

**PERİODONTAL PLASTİK CERRAHİDE TROMBOSİTTEN
ZENGİN PLAZMA KULLANIMI****PLATELET-RICH PLASMA IN PERIODONTAL
PLASTIC SURGERY PROCEDURES***Seda ÜNAL¹**Emine Elif ALAADDİNOĞLU²***ÖZET**

Yumuşak doku ve kemik iyileşmesi için konsantre büyüme faktörü içeren otolog trombosit zengin plazma (TZP) son 20 yıldır araştırmaların dikkatini çeken bir konudur. Otolog TZP hem kendi kendine faaliyet gösteren hem de fibroblast, makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisini aktive eden büyüme faktörlerini içerdiğinden iyileşme ve rejenerasyonu indükleyici potansiyele sahiptir. Öngörülebilir kök kapanması, artmış estetik, kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonu ve cerrahi işlemler sonrası gelişebilecek komplikasyonların azaltılması çabasıyla bazı araştırmalarda TZP periodontal plastik cerrahi protokolüne dahil edilmiştir. Bu literatür derlemesi dişeti çekilmesi tedavi sonuçlarını iyileştirmek için TZP kullanılan insan çalışmalarını konu almaktadır. Her ne kadar sonuçlar kesin olmasa da ve sınırlı sayıda araştırma olsa da periodontal plastik cerrahide otolog TZP kullanımı doğal yumuşak doku iyileşmesini teşvik ve taklit eden tekrar edilebilir sonuçları olan, güvenli bir çözüm olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombosit zengin plazma, yumuşak doku, dişeti çekilmesi, periodontal plastik cerrahi.

SUMMARY

The application of growth factor concentrated autologous platelets rich plasma (PRP) for soft tissue and osseous healing; has been a subject of great interest for the past 2 decades. Autologous PRP consisting both self acting growth factors and growth factors activating chemotaxis of fibroblasts, macrophages and neutrophils, has the greatest potency to induce healing and regeneration. In an effort to achieve predictable root coverage, enhanced esthetic, regeneration of lost periodontal tissues and to diminish the incidence of postoperative complications; PRP has been incorporated into periodontal plastic surgery protocols. This review of the literature focuses on human trials using PRP to promote gingival recession treatment outcomes. Although findings are not yet conclusive and limited, autologous PRP has been shown to be safe, reproducible, and effective in mimicking and inducing the natural processes of soft tissue wound healing.

Key words: Platelet rich plasma; soft tissue; gingival recession, periodontal plastic surgery

Makale Gönderiliş Tarihi : 13.10.2008

Yayına Kabul Tarihi : 23.02.2009

¹ Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Dr.

² Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

GİRİŞ

Periodontitis periodontal ligament ve alveoler kemiği de içeren destek periodontal dokuların yıkımıyla karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıklar nedeniyle yıkılan dokuların tekrar eski konumlarına getirilebilmesi için 30 yıldır farklı cerrahi teknikler, çeşitli greft materyalleri, bariyer membranlar, büyüme faktörlerinin kullanımı ve son yıllarda kök hücresi konusunda çalışmalar sürmektedir. Günümüzde periodontal rejenerasyon biyolojik olarak olası ancak klinik olarak öngörülemez olarak kabul edilmektedir. Kök hücre çalışmaları devam ederken normal yara iyileşmesi prosesinde rol alan hücrelerin hasar bölgesinde konsantrasyonunu artırarak hem sert hem de yumuşak doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu indükleyen, otojen olduğu için hasta ve hekimin güvenle seçtiği trombosit zengin plazma (TZP) kullanımı konusunda farklı sonuçların bildirildiği klinik ve deneysel çalışmalar yayınlanmaktadır²⁶. Periodontoloji ve kraniyofasiyal cerrahide sert dokular üzerine etkileri yaygın olarak değerlendirilen TZP'nin yumuşak doku rejenerasyonuna ve özellikle periodontal plastik cerrahiyle kombine kullanımına yönelik çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu derleme makalesinin amacı periodontal plastik cerrahiyle birlikte TZP kullanılan çalışma sonuçlarını karşılaştırmak ve değerlendirmektir.

