



Plateletten Zengin Plazma Uygulamaları

Platelet-Rich Plasma Applications

Bilge YILMAZ, Serdar KESİKBURUN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, TSK Rehabilitasyon Merkezi, Ankara, Türkiye

Özet

Plateletten zengin plazma (platelet rich plasma - PRP), doku iyileşmesini arttırıcı etkisiyle başlıca maksillofasial ve kardiyovasküler cerrahi olmak üzere yaklaşık 20 senedir tıpta kullanılmakta olup, son dönemlerde kas iskelet sistemi yaralanmaları tedavisinde de uygulanmaya başlanmıştır. Plateletlerin içerdiği büyüme faktörleri ve biyoaktif proteinler iyileşme sürecinde önemli role sahiptirler. Yüksek konsantrasyonlu otolog platelet enjeksiyon greftleri ile kronik, iyileşmeyen kemik ve yumuşak doku yaralanmalarında iyileşmenin stimüle edilmesi sağlanmaktadır. Kronik entezopatilerde, inflamatuvar bir yanıtın ziyade, tamir mekanizmalarında yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem sonuçları konusunda çekinceler bulunan antiinflamatuvar tedaviler yerine kullanılan PRP enjeksiyonları ile doğal iyileşmeyi arttırarak kalıcı tedavi amaçlanmaktadır. PRP, dirençli entezopati vakalarında cerrahi öncesi bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, PRP'nin temel prensipleri ve kas iskelet sistemi hastalıklarında uygulama alanları hakkındaki bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Plateletten zengin plazma, tendinopati, osteoartrit

Summary

Platelet-rich plasma (PRP) has been utilized with its effect of inducing tissue healing in medicine primarily in maxillofacial and cardiovascular surgery for 20 years; it has been started to be applied recently in the treatment of musculoskeletal injuries as well. Growth factors and bioactive proteins that platelets contain have a crucial role in the healing process. High concentrated autologous platelet injection grafts stimulate healing in chronic non-healing bone and soft tissue injuries. A limitation of repair mechanism has been indicated in chronic enthesopathies, rather than an inflammatory response. Instead of anti-inflammatory treatments that have conflicting long-term results, PRP injections are aimed to provide a promising alternative to surgery by promoting safe and natural healing in such cases resistant to therapy. In this review, we present basic principles of PRP and its application in the musculoskeletal disorders.

Key Words: Platelet-rich plasma, tendinopathy, osteoarthritis

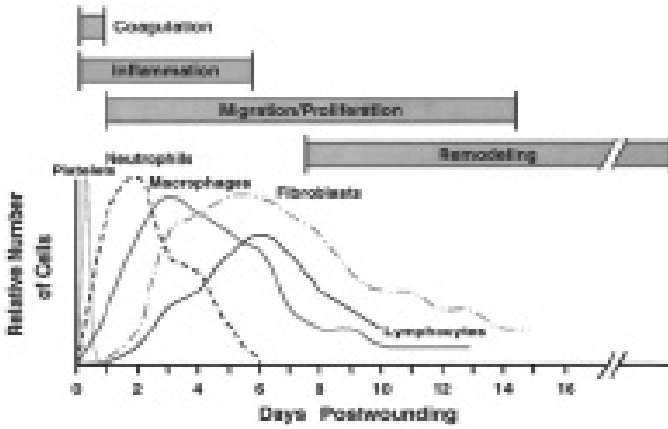
Giriş

Plateletten zengin plazma (platelet rich plasma - PRP) tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma komponentidir (1). İçeriğinde çok sayıda büyüme faktörü bulundurması çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde PRP enjeksiyonlarının kullanımını getirmiştir. Histopatolojik kanıtlar, kronik yumuşak doku dejenerasyonunda inflamasyondan ziyade tamir mekanizmalarındaki yetersizliğin patolojik süreçte rol oynadığını göstermektedir (2,3). İyileşme sürecine etkisi olduğu düşünülen büyüme faktörlerinin, lezyon yerine lokal olarak enjekte edilerek

tendon ve kıkırdak doku rejenerasyonunu arttırıcı etkisi ile tedavide potansiyel olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (3). Kas iskelet sistemi hastalıklarında PRP enjeksiyonlarını değerlendiren klinik çalışmalar her geçen gün artmakla birlikte, etkinliği hakkında çelişki sonuçlar bildirilmektedir. Bu derlemede, ilk bölümde PRP'nin temel prensipleri ve uygulama tekniği üzerinde durulacak; ikinci bölümde PRP'yi değerlendiren klinik çalışmalara yönelik yapılmış literatür taramasının sonuçlarına yer verilecektir.

Plateletlerin Biyolojik Özellikleri

Plateletler, primer olarak hemostazdaki rolleri ile bilinen periferik kandaki küçük ve çekirdeksiz pulcuklardır. Plateletlerin



Şekil 1. Yara iyileşmesi sürecinde fazlarda görülen hücre popülasyonu zaman çizelgesi. [Am J Surg izni ile basılmıştır (5).]

