


# Trombositten Zengin Plazma ve Veteriner Hekimlikteki Kullanım Alanları

## Platelet Rich Plasma and its Utilization Areas in Veterinary Medicine

 Kürşad YİĞİTARSLAN,<sup>a</sup>

 Şefika ERCAN,<sup>a</sup>

 Candemir ÖZCAN,<sup>a</sup>

 Ümran AKIN ÖZCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cerrahi AD,  
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Burdur, TÜRKİYE

Received: 07.05.2018  
Received in revised form: 28.06.2018  
Accepted: 29.06.2018  
Available online: 05.12.2018

Correspondence:  
Kürşad YİĞİTARSLAN  
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi AD, Burdur,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kyigitarslan@mehmetakif.edu.tr

**ÖZET** Trombositten zengin plazma (TZP), günümüzde beşeri hekimlik ve veteriner hekimlikte kullanım alanı bulan; hasarlı bölgeye enjekte etme veya topikal olarak uygulama gibi imkânlarla sahip otolog bir kan ürünüdür. Hastanın kendi kanından elde edildiği için herhangi bir bulaşıcı hastalık riski taşımayan TZP'nin kullanımındaki asıl amaç, büyüme faktörleri ve sitokinlerden zengin alfa granüllerinin tedavi amacıyla salgılanmasını sağlamaktır. Bu biyolojik materyaller inflamasyon, anjiyogenez, epitelizasyon ve hücrel proliferasyon gibi süreçleri etkileyerek iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Uzun süre boyunca sonuç alınamamış kronik hastalıklarda, antiinflamatuvar etkisinden faydalanılan TZP'nin doğal iyileşme sürecini hızlandırmak ve kalıcı olarak tedaviyi sağlamak gibi özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, TZP'nin veteriner hekimlikte kullanım alanları ve etki mekanizmaları hakkında bilgiler ele alındı.

**Anahtar Kelimeler:** Veteriner cerrahi; trombositten zengin plazma; büyüme faktörü; yara iyileşmesi; antiinflamatuvar etki

**ABSTRACT** Platelet rich plasma (PRP) is currently used in human medicine and veterinary medicine. It is an autologous blood product with features such as injecting damaged area or applying it topically. The main purpose of the use of PRP, which does not carry any infectious disease risk as it is obtained from the patient's own blood, is to ensure that growth factors and alpha-granules rich in cytokines are secreted for therapeutic purposes. These biological materials accelerate healing by influencing processes such as inflammation, angiogenesis, epithelialization and cellular proliferation. It is known that PRP, which has benefited from anti-inflammatory effect, has features such as to accelerate the natural healing process and to provide permanent treatment in chronic diseases which have not obtained results over a long time period. In this review, information on the use of PRP in veterinary medicine and its mechanisms of action were discussed.

**Keywords:** Veterinary surgery; platelet rich plasma; growth factor; wound healing; anti-inflammatory effect

**T**rombositten zengin plazma (TZP); tam kan santrifüjünden elde edilen, trombosit konsantrasyonu bakımından normal kandakinden daha yüksek oranda ve daha fazla sayıda büyüme faktörü (BF) içeren plazmanın hücrel bir bileşenidir.<sup>1</sup> Trombositlerin yapısında yer alan BF'lerin özellikle hemostazda ve hasarlı dokunun iyileşmesinde önemli ve etkin bir rol üstlendikleri ortaya konulmuştur.<sup>2,3</sup> Bu bilgiler doğrultusunda, doku hasarının tamirinde dışarıdan BF verilmesinin kaliteli ve hızlı iyileşme fikrini ortaya çıkardığı görülmektedir.<sup>4</sup>

Normal bir kan pıhtısının, yaklaşık %95 oranında kırmızı kan hücresi, %5 oranında trombosit ve %1'den daha az oranda da lökosit içerdiği; TZP'de

ise kırmızı kan hücreleri ile trombositler arasındaki bu oranın tam tersi olduğu ve trombositlerin toplam hacim içerisinde yaklaşık %95 oranında bulunduğu ifade edilmektedir.<sup>5</sup>

TZP, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TEBF- $\beta$ ), insulin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 (İBBF 1 ve 2), temel fibroblast büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) gibi çok sayıda büyüme faktörlerini içermekte; ayrıca tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 gibi sitokinleri içermektedir.<sup>6-8</sup>

Trombositlerden daha yüksek konsantrasyonda biyolojik olarak aktif büyüme faktörü elde etmek için konsantre edilmektedir. TZP tedavisinde temel amaç; biyoaktif ajanların salınımı yoluyla kemotaktik, proliferatif ve anabolik hücre sel yanıtı, doku tamiri sürecini hızlandırmak ve güçlendirmektir.<sup>9</sup>

TZP; oftalmoloji, ortopedi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, spor hekimliği, kardiyoloji, dermatoloji, plastik cerrahi, orto-spinal cerrahi, nöroloji, üroloji, maksillofasial cerrahi, diş hekimliği ve veteriner hekimlik gibi birçok alanda kullanılmaktadır.<sup>10,11</sup> TZP uygulaması yapılacak hastalar potansiyel koagülopati ve trombosit fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve özellikle tümör varlığı ve metastatik hastalık, aktif enfeksiyon, trombositopeni, anemi, gebelik, emzirme ve TZP aktivasyonunda kullanılan sığır trombinine karşı alerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır.<sup>1,12</sup>

Bu çalışmada; TZP'nin veteriner hekimlikte kullanımı ve etki mekanizmaları hakkındaki bilgilerin ele alınması amaçlanmıştır.

