

Platelet-Zengin Plazma Terapisinde Güncel Gelişmeler

Tuba Tülay Koca

Malatya Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZ

Platelet-zengin plazma (PRP) kas-iskelet yaralanmalarında adjuvan tedavi olarak son zamanlarda popülerite kazanmış bir ortobiyojiktir. Doku tamirini stimüle etme amaçlı klinik pratikte geniş bir alanda kullanılmaktadır. Hastanın kendi kanından elde edilmiş, içinde platelet konsantrasi bulunan bir miktar fraksiyone plazmadır. Platelet α -granüllerin içinde: platelet-kökenli büyüme faktörü, transforming büyüme faktör β , insülin-benzeri büyüme faktör, vasküler endotel büyüme faktör ve epidermal büyüme faktör gibi doku tamir mekanizmalarında anahtar rol oynayan çeşitli büyüme faktörlerini içerir.

Günümüzde PRP enjeksiyonları ortopedik, kardiyovasküler cerrahi, kozmetik, fasiyo-maksiller cerrahi ve ürolojiyi içeren çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Elde edilen veriler PRP'nin özellikle tendon ve yara iyileşmesinde olmak üzere yumuşak doku tamirini artırmada yardımcı olabileceğini desteklemektedir. Ek olarak fasiyal yaşlanmada da efektif bir metot olarak değerlendirilmelidir. PRP'nin hazırlanışı, cerrahi sırasında uygulanması ve iyileşmeyi optimize etmek, çeşitli tekniklerin etkinliklerini değerlendirmek amaçlı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: platelet-zengin plazma, ortobiyojik, kas-iskelet hasarı, tedavi

ABSTRACT

Current Developments in Platelet-Rich Plasma Therapy

Platelet rich-plasma (PRP) is an orthobiologic that has recently gained popularity as an adjuvant treatment for musculoskeletal injuries. It is being widely used in clinical practice with the aim of stimulating tissue repair. It is a volume of fractionated plasma from the patient's own blood that contain platelet concentrate. The platelets contain α -granules that are rich in several growth factors, such as platelet-derived growth factor; transforming growth factor- β , insulin-like growth factor; vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor which play key roles in tissue repair mechanism.

Currently PRP injections are being used in various applications, including orthopaedics, cardiovascular surgery, cosmetics, facio-maxillary surgery and urology. Available data suggest that PRP may be helpful in enhancing soft-tissue repair, particularly for tendon and wound healing. Additionally it could be considered as an effective procedure for facial rejuvenation. New research is required to optimize its preparation and use during surgery, to evaluate effectiveness of various techniques to improve healing.

Keywords: platelet-rich plasma, orthobiologic, musculoskeletal injury, therapy

GİRİŞ

Platelet zengin plazma (PRP) otolog kanın üst bölümündeki plateletten zengin plazma fraksiyonudur. Modern tıpta "ortobiyojikler" adı ile yeni gelişen bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavide amaç vücudun kendi tamir ve rejenerasyon yeteneğini uyarmaktır. Günümüzde osteoartrit ve kas iskelet tamirinde güvenilir, noninvazif bir biyolojik tedavi alanı olarak büyük bir ilgi görmektedir. Ortobiyojoloji yeni gelişen bir bilimdir ve biyolojik yollardan elde edilen materyallerin uygulanması ile kemik ve doku iyileşmesinin uyarılması hedeflenmektedir^(1,2).

Plateletten zengin tedaviler (PRT) hastanın kendi kanının santrifüje edilip; aktif, plateletten zengin kısmının ayrıştırılması ile elde edilir. Elde edilen materyal hasarlı dokuya örneğin enjeksiyon yolu ile uygulanır. Plateletlerin α -granülleri platelet-kökenli büyüme faktör, transformik büyüme faktör β , insülin benzeri büyüme faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi doku tamirinde anahtar rol oynayan çeşitli büyüme faktörlerinden zengindir. PRP'de hasarlı dokuya suprafizyolojik konsantrasyonda otolog plateletlerin verilmesi yolu ile kemik ve yumuşak doku tamirinin uyarılması amaçlanır. Preparatın hazırlanması, uygulanması

Alındığı Tarih: 03.08.2014

Kabul Tarihi: 09.10.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Tuba Tülay Koca, Malatya Şehir Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Beydağı Kampüsü, Malatya

e-posta: tuba_baglan@yahoo.com

daki kolaylık ve güvenilir olması nedeniyle PRP gelecekteki rejeneratif tedaviler içinde umud vaat eden bir tedavi seçeneği olmaktadır ^(1,2).