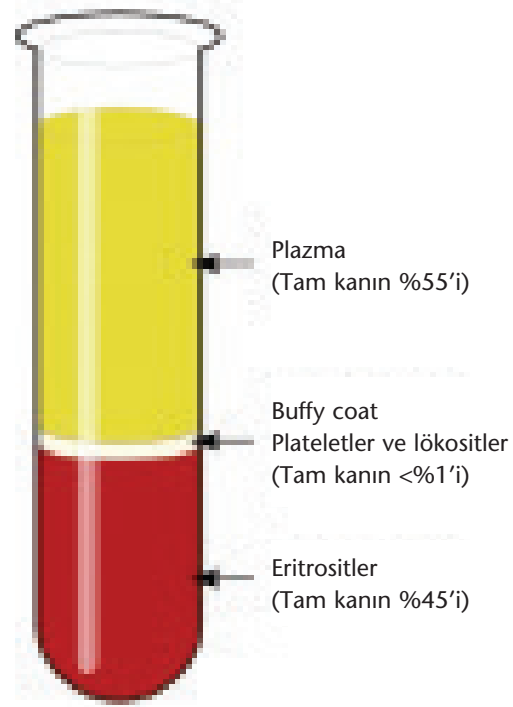


Şekil 3. GPS III platelet ayırıcı sistem kit seti.

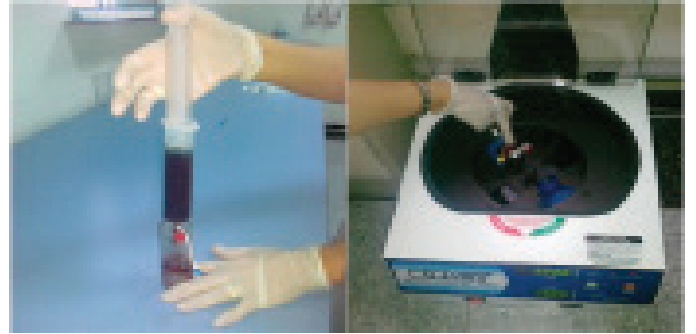


Şekil 5. PPP ve PRP'nin tüpten alınışı.

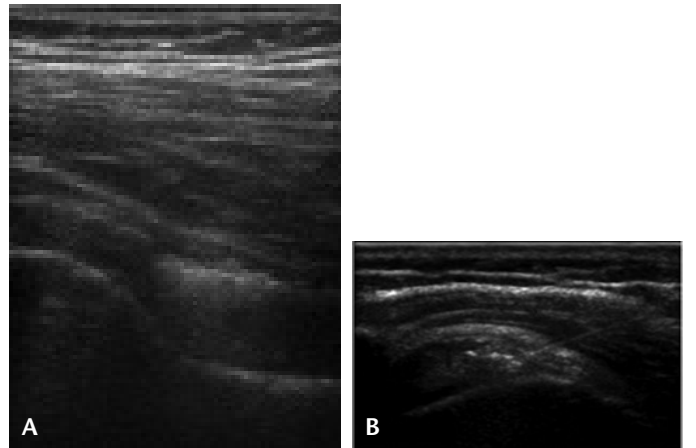
bir diğer önemli görevi içerdikleri bir takım büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyoaktif faktörler ile yara iyileşmesini başlatması ve düzenlemesidir (4). Yara iyileşme kaskadının 3 fazı vardır: i. inflamatuvar faz, ii. proliferatif faz, iii. remodeling ve maturasyon fazı. Inflamatuvar faz, hasar sonrası birkaç gün ile bir hafta arasında sürer. Hemostaz olur ve inflamatuvar mediatörler ortamda artış gösterir. Sonraki günlerde vazodilatasyon ve büyüme faktörlerinin lökosit ve fibroblastları yara bölgesine çekmesiyle proliferatif faz başlar. İki haftaya kadar sürer. Anjiogenez artar ve ekstrasellüler matris oluşmaya başlar. Remodelling fazı ortalama bir sene devam eder. Kollajen ve skar dokusunun yerleştiği ve olgunlaştığı fazdır. Plateletler iyileşmenin



Şekil 2. Santrifüj edilmiş tam kan.



Şekil 4. PRP'nin hazırlanışı.



Şekil 6. Ultrason eşliğinde (A) kalça osteoartrinde ve (B) rotator manşon tendinopatisinde PRP enjeksiyonunun yapılışı.

ilk günlerinde erken pik gösterirler (Şekil 1) (5). Hemostazda ve yara iyileşmesinde kritik rol üstlenirler. Yara yerinde istirahat halinde diskoid şekilde bulunan plateletler, trombin ile aktive olmaları sonrasında şekil değiştirerek psöpod adı verilen uzanımlar gösterirler. Aktive plateletler α -granüllerinde bulunan pıhtılaştırma ve büyüme faktörlerini ortama salarlar. Büyüme faktörleri membran reseptörlerine bağlanan ve çeşitli biyolojik yolların başlatıcısı olan küçük peptidlerdir. İyileşme sürecinde büyüme faktörlerinin hücre regülasyonunda, differansiasyonda, proliferasyonda, kemotaksiste, anjiogenezde ve matriks sentezinde önemli etkileri vardır. Plateletlerin α -granüllerinden salgılanan ve yara iyileşmesinde etkili başlıca büyüme faktörleri ve görevleri Tablo 1'de özetlenmiştir (6). Plateletlerin dens granüllerinde bulunan serotonin, adenosin, dopamin, kalsiyum, histamin, ADP, ATP ve katekolamin gibi diğer biyoaktif faktörler de doku rejenerasyonunda rol oynamaktadır (4).