## TROMBOSITTEN ZENGİN PLAZMANIN HAZIRLANMASI

İşlem protokolleri ve hazırlanması ile ilgili nicel ve nitel olarak farklı türlerde ve çok sayıda otolog kan preparatı bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmalar arasında bir karşılaştırma yapabilmek için TZP hazırlama protokolü ile ilgili ayrıntılı

(santrifüjleme koşulları, trombosit konsantrasyonu, kullanılan antikoagülanın türü, trombosit aktivatörü ve lökositlerin varlığı veya yokluğu gibi) bir açıklama gerekmektedir.<sup>7</sup>

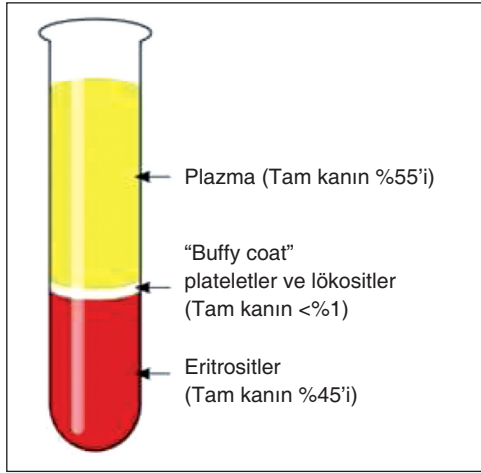
Doku rejenerasyonunda önemli rol oynayan trombosit ve lenfositlerin tanımlanması, sayılarının belirlenmesi ve yüksek kaliteli TZP elde edilebilmesi için iyi bir santrifüj prosedürünün kullanılması gerekmektedir. Ayrıca; trombosit bütünlüğünü ve kalitesini korumak, trombositlerin zarar görmesini veya parçalanmasını önlemek, BF'lerin tamamen salgılanabilmesi için oldukça önemlidir.<sup>7</sup>

TZP hazırlamak için kullanılan üç farklı metot bulunmaktadır:

1. Ticari kitler ve otomatik makinelerin kullanıldığı çift çevirmeli metot,
2. Geleneksel laboratuvar yöntemleri ile kanın santrifüj edilerek manuel yolla TZP'nin ayrıştırıldığı tek çevirmeli metot,
3. Ticari teknolojik imkânların kullanıldığı kanın filtre edilmesi metodu.

Tek çevirmeli metot kullanılarak trombosit konsantrasyonu taban seviyenin bir-üç katına çıkarılabilir iken; ticari kitlerin kullanıldığı çift çevirmeli metot ile beş-sekiz kat daha yoğun trombosit elde etmek mümkündür.<sup>13</sup>

TZP hazırlığında insandan 25-50 mL, köpekten 8,5-10 mL, tavşandan 10 mL, eşekten 50 mL olmak üzere türlere göre farklı dozlarda alınan periferik kan, antikoagülanlı veya antikoagülanlı tüplere steril koşullarda alınmaktadır.<sup>13-16</sup> Trombositlerin daha az zarar görmesi ve enjekte edilmeden önce inaktif durumda kalması için kan alınırken 18 ya da 19 gauge gibi geniş lümenli iğnelerin kullanılması önerilmektedir.<sup>15</sup> Tam kan santrifüje edilmeden önce iyonize kalsiyumun bağlanıp pıhtılaşma kaskadının inhibe edilmesi amacıyla, kan tüpüne trombositlerin fonksiyon ve bütünlüğüne zarar vermeyen sodyum sitrat ilave edilmesi gerekmektedir.<sup>1,3</sup> Santrifüj süresi TZP hazırlamak için kullanılan ticari sisteme göre değişiklik göstermekle birlikte; bu sürenin 1-25 dk arasında olduğu ifade edilmektedir.<sup>17</sup> Santrifüj



ŞEKİL 1: Santrifüj edilmiş tam kanın görüntüsü.<sup>1</sup>

sonrasında tam kan yer çekimine göre; plazma (üst katman), trombosit ve lökosit (“buffy coat” olarak adlandırılan orta katman) ve eritrosit (en alt katman) olmak üzere üç katmana ayrılmaktadır (Şekil 1).<sup>1,17</sup>

## TROMBOSITTEN ZENGİN PLAZMANIN AKTİVASYONU

Hazırlanan TZP hasarlı dokuya sıvı şekilde enjekte edilebileceği gibi; trombositler aktive edildikten sonra da kullanılabilir. Sığır trombinini, kalsiyum klorür (CaCl), kalsiyum klorid (CaCl<sub>2</sub>), dondurup tekrar çözündürme işlemi veya çevresel faktörler kullanılarak trombositlerin aktivasyonu sağlanabilmektedir.<sup>17-20</sup> Aktivatör ilavesinden sonra  $\alpha$ -granüllerden BF’lerin %70’i 10 dk içerisinde, tamamına yakın kısmı da bir saat içerisinde salgılanmaktadır. Trombositler yaşam süresi boyunca küçük miktarda BF üretmeye devam

edebilmektedir.<sup>18,19</sup> Preaktivasyon yapılmamış olsa da saf TZP’nin dokuya uygulanması sonrasında Tip I kollajene teması ile yavaş bir şekilde aktive olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup> Trombin ya da CaCl<sub>2</sub> kullanılarak aktive edilen TZP aktivatör ilavesi sonrasında dakikalar içerisinde jel matrikse dönüşmekte, bu nedenle enjeksiyonun en kısa süre içerisinde uygulanması gerekmektedir.<sup>1</sup>

Yapılan bir çalışmada, trombositlerin aktive edilmesi ile  $\alpha$ -granüllerden 12 farklı sitokin ortama salındığı rapor edilmektedir.<sup>22</sup> Bu sitokinlerin içerisinde TKBF-AA, TKBF-BB, TKBF-AB, TEBF-B1, TEBF-B2, EBF, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-4, IL-8, IL-13, IL-17 gibi IL’ler yer almaktadır. Bunlardan, özellikle yüksek konsantrasyonda salınan TKBF ve TEBF’nin, pıhtıya bağlanarak yavaş bir şekilde uzun sürede salındığı ve böylece mezenşimal kök hücreleri için cezbedici özellikte olduğu; ayrıca mitojenik etkiler gösterdikleri saptanmıştır.<sup>17,22</sup>

Farklı hazırlama metotlarına göre günümüzde kabul gören

1. Saf trombositten zengin plazma (S-TZP) ya da “pure platelet rich plasma (P-PRP)”,
2. Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP) ya da “leukocyte and platelet rich plasma (L-PRP)”,
3. Saf trombositten zengin fibrin (S-TZF) ya da “pure platelet rich fibrin (P-PRF)”,
4. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF) ya da “leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF)” olmak üzere dört farklı TZP ürünü mevcuttur.<sup>2,23</sup> Bu TZP ürünleri arasındaki farklılıklar Tablo 1’de görülmektedir.

