

Plateletten Zengin Plazmanın Kullanım Alanları

Clinical Usage of Platelet Rich Plasma

Guldal İnal Gultekin, İlhan Yaylım, Turgay İsbir

Moleküler Tıp AD, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Plateletten zengin plazma (PZP), son 10 yıldır diş tedavilerinde, ortopedik travmalar ve osteoartritlerde, tendon yırtıkları ve yara tedavileri gibi pek çok alanda, bölgeye enjekte edilmekte suretiyle kullanılan otolog bir kan ürünü olarak klinik kullanım alanı bulmuştur. Özellikle Profesyonel sporcuların eklem ve tendon yaralanmalarında konvansiyonel tedaviler yerine PZP'yi tercih etmeleri, sağlık sektörünün ürün hazırlanmasına yönelik 16 farklı sistem geliştirmesine yol açmıştır. Plateletlerin degranülasyonu ile salınan biyolojik materyaller, hücresele geri çağırımı, büyüme ve morfogenezisi arttıran gen ekspresyonlarını artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu derlemede, PZP hazırlanmasındaki farklılıklar, beşeri ve veteriner hekimlikteki kullanım alanları ve bilimsel veriler tartışılmaktadır.

Anahtar kelime: vasküler düzenleme, organ rejenerasyonu, kırık, tendon, degranülasyon, platelet jel

ABSTRACT

Platelet rich plasma (PRP), an autologous blood product, is being used in the clinical settings since the last decade in several areas, including dentistry, orthopaedic traumas and osteoarthritis, tendon rupture and wound healing. The fact that professional athletes have increasingly preferring PRP usage to conventional therapies has progressively attracted the medical field, leading to the development of 16 different PRP systems. The biological material release following the degranulation of platelets, results in an increase of gene expressions promoting in cellular recruitment, growth and morphogenesis. The PRP preparation guidelines, the general usage in the medical and veterinary field and the scientific evidence are discussed in this review.

Keywords: vascular reorganization, organ regeneration, cartilage, tendon, degranulation, platelet gel

1. Plateletten zengin plazma nedir

Plateletten zengin plazma (PZP), kan bankalarında hazırlanan bir kan ürünü olmakla birlikte, son yıllarda ortopedik lezyonlar ve yara tedavilerinde kullanılan otolog bir kan ürünü olarak klinik kullanım alanı bulmuştur (Chao ve ark. 2014).

Literatürde PZP, tam kan ürününün içerdiği platelet (PLT) sayısının 5 katı veya en az 1 milyon/ul PLT içeren otolog kan ürünü olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle, normal kabul edilen taban PLT sayısının (150.000 – 350.000/ul) üstündeki her PLT konsantrasyonunun PZP olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (Marx 2001).

2. Nasıl elde edilir

Az miktarda tam kanın (25-50 ml) santrifüj edilmesini takiben 3-5 ml PLT'den zengin "buffy-coat"un toplanması ile elde edilebileceği Wasterlain ve arkadaşları tarafından (2012) gösterilmektedir

Otolog PZP preparatı için, PLT fonksiyon ve bütünlüğüne zarar vermeyen sodyum sitrat antikoagülanlı (Brecher ve Cronkite 1950) tüpler tercih edilmektedir. PZP hazırlamak için kullanılan yöntemlerden birinde tüpler iki defa santrifüj edilmektedir. Eritrositleri (RBC) ayırmak için yapılan ilk santrifüjden (1800 rpm, 15 dakika) sonra RBC kirliliği olmadan plazmanın tamamı ve buffy-coat enjektöre toplanıp steril kuru tüplere aktarılır. İkinci santrifüjden (3500 rpm, 10 dakika) sonra ise belirgin olarak tüpün altında toplanan PLT'lerin tümü temiz bir enjektörle aspire edildikten sonra kullanıma kadar oda sıcaklığında saklanabilir (Filardo ve ark. 2012).

Hazırlanan PZP, tedavi edilecek bölgeye sıvı halde uygulanabileceği gibi PLT aktivasyonu yapıldıktan sonra da uygulamaya geçilebilir. Bu amaçla, PZP uygulamasından hemen önce, PLT'ler %10'luk kalsiyum klorit (CaCl₂) veya trombin ile aktive edilir ardından yara bölgesine uygulanır. Aktivasyon işlemini takiben 1 – 2 dakika içinde PZP katı jel kıvamına gelerek enjektöre edilmez hale geçmektedir. Dolayısıyla uygulama aşamasında zamanlama önem taşımaktadır (Wasterlain ve ark.

2012). Aktifleşen PLT'ler direkt olarak lezyonlu kıkırdak ve tendonun içine ultrason yardımıyla intralezyonel olarak enjekte edildiği Bosch ve arkadaşları (2010) ile Zuffova ve arkadaşları (2013) tarafından gösterilmiştir.