PRP Tanımı ve Etki Mekanizması

PRP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositten oluşur. PRP'de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunur. PRP olarak tanımlanabilecek plazma için, genel kabul görmüş net bir platelet konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/µl ile 350 000/µl kadar bulunan plateletlerin sayısının, 5ml plazmada 1 000 000/µl üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi artırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (7).

PRP, sahip olduğu yüksek platelet konsantrasyonu nedeniyle hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü içerir. Bu özelliği ile tendon, ligament, kıkırdak ve kas yaralanmalarında iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir (6). Kök hücre, proloterapi, ekstrakorporal şok dalgası (ESWT), sklerozan ajanlar, nitrik oksid gibi rejeneratif tedavilerden biri olan PRP ile amaçlanan vücudun tamir mekanizmalarını harekete geçirmektir. Bu yönüyle geleneksel tedavilerin aksine inflamasyonu "baskılamak" yerine "tetiklemek" temel prensiptir. Dokuların hücre proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve vaskularizasyonda artışa yol açarak PRP'nin tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir (8). PRP'nin tendonda ve tendon hücrelerinde gen ekspresyonunu, matriks sentezini ve vaskularizasyonu olumlu etkilediği in vitro ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (4). İnsan tenositi kültüründe PRP'nin hücre proliferasyonu ve total kollajen üretimini stimule ettiği, ayrıca matriks metalloproteinazlarının ve endojen büyüme faktörlerinin ekspresyonunu kısmen arttırdığı bildirilmiştir (9). PRP içinde kültüre edilmiş ata ait fleksor digitorum superficialis tendonunda, tip I kollajen ve tip III kollajen gen ekspresyonunda artış görülmüştür (10). Atlarda yapılan diğer iki hayvan çalışmasında, mekanik hasar verilen fleksor digitorum superficialis tendonunda intratendinöz olarak uygulanan PRP'nin saline göre daha fazla neovaskularizasyon sağladığı, tendonda metabolik aktiviteyi arttırdığı ve maturasyon sürecinde kollajen ağın daha iyi organize olmasını sağladığı gösterilmiştir (11,12). In vivo rat aşıl tendonunda oluşturulan hasarlı bölgeye platelet konsantresi enjeksiyonu sonrasında iyileşen dokunun gücünde ve sertliğinde artış kaydedilmiştir (13). PRP'nin kartilaj dejenerasyonu üzerine etkisine bakıldığında ise, interlökin-1 beta'nın indüklediği inflamatuvar süreci inhibe ettiği ve özellikle

osteoartrit patojenezinde önemli rolü olan nükleer faktör kappa B aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (14).

PRP Hazırlanışı

PRP, otolog antikoagülanlanmış tam kanın santrifüje edilmesi ile elde edilir. Pıhtılaşmış kanda plateletlerin pıhtının bir parçası olacağı için ayrıştırılma imkanı yoktur. PRP hazırlamak üzere tam kan santrifüje edilmeden önce sitrat katılarak iyonize kalsiyum bağlanır ve pıhtılaştırma kaskadı inhibe edilir. Santrifüj sonrasında tam kan yer çekimine göre 3 katmana ayrılır: (1) plazma (üst katman) (2) plateletler ve lökositler ("buffy coat" olarak adlandırılan orta katman) ve (3) eritrositler (en alt katman) (Şekil 2). Tartışmalı olmakla birlikte, bazı otörler buffy coat ve plazma kısmının ikinci bir santrifüje tabi tutularak PRP ve plateletten fakir plazmanın (platelet poor plasma-PPP) daha ileri ayırışma sağlayabileceğini belirtmektedir.

Standardize edilmiş bir PRP hazırlama tekniği yoktur. Manuel olarak hazırlanabildiği gibi, FDA onaylı farklı ticari PRP hazırlama kiti de mevcuttur. Bu kitle ile farklı konsantrasyonlarda, farklı pıhtılaştırma aktivatörleri kullanarak ve farklı lökosit içerikleri olan PRP substratları elde edilmektedir. Bu derlemede resimleri gösterilen PRP hazırlama kiti, GPS III platelet ayırıcı sisteme aittir (Biomet Biologics, Warsaw, IN) (Şekil 3). Bu sistem talimatlarına göre, 54 ml kubital venöz kan alındıktan sonra erken pıhtılaşmayı önlemek için 6 ml sitrat eklenmektedir. Toplam 60 ml antikoagülanlanmış kan özel dizayn edilmiş tek kullanımlık tüpe konarak, sistem için uygun cihazda (Model 755VES, The Drucker Company, Philipsburg, PA) 15 dakika 3200 rpm (1600 g)'de santrifüj edilir (Şekil 4). Santrifüjü takiben tüpten önce plateletten fakir plazma enjektör ile çekilir ve bu kısım kullanılmaz. Geriye kalan kısım tüpten alınarak yaklaşık 6 ml PRP elde edilir (Şekil 5).

Genel anlamda lateral epikondilit gibi nispeten küçük lezyon alanlarına 3 ml PRP kullanılırken, rotator manşon, aşıl tendonu gibi büyük alanlarda 5-6 ml PRP hazırlanarak uygulama yapılır. Teorik olarak ne kadar fazla tam kan alınırsa, o kadar yüksek konsantrasyonda platelet içeren PRP elde edilir. Kan alırken 18-gauge gibi geniş iğnelerin kullanılması plateletlerin daha az travmatize edilerek, uygulama öncesinde inaktif durumda kalmasını sağlaması açısından önemlidir. PRP içerisinde lökosit varlığının pozitif ya da negatif etkileri olduğuna dair farklı dokularda farklı veriler vardır. Lökositlerin içeriğinde bulunan metalloproteinazların hasarlı dokunun ortamdaki uzaklaştırılmasında faydalı olabileceği düşünülürken, özellikle kasta miyotübüllerde ek hasara ve sekonder destrüksiyona yol açtığı da bildirilmektedir (15).