TABLE 1: Trombositten zengin plazma ürünlerinin karşılaştırılması.<sup>22</sup>

Ürün	Hazırlama yöntemi (santrifüj)	Örnek miktarı	Hazırlama süresi	Trombosit miktarı	Lökosit miktarı	Uygulama şekli	Maliyet
S-TZP	Yoğun	Az	Oldukça uzun	Mükemmel	Yok	Her bölgeye	Oldukça pahalı
L-TZP	Yoğun	Değişken	Uzun	İyi	İyi	Her bölgeye	Pahalı
S-TZF	Yoğun	Değişken	Uzun	İyi	Yok	Her bölgeye	Pahalı
L-TZF	Hafif	Az	Kısa	İyi	İyi	Sadece açık yüzeylere	Oldukça ucuz

TZP: Trombositten zengin plazma, TZF: Trombositten zengin fibrin.

## TROMBOSİT ZENGİN PLAZMA UYGULAMA TEKNİĞİ

TZP enjeksiyonu yapılmadan önce lezyonlu bölge iyi şekilde belirlenmeli ve lokalize edilmelidir. Bu nedenle muayenede en hassas bölge işaretlenmelidir.<sup>1</sup>

TZP'nin farklı durumlar için farklı tedavi formülasyonları kullanılmaktadır. Sıvı TZP yaygın olarak cerrahi operasyonlarda ve dental implant yüzeylerinde kullanılır iken; fibrin ve hücresele bileşenlerden oluşan TZP pıhtısı ise deri ülserlerinde, topikal uygulamalarda yumuşak doku ve operasyon yaralarında kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Daha yaygın kullanıma sahip diğer bir yöntem de aktif hâldeki trombositlerin lezyonlu bölge (kıkırdak, tendo veya eklem) içerisine ultrason eşliğinde enjekte edilmesidir.<sup>24-26</sup> On sekiz gauge iğne kullanılarak standart enjeksiyon tekniği ile verilmelidir.<sup>18</sup> Enjeksiyon sırasında oluşan doku hasarı ve kanama neticesinde salgılanan trombin, TZP içerisindeki trombositlerin uyarılmasında rol oynamaktadır.<sup>27</sup> Çoklu enjeksiyon uygulaması veya TZP enjeksiyonu öncesi 22 gauge iğne yardımıyla hasarlı bölgede kanallar açılması ile aktivasyona yardımcı olacak faktörlerin önceden açığa çıkarılması sağlanabilmektedir.<sup>15,17,28</sup>

Dokunun pH'sini değiştirdiği ve enjeksiyonun etkinliğini azalttığı için TZP enjeksiyonu öncesi ilgili bölgeye lokal anestetik enjekte edilmesi veya enjeksiyon sırasında TZP'nin içerisine ilave edilmesi önerilmemektedir.<sup>18</sup> Bunun sebebi, lokal anestetiklerin ortamın pH'sini değiştirmesi sonucu trombositleri etkilemesi ya da fazla miktarda eklenmesi neticesinde yoğunluğu azaltarak trombositlerin lezyonlu bölgeden uzaklaşmasına neden olması ve bu yüzden TZP'nin etkinliğinin azalması olduğu ifade edilmektedir.<sup>18,29</sup> TZP'nin etkinliği ortamın pH'sine bağlı olarak değiştiğinden, TZP substratına sodyum bikarbonat eklenerek nötr pH'ye tamponlanması ile BF'lerin konsantrasyonunun artırılması sağlanmaktadır.<sup>20</sup> TZP enjeksiyonu öncesi ve sonrasında nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımının yara iyileşmesi üzerinde BF'nin etkisini engelleyeceği için önerilmemektedir.<sup>27</sup>

## KAS VE TENDO YARALANMALARINDA KULLANIMI

Kas-iskelet sistemi yaralanmalarında doku tamiri oldukça yavaş ilerlemekte ve nadir de olsa tam iyileşme sağlanamamaktadır. Yapılan bilimsel ve klinik çalışmalar neticesinde tendo iyileşmesinde BF'nin lokal olarak etki sağladığı, trombositlerde bulunan  $\alpha$ -granüllerinden salgılanan BF'nin de tendo rejenerasyonunda görev aldığı rapor edilmektedir.<sup>24,30,31</sup> BF ve hücresele tedavinin kullanımına dayalı olan rejeneratif tıp, tendo ve ligament iyileşmesini hızlandırmayı amaçlamaktadır.<sup>28</sup>

Canapp ve ark. tarafından yapılan çalışmada; kranial çapraz bağ rüptürü [cranial cruciate ligament rupture (CCLR)] olan 36 köpeğe TZP ile kombine edilmiş otolog kemik iliği aspirat konsantresi veya adipoz türevi progenitör hücre uygulaması yapılmıştır.<sup>30</sup> Tedavi sonrası 90. günde 36 köpeğin 13'ünün dizi artroskopi ile görüntülenmiş ve dokuz köpekte, belirgin bir vaskularizasyon ile birlikte kranial çapraz bağdaki tüm hasarlı bölgelerin iyileştiği gözlenmiştir.

Torricelli ve ark. kas-iskelet sistemi yaralanmaları (Suspensory ligament desmopathy ve superficial flexor tendinopathy) şekillenen ve tedavilere yanıt vermeyen 13 yarış atında, TZP ile yeni izole edilmiş tek çekirdekli kemik iliği hücrelerinin kombinasyonunu uygulamışlardır.<sup>24</sup> Ultrasonografik incelemeler neticesinde; hayvanların tümünde rüptür olgusunun iyileştiği, ayrıca lokal veya sistemik olarak herhangi bir yan etki görülmediği rapor edilmiştir. Atlar, topallık dereceleri bakımından belirgin bir iyileşme göstermiş ve %84,6'sının yarışlara geri döndüğü ifade edilmiştir. Çalışmada uygulanan yöntemler arasındaki kıyaslamada ise  $750 \times 10^3 \mu\text{L}$ 'den fazla trombosit konsantrasyonu ihtiva eden TZP uygulamalarında iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Geburek ve ark. fleksor digitorum superficialis tendinopatisi olan 20 atın 10'unu TZP grubu, 10'unu da kontrol grubu olmak üzere iki grup hâlinde ele aldıkları plasebo kontrollü çalışmada, TZP tedavisinin etkisini klinik ve ultrasonografik olarak araştırmışlardır.<sup>31</sup> Sıfırıncı gün intralezyonel

olarak TZP uygulaması yapılan grupta topallığın ilk güne kıyasla sekizinci haftada; kontrol grubunda ise 12. haftada önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.