Trombosit Zengin Plazma

Trombosit zengin plazma (TZP), yüksek konsantrasyonlarda trombosit içeren otojen kan pıhtısıdır. Bir dizi santrifüjasyon işlemiyle hastanın kendi kanından elde edildiği için bulaşıcı hastalık riski yoktur ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaz¹⁹. TZP içeriğindeki trombositler; kalsiyum klorid, trombin ya da fibrinojenle aktive edildiğinde büyüme faktörleri salınır. TZP jeli içerisinde yaklaşık olarak 7 anabolik ve trofik faktör tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming büyüme faktörü β1'dir (TGF-β1). Aktive olmuş trombositlerin alfa granüllerinden salınan ve yara iyileşmesi üzerine etki gösteren diğer önemli sekretuar proteinler arasında damarsal endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF), oste-

okalsin, osteonektin, vitronektin, fibronektin, fibrinojen ve trombospondin-1 sayılabilir^{8,20}.

Büyüme faktörleri sayesinde doku rejenerasyonunda rol alan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, kemotaksisi ve matris sentezi gibi hücresel olaylar düzenlenir¹⁹. TZP, VEGF miktarındaki artışla anjiyogenezisi sağlaması, PDGF miktarındaki artışla epitel ve granülasyon dokusu üretimini stimüle etmesi, yüksek lökosit konsantrasyonuyla antimikrobiyal etki göstermesi, yarada hemostatik ve lenfatik tampon görevi yaparak postoperatif sızıntıları önlemesi ve ağrıyı azaltma gibi özellikleriyle yara iyileşmesi, IGF ve TGF-β miktarındaki artışla kemik oluşumunu artırması sayesinde sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda önemli görevler üstlenir^{5,6,8,9,20}.

Yumuşak doku rejenerasyonu ve TZP

Ototog TZP optimal klinik koşullar altında tedavi edilen bölgede iyileşmeden sorumlu hücrelerin sayısını artırarak iyileşme prosesini rejenerasyon yönüne kaydırmaktadır. TZP'nin kraniyofasiyal ve oral cerrahide sert doku tamir ve rejenerasyonu amaçlı kullanımı son derece yaygındır^{10,20,24}. Bunun yanında tıp ve veterinerlik alanlarında geleneksel tedavi yöntemlerine cevap vermeyen kronik yaraların tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar bulunmaktadır^{1-3,7,17,22,28}.

Periodontal plastik cerrahide TZP kullanımı

Dişeti kenarının mine-sement sınırından daha apikalde konumlanması olarak tanımlanan dişeti çekilmeleri sıklıkla karşılaşılan ve prevalansı yaşla artan bir durumdur²⁹. Subepitelial bağdoku (BDG) grefti mevcut tedaviler arasında kök yüzeyi kapama başarı oranı en yüksek olan tekniktir²³. Bu tekniğe ait en önemli dezavantajlar ek bir verici bölgeye ihtiyaç duyulması ve cerrahi tekniğin gerektirdiği hassasiyettir. Koronale pozisyone flep (KPF) ise daha az teknik hassasiyet gerektirmesi, verici dokuya gereksinim olmaması ve dolayısıyla morbidite riskinin az olmasından dolayı Miller Sınıf I dişeti çekilmelerinde tercih edilmektedir. Yapılan meta-analizlere göre, KPF tekniği ile ortalama kök kapatma yüzdesi % 75-82,7 iken; tam kök kapanması bölgelerin % 24-95'inde sağlanmaktadır^{11,31}. Ancak KPF uygulamaları ile ilgili hayvan çalışmaları

incelendiğinde tedavi sonrası meydana gelen iyileşmenin çoğunlukla minimal rejenerasyonla (% 0-10) beraber kısmi bağ dokusu ataşmanı (% 40-50) ve uzun birleşim epiteli oluşumu (% 50-60) ile gerçekleştiğini göstermektedir²⁷.

Son yıllarda yapılan çalışmalar fonksiyonel ve estetik problemlere neden olan dişeti çekilmelerinin tedavisine yönelik yaklaşımların sadece yumuşak dokunun değil ataşman sisteminin de iyileştirilmesini konu almaktadır¹⁵. Trombositten zengin plazma (TZP), bu konuda gelişmeler sağladığı düşünülen materyallerden biridir²¹.