PRP Uygulaması

PRP enjeksiyonu yapılmadan lezyon yerinin iyi şekilde lokalize edilmesi gerekir. Bunun için muayenede en hassas bölgenin işaretlenmesi ya da daha yaygın önerilen ultrason eşliğinde enjeksiyonun yapılmasıdır. Uygulayıcı, ultrason eşliğinde iğnenin ulaştığı derinliği kontrol edebilir ve doğru bölgeye PRP'nin verilmesini sağlayabilir (Şekil 6).

PRP dramatik inflamatuvar cevaba yol açabildiğinden, enjeksiyon sonrası hastalarda 2-7 gün sürebilen ağrı ve rahatsızlık hissine yol açabilir. Bunun için PRP'nin içine eklenecek ya da enjeksiyon öncesi uygulama bölgesine lokal anestezi uygulanabilir. Ancak bu konu hakkında çekinceler

vardır. Lokal anesteziğin ortamın pHsını değiştirerek plateletleri etkilemesi ya da fazla miktarda konması sonucu dilüsyona yol açarak plateletleri lezyon yerinden uzaklaştırması sonucunda, enjeksiyonun etkinliğini azaltabileceğini düşünenler vardır (4,6). PRP'nin etkinliğinin ortamın pHsına bağlı değiştiği ve PRP substratına sodyum bikarbonat eklenerek tamponlanmasının bazı büyüme faktörlerinin daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağladığı tartışılan bir konudur (16). Tartışmalı bir diğer konu ise, uygulama yapmadan önce plateletleri aktive etmek üzere PRP'ye sığır trombini ya da kalsiyum klorid (CaCl₂) eklenmesidir. Aktivatör eklenmesi sonrasında α -granüllerden büyüme faktörlerinin %70'i 10 dakika içerisinde, tamamına yakınının da 1 saat içerisinde salıverildiği gösterilmiştir (7). Bu preaktivasyon yapılmadan, saf PRP'nin dokuya uygulandığında tip I kollajen ile temas sonrası yavaş şekilde aktive edildiği de düşünülmektedir (17). Trombin ya da kalsiyum klorid kullanılması planlanan uygulamalarda dikkat edilmesi gereken konu, aktivatör konması sonrası dakikalar içerisinde PRP'nin jel matrisine dönüşmesidir. Bu nedenle en kısa sürede enjeksiyonun yapılması gerekmektedir. Jel matrisi kıvamının avantajı özellikle eklem içi uygulamalarda PRP'nin dokuya daha iyi tutunması ve iyileşme bölgesinde hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matris oluşumu için yapı iskelesi görevi üstlenmesidir. Çok noktalı enjeksiyon tekniği (peppering) plateletlerin lezyon bölgesinde daha geniş alana dağıtılması açısından önerilen tekniktir. Enjeksiyon sonrası hastaların 30 dk kadar gelişebilecek ağrı, senkop vb. komplikasyonlara karşı kontrol altında bekletilmesi uygun görülmektedir.

Uygulama Sonrası Program

Enjeksiyon sonrası 24-48 saat süre ile hastanın lokal inflamatuvar yanıtı bağlı aşırı ağrısı olursa enjeksiyon bölgesine buz uygulaması, elevasyon ve aktivite modifikasyonu yapması sağlanmalıdır. Enjeksiyon sonrası sıcak uygulamayı öneren yaklaşımlar da bulunmaktadır. Asetaminofen ve narkotik analjezikler ağrıya karşı verilebilirken, NSAİİ'ler sıklıkla 2-4 hafta süre ile yasaklanmaktadır. NSAİİ'lerin prostaglandin yolağını inhibe ederek, büyüme faktörlerinin stimule edeceği faydalı etkileri engelleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca sistemik steroid veya immunopresif ilaç alanlarda, son 6 hafta içerisinde lezyon yerine steroid enjeksiyonu yapılanlarda ve son 7-10 gün içerisinde NSAİİ kullananlarda PRP enjeksiyonları tercih edilmemektedir (6). Hayvan modelinde PRP uygulanmış tendonda mekanik strese maruziyet ile erken rejenerasyon görüldüğü ve daha güçlü tendon yapısının oluştuğu gösterilmiştir (18). Bu açıdan PRP sonrası uygulanacak egzersiz programı önem arz etmektedir. PRP enjeksiyonu sonrası halen standard bir rehabilitasyon protokolu literatürde oluşmasa da tendinopatilerde temel prensipler şu şekildedir. Erken dönemde oluşacak ağrılı duruma karşı iki gün istirahat sonrası tolerans sınırında eklem hareket açıklığı egzersizleri başlanmalıdır. Takiben germe egzersizleri ve iki ila üçüncü hafta içerisinde egzentrik güçlendirme egzersizleri programa dahil edilmelidir ve 4-6 haftalık egzersiz programı sonrası hastanın yapılacak kontrol muayenesinde ihtiyaç halinde ek enjeksiyonlar önerilebilmektedir.

