



PLATELETEN ZENGİN PLAZMA VE BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

THE EFFECT OF PLATELET RICH PLASMA AND GROWTH FACTORS ON BONE HEALING

Dr.Dt. Melih ÇAKIR*

Yrd. Doç. Dr. M. Cenk DURMUŞLAR**

Makale Kodu/Article code: 1204
Makale Gönderilme tarihi: 1.06.2013
Kabul Tarihi: 03.10.2013

ÖZET

PRP (Platelet Rich Plasma-Plateletten Zengin Plazma) yüksek platelet konsantrasyonu içeren otojen plazma olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli kemik greft materyalleriyle beraber kullanılabilen ve kemik iyileşmesini hızlandırabilmektedir. PRP 1998'de Marx ve arkadaşlarının hazırladığı ve dönüm noktası olarak kabul edilen makale ile oral ve maksillofasiyal cerrahlar arasında popüleritesini arttırmıştır. Geçtiğimiz yıllarda PRP oral ve maksillofasiyal cerrahide daha geniş kullanım alanı bulmuştur. PRP ve büyüme faktörleri nispeten yeni bir bilimsel alandır ve hazırlama yöntemleri, beraber kullanılabilen greft, etki süresi gibi birçok bilinmeyen bulunmaktadır. Bu yüzden PRP ve büyüme faktörleri ile ilgili histolojik ve klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Bu derlemenin amacı Plateletten Zengin Plazmanın ve içerdiği büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Plateletten zengin plazma, büyüme faktörleri, kemik iyileşmesi

ABSTRACT

PRP(Platelet Rich Plasma) is defined as a volume of autologous plasma that has a high platelet concentration and various growth factors. It can be used in combination with variety of bone grafting materials that might accelerate bone healing. PRP enjoyed great increase in popularity in the oral and maxillofacial surgery community after a publication of a landmark article by Marx et al in 1998. In recent years PRP become extensively used in oral and maxillofacial surgery. PRP and growth factors is a relatively new research area and many factors like the ideal bone graft substitute to combine PRP or possible time of effect for PRP remain unclear. Therefore, more histologic and clinical studies on this field is required. The aim of this review is to describe the effectiveness of platelet rich plasma and growth factors on bone healing.

Keywords: Platelet rich plasma, growth factors, bone healing

Travma, cerrahi, enfeksiyon, ya da malignansiler gibi nedenlerle meydana gelen kemik defektleri, geçmişte olduğu gibi, günümüzde de tıp ve diş hekimlerinin karşı karşıya kaldığı problemler arasındadır.

Günümüze kadar bu defektlerin tedavisinde pek çok kemik greft materyali başarıyla kullanılmış olmakla beraber; yüksek derecede osteojenik özellikte olmaları, minimal antikor cevabı, nozokomiyal enfeksiyon riskinin olmaması, biyodegradasyon gelişmemesi, karsinogenezis potansiyeli olmayışı, kısa sürede

en mükemmel damarlanma ve primer kallus oluşumu sağlaması gibi özellikleri nedeniyle bu konudaki altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır.¹⁻⁵ Ancak otojen greftlerin kullanımında; ikinci bir cerrahi saha oluşturulması, hasta morbititesindeki artış, istenilen miktarda kemik greftinin her zaman alınamaması gibi bir takım zorluklar mevcuttur. Bu nedenle son yıllardaki araştırmalar daha çok sentetik yollarla elde edilen kemik greftlerinin osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik özelliklerini arttırmaya yönelik olmuştur.¹⁻⁵

*Bursa Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi

**Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi



Bu kullanılan materyallere ek olarak kemik oluşumunun indüklenmesinde büyüme faktörlerinin de etkisi olduğu bilinmektedir. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, kemotaksisinde ve ekstraselüler matriks sentezinde rol oynamaktadır.¹⁻⁶⁻⁷

Büyüme faktörleri ve bu faktörlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili bilgilerimiz, bugüne kadar yara iyileşmesi ve rejenerasyonu desteklemek amacıyla Bas-Boyun Cerrahisi, KBB, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi, Kardiyovasküler Cerrahi, Periodontoloji gibi pek çok alanda kullanılmış olan PRP(Platelet Rich Plasma)'nin keşfi ile oldukça ilerleme kaydetmiştir.⁶⁻⁹