Trombositten zengin plazmanın sert doku rejenerasyonundaki rolünü ortaya koyan çalışmaların sonuçları değişkendir ve bu farklılıkların TZP'nin elde edilme yöntemi, elde edilen trombosit konsantrasyonundaki büyüme faktörü oranı gibi etkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir^{18,26}. TZP'nin yumuşak doku iyileşmesi üzerine olan etkileri hakkında yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Eldeki verilere göre günümüze kadar TZP'nin periodontal plastik cerrahide kullanımını değerlendiren yedi çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan iki tanesi vaka raporu, beş tanesi kontrollü klinik çalışma şeklindedir.

2001 yılında Petrungaro²⁵, TZP'yi BDG ile kombine kullanmış ve yayınladığı vaka raporunda iki ay sonunda 3mm kök kapanması elde etmiştir. Ayrıca TZP jelin postoperatif kanamayı azalttığı, yumuşak doku iyileşmesini sağladığı, flep ve greftin ilk stabilizasyonunu ve revaskülarizasyonunu arttırdığı, postoperatif enfeksiyonu azalttığı sonucuna varmıştır.

2004 yılında Cheung ve Griffin⁴, 15 hastada çift taraflı dişeti çekilmelerinin tedavisinde kollajen sünger (Collacote) taşıyıcı ile birlikte uyguladıkları konsantre trombosit greft ile BDG'ni karşılaştırmışlar ve 8. ay sonunda her iki tekniğin de Miller Sınıf I ve II bukkal çekilmeleri etkili bir şekilde tedavi ettiğini rapor etmişlerdir. Buna göre, BDG uygulanan bölgelerde % 95 kök kapatılması başarılrken; bu oran konsantre trombosit greft ile tedavi edilen bölgelerde % 80 olup gruplar arasında kök kapanma miktarı, klinik ataşman seviyeleri ve keratinize dişeti genişliği açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak 8. ayda cep derinliği ortalamasının konsantre trombosit greft ile tedavi edilen grupta (1,05 mm), BDG

ile tedavi edilene göre (1,79 mm) belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür. Buna ek olarak konsantre trombosit greft ile tedavi edilen bölgelerde cerrahi sonrası rahatsızlık seviyesinin belirgin olarak daha düşük olduğu ve yumuşak doku uyumunun daha üstün olmasından ötürü daha iyi estetik görünüm kazandırabileceği sonucuna varmışlardır.

Griffin ve Cheung¹², konsantre trombosit grefti kollajen sünger taşıyıcıda KPF tekniğiyle birlikte uyguladıkları iki vakalarında, tamamen kök kapanma ve çok iyi estetik sonuçlar elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

Vastardis ve arkadaşları³⁰, bir tarafta serumla ıslatılmış, diğer tarafta TZP ile kaplanmış allojenik dermis (Al-loderm) uyguladıkları çift taraflı dişeti çekilmelerini kıyasladıkları çalışmalarında, TZP ile birlikte uygulanan bölgelerde kontrol bölgelerine kıyasla daha az ödem, inflamasyon, ağrı olduğunu ve allojenik dermis ekspozunun görülmediğini bildirmiştir.

Huang ve arkadaşları¹³, toplam 23 hastadaki izole Miller Sınıf I defekte KPF tekniği ile TZP'nin klinik etkinliğini karşılaştırmıştır. Altı aylık değerlendirmeleri kapsayan çalışmanın sonuçları, her iki tekniğin de Miller Sınıf I dişeti çekilmelerini tedavi etmede etkili birer yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur. Ancak KPF ile birlikte TZP'nin uygulanması, tek başına KPF tekniğine kıyasla daha fazla kök kapanma ve ataşman kazancı veya daha iyi yara iyileşmesi gibi bir klinik yarar sağlamamıştır. Yine de postoperatif değerlendirmede daha düşük gingival indeks ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi yara iyileşmesi ve dişeti kalınlığının daha fazla olmasından dolayı TZP kullanımının faydalı olabileceği yorumu yapılmıştır¹³.