Endikasyonları

Kas iskelet sistemi hastalıklarında PRP enjeksiyonlarının kullanım alanları kronik tendinopatiler, osteoartrit, akut ve kronik ligament/kas yaralanmaları ve intraoperatif kırık ve tendon

tamiri uygulamalarıdır. Şu an için literatürde en iyi kanıt düzeyi kronik refrakter entezopatilerin ve osteoartrit tedavisindeki uygulamalarıdır. Akut durumlarda faydaları hakkında henüz yetersiz literatür bilgisi olsa da, özellikle profesyonel atletlerde akut ligamentöz ve kas yaralanmalarında spora geri dönüş süresini azalttığına inanılarak kullanımı giderek artmaktadır. Tablo 2'de PRP endikasyonları genel anlamda özetlenmiştir.

Güvenlik

PRP'nin otolog bir greft olması, enjeksiyonun neden olabileceği alerjik reaksiyonları ve bulaşıcı hastalık riskini çok aza indirmektedir. PRP'nin teorik olarak büyüme faktörü miktarında artışa yol açarak kansere benzer etki yapabileceği öne sürülse de, bu hipotezi destekleyen bir bilgi henüz bildirilmemiştir (4). Bilinen yan etkileri enjeksiyon bölgesinde lokal inflamatuvar yanıtı bağlı oluşan ağrı, bütün enjeksiyonlarda olabilecek risk oranında enfeksiyon ve daha uzak ihtimaller olarak skar formasyonu ve kalsifikasyonlardır. Preaktivasyon için kullanılacak sığır trombininin ciddi alerjik reaksiyon riski olduğundan hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır. Kontredikasyonları arasında; tümör varlığı ve metastatik hastalık, aktif enfeksiyon, trombositopeni, anemi, gebelik ve emzirme, sığır trombini alerjisi sayılabilir (19).

Klinik Çalışmalar

Literatüre bakıldığında PRP kullanımı ile ilgili insan klinik çalışmaları sayısının az olduğu ve bildirilmiş çalışmaların çoğunun metodolojik olarak zayıf planlanmış olduğu görülmektedir. Klinik çalışmalar daha çok kronik tendon hastalıkları ve osteoartrit konusunda yoğunlaşmış durumdadır. Biz derlemede, önemine ve metodolojik kalitesine göre fizyatri pratiğinde sık karşılaşılan hastalıklarda yapılan çalışmalara yer verdik.

Lateral Epikondilit

İnsan klinik çalışmalarından kronik tendon hastalıklarında PRP'nin kullanımını değerlendiren ilk önemli çalışma 2006 yılında Mishra ve Pavelko tarafından yapılmıştır (20). Bu prospektif kohort çalışmada, 3 aydan uzun süredir lateral epikondiliti bulunan, fizik tedavi ve diğer konservatif yöntemler ile iyileşme göstermeyen ve cerrahi tedavi planlanan olgular ele alınmıştır. Bu hastalardan 15'ine bir kez perkütan PRP enjeksiyonu, 5'ine ise kontrol grubu olmak üzere bupivakain enjeksiyonu uygulanmıştır. 8. hafta değerlendirmelerinde VAS ağrı skorunda PRP grubunda %60 iyileşme görülürken, kontrol grubunda %16 iyileşme görülmüştür. 8. hafta sonrasında kontrol grubundan 3 hasta (%60) çalışmadan çekilmiş ve başka tedaviler almıştır. Ortalama 25 aylık uzun dönem takipte PRP grubunda %93 iyileşme kaydedilmiştir. Bu çalışmanın randomize prospektif olarak dizayn edilmeyişi ve özellikle kontrol grubunun küçük çapta olması limitasyonlarını oluşturmaktadır.

Peerbooms ve ark. (21) yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmada, kronik lateral epikondilozis tedavisinde steroid ile karşılaştırıldığında PRP enjeksiyonu lehine olumlu sonuçlar bulmuşlardır. Çalışmada 6 aydan uzun süredir dirençli lateral epikondilitli hastalar, kortikosteroid enjeksiyonu (n=49) ya da PRP enjeksiyonu (n=51) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre hastaların ağrı ve fonksiyon değerlendirilmelerinde birinci yılın sonunda PRP enjeksiyonu yapılan grupta steroid enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı iyileşme olmuştur. Kortikosteroid grubunda ilk haftalarda sonuçlar daha iyi görünüyorken özellikle 6 aydan

sonra negatife dönmüştür. PRP grubunda ise progresif olarak iyileşme görülmüştür. Bu çalışmanın devamı niteliğinde grupların ikinci yıldaki sonuçların değerlendirilen ek çalışmada (22), PRP grubunun kortikosteroid grubundan daha başarılı tedavi edildiği bildirilmiştir. Gruplar başlangıca göre değerlendirildiğinde kortikosteroid grubunda zaman içinde görülen iyileşme kaybolmuş ve ikinci yılın sonunda başlangıç seviyesine dönerken, PRP grubunda anlamlı iyileşme gerçekleşmiştir.

Lateral epikondilit tedavisinde yapılmış diğer bir randomize kontrollü çalışmada, Krogh ve ark. (23) üç ayrı grupta bir kez yapılan PRP ve kortikosteroid enjeksiyonu ile salin enjeksiyonunu karşılaştırmıştı. Toplam 60 hastada yapılan çalışmada, kortikosteroid enjeksiyonu ile birinci ay sonunda diğer enjeksiyonlara göre erken dönemde anlamlı iyileşme bulunmuştur. Üçüncü ayda yapılan kontrollerde, her üç grupta görülen ağrı azalmada anlamlı fark gösterilememiştir. Bu çalışmada PRP'nin ne kortikosteroid ne de saline karşı üstünlüğü gösterilememiştir.