PRP; plateletlerin kısıtlı bir miktar serum içinde konsantre edildiği bir kan komponentidir.^{1,6,10-11}

Eldeki tıbbi literatür, plateletlerin içerisinde aralarında PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF-β (Transforming Growth Factor Beta) ve IGF'(İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)'nün de bulunduğu, yara iyileşmesini arttıran ve doku rejenerasyonunu hızlandıran pek çok büyüme faktörü bulunduğunu kanıtlamaktadır. Bu otolog plazma zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır ve çeşitli uygulamalarının doku onarımı ve rejenerasyonunu arttırmada etkili bir yol olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³

Plateletler yaralanmış damarlara fibrinojen vasıtasıyla yapıştıklarında, pıhtılaşma işlemini başlatmak amacıyla serotonin, tromboksan ve adozin içeren granüller salgılamaya başlarlar. Daha sonra bu çözülmez ağdan yara yerine doğru plateletler aralarında PDGF, TGF-β ve IGF'nin en önemlileri olduğu bir dizi büyüme faktörünü salgırlar. Örneğin; PDGF'nin monosit ve makrofajlar için karakteristik olduğu bilinmektedir. Bunun yanında, iyileşen dokuların gücünü ve dayanıklılığını arttıran kollajenaz için de aktivatör görevi görür. TGF-β'nin prokollojen oluşturmak amacıyla fibroblastları uyarmasıyla yara bölgesinin içinde kollajen birikmeye başlar.¹²

Bir çalışmada, platelet membranlarının insan trabeküler kemik hücrelerinin mitojenik aktivitelerini arttırdığı ve bu sayede mineralize dokuların rejenerasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.¹³

İn vivo olarak gerçekleştirilen bir çalışmada ise Aghaloo¹⁴ ve arkadaşları tavsan kafataslarında hazırladıkları 8 mm'lik defektleri otojen kemik, yalnız basına PRP ve otojen kemik-PRP kombinasyonu ile greftlemişler, kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi uygulamamışlardır. Defektler 1., 2. ve 4. aylarda

radyografik, histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta PRP-otojen kemik ile greftlenen sahalarda kemik sahası ve yoğunluğunda belirgin bir artış gözlemediklerini bildirmişlerdir.

Kim ve arkadaşları⁷ da köpek iliak kemiklerine titanyum dental implantlar yerleştirmişler, implantların etrafında cerrahi yaklaşımla sirküler defektler oluşturmuşlar, daha sonra da bu defektleri PRP ile ya da PRP olmaksızın hazırladıkları dentin-alçı karışımı ile doldurmuşlardır. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda PRP ile beraber dentin-alçı kombinasyonunun kullanıldığı vakalarda daha yüksek bir kemik kontağı yüzdesi elde edilmiştir. Yazarlar bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak; implantların etrafındaki defektlerin dentin-alçı kombinasyonu ile rahatlıkla tedavi edilebileceğini ve PRP'nin de kombine kullanılmasıyla, klinik sonuçların daha da iyiye gidebileceğini iddia etmişlerdir.

Burada belirtilenlerle birlikte pek çok çalışmada PRP'nin şu avantajlarından bahsedilmiştir:

1. Alıcı ve verici sahalarda intraoperatif ve postoperatif kanama görülme sıklığını azaltır,
2. Daha hızlı yumuşak doku iyileşmesi sağlar,
3. Koheziv ve adeziv doğası nedeniyle greftlenen dokunun alıcı bölgedeki erken stabilizasyonunu artırır,
4. İçeriğindeki büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokunun hızla vaskülarize olmasını sağlayabilir ve
5. Kemik replasman materyalleriyle birlikte kullanıldığında rejenerasyonu tetikleyebilir.^{6,8,9,12,13}

PRP'nin Bileşenleri

PRP ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar PRP içindeki plateletlerin granüllerinde basta PDGF, TGF—β1, TGF--β2 olmak üzere pek çok önemli büyüme faktörü bulunduğunu, bunun yanında IGF-I'in de periferik kandaki plateletlerde mevcut olduğunu göstermiştir.^{6,8,9,12,13,15-27}

Platelet Derived Growth Factor (PDGF):