2007 yılında Jankovic ve arkadaşları^{14,15} bireydeki çift taraflı Miller Sınıf I veya II dişeti çekilmelerinin tedavisinde BDG ve BDG+TZP kombinasyonunu kıyasladıkları kontrollü çalışmalarında, 6 aylık değerlendirmelerinde dişeti çekilmelerinin tedavisinde her iki tekniğin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak, test grubundaki % 91,7'lik kök kapanma ortalamasının kontrol grubundan farklı olmadığı sonucuna varmışlardır. Kombine teknikte, sadece daha fazla keratinize doku artışı ve daha iyi yara iyileşmesi sağlanmıştır.

2007 yılında Yen ve arkadaşları³², çift taraflı çoklu defektlerin tedavisinde trombosit konsantrisi + BDG'ni tek başına BDG ile; ayrıca verici bölgelerin tedavisinde de trombosit konsantrisi ile plaseboyu postoperatif komplikasyonlar, ağrı seviyeleri, yara iyileşme hızları, palatinal doku kalınlığı açısından karşılaştırmışlar ve verici bölgelerden histolojik ve immünokimyasal analiz yapmışlardır. Postoperatif komplikasyonlar ve yara iyileşme hızları açısından trombosit konsantrisinin faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Histolojik olarak verici bölgede daha az enflamatuvar hücre ve daha fazla olgunlaşmış kollajen olduğu- nu tespit etmişlerdir.

2008 yılında Keçeli ve arkadaşları¹⁶, Miller Sınıf I veya II çekilme defektlerinin tedavisinde BDG ile BDG+TZP'yi karşılaştırdıkları randomize-kontrollü çalışmalarında; başlangıç, 6 hafta, 6 ve 12 aylık klinik değerlendirmelerinde, test ve kontrol grupları arasında klinik veriler açısından bir farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır. Test grubunda altıncı ayda %88,1 oranında kök kapanması sağlamışlardır. Literatürde TZP'nin dişeti çekilmesinde başarısını ölçen uzun dönem çalışma bulunmadığı için çalışmalarının 12 aylık sonuçlarını TZP yerine mine matriks proteinleri (EMD) (Emdogain- Straumann) uygulanan bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. Buna göre TZP'nin, EMD ile kıyaslanabilir düzeyde kök kapanması sağladığını rapor etmişlerdir.

SONUÇ

Trombositten zengin plazmanın; yapısındaki fibrin yardımıyla kemik hücrelerinin oluşumu ve fonksiyonları için uygun ortam sağlaması, osteokondüktif etki meydana getirmesi, doku rejenerasyonunun yönlendirilmesi için çatı ve bariyer membran gibi fonksiyonlar görmesi, büyüme faktörleri için salım sistemleri oluşturması ve böylece hücre fonksiyonlarını düzenleyebilmesi ve defekte komşu alanda yer alan ve defekte doğru ilerleyen hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, angiogenезin uyarılmasını ve spesifik hücre tipleri için kemoatraktan olması özellikleri ile etkin bir rejenerasyon sistemi olduğuna inanılmaktadır.

Tüm TZP çalışmalarında olduğu gibi derlememizde değerlendirilen araştırmalarda elde edilen sonuçlardaki farklılıklar TZP hazırlanmasındaki yöntem çeşitliliğinden