Aşıl Tendinopati

Gaweda ve ark. (24) aşıl tendinopatisi olan 14 vakada yaptıkları küçük çaplı çalışmada, hastalara ultrason eşliğinde hipoekoik görünen lezyon bölgesine PRP enjekte etmişler ve hastalardan 6 hafta süre ile dirsek kanedenyi kullanmalarını istemişlerdir. Çalışma süresince ihtiyaç duyulan 6 hastaya

Tablo 1. Yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörleri ve görevleri.

Büyüme Faktörü	Görevi
IGF-1	Erken inflamatuvar faz Anabolik etkiler Protein sentezi, miyoblast ve fibroblast proliferasyonu Matriks ve kollajen sentezini indükler Ödem modülasyonu
TGF-β	Proinflamatuvar İnflamatuvar fazda immunsupresan Hücre migrasyonu ve fibronektine bağlanmada yardımcı Fibroblast sayısını ve tip I ve III kollajen ekspresyonunu artırır İyileşme sürecinde tendonun mekanik yapısını geliştirir Anjiogenez ve fibrogenizin kontrolü
PDGF	Tendonun hasarının erken fazında görevli Diğer büyüme faktörlerinin proliferasyonu sağlar Kök hücreleri ve lökositleri çeker Anjiogenez stimülasyonu Remodellinge yardımcı
VEGF	İnflamatuvar fazdan sonra ekspresyonu pik yapar Anjiogenez ve neovaskularizasyonu artırır
b-FGF	Anjiogenez stimülasyonu Hücre migrasyonunun regulasyonuna yardımcı Kapiller endotelial hücre proliferasyonunu stimülasyonu Fibroblastları kollejenaz üretmek üzere etkiler Anjiogenezini artırır Granulasyon dokusunun üretimine yardımcı

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor, TGF-β: Transforming Growth Factor-β, PDGF: Platelet-Derived Growth Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth factor, b-FGF: Basic Fibroblast Growth Factor.

enjeksiyon ve aynı rehabilitasyon programı tekrarlanmıştır. 6-12 hafta arasında hastaların normal günlük aktivitelerinin yapmasına izin verilmiş ve sportif faaliyetleri yasaklanmıştır. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada, hastaların 18 aylık takiplerinde klinik iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hemen tüm vakalarda tendonun ultrasonografik özelliklerinde (fusiform kalınlaşma, peritendinöz kalınlaşma, hipoekoik odak, intrasubstans yırtık) iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Kronik aşıl tendinopatili hastalarda yapılmış de Vos ve ark.'nın (25) blok-randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında PRP ve salin enjeksiyonu uygulanan ve düzenli egzantrik egzersiz yaptırılan gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. İyi dizayn edilmiş bu önemli çalışmaya, klinik olarak aşıl tendinopati tanısı kriterlerini karşılayan ve en az 2 aydır semptomları devam eden 54 hasta alınmıştır. Daha önce egzantrik güçlendirme programı alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Renkli doppler ultrasonografi eşliğinde tendon dejenerasyon bölgesi tespit edilerek PRP ya da salin enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyondan bir hafta sonra, ilk hafta germe egzersizleri sonraki 12 hafta egzantrik güçlendirme egzersizleri içeren program başlanmıştır. 6 aylık takip sonunda aşıldeki ağrı ve aktivite seviyesinde görülen iyileşme iki tedavi grubu arasında benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmanın 1. yılda yapılan takiplerinin sonuçları da yayınlanmış, her iki grupta görülen klinik iyileşme oranlarında ve ultrasonografik tendon yapısındaki düzelmede anlamlı fark gözlenmemiştir (26). Bu çalışmada egzersiz tedavisinin iyileşme için yeterli oluşu ve PRP tedavisinin ek bir katkı yapmadığı savunulmuştur. Ancak, tedaviye dirençli tendinopatilerin PRP enjeksiyonları için daha uygun endikasyon oluşturduğu düşüncesi ve bu çalışmada özellikle daha önce egzersiz tedavisi almamış hastaların değerlendirilmesi çalışma için eleştiri konusu olmuştur (1,27,28). Egzantrik egzersiz tedavisine de dirençli hasta grubunda PRP'nin etkisinin ne olacağını çalışmanın değerlendiremediği belirtilmiştir.

Rotator Manşon Tendinopatisi

Rha ve ark. (29) rotator manşon tendinopatisinde PRP enjeksiyonu ile kuru iğnelemeyi randomize kontrollü çalışma ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan 39 hastaya her iki tedavi 4 hafta ara ile iki defa uygulanmıştır. İlk enjeksiyon sonrası iki haftalık eklem hareket açıklığı ve ağrının izin verdiği

Tablo 2. Kas iskelet sistemi hastalıklarında PRP endikasyonları.

