Epitelial ve fibroblast hücrelerin proliferasyonunu sağlar Ekstrasellüler matriks protein sentezini regüle eder

PLATELETEN ZENGİN PLAZMA

Plateletler kemik iliğinde megakaryositlerden üretilirler, kandaki konsantrasyonları 150,000 ile 400,000 / μ L arasında değişmektedir (10). Plateletler, koagülasyon kaskadında merkezi bir rol oynamanın yanı sıra, yara iyileşmesinde de görev almaktadır. Son yıllarda yara iyileşmesindeki fizyolojik rolünün daha iyi anlaşılmasıyla plateletler tedavi protokollerinde yer almaya başlamıştır. Kas gerilmesi veya kontüzyonu sonrası oluşan bir hematoma; eritrositler % 94'ünü, plateletler % 4'ünü, lökositler ise % 1'den daha az bir kısmını teşkil etmektedirler. PZP kullanımının amacı, eritrosit miktarını azaltıp platelet sayısını artırarak suprafizyolojik konsantrasyonlarda büyüme faktörü salınımını sağlayıp, doku tamirini direkt ve indirekt yollardan hızlandırmaktır (37).

Etkin bir tedavi için PZP içerisindeki platelet ve BF konsantrasyonunun ne kadar olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Genel görüş PZP'daki platelet konsantrasyonunun normalin 5 katı olan 1,000,000 / μ L olması gerektiği yönündedir (38,39). Benzer şekilde tedavinin uygulama metodu, zamanlaması, enjeksiyon sayısı ve miktarı konularında da standardizasyon bulunmamaktadır (37). Platelet konsantreleri lökositlerin ayrıştırılması sonucu lökositten fakir PZP, diğer adıyla -saf PZP-, lökosit ve plateletten zengin PZP olarak gruplandırılırlar. PZP hazırlamak için 3 metot tarif edilmektedir: 1) ticari kitler ile otomasyon makinelerin kullanıldığı çift çevirmeli metot, 2) geleneksel laboratuvar yöntemleri kullanıldığı, kanın santrifüj edilip manuel yolla PZP'nin ayrıştırıldığı tek çevirmeli metot, 3) ticari teknolojik imkanlar kullanılarak kanın filtre edilmesi metodu. Tek çevirmeli metot ile platelet konsantrasyonu normalin 1-3 katına çıkarılabilirken, ticari kitlerin kullanıldığı çift çevirmeli metot ile 5-8 kat konsantre platelet elde edilebilmektedir (37). PZP hazırlanması sırasında plateletlerin parçalanarak, erken immatür aktivasyonu ve BF salınımı ayrı bir potansiyel sorun teşkil etmektedir. Çift çevirmeli metot kullanıldığında hastadan alınan kanın %10'u kadar platelet konsantrasi elde edilirken, tek çevirmeli metotta aynı miktar platelet için daha fazla miktarda tam kan gerekmektedir (37).

Elde edilen PZP'ya kalsiyum klorid eklenerek koagülasyon kaskadı yavaşça aktive edilebilir, buna

alternatif olarak 1000 U/mL bovin veya insan trombin kalsiyum klorid ile birlikte de verilebilir. Enjeksiyon steril şartlarda, enjeksiyon yapılacak yer anatomik olarak işaretlenerek veya ultrasonografi kılavuzluğunda yapılabilir. BF'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin inhibe olmaması için, enjeksiyon öncesi ve sonrasında steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç kullanımından kaçınılır. Enjeksiyon sırasında bir miktar doku hasarı ve kanama oluşması PZP içerisindeki plateletlerin uyarılması için gereken trombini sağlayabilir (40). Buna göre çoklu enjeksiyon veya PZP enjeksiyonu öncesi iğneleme yoluyla hasarlı dokuda kanallar açılması platelet aktive edici faktörlerin önceden açığa çıkarılmasını sağlayacağı için uygulanabilecek yöntemlerdir.(41,42)

Plateletten zengin plazma kullanılmasına engel teşkil eden durumlar diğer girişimsel işlemlerdekine benzer olarak; lokal enfeksiyon ve malignensidir. Enjeksiyon sonrası hastanın ağrıdan şikayetçi olması durumunda parasetamol veya tramadol önerilmektedir. Lökositten zengin preparatlarda enjeksiyon sonrası ateş reaksiyonu görülebilmektedir. PZP enjeksiyonun komplikasyonları diğer girişimsel işlemlerdeki benzer olarak enfeksiyon, travmaya bağlı kanama olarak sayılabilir. Bazı yazarlar BF'lerin genetik olarak yatkın kişilerde neoplazm gelişmesine neden olabileceğini belirtse de bu görüş kabul görmemiştir ayrıca günümüze kadar herhangi bir vaka da bildirilmemiştir (37,41).