Plateletlerin büyüme faktörü deposu olması ve hemostazda da rol oynuyor olmaları nedeniyle PDGF hemen hemen bütün yara iyileşme mekanizmalarında yer alır. Plateletlerin bu çok önemli çift fonksiyon özelliğinin muhtemelen bir hayatta kalma mekanizması olarak geliştiği düşünülmektedir. Yara bölgesinde oluşacak pıhtının içerisinde güçlü bir büyüme faktörünün bulunması, şüphesiz daha hızlı bir



tamir sağlayacaktır. Özellikle PDGF' un yara iyileşmesi üzerine bu şekilde sayısız olumlu etkisi bulunmaktadır.⁸

Bu etkileri şu şekilde özetleyebiliriz:

Mitogenez: iyileşme hücrelerinin sayısında artışa neden olurlar,

Anjiogenez: Yeni kapiller damarların gelişmesini sağlarlar,

Diğer büyüme faktörü ve hücrelerin regulasyonu: Fibroblastik ve osteoblastik fonksiyonları arttırırlar, hücrel farklılaşmayı arttırırlar, büyüme faktörlerinin makrofajlar gibi diğer hücreler üzerine etkilerini hızlandırır.⁸

PDGF, moleküler ağırlığı yaklaşık 30 kda olan bir glukoproteindir. Plateletlerde bulunan en önemli büyüme faktörü olmakla beraber, makrofajlar ve endotelial hücreler gibi diğer hücrelerden de salınırlar. Plateletlerin kan pıhtısında bulunması sayesinde yara yerine ilk ulasan büyüme faktörüdürler ve revaskularizasyon, kollajen sentezi, kemik rejenerasyonu gibi olaylara önderlik ederler. Yaklaşık olarak aynı boyut ve molekül ağırlığındaki (14- 17 kda) *A* ve *B zincirleri* adı verilen iki zincirin heterodimeri seklindedirler. A-A ve B-B zincirlerinden oluşan homodimer formları da insan plateletlerinde mevcuttur ve kemik rejenerasyonda çeşitli etkileri bulunduğu gösterilmiştir.⁸

PDGF plateletlerin degranülasyonu ile beraber yara yerinden yayılmaya başlar. Her 1 milyon platelette yaklaşık 0.06 ng PDGF bulunmaktadır. Bu hesaplara, her platelette yaklaşık 6×10^{-17} gram ya da 1200 molekül PGDF bulunduğu söylenebilir. Bu rakamlar PDGF'nin gücünü ve PRP kullanılarak bölgedeki platelet sayısı arttırıldığında yara iyileşmesinde ve kemik rejenerasyonunda elde edilebilecek büyük ilerlemeleri ortaya koymaktadır.⁹

PDGF'nin etkileri hücre membran reseptörlerine bağlandıklarında ortaya çıkmaya başlar. Bu bağlanma bir internal sitoplazmik sinyal proteinini yüksek enerjili fosfat bağıyla aktive eder. Daha sonra bu sinyal proteini de mitoz, anjiogenez, makrofaj aktivasyonu gibi spesifik olaylar için gerekli genetik uyarıları yapar. Bu sayede iyileşme hücrelerinin sayısında bir artış olur, endotelial mitozlar başlayarak fonksiyon gören kapillerlerin organizasyonu gerçekleşir ve de makrofajların aktivasyonu ile de yaranın debridmanı sağlanarak yara yerinde ikinci faz bir büyüme hormonu kaynağı temin edilmiş olur.⁸

Transforming Growth Factor Beta (TGF--β):

TGF-β terimi, BMP'lerin de üyesi olduğu bir büyüme ve farklılaşma ailesine verilen isimdir. PRP'de varlığı kanıtlanmış olan TGF- β'lar TGF--β_ ailesinin en sık görülen üyeleri olan ve bağ dokusu iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda büyüme-farklılaşma faktörleri olarak görev yapan TGF--β1 ve TGF--β2 proteinleridir. Hem TGF--β1 hem de TGF--β2 proteinlerinin moleküler ağırlığı yaklaşık 25 kda civarındadır. Tıpkı PDGF gibi bunlar da trombositlerde sentezlenirler, plateletlerde taşınırlar ve bu sayede PRP'de bulunurlar. Bunun yanında, makrofaj, osteoblast ve diğer bazı hücre tiplerinde de sentez edilir ve taşınırlar.¹²