Kronik tendinopatiler ve entezitler	Lateral epikondilit Patellar tendinopati Aşıl tendinopati Rotator manşon tendinopatisi Digital tendon patolojileri Plantar fasiit
Akut/kronik ligament yaralanmaları	Medial kollateral ligament yaralanması Ön çapraz bağ tamiri
Akut/kronik kas yırtıkları ve zorlanmaları	
Kıkırdak ve kemik hastalıkları	Osteoartrit Osteokondritis dissekans Artroplasti operasyonları Meniskal patoloji Gecikmiş kırık iyileşmesi ve non-unionlar İntervertebral disk hastalığı Spinal füzyon

şiddette hafif germe ve güçlendirme egzersizlerini içeren hastaların kendi uygulayacağı bir program uygulanmıştır. Altı aylık takip sonunda her iki grupta semptomlarda azalma olmakla birlikte, PRP enjeksiyonu olanlarda ağrı, fonksiyon ve eklem hareket açıklıklarında görülen iyileşme anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.

Yazarın kliniğinde yapılmış 40 hastanın dahil olduğu randomize kontrollü klinik çalışmada ise rotator manşon hastalığı olanlarda PRP enjeksiyonu ile plasebo salin enjeksiyonu karşılaştırılmıştır (30). Bir defa yapılan uygulama sonrası hastalar üç hafta fizyoterapist süpervizörlüğünde üç hafta kendilerinin uygulayacağı toplam altı haftalık aşamalı güçlendirme egzersiz programına alınmışlardır. Bir senelik takip sonunda hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmelerinde her iki grupta da iyileşme gözlenirken, gruplar arası anlamlı fark gösterilememiştir. Bu sonucun oluşmasında önceki çalışmadan farklı olarak daha sıkı uygulanan egzersiz programının etkili olabileceği tartışılmıştır.

Patellar Tendinopati

Kon ve ark. (31) patellar tendinopatili 20 hastada PRP enjeksiyonunun etkinliğini araştırdıkları kontrol grupsuz pilot çalışmada, 15 gün ara ile tendona 3 kez PRP enjeksiyonu yapmışlardır. Altı aylık takiplerde ağrıda ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme gözlemiştir. Aynı araştırma grubundan Filardo ve ark. (32) bu defa 31 hasta ile randomize olmayan kontrollü bir çalışma planlamış ve dirençli patellar tendinopatide PRP tedavisini değerlendirmişlerdir. Bir gruba PRP enjeksiyonu ve egzantrik güçlendirmenin ağırlıklı olduğu fizyoterapi programı, diğer gruba yalnız fizyoterapi verilmiştir. PRP enjeksiyonu 15 gün ara ile 3 defa uygulanmış ve eş zamanlı olarak fizyoterapi yapılmıştır. Altı ay sonunda PRP grubunda ağrı ve aktivite seviyesi açısından daha fazla iyileşme gözlenmiştir.

Osteoartrit

Literatüre bakıldığında PRP enjeksiyonları hakkında osteoartrit tedavisinde daha olumlu sonuçlar bulunmaktadır. Patel ve ark. (33) diz osteoartritinde bir kez ve üç hafta ara ile iki kez PRP enjeksiyonu yapılmış iki ayrı hasta grubunu salin enjeksiyonu yapılmış hastalar ile karşılaştırmışlardır. Altıncı ay değerlendirmelerinde PRP enjeksiyonu yapılanlar, ağrı ve Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) skorlarında salin enjeksiyonuna göre anlamlı iyileşme göstermiştir. Bir yada iki defa PRP enjeksiyonu yapılan gruplar arasında ise benzer iyileşme bulunmuştur.

Gene diz osteoartritinde PRP enjeksiyonu ile hyaluronik asit enjeksiyonunu karşılaştıran üç adet randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Haftalık üç ve dört tekrarlayan dozlar uygulanarak yapılmış bu çalışmalarda Spakova ve ark. (34) ile Cerza ve ark. (35) PRP enjeksiyonu lehine olumlu sonuçlar bildirirken, Filardo ve ark. (36) yaptığı çalışmada iki tedavi arasında anlamlı fark gösterilememiştir.

Tartışma

Yaptığımız literatür taraması, kas iskelet hastalıklarında PRP'nin kullanımına yönelik bildirilen çalışmaların son birkaç senedir yoğunlaştığını ve bu yeni tedavi yöntemine belli bir ilginin oluştuğunu göstermektedir. Yapılan in vitro ve hayvan çalışmalarında elde edilen pozitif bulguların bu ilgede rolü olduğu söylenebilir. Ancak birçoğu pilot çalışma niteliğinde olan küçük çaptaki klinik çalışmalarda PRP etkili bulunurken,

iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalarda ise çelişkili sonuçların alındığı görülmektedir.

PRP uygulamaları hakkında henüz konsensus sağlanamamış birçok konu vardır. Bunlardan bir tanesi seri enjeksiyonların etkinliğinin ne olduğudur. PRP enjeksiyonlarını 2-4 hafta aralar ile uygulayan hekimler olduğu gibi, yeni bir enjeksiyon için en az 2 ay ya da kronik durumlarda daha uzun bekleyen hekimler de mevcuttur (6). Bunun yanı sıra enjeksiyonun yanıcı ağrısını azaltmak üzere hasta konforu açısından sıkça kullanılan lokal anesteziğin ortamın pH değerinde değişiklik yaparak ya da ortamı fazla dilüe ederek PRP'nin etkinliğini azaltma ihtimali olduğu belirtilmektedir. Uygun pH değerini sağlamak üzere PRP'ye bikorbanat eklenerek tamponlanması ve plateletlerin optimal seviyede büyüme faktörü salgılamak üzere kalsiyum klorid ve trombin gibi platelet aktive edici ajanların PRP'ye eklenmesi standardize edilmemiş diğer konulardır. Uygulamadaki bu farklılıkların PRP'nin etkinliği üzerinde ne gibi sonuçlarının olduğu henüz bilinmemektedir. PRP uygulamalarında standardizasyon sağlanması için gelecek çalışmalardan elde edilecek birikimlere ihtiyaç vardır.