Geliştirilen sistemlerde PZP ürünü, lökositten fakir veya zengin olarak hazırlanabilmektedir (Filardo ve ark. 2012). Diğer taraftan, PLT'ler mezenkimal kök hücre (Krüger ve ark. 2012) ve adipöz doku gibi biyolojik materyaller ile birleştirilerek etkinlikleri araştırılmaktadır (Cervelli ve ark. 2009).

3. PLT degranülasyonu ve çalışma mekanizması

PLT'lerin aktivasyonu sonucu serbest hale geçen biyolojik materyaller hedef bölgedeki reseptörlere bağlanarak, hücresel geri çağırımı, büyüme ve morfogenezisi uyaran gen ekspresyonlarını arttırdığı düşüncesi gün geçtikçe kuvvet kazanmasına karşın (Anitua ve ark. 2010), mekanizmanın tam olarak açıklık kazanmadığı Kon ve arkadaşları (2013) tarafından ifade edilmektedir.

İnvaziv bir yöntem olmaması, enjektöre edilerek kullanılabilir olması ve kıkırdak ile tendon gibi iyileşme potansiyeli düşük olan dokuların tedavisinde PZP oldukça ilgi görmektedir. Dolayısıyla, osteoartrit (OA) vakalarında ve aşırı yüklenme sonucu oluşan kıkırdak dejenerasyonu ve tendon yırtıklarının tedavisinde tercih edildiği birçok araştırmacı tarafından gösterilmektedir (de Mos ve ark. 2008, Kon ve ark. 2013).

Doku onarımı, vasküler düzenleme ve organ rejenerasyonu için PLT'ler önemli hücreler olarak tanımlanmaktadır (Nurden 2008). Doku rejenerasyonunda görev alan biyoaktif maddeler ve büyüme faktörleri PLT'lerin granülleri içinde yer almaktadırlar (Burnouf ve ark. 2013). PLT'lerin degranülasyonu ile, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınmaktadır (Westerlain ve ark. 2012, Burnouf ve ark. 2013). Büyüme faktörlerinin düzeyi ile PLT sayısının doğru orantılı olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır (Wasterlain

ve ark. 2012).

PDGF grubu, osteoblast ve diferansiye olmamış osteoprojenitor, fibroblast, düz kas ve gliya hücreleri üzerinde mitojenik etki gösterebileceği belirtilmektedir (Graham ve ark. 2009).

Yara iyileşmesi, yangı, anjiogenez, reepitelizasyon ve kollajen gibi bağ doku oluşumunda TGF- β ailesi görev almaktadır (Barrientos ve ark. 2008).

EGF ailesi, keratinositler üzerinde mitojenik etki göstermekte ve yara bölgesine göçlerini hızlandırmakta, dolayısıyla reepitelizasyonda görev aldığı düşünülmektedir (Kim ve ark. 2001).

VEGF ailesi ise, endotel hücre göçü, proliferasyon, vaskülogenezis ve anjiogenezisi desteklediği belirtilmektedir (Barrientos ve ark. 2008).

bFGF, endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyararak anjiogenez üzerine etkili olup, TGF- β ve PDGF ile etkileşime girerek kas kök hücrelerinin çoğalmasını desteklemektedir (de Mos ve ark. 2008).

4. Plateletten zengin plazmanın insan ve hayvanlarda kullanım alanları

PZP, ortopedi, kozmetik, diş hekimliği, spor hekimliği, otolaringoloji, nöroşirurji, oftalmoloji, üroloji, vasküler, kardiyotorasik, deri ülserleri ve maksillofasiyal cerrahi alanlarında bir tedavi seçeneği olarak üzerinde çokça durulan bir konu olmuştur (Nurden et al 2008, Weglein et al. 2014). Ayrıca diyabet hastalarında sıklıkla rastlanan ve ampütasyonla sonuçlanabilen periferik deri ülserlerinin tedavisinde son 10 yıldır kullanılmakta olup konvansiyonel ülser tedavilerine kıyasla olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Margolis ve ark. 2001). Diğer taraftan, ülserli diyabet hastalarından hazırlanan otolog PZP'nin antibakteriyel etkileri araştırılmış ve lökositlere bağlı olamayan antibakteriyel etkisi olabileceği saptanmıştır (Chen ve ark. 2013). Bununla birlikte, kronik yaraların tedavisinde yapılan bir meta-analiz çalışması, verilerin yetersiz olduğunu vurgulamakla birlikte bulguların yanlı olabileceği görüşünü ileri sürmektedir (Martinez-Zapata et. al 2012).