#### EKLEM VE KIKIRDAK HASTALIKLARINDA KULLANIMI

TZP, formülasyonunda bulunan  $\alpha$ -granüllerinden salınan BF sayesinde hasarlı kıkırdağı tamamen iyileştirebilmektedir. TZP'nin lezyonlu bölgeye direkt uygulanması ile kıkırdakta doğal iyileşmeyi uyurabildiği ifade edilmektedir. Ayrıca; kondrosit hücre büyümesi ve farklılaşması, proteoglikan sentezini artırması ve yıkımını azaltması, kıkırdak ve doku rejenerasyonunu hızlandırması gibi etkin rollerinin olması sonucu eklem ve kıkırdak hastalıklarında kullanımı fikri ortaya çıkmıştır.<sup>4,32</sup>

Kronik topallığa yol açan CCLR, evcil köpeklerde en önemli diz yaralanmalarından biridir. Yapılan bir çalışmada; TZP'nin CCLR'a bağlı dejeneratif eklem hastalığındaki etkisini değerlendirdikleri çalışmada; 12 İngiliz Buldog ırkı köpeğe eklem içi 0, 7, 14 ve 21. günlerde toplam dört defa 2 ml TZP enjeksiyonu uygulamışlardır.<sup>15</sup> TZP ile tedavi edilen CCLR'li köpeklerde zamanla kuvvet platformu değerlendirmesi ve elektrogoniometrik yürüyüş analizi sonucunda TZP tedavisinin köpeklerde görülen kronik topallık olgularının iyileşmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KEMİK İYİLEŞMESİNDE KULLANIMI

Kemik; içeriğinde birçok aktif hücre barındıran, metabolik ve biyolojik açıdan dinamik bir doku olarak tanımlanmaktadır. Kemik hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, osteoprogenitör hücreler ve hematopoietik bileşenlerden meydana gelmektedir.<sup>33</sup>

Kemik iyileşme süreci, kırık onarımında veya kaynama modelinde kemik oluşumu, erimesi ve remodelling arasında hassas bir dengededir. Ve bu süreç birçok biyokimyasal, biyomekanik, hücrel ve patolojik mekanizmadan etkilenmektedir. Kemik iyileşmesi sırasında osteoblastlardan BF salgılanmaktadır. Osteoklastlar ise hormonal ve hücrel mekanizmalar tarafından kontrol edilen ve kemik oluşumunda yer alan hücrelerdir. Yani normal şartlar altında, osteoblastların ve

osteoklastların aktivitesi dengededir. Kırık iyileşmesi, yara iyileşmesinde olduğu gibi inflamasyon, proliferasyon ve remodelling olmak üzere üç aşamada gerçekleşmektedir. Kırık onarımı ve kallus oluşumunda trombositler, kemik büyümesine olan etkisinden dolayı, ekzojen bir BF kaynağı olarak kemik hücrelerinin aktivitesini uyarmaktadırlar. Sonuç olarak TZP, özellikle kaynama gelişimi riskli olan hastalarda kemik büyümesini destekleyerek artırabilecek ve kırık iyileşmesini hızlandıracak bir teknik olarak düşünülmektedir.<sup>33</sup>

Sağ tibiasında parçalı diyafizer kırığı olan dokuz aylık dişi eşeğe, anatomik rekonstrüksiyonu sağlamak için çoklu vida ve nötralizasyon plağı ile cerrahi osteosentez uygulanmıştır. Ellinci gün yapılan radyografik kontroller neticesinde, kemik iyileşmesinde gecikme olduğu ve kırık fragmentleri arasındaki boşluğun varlığı dikkat çekmiştir. İyileşmede gecikme sebebiyle TZP enjeksiyonu uygulanmış ve enjeksiyondan bir ay sonra radyografilerde kırık hattının tamamen iyileştiği gözlenmiştir.<sup>16</sup>

#### YARA İYİLEŞMESİ VE KRONİK YARALARDA KULLANIMI

Deri yaralarının iyileşmesini desteklemek için BF'nin kullanımı 1940'lı yıllardan günümüze kadar devam etmektedir. BF geleneksel olarak topikal, intralezyonel veya özel yapı maddesi ve gen terapisi şeklinde kullanılarak çeşitli şekillerde uygulanmaktadır ve BF ile sitokinlerin yara iyileşmesindeki etkileri Tablo 2'de görülmektedir.<sup>7,17,22</sup> Hayvan ve insan denemeleri ile kronik deri ülserleri, akut kutanöz yaralar ve yanıklarda yapılan başarılı klinik TZP uygulamaları bildirilmektedir.<sup>7,34-36</sup>

İki yaşında Kangal ırkı erkek bir köpek, kuyruk yakalama davranış bozukluğuna bağlı olarak kendi kuyruğunu parçalayarak bir kısmının kopmasına neden olmuştur. Geri kalan kısmında oluşan devitalize, nekrotik, yangılı ve kompleks yaraya TZP uygulanması neticesinde bir hafta gibi kısa bir süre içerisinde yarada belirgin bir iyileşme ve dokuda hızlı bir yenilenme gözlenmiştir.<sup>37</sup> Bu alanda yapılan bir başka çalışmada ise sol lateral boyun bölgesinde geniş enfekte yarası bulunan dört