Plateletten Zengin Plazmanın Klinikte Kullanımı

Tendon lezyonları

İyileşmekte olan tendon dokusunda büyüme faktörlerinin lokal olarak etkili olduğu ve plateletlerdeki alfa granüllerinin içerdiği BF'lerin tendon rejenerasyonundaki rolleri temel bilimsel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (43,44). TEBF- β prokollajen tip 1 ve 3 ekspresyonunu artırırken; PKBF, İBBF, VEBF ve TFBF tendon hücresi proliferasyonunu ve tendon iyileşmesini uyarılmaktadır (44-46). Sanchez ve ark. sporcular üzerinde yaptıkları çalışmada aşıl tendon tamirinde PZP kullanmış, PZP tedavi grubunda eklem hareket açıklığını kazanılmasında ve spora geri dönüşte geçen sürenin daha kısa olduğunu ve herhangi bir yara komplikasyonuna rastlamadıklarını bildirmişlerdir (47). Bununla birlikte, De Vos ve ark. yaptıkları çalışmada, aşıl tendonuna PZP enjeksiyonu ile salin enjeksiyonunu karşılaştırmışlardır. Her iki

grubun da eksenrik egzersiz yaptığı çalışmada hastalar 24 ay süreyle takip edilmişler ve sonuç olarak hem PZP hem de salin grubunda anlamlı düzelme olduğunu bildirilmiştir (42).

Plateletten zengin plazmanın diğer bir kullanım alanı da lateral epikondilit olmuştur. Mishra ve ark. kronik tenisçi dirseği olan 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tek bir PZP enjeksiyon seansı sonrası 6. ay ve 25. ayda hastanın ağrı skorlarında başlangıca göre düzelme görüldüğünü bildirmişlerdir (48). Daha çok sayıda hastayı içine alan, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, lateral epikondilitli hastalarda PZP ile steroid enjeksiyonu karşılaştırılmıştır ve PZP klinik ve istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Çalışmada steroid enjeksiyonu yapılan grupta erken dönemde ağrı skoru içinde düzelme görülürken, 1 yıl sonunda düşmüştür ve progresif iyileşmenin PZP enjeksiyonu yapılan grupta klinik düzelmeye bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (47). Patellar tendona 3 kez uygulanan aktive lökosit ve plateletten zengin plazma enjeksiyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmada, 6 ay sonra anlamlı fonksiyonel düzelme saptanmış olup, bu çalışmadaki PZP içeriğindeki lökosit miktarı bildirilmemiştir (50). Everts ve ark., açık subakromiyal dekompresyon uygulanan hastaların bir grubuna lökosit ve plateletten zengin plazma uygulamışlar ve bu grupta fonksiyonel düzelmelerin daha iyi ve ağrının daha az olduğunu saptamışlardır fakat 2 yıl sonra yapılan değerlendirmelerde gruplar arası fark bulunamamıştır. Bu sonuca göre, PZP'nin erken biyolojik ve klinik yanıtı neden olduğu ve uzun dönemde fark yaratmadığı yargısı ortaya çıkmıştır (37,51).

Ligament lezyonları

Ön çığraz bağ (ÖÇB) lezyonları genellikle cerrahi ve uzun dönem rehabilitasyon gerektirir ve fonksiyonel bozukluk ile kalıcı özürüllüğe ve osteoartrite neden olabilir (3). ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası yeniden şekillenme evresinde tendon otograftında bozulmalar ortaya çıkmakta ve cerrahiden 12 ay sonra bile tamamen iyileşmemektedir (16,43). ÖÇB rekonstrüksiyonunda patellar kemik-tendon-kemik ve hamstring graftları kullanılmaktadır. PZP kullanılmadaki amaç cerrahi sonrası graftın bozulmasının önüne geçmek ve tendon ligamentizasyonunu hızlandırarak tendonun ligament benzeri yapıya dönüşmesini sağlamak ve kemik-kemik veya tendon-kemik iyileşmesini hızlandırmaktır.