Platelet fizyolojisi ve fonksiyonu

Tipik bir kan örneği % 93 kırmızı kan hücreleri, % 6 plateletler ve % 1 beyaz kan hücrelerinden oluşmaktadır. Plateletler ilk olarak Fransız doktor Alfred Dönit ⁽³⁾ tarafından 1842 yılında keşfedilmiştir. Doku hasarı sonrası plateletler aktive olmakta, inflamatuvar kaskad ve iyileşme sürecini stimüle edecek olan büyüme faktörlerini içeren granüleri salmak için agregre olmaktadır. Yapılan çalışmalar son iki dekatta plateletlerin aktive olarak büyüme faktör proteinleri salınımına yol açtığını göstermiştir ⁽⁴⁾.

Platelet-zengin plazma hazırlanışı

Preparatın hazırlanmasında kan hastadan alındıktan sonra santrifüj edilerek fraksiyone edilmektedir. Santrifüje kanda üst düzeylerde 6-8 kat daha fazla platelet miktarı bulunmaktadır. PRP oda ısısında gereksinim duyulana kadar bekletilir, bu sırada 10 bin ünite sığır (bovine) trombinini % 10'lük kalsiyum klorid ile karıştırılır. PRP bu sırada 10 cc'lik enjektöre alınır. Trombin/kalsiyum karışımı 1 cc'lik enjektöre alınır. Her iki enjektör karıştırıcı aplikatörün tepesine takılır. Aplikatörün tepesinde her iki karışım 5-10 saniye içinde PRP'yi aktive jel hâline getirmek üzere karıştırılır. Günümüzde PRP hazırlama metodları arasında standardizasyon eksikliği vardır ⁽⁵⁾.

Platelet-zengin plazma ile klinik uygulamalar

Otolog PRP uygulamaları ilk olarak 1987'de bir açık kalp naklinde uygulandı ⁽⁶⁾. Yirmi yıl sonra PRP kanser hastalarında çene rekonstrüksiyonunda yara iyileşmesini uyarmak amaçlı dental cerrahide kullanılmaya başlandı. Ayrıca PRP spinal hasar sonrası kemik ve plastik cerrahi sonrası yumuşak doku iyileşmesinde kullanım alanı buldu. 2009 yılında artık geniş bir alanda PRP tedavisi tercih edilmekteydi. Günümüzde ortopedik, kardiyovasküler, kozmetik, maksillofasial ve ürolojik cerrahi gibi çeşitli uygulamalarda PRP enjeksiyonları kullanılmaktadır.

Platelet-zengin plazma uygulamada istenmeyen etkiler

PRP uygulanan hastalar potansiyel koagulopati ve platelet fonksiyonları yönünden değerlendirilmelidir. Anemik ve trombositopenik hastalar uygun olmayabilir. PRP otolog kan ürününden hazırlandığı için teorik olarak hastalık transmisyonu, immünojenik reaksiyonlar veya kanser için minimal risk taşıdığı kabul edilir. Preparatın hazırlanışı sırasında kullanılan sığır trombinini; faktör IV, XI ve trombine karşı antikor gelişmesine ve yaşamı tehdit edici koagulopatilere neden olabilmektedir ⁽⁵⁾. Oromaksiller alanda yapılan pek çok çalışma sonrası PRP güvenilir olarak kabul edilmektedir. Yan etkiler enderdir ve sinir veya damarlara hasar gibi lokal reaksiyonlar ile sınırlıdır. Enjeksiyon bölgesinde skar doku oluşumu ve kalsifikasyon rapor edilmiştir ⁽⁷⁾.

PRP içeriği hastadan hastaya değişmekle birlikte, kullanılan cihaz, depolanma süresi ve metodu, diğer biyolojik veya materyaller ile etkileşime girip girmemesi farklılık göstermektedir. Bu nedenle günümüzde uygulanan PRP hasta-bağımlıdır ve ender olgu raporları ile sınırlıdır.

Platelet-zengin plazma ile yapılan insan ve deneysel hayvan klinik araştırmaları

PRP ile yapılan pek çok çalışma kanıt değeri düşük olgu kontrol çalışmaları veya tekli olgu serilerinden oluşmaktadır. Yapılan son bir meta-analizde PRP uygulaması sonrası 24 aylık takipte belirgin bir etkinlik gözlenmemesi nedeniyle PRP uygulamaları hâlâ tartışmaya açık bir konudur ⁽⁸⁾. 2011 Amerikan Ortopedik Cerrahi Akademisi PRP oturumunda, "PRP bir tedavi seçeneğidir, fakat hâlâ ispatlanamamıştır," sonucuna varılmıştır ⁽⁹⁾.

