รายงานผู้ป่วย *Case report*

การใช้เจลเกร็ดเลือดที่ผลิตจากThrombin ของมนุษย์ในการผ่าตัดปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกรล่าง :รายงานผู้ป่วย 1 ราย และ ปริทัศน์บทความ

วิวัฒน์ ฉัตรวงศ์วาน ท.บ.* วรวรรณ คุโณทัย ท.บ.**
มนูญ เลียวนรเษรฐ์ พ.บ.*** ศศิธร หัสวาที วท.บ.****

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการนำเจลเกร็ดเลือดมาใช้ในงานปลูกกระดูก ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีปัจจัยการเจริญเติบโต (growth factor)ที่สำคัญ ได้แก่ platelet – derived growth factor (PDGF) และ transforming growth factor beta (TGFβ) ทำให้การหายของกระดูกปลูกที่ดีกว่าทั้งคุณภาพและปริมาณ เป็นเทคนิคที่พัฒนามาจากการทำกาวไฟบริน (fibrin glue) โดยทั่วไปกระบวนการเตรียมเจลเกร็ดเลือดได้จากการนำ platelet-rich plasma มารวมกับ thrombin จากวัว และ 10 % calcium chloride แต่ยังมีข้อโต้แย้งถึงความปลอดภัยในการใช้ thrombin จากวัวเพราะอาจจะทำให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาการผลิตเจลเกร็ดเลือดโดยใช้ thrombin จากมนุษย์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกรล่าง **วิธีการศึกษา** ทำการผ่าตัดผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งเป็นอะมีโลบลาสโตมา (ameloblastoma) ขนาดใหญ่ที่กระดูกขากรรไกรล่าง จากบริเวณกระดูกซิมไฟซิสไปถึงกระดูก ramus ด้านซ้าย และปลูกกระดูกโดยใช้กระดูกปลูกจากสันกระดูกเชิงกรานส่วนหลัง เป็นกระดูกแบบผสม (cortico-cancellous bone) ร่วมกับการใช้เจลเกร็ดเลือด ที่ผลิตโดยใช้ thrombin จากมนุษย์ **ผลการศึกษา** ไม่พบภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังผ่าตัด ทั้งตำแหน่งกระดูกขากรรไกรล่าง และกระดูกเชิงกราน ภาพถ่ายรังสีภายหลังการผ่าตัด 4 เดือน กระดูกปลูกที่ได้มีขนาดใกล้เคียงของเดิม มีการละลายตัวน้อย และมีรูปร่างที่ดี วัดความหนาของกระดูกได้ 2.7 และ 3.2 ซม.ที่กระดูกซิมไฟซีสและมุมกระดูกขากรรไกรตามลำดับ **สรุป** การศึกษาขั้นต้น thrombin จากมนุษย์น่าจะสามารถใช้ผลิตเจลเกร็ดเลือดได้

---

*กลุ่มงานทันตกรรม รพ.มหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000
**หน่วยศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล รพ.ชลบุรี ชลบุรี 20000
***กลุ่มงานศัลยกรรมกระดูก รพ.มหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000
****กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก รพ.มหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

ABSTRACT : Platelet gel in Mandibular Reconstruction on the use of Human thrombin: A case report and review of literatures.

Wiwat Chatwongwan D.D.S.*

Worawan Kunotai D.D.S.**

Manoon Leownorasate M.D.***

Sasithorn Husawatee B.Sc.****

*Department of Dentistry,Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

**Oral and Maxillofacial Surgery unit,Chonburi Hospital,Chonburi 20000

*** Department of Orthopedics,Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

****Department of Clinical pathology,Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2003; 27:49-57.

Introduction : Recently platelet gel has undergone a significant increase in use as an adhesive with cancellous bone particles in bone grafting procedures. It contains a number of different growth factors including platelet-derived growth factor (PDGF) and transforming growth factor beta (TGFβ) which enhance of bone graft healing and maturation. It improves the rate and density of bone formation. The traditional method of platelet gel preparation involves isolating platelets with a cell separator, followed by gel formation using calcium chloride and bovine thrombin. This procedure has several disadvantages. The use of bovine thrombin has been associated with the development of antibodies against clotting factors V,XI and thrombin, resulting in the risk of life-threatening coagulopathy.