**TABLO 2:** Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin görevleri.<sup>1,6,18,28,39-41</sup>

Büyüme faktörleri ve sitokinler	Görevleri
<b>TKBF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)</b>	Hücrelerin ve diğer büyüme faktörlerinin proliferasyonunu sağlar Migrasyon ve anjiyogenez stimülasyonunda etkilidir Fibroblast ve kas hücrelerinde mitojenik etki gösterir İnflamatuvar hücreler ve fibroblastların kemotaksisini artırır Kök hücreleri ve lökositleri hasarlı dokuya yönlendirir Remodellinge katkıda bulunur
<b>İBBF 1ve 2 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2)</b>	Anabolik etkiler gösterir Ödem modülasyonunu sağlar Hücre büyümesi, farklılaşması ve güçlendirilmesinde rol alır TKBF ile birlikte epidermal ve dermal büyümeyi hızlandırır TKBF ve TFBF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini stimüle eder Düz kas hücreleri, lenfositler ve kondrositler üzerinde uyarıcı etki gösterir
<b>TEBF-β (Transforme edici büyüme faktörü beta)</b>	Mezenşimal hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarır Endotelial kemotaksis ve anjiyogenez stimülasyonunu sağlar Makrofaq ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder Kollajen sentezini uyarır İnflamatuvar fazda immünsüpresan etki sağlar Hücre migrasyonunda ve fibronektine bağlanmada yardımcı olur Fibroblast sayısını, Tip I ve III kollajen ekspresyonunu artırır Anjiyogenez ve fibrogenezin kontrolünü sağlar
<b>EBF (Endotelial büyüme faktörü)</b>	Epitelial hücre, endotelial hücre ve fibroblastlar için kemotaktiktir ve güçlü bir mitojen uyarıcıdır Anjiyogenez, kollajenaz aktivasyonunu ve sitokin sentezini uyarır Hücre büyümesi, güçlendirilmesi ve skar oluşumunu sağlar
<b>TFBF (Temel fibroblast büyüme faktörü)</b>	Hücre migrasyonunu ve endotelial hücre proliferasyonunu uyarır Fibroblast proliferasyonunu uyararak granülasyon dokusu oluşumunu sağlar Kollajen sentezini, yara iyileşmesini ve epitelizasyonunu sağlar Fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır
<b>VEBF (Vasküler endotelial büyüme faktörü)</b>	Hücre büyümesi, migrasyonu ve anjiyogenezini uyarır Anti-apoptoz (anti-hücre ölümü) etkilidir Vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliği artırır Sitokin sentez ve salınımı ve pıhtılaşma mekanizmasında etkilidir
<b>TEBF-α (Transforme edici büyüme faktörü alfa)</b>	Mezenkimal, epitelial ve endotelial hücre büyümesini ve kemotaksisini uyarır Nötrofil aktivasyonunu, fibroblastların mitogenezini ve anjiyogenezini stimüle eder
<b>TNF-α (Tümör nekroz faktörü alfa)</b>	Fibroblast proliferasyonunu uyarır
<b>IL-1 (İnterlökin 1)</b>	Granülositlerin ve endotelial hücrelerin aktivasyonunu sağlar Hematopoezi uyarır
<b>IL-2 (İnterlökin 2)</b>	Makrofağları, T-hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri ve lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücreleri aktive eder Hücre proliferasyonunu uyarır
<b>IL-4 (İnterlökin 4)</b>	Erken dönemde fibroblast proliferasyonunu uyarır geç dönemde sitokin ekspresyonunu azaltır
<b>IL-6 (İnterlökin 6)</b>	Proliferasyon sırasında ekstrasellüler matriks yıkımını önler
<b>IL-8 (İnterlökin 8)</b>	Nötrofillerin bağlanması, kemotaksisi, granül salınımını ve epitelizasyonu artırır
<b>IL-10 (İnterlökin 10)</b>	Sitokin sentezini inhibe eder

yaşındaki dişi bir kedi, köpekten elde edilen TZP ile tedavi edilmiş ve yaranın 20 gün içerisinde tamamen iyileştiği ve iyileşme sürecinde de olumsuz herhangi bir reaksiyona rastlamadıklarını ifade etmişlerdir.<sup>38</sup>

### OFTALMOLOJIDE KULLANIMI

Doğal gözyaşı, ışığın düzenli olarak kırılmasını sağlayan düzgün bir yüzey sağlamakta, oküler yüzeyin metabolizmasını korumakta ve göz kırpmasını kolaylaştırmak için göz yüzeyini yağlar. Ayrıca epitel metabolizması için gerekli olan glukoz, oksijen, su ve elektrolit gibi düzenleyici enzimleri ve besinleri içermektedir.<sup>42</sup> Geçmişten bu yana korneal hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal gözyaşı benzeri ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan kan ve kan türevlerinin kullanımı yeni bir uygulama değildir.<sup>43</sup> Tıp literatüründe ilk kez 1975 yılında Ralph ve ark. tarafından kuru göz tedavisinde otolog serum kullanılmıştır.<sup>44</sup>

Kan ürünlerinin oftalmolojide kullanılması temel olarak göz yüzeyini yağlama, mekanik ve antimikrobiyal etki gösterme gibi özelliklerine dayanmaktadır. Bu ürünlerin oküler yüzeyde doku rejenerasyonunun tedavisinde kullanımının temel sebebi ise trombositten salgılanan BF'dir. BF açısından zengin plazmanın [plasma rich in growth factors (PRGF)] oftalmolojide kullanımı ise otolog serumun gösterdiği bazı sınırlamaların geliştirilmesi ve aşılmasıyla başlamıştır.<sup>42</sup> Oküler yüzey hastalıkları, genellikle tedavi süreci uzun kronik hastalıklar olduğundan tedavinin etkinliği ve biyolojik aktivitesi uzun süre korunmalıdır. PRGF göz damlalarının en önemli avantajı da protein içeriğini ve biyolojik aktivite potansiyelini -20°C'de dondurarak en az üç ay boyunca koruması; ayrıca biyolojik aktivitesini koruyarak günlük kullanım için 4°C veya oda sıcaklığında muhafaza edilebilmesidir.<sup>45</sup> Aktive edilmemiş trombosit içeren ürünlere kıyasla, PRGF göz damlalarının kornea epitel hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı ifade edilmektedir.<sup>46</sup> Anitua ve ark. ise PRGF uygulamasının, TEBF-β1'in etkisi ile miyofibroblast farklılaşmasını azalttığını ve oküler yüzey dokularını skar

oluşumuna karşı koruduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>47</sup> Bu bilgiler doğrultusunda, fotorefraktif keratektomi cerrahisi uygulanan farelerde PRGF'nin korneada opasite oluşumunu azaltarak, oküler yüzeyde yara iyileşmesini uyardığı ve korneal stromada miyofibroblasttan farklılaşan hücreleri azalttığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise tavşanda kornea ülserleri tedavisinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında korneal rejenerasyonda artış, oküler inflamasyonda azalma ve korneal stromada kollajen lif düzeninde iyileşme gözlemlenmiştir.<sup>48</sup> Bu umut verici çalışmalar neticesinde PRGF; kuru göz, kalıcı epitelyal defektler, keratokonjunktivitis sicca [keratoconjunctivitis sicca (KCS)] ve kornea ülseri gibi oküler yüzey hastalıklarında kullanılmaktadır.<sup>42</sup>