Platelet degranülasyonu ile serbestleştiklerinde ya da makrofajlar tarafından salındıklarında fibroblastlar, kemik iligi kök hücreleri, ya da preosteoblastlar üzerinde birer "parakrin büyüme faktörü" gibi fonksiyon görürler. Diğer yandan, tüm bu hedef hücrelerin de belirli bir aktiviteyi yönetmek ya da hızlandırmak amacıyla, komşu hücrelerde parakrin büyüme hormonu, kendi hücre membranı üzerinde ise otokrin büyüme hormonu gibi etki gösterecek kendi TGF--β faktörlerinin sentezini ve salınımını yapma kabiliyetleri vardır. Bu sebeple, TGF--β'lar yalnızca kemik iyileşmesini başlatacak değil, aynı zamanda kemiğin yeniden şekillenmesi ve greftinin olgunlaşmasını da içeren uzun süreli bir kemik iyileşme ve rejenerasyonunun devamlılığını sağlayan bir büyüme faktörü aktivitesi gösterirler.^{14,28}

TGF--β1 ve TGF--β2'lerin en önemli fonksiyonları; osteoblast prekürsörlerin kemotaksis ve mitogenez'i ve bu hücrelerin bağ dokusu yara iyileşmesi ve kemik formasyonu amacıyla kollajen matriks oluşturmalarının uyarılmasıdır. Buna ek olarak TGF-β osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik formasyonunun rezorpsiyonundan fazla olmasını sağlar.⁸

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 (IGF-I):

IGF-I ve IGF-II' nin genellikle kemik formasyonu sırasında osteoblastlar tarafından, bölgede bulunan osteoblastların sayısını arttırmak ve bu sayede kemik depozisyonunu hızlandırmak amacıyla salındığı düşünülmüştür. IGF'ler aynı zamanda kemik matriksinde de depolanmışlardır ve kemik rezorbe olduğunda serbestleşerek, kemik rezorpsiyonuna karşı koymak amacıyla tekrar formasyonu uyarırlar.^{8,29}



Plateletlerdeki IGF varlığının, osteoblast soyundan olmalarına rağmen henüz osteoid sentezi yapmayan osteoblast prekürsörleri ve kemik greftlerindeki erken faz-I kemiğin gelişimini sağlayan endosteal osteoblastlar üzerine etkili olduğu zannedilmektedir.⁸

Sonuç olarak, IGF'lerin osteoblast soyunda olan hücrelere mitojenik etki gösterdiği, ayrıca mevcut bulunan osteoblastların yeni kemik oluşturmalarını stimule ettiği söylenebilir. 32 Ancak TGF ailesinden olarak IGF'lerin diferensiyasyondan yeni kemik gelişimine kadarki süreçte rehberlik ettiği pek düşünülmemektedir. Bu fonksiyonu özellikle BMP görmektedir. Hem IGF-I hem de IGF-II, 7.7 kda ve 7.5 kda.'luk moleküler ağırlıklarıyla, nispeten küçük proteinlerdir. Her ikisi de bir sitoplazmik sinyal proteininde kinaz aktivitesini uyararak özel bir hücre membranı IGF reseptörüne bağlanırlar. IGF bağlanmasının sonucu kemik oluşturan hücrelerin mitogenezedir.⁸

Platelet Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF)

PDEGF ilk kez 1962 yılında Cohen ve arkadaşları³⁰ tarafından tanımlanmıştır ve bulunan ilk büyüme faktörüdür³¹. Epidermal rejenerasyonu tetikler, keratinosit ve dermal fibroblastların proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırır ve diğer büyüme faktörlerinin etki ve üretimlerini artırır.³¹

Platelet Kaynaklı Anjiyogenez Faktörü (PDAF)

PDAF, in vivo vaskülarizasyonu artırabilen bir büyüme faktörüdür. Direkt ya da indirekt yolla vasküler endotelial hücrelerini uyararak, devaskülarize dokuların yeni kan damarları tarafından istila edildiği iyileşme sürecinde aktif rol oynar³¹. PDAF'nin fonksiyonu ve etkinliği; aralarında IGF-I, TGF- α ve β , PDGF, basit Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), PDEGF ve IL-I- β 'nin bulunduğu pek çok başka büyüme faktörü tarafından düzenlenir. Bu büyüme faktörü hipoksi durumundan yüksek derecede etkilenir.³¹