Objective : To report a case of mandibular reconstruction using human thrombin to produce platelet gel and to present the steps of operation.

Material and Methods : Partial mandibulectomy was done in a patient with ameloblastoma at left mandible. Immediated mandibular reconstruction was done using cortico-cancellous bone from posterior iliac crest. Platelet gel was prepared by using human thrombin and applied to bone graft.

Results : No intra-operative and post-operative complications were found. The 4- month post-operative panoramic radiographic assessment revealed that the width of mandible at symphysis was 2.7 cm. and angle of mandible was 3.2 cm.

Conclusion : The initial clinical findings suggested that human thrombin was a viable alternative to bovine thrombin in platelet gel producing technique.

Key words : Platelet gel , Thrombin , Mandibular Reconstruction

บทนำ

การผ่าตัดปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกรถือเป็นงานที่ท้าทายศัลยแพทย์อย่างมาก ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีรูปร่างของขากรรไกร และระบบการบดเคี้ยวใกล้เคียงปกติที่สุดใน 3 มิติ เทคนิคการผ่าตัดปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกรทำได้หลายวิธี เช่น การใส่แผ่นโลหะดามกระดูก (reconstruction plate) การผ่าตัดปลูกกระดูกแบบไม่มีระบบหลอดเลือดหล่อเลี้ยง (non-vascularized bone graft) การผ่าตัดปลูกกระดูกแบบมีระบบหลอดเลือดหล่อเลี้ยง ร่วมกับการต่อเส้นเลือด (vascularized bone graft with microvascular anastomosis) แต่ละเทคนิคมีข้อดีข้อเสีย ซึ่งสามารถเลือกไปใช้ได้ ขึ้นอยู่กับการคัดเลือกผู้ป่วย[1] แต่ปัญหาสำคัญที่ทำให้กระดูกขากรรไกรที่ได้รับการเสริมสร้าง ไม่ได้รูปร่างรูปร่างและลักษณะตามที่ต้องการ คือการละลายตัวของกระดูกปลูก เจลเกร็ดเลือด (platelet gel) ซึ่งถูกพัฒนามาจาก กาวไฟบลิน (fiblin glue) ปัจจุบันได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก ในการนำมาใช้ในการเสริมประสิทธิภาพของกระดูกปลูก ไม่เฉพาะในสาขาศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล แต่รวมไปถึงสาขาอื่น ๆ ที่ทำงานเกี่ยวกับการหายของแผลโดยเฉพาะกระดูก เช่น ศัลยกรรมกระดูก ศัลยกรรมตกแต่ง ศัลยกรรมประสาท ศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก ศัลยกรรมหลอดเลือด ศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ ศัลยกรรมทั่วไป และงานศัลย์ปริทันต์[2] เจลเกร็ดเลือด ถูกนำมาใช้ในงานศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลต่างๆมากมาย เช่น ทันตกรรมรากเทียม การปลูกกระดูก การทำ sinus lifts ใช้เป็น biological membranes งาน orthognathic surgery ใช้ใส่ในแผลถอนฟัน การผ่าตัดปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกร นอกจากนี้ยังช่วยในการห้ามเลือด เกร็ดเลือดประกอบด้วยปัจจัยการเจริญเติบโต (growth factor) ที่สำคัญหลายชนิด เช่น PDGF (platelet-derived growth factor), TGFβ_1 (transforming growth factor beta 1), TGFβ_2 (transforming growth factor beta 2), IGF(insulin-like growth factor)[3] Mark et al (1998) ได้แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของ กระดูกและความหนาแน่นของกระดูก ทั้งจากภาพถ่ายรังสีและภาพทางจุลพยาธิวิทยา ในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดปลูกกระดูกเพื่อเสริมสร้างกระดูกขากรรไกรร่วมโดยใช้กระดูกปลูกร่วมกับ เจลเกร็ดเลือด ในผู้ป่วย 44 ราย ติดตามผลเป็นระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ เจลเกร็ดเลือด[4] กระบวนการเตรียม เจลเกร็ดเลือด ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน เริ่มจากการใช้เครื่องปั่นแยกเกร็ดเลือดจนได้ platelet-rich plasma ต่อจากนั้นนำมารวมกับ thrombin จากวัว และ 10% calcium chloride ซึ่งกระบวนการนี้มีข้อเสียอยู่หลายอย่าง เช่น จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่มีราคาแพง[2] และยังเป็นข้อโต้แย้งกันถึงความปลอดภัยในการใช้ thrombin จากวัว ได้มีรายงานกล่าวถึงการเกิด antibody ต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor V, IX และ thrombin จากการใช้ thrombin จากวัวมีผลให้เกิดภาวะผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดจนคุกคามถึงแก่ชีวิตได้[5,6] ในปัจจุบันกาวไฟบรินใช้ thrombin จากมนุษย์ในการผลิต การศึกษาครั้งนี้จึงได้พัฒนาวิธีการเตรียมเจลเกร็ดเลือด โดยการใช้ thrombin จากมนุษย์ แทนการใช้ thrombin จากวัว