Enjeksiyon uygulama tekniği açısından, PRP'nin ultrason eşliğinde lezyon alanı tam tespit edilerek tendona enjekte edilmesi en ideal olanıdır. Bu şekilde uygulamanın sonuçlara ek katkısını gösteren bir kanıt olmasa da, anektodal tecrübelerin olumlu olduğu bildirilmiştir (6). Uygulama tekniğinde bir diğer konu enjeksiyonun yapılış şeklidir. Literatürde bulunan birçok çalışmada, tendona birden fazla yerden girilerek içine yapılan ve lezyon alanında daha geniş yayılım sağlayan saçma (peppering) tekniği uygulama şeklidir. Burada değinilmesi gereken nokta, PRP'nin intratendinöz uygulanmasında ne kadar başarılı olunabileceğidir. Tendon içi basıncın yüksek olmasından dolayı enjekte edilen solüsyon hızlı şekilde tendon etrafına yayılım gösterebilir. Bu şekilde plateletler lezyon yerinde beklenenden daha kısa süre kalabilir. Yapılan bir çalışmada tendon içine uygulanan PRP'nin çoğunun tendon kılıfı ve komşu dokulara yayıldığı gösterilmiştir (37). Bu durumun enjeksiyonların başarısında olumsuz bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

PRP enjeksiyonları konusunda bilinmezlerden bir tanesi de PRP'nin uygulandığı yere ya da muskuloskeletal duruma göre etkisinin değişip değişmediğidir. Aşıl gibi yük taşıyan tendonlar ile el bilek ekstansörü gibi yük taşımayan tendonlar arasında iyileşmeye verilen cevapta farklılık olabileceği tartışma konusudur (2,38). Yük taşıyan tendonlarda minor travmalar devamlılık göstereceğinden tedaviye daha dirençli olması beklenebilir. Genel anlamda PRP'nin hangi muskuloskeletal hastalıklarda daha uygun bir tedavi olacağı gelecek çalışmalarda araştırılmalıdır.

PRP enjeksiyonları, tedavisi mevcut konservatif yöntemlerle başarısız olunan fizyatri pratiğinde sık karşılaştığımız kronik dirençli hastalıklarda umut vaat eden yeni bir tedavi metodudur. Tıpta genel anlamda yeni olanın daha fazla ilgi görmesi alışıldık bir durumdur. Yeni olmanın getirdiği bu popülerlik, PRP için halen literatürde yetersiz düzeyde kanıt bulunduğu gerçeğini göz ardı ettirmemelidir. PRP enjeksiyonlarının standart uygulama prosedürlerinin geliştirilerek hangi durumlarda daha çok tercih edilebileceğine karar vermek için gelecek çalışmalar yol gösterici olacaktır. Elde edilecek bu birikim ile, belirli hastalıklarda ya da bir hastalığın seçilmiş vakalarında başarı şansının daha yüksek olacağı öngörülebilir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med* 2011;21:37-45.
2. Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:508-21.
3. Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1855-67.
4. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009;37:2259-72.
5. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg* 2004;187:11-6.
6. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. A Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R* 2011;3:226-50.
7. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-8.
8. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med* 1999;27:393-408.
9. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 2008;36:1171-8.
10. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res* 2007;25:230-40.
11. Bosch G, Moleman M, Barneveld A, van Weeren PR, van Schie HT. The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. *Scand J Med Sci Sports* 2011;21:554-61.
12. Bosch G, van Schie HT, de Groot MW, Cadby JA, van de Lest CH, Barneveld A, et al. 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 Orthop Res* 2010;28:211-7.
13. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand* 2004;75:93-9.
14. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39:2362-70.
15. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med* 2009;39:345-54.
16. Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen* 2002;10:336-40.
17. Mishra A, Woodall J Jr, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med* 2009;28:113-25.
18. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop* 2006;77:806-12.
19. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1:165-74.
20. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006;34:1774-8.
21. 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;38:255-62.
22. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011;39:1200-8.
23. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2013;41:625-35.
24. Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med* 2010;31:577-83.
25. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:144-9.
26. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, et al. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:1623-9.
27. McCormack R. Does platelet-rich plasma ameliorate chronic achilles tendinopathy? *Clin J Sport Med* 2010;20:327.
28. Creaney L. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy. *JAMA* 2010;303:1696.
29. Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27:113-22.
30. Kesikburun S, Tan AK, Yılmaz B, Yasar E, Yazicioglu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: A randomized controlled trial with 1-Year Follow-up. *Am J Sports Med* 2013;41:2609-16.
31. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A, et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009;40:598-603.
32. 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* 2010;34:909-15.
33. 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;41:356-64.
34. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:411-7.
35. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40:2822-7.
36. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disord* 2012;13:229.
37. Loftus ML, Endo Y, Adler RS. Retrospective analysis of postinjection ultrasound imaging after platelet-rich plasma or autologous blood: observational review of anatomic distribution of injected material. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:501-5.
38. Rabago D, Wilson J, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy. *JAMA* 2010;303:1696-7.