Orta ve şiddetli bir kuru göz sendromu olan toplam 34 hastanın dâhil edildiği çalışmada, PRGF, bir-üç aylık sürede her iki göze de günde dört-altı kez topikal olarak uygulanmıştır.<sup>49</sup> Bu tedaviden sonra, hastaların %82'sinde semptomların iyileştiği hatta tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca, PRGF kullanımına dair kötü veya istenmeyen etki görülmemiş; aksine, vakaların %89'unda inflamasyonun önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Florescein boyaması ile noktalı keratit hastalarının %72'sinde belirgin bir iyileşme olduğu gösterilmiştir.

KCS veya kuru göz sendromu, kök hücre transplantasyonu (GVHD) sonrası gelişen komplikasyonlardandır.<sup>50</sup> Pezzotta ve ark., geleneksel tedavilere yanıt vermeyen refrakter GVHD olan 23 hastayı PRGF ile tedavi etmişlerdir.<sup>51</sup> Tedavi sonrası hastaların %74'ünde kuru göz semptomlarında iyileşme görülmüştür. Klinik olarak, gözyaşı kırılma süresinde %86,9, florescein boyamada %69,6 oranında bir iyileşme olduğunu; ayrıca hastalarda iyileşmenin en belirgin semptomu olarak da fotofobi gözlendiğini belirtmişlerdir.

Persiste epitel defekt (PED); çapı 2 mm'den fazla olan iki haftadan uzun süre devam eden ve semptomatik tedavilere dirençli olan lezyonlar olarak tanımlanmaktadır.<sup>52</sup> Lopez ve ark., PRGF'yi PED'li 18 gözde uygulamış ve sonuç olarak

epitelyal defektin %85 oranında (20 gözün 17'si) tamamen iyileştiğini saptamışlardır.<sup>53</sup> Hastaların %95'inde PRGF göz damlası tedavisine toleransın iyi olduğu; ancak sadece bir hastada, kızarıklık ve kaşıntının görüldüğü bildirilmiştir.

PRGF, kornea ülserlerinde fibrin yapı oluşturma özelliğinden dolayı membran olarak kullanılmaktadır.<sup>54-56</sup> Ayrıca, PRGF kullanımı sonucu kornea ve konjonktivada iyileşme ve epitelizeasyon süresinin kısaldığı ifade edilmektedir. Bu da daha iyi korneal berraklık sağlamak ve iyi derecede görüş elde etmek için önemli bir noktadır.<sup>54</sup>

Alio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sabit kornea ülseri olan 38 hastanın %92'sinde PRGF uygulaması sonrası belirgin bir iyileşmenin sağlandığı; gözdeki inflamasyon ve ağrının da azaldığı ifade edilmiştir.<sup>57</sup> Bu alanda yapılan birkaç çalışmada, PRGF türevi fibrin membranın potansiyel faydaları, amniyotik membran ve Tutopatch gibi membranlarla karşılaştırılması neticesinde PRGF fibrin ile tedavi edilen tüm hastalarda, korneal perforasyonun normal bir şekilde kapandığı ve hiçbir hastada enfeksiyon, inflamasyon veya ağrı görülmediği bildirilmektedir.<sup>42,54,55</sup>

## DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIMI

Periodontal dokuların gelişim ve rejenerasyon sürecinde benzer olayların gerçekleştiği görülmüştür. Bu süreçlerin her ikisinde de hücrel migrasyon, ataşman, proliferasyon, biyosentez ve farklılaşma gerçekleşmektedir. Yapılan cerrahi işlemlerden sonraki pıhtı oluşumu, sert ve yumuşak dokuların iyileşme ve rejenerasyonunu başlatırken; özel BF'ler ve morfojenler ise dişin gelişimi sırasında epitelyal ve mezenkimal kaynaklı hücrelerde farklılaşmayı tetiklemektedir.<sup>58-60</sup>

Periodontal dokuların gelişimi ve rejenerasyonundaki en önemli faktör yangı hücrelerinin ortama hızlıca gelmesini sağlamaktır. TZP'nin yumuşak ve sert dokudaki iyileştirici etkisinden dolayı, diş hekimliğinde periodontal dokuların rejenerasyonu ve ağız yaralarının iyileşmesi gibi işlemlerde kullanılmaktadır.<sup>58,60</sup>

TZP uygulamasının diş çekimi sonrası oluşan alveolar doku iltihaplanmasında yumuşak doku iyileşmesini artırdığı görülmüştür. Ek olarak, refrakter bisfosfonat ile ilgili çene osteonekrozunun tedavisinde kemik küretajı ile birlikte kullanımının başarılı olduğu bildirilmektedir.<sup>59</sup>

Köpeklerde yapılan bir çalışmada, titanyum implant etrafına TKBF ve İBBF uygulamasının erken dönemdeki iyileşmeyi uyardığı ve 21 gün sonunda implant boşluklarındaki kemik dolgu yüzdesinin arttığı görülmüştür.<sup>60</sup> Bu kombinasyonun klinik olarak kullanıldığında da osseointegrasyonu hızlandırarak artıracığı bildirilmektedir. Yine köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise kısa süreli PDGF uygulamasının periodontal dokularda fibroblast proliferasyonunu uyarıcı etki gösterdiği gözlemlenmiştir.<sup>61</sup>

Del Fabbro ve ark., TZP'nin periodontal kemik içi defektleri, furkasyon defektleri ve diş eti çekilmelerinin tedavisindeki etkisini araştırmış ve sonuç olarak TZP'nin, kemik içi defektleri ve furkasyon defektlerinde greft materyaliyle birlikte kullanımının iyileşme sürecine katkı sağlayabileceğini; fakat yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda ve diş eti çekilmelerinin sağaltımında iyileşmeye herhangi bir katkısının olmadığını ifade etmişlerdir.<sup>62</sup>