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 27 ปี ตรวจพบมีเนื้องอกอะมีโลบลาสโตมา (ameloblastoma) ขนาดใหญ่ที่ขากรรไกรล่างด้านซ้าย จากบริเวณฟัน # 43 ไปถึง กระดูก ramus ด้านซ้าย วางแผนการรักษาโดยการตัดกระดูกขากรรไกรล่างออกบางส่วน

และปลูกกระดูกจากสันกระดูกเชิงกรานส่วนหลัง เป็นกระดูกแบบผสม (cortico-cancellous bone) ขนาด 13 x 3 x 0.5 ซ.ม. โดยใช้แผ่นโลหะดามกระดูก เป็นตัวยึด ร่วมกับการใช้ platelet gel

วัสดุและอุปกรณ์

1. Platelet-rich plasma ได้รับการปั่นแยกจากเครื่องปั่นแยกเม็ดเลือด ของธนาคารเลือด รพ. มหาราชนครราชสีมา

2. Thrombin จากมนุษย์ เป็นหนึ่งในส่วนประกอบของ fibrin glue ที่สั่งซื้อจาก สภากาชาดไทย

3. 10% calcium chloride ผลิตโดย กลุ่มงานเภสัชกรรม รพ.มหาราชนครราชสีมา

วิธีการผ่าตัด

1. การดมยาสลบ จัดท่าผู้ป่วยในท่าหงาย (supine position) ใส่ท่อช่วยหายใจ แบบเสริมโครงโลหะ ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะแบบป้องกันด้วย cefazolin 1 กรัม และ gentamicin 240 มิลลิกรัม

2. เก็บเลือดจากผู้ป่วยในรูป whole blood 1 ยูนิต 450 มิลลิกรัม ผ่านทาง external jugular vein โดยจัดท่าผู้ป่วยให้มีศีรษะต่ำ เก็บเลือดไว้ใน tripple bag ซึ่งบรรจุ citrate phosphate dextrose (CPD) เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด

3. เลือดถูกส่งไปที่ธนาคารเลือดเพื่อทำการปั่นแยก ให้ได้ PRP 70 มิลลิลิตร, platelet-poor plasma (PPP) 200 มิลลิลิตร และเม็ดเลือดแดง 180 มิลลิลิตร

4. เม็ดเลือดแดงและ plasma ถูกคืนกลับให้ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ

5. การจัดท่าผู้ป่วยเพื่อการผ่าตัด ทำการพลิกตัวผู้ป่วยเป็นท่านอนคว่ำ และทำการผ่าตัดเพื่อนำกระดูกปลูกจากสันกระดูกเชิงกรานส่วนหลัง โดยศัลยแพทย์กระดูก

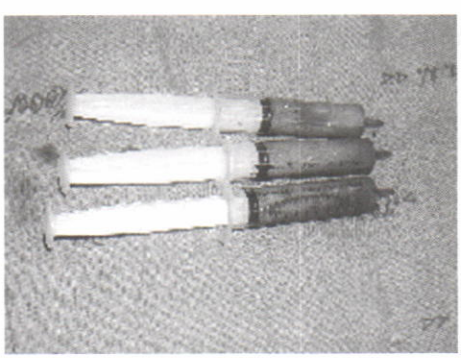
6. พลิกตัวผู้ป่วยกลับในท่านอนหงาย ทำการผ่าตัดกระดูกขากรรไกรล่างออกบางส่วน (partial mandibulectomy) และใส่แผ่นโลหะดามกระดูก