PRP insan klinik çalışmalarında farklı patolojik durumlarda uygulanmaktadır. Eklem kırıkdağı onarımı, aşil tendon onarımı, ön çarpaz bağ onarımı, artroplasti, epikondilit, osteoartrit, rotator kaf onarımı ve subakromiyal dekompresyon bu uygulamalardan bazılarıdır ⁽²⁾.

PRP doku iyileşmesini uyarma amaçlı klinik pratikte geniş bir alanda kullanım bulmaktadır. Fakat PRP'nin kas iyileşme sürecindeki aktivitesinin zeminindeki

biyolojik mekanizma hâlâ yetersizdir. Bu mekanizmanın aydınlatılması amaçlı yapılan deneysel hayvan modelinde PRP verilmesi sonrası kas örnekleri moleküler düzeyde incelenmiş ve proinflatuvar sitokinler IL1 β , TGF- β 1'daki mRNA düzeyinde artış ve bunun sonucunda MyoD1, Myf5 ve Pax7 hatta insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1Eb) gibi çeşitli miyojenik büyüme faktör proteinlerinde artışa neden olduğu görülmüştür. Ek olarak PRP uygulamasında; miR-133a ve onun bilinen hedefi olan serum yanıt faktörü (SRF)'nün ekspresyonu ile $\alpha\beta$ -kristalin fosforilasyonunda artış, çeşitli apoptotik parametrelerde iyileşme görülmüştür. Sonuç olarak, PRP'nin hem inflamatuvar ve miyojenik yollarda moleküler mediyatörleri düzenleyerek hem de myomiRNA ve ısı şok proteinleri tarafından regüle edilen ikinci kontrol yolları üzerinden doğru ve efektif doku rejenerasyonunu sağlayarak iskelet kas hasarını giderdiği saptanmıştır ⁽¹⁰⁾.

PRP hızlı iyileşme ve doku rejenerasyonun gerekli olduğu tıbbın pek çok alanında kullanılmaktadır. Pancar ve ark.'nın ⁽¹¹⁾ yaptığı çalışmada, 10 sağlıklı gönüllüye 2 hafta ara ile 3 kez yüz derisine PRP uygulaması yapılmış ve genel görünüm, cilt sıkılığı ve kırışıklık durumu yönünden PRP grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir. Margolis ve ark.'nın ⁽¹²⁾ diyabetik nöropatik ayak ülserlerinin tedavisinde PRP uygulaması ile yaptıkları çalışmada, standart tedaviye göre % 14-59 oranından daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir.

Ligaman, kas, tendon yırtıkları ve tendinopatiler gibi kas-iskelet yumuşak doku hasarları tedavisinde PRP artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu tedaviler primer tedavi veya cerrahi sonrası büyümeyi uyaran prosedür olarak da kullanılmaktadır. Everts ve ark.'nın ⁽¹³⁾, total diz artroplastisi planlanan 165 hasta ile yaptıkları çalışmada, bir grup hastaya cerrahi sonrası PRP uygulanmış ve PRP uygulanan gruptaki hemoglobin düzeyleri daha yüksek ve postop allojenik kan gereksinimi daha az olduğu saptamışlardır. Dragoo ve ark.'nın ⁽¹⁴⁾ yapmış olduğu çalışmada, patellar tendon tedavisinde kuru iğneleme ile ultrason eşliğinde PRP enjeksiyonu karşılaştırılmış ve iyileşmeyi hızlandırdığı saptanmıştır. Günümüzde PRP'nin kas iskelet yumuşak doku yaralanmalarında etkinliğini gösterecek yeterli delil yoktur ⁽¹⁵⁾.

PRP suprafizyolojik dozda platelet içerir ve platele-

rin α -granüllerinde bulunan büyüme faktörleri hasarlı kıkırdaki hastalık öncesi hâline getirebilmektedir. PRP'nin hasarlı bölgeye direkt uygulanması hasarlı kıkırdakta doğal iyileşme kaskadını stimüle ederek, kıkırdak tamiri ve doku üretimini hızlandıracaktır. Kronik aşil tendinopatisi fiziksel performansda ciddi kayıp ve ağrıya yol açabilen bir rahatsızlıktır. Günümüzde lokal büyüme faktörlerinin uygulamaları ile çeşitli terapötik yaklaşımlar mevcuttur. Özellikle PRP lokal rejeneratif stimulus ile tendon iyileşmesini sağlamaktadır. PRP enjeksiyonları ile dirençli kronik aşil tendinopatilerinde orta ve uzun dönemde çok iyi sonuçlar alınmaktadır ⁽¹⁶⁾. Gelecekte PRP tedavisi aşil tendon rüptürü, kronik tendinozis, kronik rotator kaf tendinopati veya yırtığı, kas hasarı ve menisküs tamirinde başlıca tedavi seçeneği olacaktır ⁽¹⁷⁾.