## ANTİMİKROBİYAL ETKİ

Trombositlerin en önemli özelliklerinden biri organizmanın kendisini korumak için (host defense) virüslere, bakterilere, mantar ve protozoalara karşı göstermiş olduğu etkidir. Trombosit içinde yer alan  $\alpha$ -granüller, mikrobiyosidal özellikli trombosit kaynaklı (C-X-C motifli) kemokin ligand 4 (CXCL4), CXCL7 ve C-C motifli kemokin ligand 5 (CCL5) ile kompleman 3 (C3) ve C4 prekürsörlerini taşımaktadır.<sup>22</sup> TZP; çok sayıda trombosit, bakteri ve mantarlara karşı konakçı savunma eylemlerine sahip yüksek bir lökosit konsantrasyonu ve çoklu antimikrobiyal peptitler içermektedir.<sup>11,63</sup>

L-TZP uygulaması, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* enfeksiyonuna karşı gentamisin ve oksasilin ile karşılaştırılabilir



derecede güçlü aktivite göstermiştir. Ayrıca metisiline dirençli *S. aureus*, grup A *Streptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Escherichia coli*'nin büyümesini inhibe ettiği yapılan in vitro çalışmalarda saptanmıştır.<sup>63</sup> Ayrıca bazı araştırmacılar, ülserlerin ve ameliyat yaralarının tedavisinde lökositlerin antimikrobiyal bir etkiye sahip olduğunu düşünmektedirler.<sup>7</sup>

TZP'nin potansiyel antimikrobiyal özelliği doğrultusunda implant uygulaması sonrası gelişen enfeksiyonun önlenmesinde etkili olduğu da ifade edilmektedir. Bu durumun TZP'nin iyileştirici ve destekleyici özelliğinin bakteriyel bağlanmayı önlemek için bir sızdırmazlık sağladığından kaynaklandığı; böylece patojenler ile vücuttaki hücrelerin implant yüzeyine karşı yarışarak enfeksiyon olasılığını azalttığı vurgulanmaktadır.<sup>63</sup>

TZP'nin oral ve periodontal enfeksiyonları önlemede rutinde kullanılan antibiyotiklere alternatif olabileceği düşünülmektedir. Hem CaCl ile aktive edilmiş TZP ve trombositten fakir plazma (TFP)'nin hem de aktif olmayan TZP ve TFP'nin *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prophyromonas gingivalis*, ve *Candida albicans*'ın gelişimini etkin olarak inhibe ettiği; ancak *S. aureus*'a karşı herhangi bir etki görülmediği bildirilmektedir. Ayrıca, aktive edilmiş TZP'nin aktive edilmiş TFP'den daha aktif olduğu ve koagülasyon aktivasyonunda etkin rol oynadığı vurgulanmaktadır.<sup>64</sup>

## SONUÇ

TZP tedavisi son yıllarda beşeri hekimlik, diş hekimliği ve veteriner hekimlikte kullanımı giderek yaygınlaşan bir tedavi şeklidir. Kolay hazırlanabilirliği, uygulama kolaylığı ve maliyet açısından ucuz bir ürün olması sebebiyle farklı

rejeneratif yöntemlere kıyasla daha avantajlı olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, yumuşak ve sert doku iyileşmesine destek olabileceği kanıtlanmış olan bu yöntemin; veteriner hekimlikte yara iyileşmesi, eklem hastalıkları ve kırık iyileşmesi gibi durumlarda sıklıkla kullanıldığı gözlenmektedir. Hayvanların mizaçları gereği şikâyetlerini dile getirememeleri ve hasta sahipleri tarafından bu şikâyetlerin geç fark edilmesi neticesinde, veteriner hekimler sıklıkla kronik hastalıklarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu sebeple; kronik hastalıkların tedavisinde TZP uygulamasının sağaltım seçenekleri arasına eklenmesiyle, sağaltımın başarı şansının artırılabilceği kanısına varılmıştır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Kürşad Yiğitarıslan; **Tasarım:** Kürşad Yiğitarıslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Kürşad Yiğitarıslan, Şefika Ercan, Candemir Özcan, Ümran Akın Özcan; **Kaynak Taraması:** Kürşad Yiğitarıslan, Şefika Ercan; **Makalenin Yazımı:** Kürşad Yiğitarıslan, Şefika Ercan, Candemir Özcan, Ümran Akın Özcan; **Eleştirel İnceleme:** Kürşad Yiğitarıslan.

## KAYNAKLAR

1. Yılmaz B, Kesikburun S. [Platelet-rich plasma applications]. *Türk Fiz Top Rehab Derg* 2013; 59(4):338-44.
2. Altuntaş Z, Gündeşlioğlu AÖ, İnce B, Dadacı M, Savacı N. [Platelet rich plasma (PRP), platelet poor plasma (PPP), platelet rich fibrine (PRF) concepts, their biological roles on wound healing and clinical applications in plastic surgery]. *Türk Plast Surg* 2014;22(2): 49-53.
3. Gültekin Gİ, Yayılım İ, İşbir T. [Clinical usage of platelet rich plasma]. *Deneyel Tıp Dergisi* 2013;3(6):17-22.
4. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):516-27.
5. Wilson EMK, Barbieri CH, Mazzer N. Bone healing stimulation by platelet-rich autogenous plasma. An experimental study in rabbits. *Acta Orthop Bras* 2016;14(4):208-12.
6. Fırat-Öztopalan D, Işık R, Durmuş AS. [Growth factors and the role of cytokines in wound healing]. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2017;10(1):83-8.
7. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater* 2018;9(1):10.
8. Borriore P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet-rich plasma in muscle healing. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(10):854-61.

9. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006;24(5):227-34.
10. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparations rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28(31):4551-60.
11. Nisbet H. [The use of platelet rich plasma and platelet poor plasma in wound management]. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences* 2007;1:1-14.
12. Koca TT. [Current developments in platelet-rich plasma therapy]. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015; 31(4):207-10.
13. Mei-Dan O, Lippi G, Sánchez M, Andia I, Maffulli N. Autologous platelet-rich plasma: a revolution in soft tissue sports injury management? *Phys Sportsmed* 2010;38(4): 127-35.
14. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(12):1558-63.
15. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1(3-4):165-74.
16. Faillace V, Tambella AM, Fratini M, Paggi E, Dini F, Laus F. Use of autologous platelet-rich plasma for a delayed consolidation of a tibial fracture in a young donkey. *J Vet Med Sci* 2017;79(3):618-22.
17. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop* 2012;22(1):33-42.
18. 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(11):2259-72.
19. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8.
20. Elder S, Thomason J. Effect of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation in three-dimensional culture. *Open Orthop J* 2014;8:78-84.
21. Mishra A, Woodall J Jr, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med* 2009;28(1):113-25.
22. Yıldız C, Özgürtaş T. [Platelet rich plasma]. *TOTBİD Dergisi* 2017;16:247-58.
23. Martínez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front Physiol* 2015;6:290.
24. Torricelli P, Fini M, Filardo G, Tschon M, Pischedda M, Pacorini A, et al. Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses. *Int Orthop* 2011;35(10):1569-76.
25. Bosch G, Moleman M, Barneveld A, van Weeren PR, van Schie HT. The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization o surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. *Scand J Med Sci Sports* 2011;21(4): 554-61.
26. Zuffova K, Krisova S, Zert Z. Platelet rich plasma treatment of superficial digital flexor tendon lesions in racing Thoroughbreds. *Veterinarni Medicina* 2013;58(4):230-9.
27. Lee KS, Wilson JJ, Rabago DP, Baer GS, Jacobson JA, Borrero CG. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or future? *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3): 628-36.
28. Ulaşlı AM. [Platelet rich plasma therapy in musculoskeletal system injuries]. *Kocatepe Medical Journal* 2012;13(1):51-9.
29. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis KA. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R* 2011;3(3):226-50.
30. Canapp SO Jr, Leasure CS, Cox C, Ibrahim V, Carr BJ. Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet-rich plasma combination therapy in 36 dogs: a retrospective study. *Front Vet Sci* 2016;3:112.
31. Geburek F, Gaus M, van Schie HT, Rohn K, Stadler PM. Effect of intralesional platelet-rich plasma (PRP) treatment on clinical and ultrasonographic parameters in equine naturally occurring superficial digital flexor tendinopathies-a randomized prospective controlled clinical trial. *BMC Vet Res* 2016;12(1):191.
32. Mascarenhas R, Saltzman BM, Fortier LA, Cole BJ. Role of platelet-rich plasma in articular cartilage injury and disease. *J Knee Surg* 2015; 28(1):3-10.
33. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006;38(2):174-87.
34. Özcelik U, Ekici Y, Bircan HY, Aydoğan C, Turkoğlu S, Ozen O, et al. Effect of topical platelet-rich plasma on burn healing after partial-thickness burn injury. *Med Sci Monit* 2009;22:1903-9.
35. Alves CC, Torrinas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Arias V, et al. Short-term specialized enteral diet fails to attenuate malnutrition impairment of experimental open wound acute healing. *Nutrition* 2010;26(9):873-9.
36. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg* 2005;32(2):195-208.
37. Dalğın D, Meral Y, Önyay T, Çenesiz M. Platelet rich plasma (PRP) treatment in a dog with heavily injured tail due to tail chasing behavior. *Harran Univ Vet Fak Derg* 2017;6(1):99-101.
38. Gemignani F, Perazzi A, Iacopetti I. Use of canine sourced platelet-rich plasma in a feline contaminated cutaneous wound. *Can Vet J* 2017; 58(2):141-4.
39. Cheng X, Lei D, Mao T, Yang S, Chen F, Wul W. Repair of critical bone defects with injectable platelet rich plasma/bone marrow-derived stromal cells composite: experimental study in rabbits. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2008;14(2):87-95.
40. Broughton G 2nd, Janis JS, Attlinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
41. Gökalp Özkorkmaz E, Özyay Y. [Wound healing and some plants used in wound healing]. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2009;2(2):63-7.
42. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Lloves J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol* 2015;93(8):e605-14.
43. Eğrilmez S. [Blood-derived tear substitutes]. *MN Oftalmoloji* 2016;23(1):40-7.
44. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93(10):1039-43.
45. Anitua E, Muruzabal F, Pino A, Merayo-Lloves J, Orive G. Biological stability of plasma rich in growth factors eye drops after storage of 3 months. *Cornea* 2013;32(10):1380-6.
46. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Duran JA, Morales MC. In vitro effects of three blood derivatives on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5571-8.
47. Anitua E, Muruzabal F, Alcalde I, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates corneal wound healing and reduces haze formation after PRK surgery. *Exp Eye Res* 2013;115: 153-61.
48. Khaksar E, Aldavood SJ, Abedi GR, Sedaghat R, Nekoui O, Zamani-ahmadmahmudi M. The effect of subconjunctival platelet-rich plasma in combination with topical acetylcysteine on corneal alkali burn ulcer in rabbits. *Comp Clin Pathol* 2013;22(1):107-12.
49. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007; 39(3):124-9.
50. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1101-3.
51. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(12): 1558-63.
52. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999;106(10):1984-9.
53. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2010;29(8): 843-8.
54. Marquez De Aracena Del Cid R, Montero De Espinosa Escoriaza I. Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(6):909-15.
55. Geremica W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfus* 2010;8(2):107-12.
56. Panda A, Jain M, Vanathi M, Velpandian T, Khokhar S, Dada T. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea* 2012;31(9): 989-93.
57. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114(7):1286-93.e1.
58. Olgun Erdemir HE, Özkan SY. [Platelet-rich materials and use in periodontology]. *KÜ Tıp Fak Derg* 2014;16(1):18-22.
59. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent* 2014; 2014:298945.
60. Forni F, Marzagalli M, Tesesi P, Grassi A. Platelet gel: applications in dental regenerative surgery. *Blood Transfus* 2013;11(1):102-7.
61. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA, Chiego DJ Jr, Shyr Y, Smith BA. The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: an autoradiographic study on dogs. *J Periodontol* 1994;65(5):429-36.
62. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011;82(8): 1100-11.
63. Li H, Li B. PRP as a new approach to prevent infection: preparation and in vitro antimicrobial properties of PRP. *J Vis Exp* 2013;9(74):1-7.
64. Aggour RL, Gamil L. Antimicrobial effects of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens. *Pol J Microbiol* 2017; 66(1):31-7.