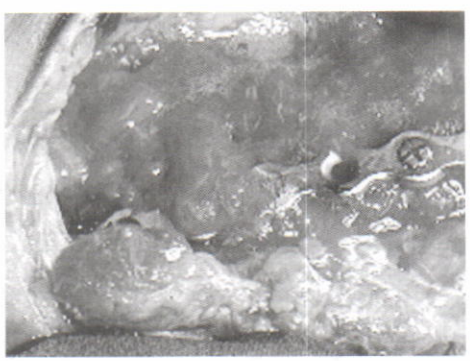
7. นำกระดูกปลูกจากสันกระดูกเชิงกรานส่วนหลังมายึดกับแผ่นโลหะดามกระดูกด้วยสกรู

8. นำ 10 มิลลิลิตรของ 10 % calcium chloride ผสมกับ thrombin จากมนุษย์ 750 ยูนิต

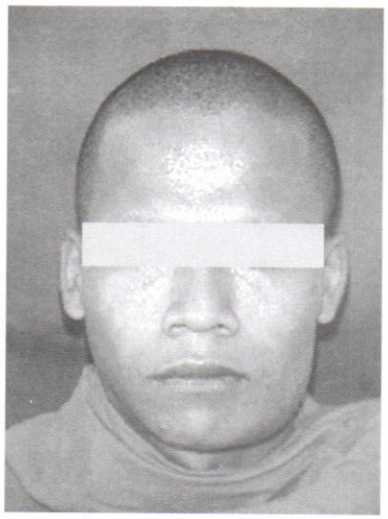
9. ผสม PRP กับ 10% calcium chloride และ thrombin จากมนุษย์ โดย ใช้กระบอกฉีดยา 10 ลบ.ซม. ดูดPRP 6 ลบ.ซม.กับ 1 ลบ.ซม.ของส่วนผสมระหว่าง 10% calcium chloride และ Thrombin จากมนุษย์ และดูด 1 ลบ.ซม. ของอากาศ จะได้ เจลเกร็ดเลือด แล้วจึงนำไปผสมกับกระดูกพรุน (cancellous bone) และฉีดรอบๆ กระดูกปลูก

10. เย็บแผลปิด





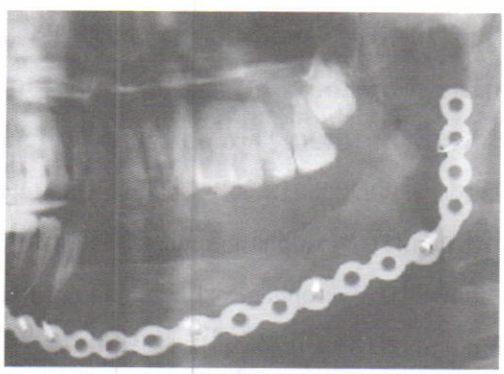
รูปที่ 1-2 เจลเกร็ดเลือดที่ผสมเสร็จในกระบอกฉีดยา และถูกนำไปฉีดรอบกระดูกปลูก



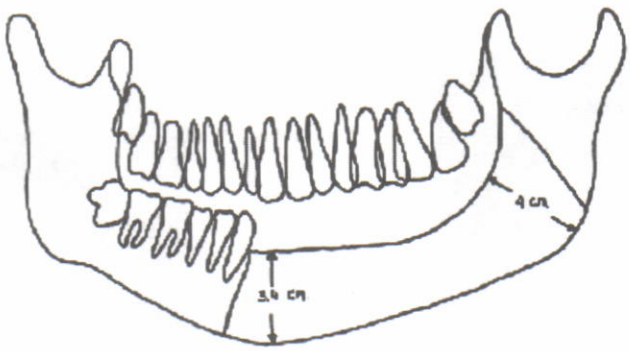
รูปที่ 3-4 ภาพถ่ายหน้าตรง ก่อนผ่าตัด และ 4 เดือน ภายหลังการผ่าตัด