Sanchez ve ark. her iki tip grafta saf PZP uygulamışlar ve artmış fonksiyonel iyileşme bildirmişlerdir (37, 52). 100 ÖÇB graftının manyetik rezonans ile incelendiği başka bir çalışmada, Radice ve ark. ex vivo pihılaştırılmış, lökosit içeren PZP kullanmış ve ligamentizasyonda artış bildirmişlerdir (53). Az sayıda hastanın alındığı ve kontrol grubunun olmadığı bir çalışmada, plantar fasiitli hastalara PZP enjeksiyonu yapılmış ve bir yıl sonra yapılan değerlendirmede hastaların %78'inde semptomlarda düzelme kaydedilmiştir (54).

Osteoartrit ve kırıldak lezyonları

Büyüme faktörlerinin kondrosit hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağladığı, proteoglikan sentezini artırdığı ve yıkımını azalttığı, kırıldak rejenerasyonu ve metabolizması üzerinde oynadığı roller düşünüldüğünde osteoartritli hastalara PZP uygulaması fikri ortaya çıkmıştır (55). Sanchez ve ark. diz osteoartritli hastalarda çalışma grubuna PZP ve kontrol grubuna ise hyaluronan enjeksiyonu yapmış ve PZP grubunda daha iyi ağrı skoru ve fiziksel fonksiyon düzelmesi bildirmiştir (56). Kon ve ark. 100 hastaya PZP enjeksiyonu uygulamış ve ağrıda azalma ve fonksiyonda düzelme olduğunu saptamışlardır. İlk yıl tüm parametrelerde düzelme görülürken ikinci yıl yapılan değerlendirmelerde sonuçlarda kötüye gidiş belirlenmiş ve semptomsuz süre için 9 ay gibi bir median değer hesaplamışlardır (57).

SONUÇ

Plateletten zengin plazma tedavisi son yıllarda giderek popülerleşen ve kullanımı giderek yaygınlaşan bir tedavi şekli haline gelmiştir. Tedavinin kimlere uygulanabileceği, ne zaman yapılabileceği, nasıl uygulanacağı, PZP'nin hangi mekanizma yoluyla elde edilmesi gerektiği cevabı henüz kesinleşmemiş sorular olup, yapılan ve yapılacak olan temel bilimsel ve klinik çalışmalar sonucunda bir standardizasyona gidilmesi gerekmektedir. Farklı ticari kitler ile farklı ürünler elde edilebilmekte, bu da klinik çalışmalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sorunlara yol açmaktadır.

Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolleri ve birbirleri ile olan etkileşimleri aydınlandıkça, bunların tek tek veya kombine şekilde uygulanabilecekleri biyolojik tedavilerin önü açılacaktır. Yara iyileşmesinde sonucu önceden tahmin edilebilen, hızlı doku tamiri ve fonksiyonel

düzelme sağlayabilen tedaviler hedeflenmektedir. Bu bağlamda PZP önemli bir basamak teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81:646–656.
2. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage. Part II: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. J Bone Joint Surg. 1998;79:A:612–632.
3. Parkkari J, Pasanen K, Mattila VM, Kannus P, Rimpela A. The risk for a cruciate ligament injury of the knee in adolescents and young adults: a population-based cohort study of 46 500 people with a 9 year follow-up. Br J Sports Med. 2008;42:422–426.
4. Peers KH, Lysens RJ. Patellar tendinopathy in athletes: current diagnostic and therapeutic recommendations. Sports Med. 2005;35:71–87.
5. Kasemkijwattana C, Menetrey J, Bosch P, Somogyi G, Moreland MS, Fu FH, Buranapanitkit B, Watkins SS, Huard J. Use of growth factors to improve muscle healing after strain injury. Clin Orthop Relat Res. 2000;370:272–285.
6. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. Sports Med. 2003;33:381–394.
7. Nagumo A, Yasuda K, Numazaki H, et al. Effects of separate application of three growth factors (TGF-beta1, EGF, and PDGF-BB) on mechanical properties of the in situ frozen-thawed anterior cruciate ligament. Clin Biomech. 2005;20:283–290.
8. Pujol JP, Chadji-christos C, Legendre F, et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. Connect Tissue Res. 2008;49:293–297.
9. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am J Sports Med. 2009;37:2259–2272.
10. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. Oper Tech Orthop. 2010;20:98–105.
11. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden M, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. Trends Biotechnol. 2006;24(5):227–234.
12. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparations rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. Biomaterials. 2007;28:2551–4560.
13. Marx R. Platelet-function: assays and events introduction. Suppl Thromb Haemost 1978;63:65–80.
14. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet rich plasma and platelet gel: a review. J Extra Corpor Technol. 2006;38:174–187.
15. Drezner JA. Practical management: Hamstring muscle injuries. Clin J Sport Med. 2003;13:48–52.
16. Chan YS, Li Y, Foster W, Fu FH, Huard J. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury. Am J Sports Med. 2005;33:43–51.
17. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;288:R345–353.
18. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. Foot Ankle Int. 2009;30:1101–1106.
19. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. J Orthop Res. 2007;25:230–240.
20. Smith SE, Roukis TS. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma. Clin Podiatr Med Surg. 2009;26:559–588.
21. Mast BA. Healing in other tissues. Surg Clin North Am. 1997;77(3):529–547.
22. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. Frontiers in Bioscience. 2008;13:3532–3548.
23. Heldin CH, Westermark B. Platelet-derived growth factors: A family of isoforms that bind to two distinct receptors. Br Med Bull. 1989;45:453–464.

24. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*. 1986;46:155–169.
25. Senior RM, Griffin GL, Huang JS, Walz DA, Deuel TF. Chemotactic activity of platelet alpha granule proteins for fibroblasts. *J Cell Biol*. 1983;96:382–385.
26. Sciore P, Boykiw R, Hart DA. Semi-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis of mRNA for growth factors and growth factor receptors from normal and healing rabbit medial collateral ligament tissue. *J Orthop Res*. 1998; 16: 429-437.
27. Jones JI, Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16(1):3-34.
28. Abrahamsson SO. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *J Orthop Res* 1997;15 (2): 256-262.
29. Tsuzaki M, Brigman B, Yamamoto J K, et al. Insulin-like growth factor-I is expressed by avian flexor tendon cells. *J Orthop Res*. 2000; 18(4):546-556.
30. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, et al. Transforming growth factor beta: Biological function and chemical structure. *Science*. 1986;233:532–534.
31. Roberts AB, Anzano MA, Wakefield LM, et al. Type beta transforming growth factor: A bifunctional regulator of cellular growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:119–123.
32. Molloy T, Wang Y, Murrel G A.C. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*. 2003;33(5)381-394.
33. Borrione P, Gianfrancesco A, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet rich plasma in muscle healing. *Am J PHYS Med Rehabil*. 2010;89:854-861.
34. Jackson JR, Minton J, Ho ML, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in synovial fibroblasts is induced by hypoxia and interleukin 1beta. *J Rheumatol*. 1997;24(7):1253-1259.
35. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85:638–646.
36. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury* 2009;40:158-162.
37. Mei-Dan O, Lippi G, Sanchez M, Andia I, Matfulli N. Autologous platelet-rich plasma: arevolution in soft tissue sports injury management? *Phys Sportsmed* 2010;38:127-135.
38. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225–228.
39. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30:97-102.
40. Lee KS, Wilson JJ, Rabago DP, Baer GS, Jacobson JA, Borrero CG. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: Fad or future? *AJR* 2011;196:628-636.
41. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; 1:165-174.
42. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:144-9.
43. Chen CH, Cao Y, Wu YF, Bais AJ, Gao JS, Tang JB. Tendon healing in vivo: gene expression and production of multiple growth factors in early tendon healing period. *J Hand Surg Am*. 2008;33:1834–1842.
44. Kobayashi M, Itoi E, Minagawa H, et al. Expression of growth factors in the early phase of supraspinatus tendon healing in rabbits. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006;15:371–377.
45. Aspenberg P. Stimulation of tendon repair: mechanical loading, GDFs and platelets. A mini-review. *Int Orthop* 2007;31:783–789.
46. Klein MB, Yalamanchi N, Pham H, Longaker MT, Chang J. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. *J Hand Surg Am*. 2002;27:615–620.
47. Sanchez M, Azofra J, Anitua E, et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1648–1652.

48.Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34:1774–1778.

49.Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010;38:255–262.

50.Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.* 2009;34(6):909-915.

51.Everts PA, Devilee RJ, Mahoney CB, Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *European Surg Repair.* 2008;40(2);203-210.

52.Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. *Arthroscopy.* 2010;26(4):470-80.

53.Radice F, Yanez R, Gutierrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010;26(1):50-57.

54.Barrett SL, Erredge SE. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today.* 2004; 17:37–42.

55.Kon E, Filardo G, Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:516-527.

56.Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intraarticular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;(26):910–913.

57.Kon E, Buda R, Filardo G, Di et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:472–479.