Diş hekimliğinde ise, PZP uygulaması on yılı aşkın süredir yumuşak ve sert dokuda yara iyileştirici ve rejeneratif özelliğinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Carlson ve Roach 2002). Günümüzde PZP, diş implantlarında yapıştırıcı (Anand ve Mehta 2012), prostetik ve peridontal tedavilerde ise rejeneratif özellikleri (Forni ve ark. 2013) için kullanılmaktadır. Deneysel hayvanı ile yapılan sonuçlara göre ise, büyüme faktörlerinden zengin plazmanın diş implantlarında kemik rejenerasyonunda başarılı olabileceği görülmektedir (Anitua ve ark. 2009).

Son yıllarda, PZP kullanımı spor hekimliğinde en çok araştırılan alanlardan biri haline gelmiştir (Chao ve ark. 2014). Konvansiyonel tedaviler ile sonuç alınamayan ve tekrarlayan tendon ve ligament hasar ve yırtıklarında özellikle primer iyileşme sağlanamayan ve skar dokusu ile sonuçlanan ligament ve tendon yırtıkları vakalarında tercih edilmektedir (de Mos ve ark. 2008, Yuan ve ark. 2013).

Bunun ötesinde, literatürde diz eklemi kıkırdak (Patel ve ark. 2013) ve diğer OA lezyonlarında (Filardo ve ark. 2012, Krüger et al 2012, Kon ve ark. 2013) PZP enjeksiyonu üzerinde durulmaktadır. Prospektif, çift-kör, randomize bir çalışmada, dizde erken OA teşhisi konulan hastalarda tek ve çift doz PRP uygulamasının plasebo uygulamasına göre ilk 6 ay klinik anlamda çok daha üstün olduğu saptanmıştır (Patel ve ark. 2013). Başka bir çalışmada, kıkırdak onarımında PZP enjeksiyonunun subkondral projenitor hücrelerinin göçünü ve differansiyasyonunu uyardığı ileri sürülmektedir (Krüger ve ark. 2012). Bununla birlikte, OA vakalarında PZP uygulaması yapan tüm çalışmaları değerlendiren sistematik bir derlemede, uygulamanın hangi durumlarda tercih edildiği, PZP'nin hazırlanma yöntemleri, etkinliğinin nasıl değerlendirildiği ve klinik sonuçlarını incelenmiştir (Dold ve ark. 2013). Bu değerlendirme, bir çok OA - PZP çalışma planlarının genelde zayıf kurgulandığı ve taraflı yorumlara açık olduğunu çarpıcı biçimde ortaya koymuştur.

Özellikle, basketbol, beyzbol ve futbol alanlarında profesyonel sporcuların farklı nedenlerle PZP uygulamasını tercih etmeleri, uluslararası basında geniş yer tutmakta ve sağlık sektörünün konuya olan ilgisi önemli ölçüde arttırmaktadır (Wasterlain ve ark. 2012, Weglein ve ark. 2014). Sağlık sektörünün PZP konusundaki ilgisi, geliştirilen cihazların sayıca

fazla oluşundan (16 farklı sistem) anlaşılmaktadır (Wasterlain ve ark. 2012). Ayrıca, AR-GE birimlerinin yürüttüğü çalışmaların saygın uluslararası bilimsel dergilerde görülmesi bu ilginin bir diğer işaretidir (Filardo ve ark. 2012, Krüger ve ark. 2012).

Medyatik isimlerin estetik müdahalelerde PZP tedavisini tercih etmeleri uygulamanın popülerliğini arttıran önemli bir etkidir. Otolog olması nedeniyle alerjik reaksiyonları neredeyse sıfıra indirgemesinden dolayı iz ve yara tedavilerinde son zamanlarda tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak, kozmetik uygulamalarda PZP tedavisinin etkinliği henüz kontrollü klinik çalışmalarla incelenmemiştir. Plastik ve rekonstrüktif cerrahide yapılmış bir çalışmada, hasta sayısı az olmakla birlikte, olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (Cervelli ve ark. 2009).

Veteriner Hekimlikte ise, yarış atlarının, çoğu zaman tam performansa ulaşmadan erken emekli olması ile sonuçlanan, süperfisiyal dijital fleksor tendon hasarları en sık gözlenen müskuloskeletal bozukluklar arasında yer almaktadır (Lam ve ark. 2007). Atlarda PZP uygulamasını, biyokimyasal, biyomekanik ve histolojik olarak değerlendiren deneysel bir çalışmada, tek doz PZP uygulamasından 24 hafta sonra plasebo uygulamaya oranla istatistiki olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir (Bosch ve ark. 2010). Ancak, Veteriner Hekimlikte de PZP uygulamaları, yüksek ekonomik değeri olan yarış atı sektöründe uzun vadeli ve kontrollü çalışmalarla araştırılmamıştır.