ผลการรักษา

การผ่าตัดประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี จากการติดตามผลเป็นระยะเวลา 4 เดือน ไม่พบภาวะแทรกซ้อน ทั้งจากตำแหน่งที่ผ่าตัดบริเวณกระดูกเชิงกรานและกระดูกขากรรไกร จากภาพถ่ายรังสีพานอรามิก กระดูกปลูกมีรูปร่างใกล้เคียงปกติ มีการละลายตัวน้อย วัดความกว้างของกระดูกปลูกได้ 3.4 ซม. ที่กระดูกซิมไฟซีส 4 ซม.ที่มุมกระดูกขากรรไกร เมื่อลดกำลังขยาย 20% ของเครื่องถ่ายภาพรังสี จะได้ความกว้างเป็น 2.7 ซม. ที่กระดูกซิมไฟซีส 3.2 ซม.ที่มุมกระดูกขากรรไกร



รูปที่ 5-6 ภาพรังสีพานอรามิก ก่อนผ่าตัด และ4 เดือนภายหลังการผ่าตัด



แผนผังแสดงขนาดของกระดูกปลูกบริเวณกระดูกขากรรไกรล่าง 4 เดือนหลังการรักษา

วิจารณ์

การผ่าตัดปลูกกระดูกได้มีการศึกษาพัฒนามาอย่างต่อเนื่อง เพื่อหาวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุด หนึ่งในพัฒนาการสูงสุดในปัจจุบันคือการใช้ เจลเกร็ดเลือด เพื่อกระตุ้นการหายของกระดูก เจลถูกผลิตขึ้นมาจากการผสม PRP กับ thrombin และ calcium ถูกใช้ครั้งแรกในการเป็นตัวประสานเนื้อเยื่อ[7] และมีรายงานจำนวนหนึ่งได้กล่าวถึงความสำคัญของปัจจัยการเจริญเติบโตที่พบในเจลเกร็ดเลือด จากการใช้ monoclonal antibody เทคนิคได้แสดงให้เห็นถึง receptors สำหรับ PDGF , $TGF\beta_1$, $TGF\beta_2$ และ IGF-1 ในเซลล์กระดูกพรุน osteoblasts และตำแหน่งล้อมรอบเส้นเลือด[3,8] อีกทั้งรายงานหลายฉบับได้กล่าวถึง ปัจจัยการเจริญเติบโต ในเกร็ดเลือด และการปลดปล่อยออกมาจากการกระตุ้นด้วย Thrombin และ Calcium chloride ซึ่ง PDGF เป็น polypeptide glycoprotein ถูกพบครั้งแรกใน alpha granules ของเกร็ดเลือด และยังพบใน Macrophages , Endothelial cell และ Fibroblasts สามารถกระตุ้นให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการหายของกระดูก รวมทั้ง เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) เกิดการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (mitogenesis) กระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) และบางครั้งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและหน้าที่ของเซลล์[3] ช่วยให้เกิดการรวมตัวของ macrophage (macrophage activation) ซึ่งเซลเหล่านี้จะเป็นแหล่งผลิตปัจจัยการเจริญเติบโตทำงานแทนปัจจัยการเจริญเติบโตที่ผลิตจากเกร็ดเลือดในช่วงแรก และยังช่วยสังเคราะห์ส่วนที่เป็นโครงสร้างของกระดูก[9] TGFβ เป็นชื่อกลุ่มของ ปัจจัยการเจริญเติบโต ที่สำคัญ ของ Bone morphogenic protein (BMP) พบในเกร็ดเลือดและ neutrophils เช่นเดียวกับ macrophages และ osteoblasts ถูกหลั่งออกมาครั้งแรกจากเกร็ดเลือดและ macrophages ทำให้เกิดการรวมตัวและแบ่งตัวของเซลล์ตั้งต้นและเซลล์กระดูก กระตุ้นการสังเคราะห์และสะสมของ collagen[10] นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของ osteoclast ทำให้เกิดการสะสมของกระดูกมากกว่าทำลาย[11] การรวมกันของ ปัจจัยการเจริญเติบโตทำให้เกิดการหายของกระดูก การเพิ่มจำนวนของ fibroblast เพิ่มเส้นเลือดมาเลี้ยงเนื้อเยื่อ และการสร้าง collagen[12] การเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด (mesenchymal stem cell) และ endothelial cell เป็นกุญแจสำคัญในการสร้างเส้นเลือดเกิดใหม่ (angiogenesis) การเพิ่มอัตราการสร้างกระดูก และปริมาณของกระดูกที่สร้าง โดยปกติสัดส่วนของ mesenchymal stem cell ต่อ structural bone cells คือ 1 : 400,000 เพิ่มขึ้นเป็น 1 : 1 ในกระดูกปลูกที่