ve bireylerden elde edilen trombositlerin nicelik ve niteliğindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Tüm bu araştırmalar ışığında, trombosit konsantrisinin verici bölge elimine edildiğinden postoperatif ağrının daha az olması nedeniyle, çoklu defektler için sınırsız miktarda greft materyali elde edilebileceği ve BDG ve EMD tekniklerine kıyasla daha hızlı yumuşak doku iyileşmesi sağladığı için dişeti çekilmesinin tedavisinde potansiyel bir greftleme materyali olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 18: 27-33, 2002.
2. Carter CA, Jolly DG, Worde CE, Hendren DG, Kane CJ. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol* 74: 244-255, 2003.
3. Chajchir A, Fabrizio D, Chajchir G, Celi E. Growth factors in plastic surgery. *Aesth Plast Surg* 29: 295-299, 2005.
4. Cheung WS, Griffin TJ. A comparative study of root coverage with connective tissue and platelet concentrate grafts: 8-month results. *J Periodontol* 75: 1678-1687, 2004.
5. Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia Mariano M, Di lauro AE, Ferrari F, Lo Muzio L. Prevention of post-operative bleeding in anti-coagulated patients undergoing oral surgery: Use of Platelet-Rich Plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1275-1278, 2003.
6. du Toit DF, Kleintjes WG, Otto MJ, Mazyala EJ, Page BJ. Soft and hard-tissue augmentation with platelet-rich plasma: Tissue culture dynamics, regeneration and molecular biology perspective. *Int J Shoulder Surg* 18: 64-73, 2008.
7. Eppley BL, Pietrzak WS, Blantou M. Platelet-rich plasma. A review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstruct Surg* 118: 147e-59e, 2006.
8. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from Platelet-Rich-Plasma: Implications for Wound healing. *Plast Reconstruct Surg* 114:1502-8, 2004.
9. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: Ready or not? *J Oral Maxillofac Surg* 62: 484-488, 2004.
10. Graziani F, Cei S, Ducci F, Giuci MR, Donos N, Gabriele M. In vitro effects of different concentration of PRP on primary bone and gingival cell lines. Preliminary results. *Minerva Stomatol* 54: 15-22, 2005.
11. Greenwell H, Bissada NF, Henderson RD, Dodge JR. The deceptive nature of root coverage results. *J Periodontol* 71: 1327-1337, 2000.
12. Griffin TJ, Cheung WS. Treatment of gingival recession with a platelet concentrate graft: a report of two cases. *Int J Periodontics Rest Dent* 24: 589-595, 2004.

13. Huang LH, Neiva RE, Soehren SE, Giannobile WV, Wang HL. The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial. *J Periodontol* 76: 1768-1777, 2005.
14. Jankovic SM, Zoran AM, Vojislav LM, Bozidar DS, Kenney BE. The use of platelet-rich plasma in combination with connective tissue grafts following treatment of gingival recessions. *Periodontal Practice Today* 4, 63-71, 2007.
15. Kassab MM, Cohen RE. The etiology and prevalence of gingival recession. *JADA* 134: 220-225, 2003.
16. Keceli HG, Sengun D, Berberoglu A, Karabulut E. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol* 35: 255-262, 2008.
17. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 107:229-239, 2001.
18. Marlovits S, Mousavi M, Gabler C, Erdos J, Vecsei V. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: A short technical note. *Eur Spine* 13: 102-106, 2004.
19. Marx RE, Garg AK. Chapter I: The biology of platelets and the mechanism of platelet-rich plasma. In: Marx RE, Garg AK, ed. *Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma*. Quintessence Publishing Co, 2005; 3-30.
20. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 489-496, 2004.
21. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Impl Dent* 10: 225-228, 2001.
22. Murray MM, Spindler KP, Abreu E, Mullwer JA, Nedder A, Kelly M, Frino J, Zurakowski D, Valenza M, Snyder BD, Connolly SA. Collagen-platelet rich plasma hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 25: 81-91, 2007.
23. Nelson SW. The subpedicle connective tissue graft. A bilaminar reconstructive procedure for the coverage of denuded root surfaces. *J Periodontol* 58: 95-102, 1987.
24. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factors and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 74: 849-857, 2003.
25. Petrunaro PS. Using Platelet-Rich Plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compendium* 22: 729-745, 2001.
26. Pietrzark WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: Biology and new technology. *J Craniofac Surg* 16: 1043-1054, 2005.
27. Pini Prato G, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol* 63: 919-928, 1992.
28. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, Fortier LA. Platelet-rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res* 25: 230-240, 2007.
29. Serino G, Wennström JL, Lindhe J, Eneroth L. The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol* 21: 57-63, 1994.
30. Vastardis S, Yukna RA, Mayer ET. Platelet-rich plasma plus AlloDerm for gingival recession treatment. *J Dent Res* 83(A), 2004.
31. Wennström JL. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1: 671-701, 1996.
32. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol* 78: 601-610, 2007.

Yazışma Adresi

Dr. Seda ÜNAL

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-mail: sedaunal2000@yahoo.com