Sonuç

İnsan ve hayvanlarda yapılan araştırmalarda, PZP'nin hazırlanış ve aktifleştirme yöntemlerinin farklılığı sağlıklı bir karşılaştırma yapılmasını engellemektedir. Diğer kan ürünlerinin aksine, PZP hazırlama yöntemi henüz standardize edilmemiş ve literatürde birbirinden farklı yöntemler tarif edilmektedir. Örneğin PZP ürünü, PLT'lerin haricinde lökosit, mezenkimal kök hücre ve adipöz doku gibi farklı otolog materyalleri içerebilmektedir. Standardizasyon eksikliği çalışmalar arasında çelişkili sonuçların doğmasına neden olmaktadır. Özellikle Diş ve Spor Hekimliğinde tedaviye yönelik önemli bir yer tutmasına ve 10 yıldır kullanılan bir teknik olmasına karşın, konu üzerinde yeterli kontrollü bilimsel veri bulunmamaktadır. Sonuç olarak, insan ve hayvanlarda PZP uygulaması kıkırdak ile tendon hasarlarında ve kronik yara tedavilerinde geniş ölçekli kontrollü randomize, uzun vadeli (>24 ay) çalışmaların planlanabileceği araştırmaya açık bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Chao L, Murray MM, Vavken P. Platelet-rich plasma (PRP) in ligament and tendon repair. İçinde: Platelet-Rich plasma, EDs. Lana JFSD, Santana MHA, Belangero WD, Luzo ACM. 2014, pp 187-201. Doi: 10.1007/978-3-642-40117-6_8
2. Marx E. What is PRP and what is not PRP. *Implant Dent.* 2001;10:225-228.
3. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and Formulations of Platelet-Rich Plasma. *Oper Tech Orthop* 2012;22:33-42.
4. Brecher G, Cronkite EP. Morphology and enumeration of human blood platelets. *J Appl Physiol.* 1950;3(6):365-77.
5. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(10):2082-91.
6. Bosch G, van Schie HTM, de Groot MW, Cadby JA, van de Lest CHA, Barneveld A, van Weeren PR. Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *J Ortho Res.* 2010;28(2):211-217.
7. Zuffova K, Krisova S, Zert Z. Platelet rich plasma treatment of superficial digital flexor tendon lesions in racing Thoroughbreds. *Veterinari Medicina,* 2013;58(4):230–239.
8. Krüger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30(6):845-52.
9. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, Orlandi A. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009;15(4):625-34.
10. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(7-8):741-52.
11. Kon E, Filardo G, Matteo BD, Marcacci M. PRP For the Treatment of Cartilage Pathology. *Open Orthop J.* 2013;7:120-8.
12. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008;36(6):1171-8.
13. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci.* 2008;13:3532-48. [Abstract]
14. Burnouf T, Goubran HA, Chen TM, Ou KL, El-Ekiaby M, Radosevic M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev.* 2013;27(2):77-89.
15. Graham S, Leonidou A, Lester M, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E. Investigating the role of PDGF as a potential drug therapy in bone formation and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(11):1633-54.
16. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
17. Kim I, Mogford JE, Chao JD, Mustoe TA. Wound epithelialization deficits in the transforming growth factor-alpha knockout mouse. *Wound Repair Regen.* 2001;9(5):386-90.

-
18. Weglein A, Sampson S, Aufiero D. Platelet Rich Plasma Practical Use in Non-Surgical Musculoskeletal Pathology. 2014. İçinde: Platelet-Rich plasma, EDs. Lana JFSD, Santana MHA, Belangero WD, Luzo ACM. 2014, pp 187-201. Doi: 10.1007/978-3-642-40117-6_8.
19. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2001;24(3):483-8.
20. Chen L, Wang C, Liu H, Liu G, Ran X. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro. *J Diabetes Res*. 2013. doi: 10.1155/2013/269527.
21. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, Garcia J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006899.
22. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(10):1383-6.
23. Anand U, Mehta DS. Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: A clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(1):89-95.
24. Forni F, Marzagalli M, Tesei P, Grassi A. Platelet gel: applications in dental regenerative surgery. *Blood Transfus*. 2013;11(1):102-7.
25. E. Anitua, G. Orive, R. Pla, P. Roman, V. Serrano, I. Andía, The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study, *J. Biomed. Mater. Res*. 2009;91(1):158–165.
26. Yuan T, Zhang CQ, Wang JH. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP). *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Aug 11;3(3):139-149.
27. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):356-64.
28. Dold AP, Zywiell MG, Taylor DW, Dwyer T, Theodoropoulos J. Platelet-Rich Plasma in the Management of Articular Cartilage Pathology: A Systematic Review. *Clin J Sport Med*. 2013 Nov 13. [Epub ahead of print].
29. Lam KH, Parkin TD, Riggs CM, Morgan KL. Descriptive analysis of retirement of Thoroughbred racehorses due to tendon injuries at the Hong Kong Jockey Club (1992-2004). *Equine Vet J*. 2007;39(2):143-8.