Platelet Faktör 4 (PF 4)

Yine plateletlerin granüllerinden salınan Platelet Faktör 4, nötrofilleri çeken kimyasal bir ajan olarak rol oynar ve nötrofillerin yara bölgelerine erken dönemde hücum etmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda fibroblastları da çekmektedir ve güçlü bir anti-heparin maddesidir.³¹

Büyüme Faktörlerinin Kemik Rejenerasyonundaki Rollerini

Hücrel Aktivitenin Uyarılması

Kemik rejerasyonunun başlangıcı greft materyali içerisindeki plateletlerin degranülasyonu sonucu PDGF, TGF-1,2 ve IGF'nin serbestleşmesiyle gerçekleşir. PDGF, greft ile taşınan kemik iliği kök hücrelerinin sayısını arttırmak amacıyla çeşitli yollarla mitogenezedir. Aynı zamanda, endotelial hücre mitozunu başlatarak, kapiller ağın greftin içlerine doğru anjiogenezini başlatır. TGF- β ise, ilk olarak fibroblast ve preosteoblastları aktive ederek hem sayılarını arttırmak amacıyla mitozu başlatır, hem de olgunlaşmış osteoblastların diferensiyasyonlarını hızlandırır. Devam eden TGF- β salgılanması ise, osteoblastları uyararak kemik matriksi depolamalarını, fibroblastları uyararak da kapiller büyümeyi desteklemek amacıyla kollajen matriks depolamalarını sağlar. IGF' de, greft olarak kullanılan süngerimsi kemiğin trabeküllerinde bulunan endosteal osteoblastlar üzerine etki eder. Bu aktiviteler yaranın kapatılmasının hemen sonrasında başlar. Üçüncü gün itibariyle kapillerlerin greftin içlerine doğru penetre olmaya başladıkları görülebilir. 14- 17. günler arasında kapillerler greftin tamamına yayılır. Hücrel aktivitedeki bu ilk ani artış, diğer bazı büyüme faktörlerinin etkileriyle beraber, en basta PDGF, TGF- β 1,2 ve IGF'nin direkt etkileri sonucu gerçekleşir. Pek çok vücut hücresi yapısal ya da fonksiyonel olarak farklılaşır. Eğer bu mekanizmalar olmasaydı, bu kadar büyük bir hücre popülasyonunun iyileşmesini sağlayacak yeterli enerji olmazdı ki, bu da hayatta kalma şansımızı azaltırdı. Bunun yerine, insan evrim süreci yalnızca küçük bir sayıda iyileşme kabiliyetine sahip hücreyi olacak şekilde biçimlenmiştir. Bu mezansimal kök hücrelerinin yapısal kemik iliği hücrelerine oranı;

Gençlik çağında: 1/ 100,000

_ 35 yaşında: 1/ 250,000

_ 50 yaşında: 1/ 400,000

_ ve 80 yaşında: 1/ 1,200,000'dir.

İnsan organizması, büyüme faktörlerinin bu hücreleri uyararak sayılarını arttırabilmelerine ve onarım ve iyileşme sırasında aktivitelerini uyarabilmelerine bel bağlamaktadır.⁸

Bir plateletin yara yerindeki ömrü ve içerdiği büyüme faktörlerinin etki süresi 5 günden daha azdır.



Yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu aktivitelerinin yaygınlaşması iki mekanizma ile olur. Bunlardan ilki kemik iliği kök hücrelerinin sayısının artırılması ve daha sonra osteoid matrikste TGF- β ve IGF depolayacak olan osteoblastlara dönüşümünün aktive edilmesidir.⁸