Günümüzde kas kontüzyonları tedavisinde nonsteroid antiinflatuvar ajanlar (NSAİD) ve ABCE (aktivite kısıtlaması, buz uygulama, kompresyon, elevasyon) prensipleri dışında tedavi seçeneği yoktur. Gastroknemius kasında kontüzyon tedavisi için PRP uygulanan deneysel fare modelinde fonksiyonel ve histolojik anlamlı fark gözlenmemiştir. Kas kontüzyonlarında PRP'nin etkinliğine dair daha fazla araştırmaya gereksinim vardır ⁽¹⁸⁾.

Gonartroz ileri yaşlarda sosyal ve günlük aktivitelerde zorluklara neden olarak en sık görülen engellilik nedenidir. Tedavi yaklaşımı hastalığın evresine göre değişmekle birlikte, konservatif, palyatif (hyalüronik asit ve kondroprotektif enjeksiyonlar) veya rekonstruktif (total diz replasmanı) olarak yapılmaktadır. Mangone ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ yapmış olduğu çalışmada, primer gonartroz tanılı hastalara üçer serilik PRP enjeksiyonu sonrası bir yılın sonunda çok iyi klinik sonuçlar alınmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PRP ortobiyojikler alanında hekimlerin son yıllarda tercih ettiği güvenilir, ucuz ve efektif bir tedavi şeklidir. Elde edilen veriler PRP'nin yumuşak doku onarımı, tendon ve yara iyileşmesinde yardımcı olabileceğini desteklemektedir. PRP'nin kemik onarımı ve osteoartritte uygulanım şekli hâlâ tartışmalıdır. PRP özellikle tenisci dirseği ve patellar tendinit gibi kronik tendinopatilerde çok iyi sonuçlar vermektedir. PRP'nin hazırlanması, cerrahi sırasında

uygulanması ve iyileşmeyi sağlamada standart ve optimal tekniği elde etmek için yeni araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-228. <http://dx.doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
2. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy-future or trend? *Arthritis Res Ther* 2012;14:219. <http://dx.doi.org/10.1186/ar3914>
3. Academy of sciences, Paris. M. Done on Blood Globules. *Prov Med Surg J* (1840) 1842;3:498-499.
4. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet-rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskeletal Med* 2008;1:165-174. <http://dx.doi.org/10.1007/s12178-008-9032-5>
5. Everts PA, Knape JT, Weibrich G et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006;38:174-187.
6. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987;10:47-50.
7. Anitua E, Orive G, Anguirre JJ, Ardanza B, Andia I. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol* 2008;35:724-732. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01248.x>
8. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a metaanalysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:298-307. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.K.00154>
9. Porucznik MA. PRP an unproven option, agree forum experts (<http://www.aaos.org/news/aaosnow/mar11/cover1.asp>)
10. Dimauro I, Grasso L, Fittipaldi S, Fantini C, Mercatelli N, Raca S et al. Platelet-rich plasma and skeletal muscle healing: a molecular analysis of the early phases of the regeneration process in an experimental animal model. *PLoS One* 2014;9:e102993. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102993>
11. Pancar Yüksel E, Sahin G, Aydın F, Sentürk N, Turanlı AY. Evaluation of Effects of Platelet-Rich Plasma on Human Facial Skin. *J Cosmet Laser Ther* 2014;28:1-10. (epub ahead of print).
12. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2001;24:483-488. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.3.483>
13. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:593-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.001005.x>
14. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2014;42:610-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0363546513518416>
15. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD010071. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub2>
16. Filardo G, Kon E, Matteo B, Di Martino A, Tesi G, Pelotti P et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory achilles tendinopathy: results at 4 years. *Blood Transfus* 2014;19:1-8. <http://dx.doi.org/10.2450/2014.0289-13>
17. Mascarenhas R, Saltman BM, Fortier LA, Cole BJ. Role of Platelet-Rich Plasma in Articular Cartilage Injury and Disease. *J Knee Surg* 2014, 28. (epub ahead of print). <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1384672>
18. Delos D, Leineweber MJ, Chaudhury S, Alzoobae S, Gao Y, Rodeo SA. The effect of Platelet-rich Plasma on Muscle Contusion Healing in a Rat Model. *Am J Sports Med* 2014, 23. pii:0363546514540272. (epub ahead of print) <http://dx.doi.org/10.1177/0363546514540272>
19. Mangone G, Orioli A, Pinna A, Pasquetti P. Infiltrative treatment with Platelet Rich Plasma (PRP) in gonarthrosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11:67-72.