İkinci ve daha baskın olan mekanizma ise; yara iyileşmesinin üçüncü gününden itibaren plateletlerin yerini alarak birincil büyüme faktörü deposu haline gelecek olan makrofajların kemotaksisi ve aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. PDGF'nin etkisi ve greft ölü boşlukları ile komsu normal dokular arasındaki 20 mmHg'dan büyük herhangi bir oksijen basınç farkı makrofajları yara yerine çeker. Aslında, greftin doğal hipoksi durumu (5- 10 mmHg) , 45-55 mmHg'lık oksijen basıncı bulunan komsu dokular ile arasında 30-40 mmHg'lık bir fark yaratır. PDGF'nin etkisi azaldıkça, makrofaj kökenli büyüme faktörleri ve anjiyogenik faktörler fonksiyonu devralır. Diğer yandan, bu faktörler de PDGF ile özdeş olabilirler. Tek fark makrofajlarda sentezlenmiş olmalarıdır. Bir otokrin yanıt olarak kemik formasyonunun kendi kendini stimüle etmesini de devam ettirebilmek amacıyla kemik kök hücreleri TGF- β ve IGF salgırlarlar.⁸

Faz - I Kemik Oluşumu

Erken kemik formasyonu kökenini süngerimsi kemik yüzeylerinde bulunan endosteal osteoblastlardan alır. Bu hücreler yüzeyde yer almaları nedeniyle, revaskularizasyon tamamlanıncaya kadar besleyici maddelere direkt olarak ulaşabilirler ve bu sayede transplantasyon işleminden sonra canlılıklarını yitirmezler. Zaten diferansiye olmuş osteoblastlar oldukları için, transplante edilen kök hücreleri PDGF ve TGF- β tarafından yönetilen mitoz ve yönlendirilmiş osteoblast diferansiyasyonu işlemlerinden geçerken, bu hücreler direkt olarak süngerimsi kemik yüzeylerinde osteoid formasyonuna başlarlar. Bu erken kemik, havers sistemleri bulunmayan, çok az yapısal bütünlük gösteren, düzensiz örülmüş bir yapıdır. Bu yapıya "Faz-I Kemik" adı verilir ve greft yerleştirilmesini takiben 4. haftada gelişir. 4. haftaya kadar, revaskularize olan greft makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen basınç farkını elimine eder ve makrofajlar ortamdan uzaklaşır. Faz-I kemik daha sonra lamellar yapısı ve havers sistemleri ile olgun bir kemik dokusu olan Faz-II kemiğe dönüşmek üzere bir dizi zorunlu rezorbsiyon-replasman işlemine başlar. Gelişmiş bir endosteum ve

periost'u bulunan bu olgun kemik, tam yapısal bütünlük gösteren, kendi kendine yetebilen bir dokudur.⁸

Rejenere Olan Kemiğin Olgunlaşması

Gerçekte, yerleştirilen greftin düzensiz örülmüş bir kemik dokusundan, havers sistemleri bulunan olgun lamellar kemiğe dönüşmesi için IGF ve BMP gerekmektedir. Kemik matriksi şekillenir ve daha sonra osteoblastlar tarafından mineralize edilirken, IGF ve BMP de bu kemik matriksinin içinde depolanmaktadır. Bu asitte çözülmeyen proteinler, normal kemikte günde %0.7 civarında görülen, ama olgunlaşan kemik greftinde %5-8'e ulaşabilen, normal kemik remodelasyonunun safhalarından biri olan "osteoklastik rezorbsiyon" ile açığa çıkarlar. Salınan IGF ve BMP, proliferasyonlarını ve aktif olarak kemik matriksi salınımı yapan osteoblastlara diferansiyasyonlarını başlatmak üzere komsu kök hücreleri ve preosteoblastları etkileyerek kemik rezorbsiyonunu yeni kemik formasyonuna çevirirler. Sonuç olarak; greft döngüsü, kompleks bir biyokimyasal ortama yerleştirilmiş bir hücresele transplanttan, tamamen kendine yetebilen, normal, olgunlaşmış bir kemik dokusuna doğru gelişim gösterir.⁸

SONUÇ

PRP ile yapılan araştırmaların bir kısmında büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediği savunulurken bir kısmında ise bunun tersi savunulmaktadır. Bu farklı çalışmalarda PRP'nin beraber kullanıldığı greft, PRP'nin içerdiği büyüme faktörleri konsantrasyonu farklılıklar göstermektedir. PRP'nin etki mekanizması ve iyileşme üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Bu yüzden PRP ve içerdiği büyüme faktörleri ile ilgili kısa ve uzun dönemli histolojik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Durmuşlar C. Maksillofasiyal Bolgedeki Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Plateletten Zengin Plazmanın Demineralize Kemik Grefti İle Birlikte Kullanımı Etkinliğinin Klinik Ve Radyolojik Olarak İncelenmesi Turk Oral Maksillofas Cer Derg 2008; 12: 1-7.



2. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury* 2009; 40:158-62.
3. Malhotra A, Pelletier MH, Yu Y, Walsh WR. Can platelet-rich plasma (PRP) improve bone healing? A comparison between the theory and experimental outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; 133:153-65.
4. Antonino Albanese, Maria E Licata, Bianca Polizzi and Giuseppina Campisi. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing* 2013; 10: 23.
5. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 2009; 30: 4956-66.
6. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1294.
7. Kim SG, Chung CH, Kim YK. Use of particulate dentinplaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:86-94.
8. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: A Source Of Multiple Autologous Growth Factors For Bone Grafts. *Tissue Engineering* 1999;4:71-82.
9. Marx RE, Eichstaed R, Carlson ER. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
10. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical size defects. *Clin Oral Impl Res* 2004;15:187.
11. Okuda K, Tai H, Tanabe K. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: A comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76:890.
12. Robey PG, Young MF. Osteoblast Synthesize And Respond To Transforming Growth Factor-Type B (TGF-B) In Vitro. *Journal Of Cell Biology* 1987;105:457-63.
13. Gruber R, Varga F. Platelets Stimulate Proliferation Of Bone Cells: Involvement Of Platelet-Derived Growth Factor, Microparticles And Membranes. *Clin Oral Impl Res* 2002;13:529-35.
14. Aghaloo TL, Moy P. Investigation Of Platelet-Rich Plasma In Rabbit Cranial Defects: A Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1176-81.
15. Zechner W, Tangi S, Tepper G. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:15.
16. You T-M, Choi B-H, Li J, Jung J-H, Lee H-J, Lee S-H, et al. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;103:e8-e12.
17. Vinit GB. Role of platelet rich plasma in healing after mandibular third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36:1008-9.
18. Valle DA, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Lauro AE, Ferrari D, et al. Prevention of Postoperative Bleeding in Anticoagulated Patients Undergoing Oral Surgery: Use of Platelet-Rich Plasma Gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1275-8.
19. Tchon S. The Use of Autogenous Bone and Alloplastic Materials Supplemented With Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Critical Size Rat Calvarial Defects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006;64:67-7.
20. Swennen GRJ, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer H, Schliephake H. Effect of platelet-rich-plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:294-304.
21. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam F-W, Klöngnoi B, Nkenke E, et al. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;104:15-25.
22. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, A C. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003;24:3095-100.



23. Fuerst G M, Gruber R, Tangl S, Sanroman F, Watzek G. Enhanced Bone-to-Implant Contact by Platelet-Released Growth Factors in Mandibular Cortical Bone: A Histomorphometric Study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:685-90.
24. Lind M, Overgaard S, Glerup H, Søballe K, Bünger C. Transforming growth factor- β 1 adsorbed to tricalciumphosphate coated implants increases peri-implant bone remodeling. *Biomaterials* 2001;22:189-93.
25. Wang HL, Papert TD. The Effect Of Platelet-Derived Growth Factor On The Cellular Response Of The Periodontium: An Autoradiographic Study On Dogs. *J Periodontol* 1994;65:429-36.
26. Ozdemir B, Okte E. Treatment of intrabony defects with beta-tricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma. *J Biomed Mater Res Part B* 2012;100B:976-83.
27. Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP2. *Bio-Medical Materials and Engineering* 2013; 23:163-72
28. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:724-9.
29. Sezgin Y, Taner İ. Trombositten Zengin Fibrin Ve Dental Uygulamalarda Kullanımı Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2012; 22: 325-33
30. Cohen S. Isolation of Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the Newborn Animal. *J Biol Chem* 1962;237:217-9.
31. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:93-103.

Yazışma Adresi

M. Cenk DURMUŞLAR
Bülent Ecevit Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.
Esenköy Kozlu Zonguldak
Tlf: 05062515954
e-mail: cenkdurmuslar@hotmail.com