ใช้ร่วมกับ PRP [13,14] นอกจากผลดีดังได้กล่าวมาแล้ว เจลเกร็ดเลือด ยังช่วยเพิ่มความสามารถในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากปัจจัยการเจริญเติบโตที่หลั่งออกมามีคุณสมบัติเป็น cytokines ชักนำให้เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เข้ามาบริเวณแผล จากผลอันทรงประสิทธิภาพต่อ tissue regeneration ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นอย่างมากของการศึกษาในห้องปฏิบัติการ [1,15] และการศึกษาทางคลินิกกับมนุษย์ [4,12,16,17,18] ในการใช้ ปัจจัยการเจริญเติบโต เช่น นำมาใช้แทน fibrin glue ในการควบคุมการปลูกกระดูกโดยใช้กระดูกพรุน (cancellous bone graft) [16,17,19] นำมาใช้ร่วมกับ guided tissue regeneration using membranes[20] particulated dentin-plaster of paris[21] หรือ demineralized freeze-dried bone[22] และช่วยเสริมในการทำ distraction osteogenesis[23] มีวิธีการต่าง ๆ มากมายในการผลิต PRP รวมไปถึงเครื่องปั่นแยก แบบตั้งโต๊ะ[2,12,18,19,24,25,26,27,29] Mark เตรียม PRP โดยเครื่อง compact advanced platelet sequestration system (CAPS) หรือ electromedics 500 (Medtronics) ซึ่งมีราคาสูง ส่วนการศึกษาครั้งนี้ได้รับความร่วมมือของธนาคารเลือด โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาช่วยในการเตรียม PRP จึงไม่มีความจำเป็นในการซื้อเครื่องมือราคาแพง โดยวิธีการต่าง ๆ ที่พัฒนาขึ้นมาต้องแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการเพิ่มความเข้มข้นของเกร็ดเลือดที่เพียงพอต่อผลลัพธ์ในทางคลินิก และแสดงให้เห็นถึงปริมาณปัจจัยการเจริญเติบโตที่มีอยู่ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดของความเข้มข้นของเกร็ดเลือดกับการสร้างกระดูก แต่อย่างน้อยความเข้มข้นของเกร็ดเลือดต้องเพิ่มขึ้น 3-5 เท่า เมื่อเทียบกับ whole blood [13] สิ่งสำคัญอีกอย่างคือ เกร็ดเลือด ได้ปลดปล่อย ปัจจัยการเจริญเติบโต ออกมาอย่างเพียงพอ ซึ่งเกิดระหว่าง granule exocytosis[28] เกร็ดเลือดที่แตกเป็นชิ้นสามารถปลดปล่อยปัจจัยการเจริญเติบโตได้ แต่โครงสร้างของปัจจัยการเจริญเติบโตจะเปลี่ยนแปลงไปทำให้ประสิทธิภาพลดลง การใช้ citrate phosphate dextrose (CPD) และการใช้ G forces ที่ต่ำในเครื่องปั่นสามารถรักษาเยื่อหุ้มเกร็ดเลือดไว้[29] ในการศึกษาส่วนใหญ่จะใช้ thrombin ในรูปของ thrombin จากวัว โดยทั้งหมดใช้ 5,000-10,000 ยูนิต การศึกษาครั้งนี้ใช้ thrombin จากมนุษย์ 750 ยูนิตจากสภากาชาดไทย ได้มีข้อโต้แย้งกันถึงโอกาสในการสร้าง Antibodies ต่อ thrombin จากวัว ซึ่งเกิด cross-react กับปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor V ของมนุษย์ ทำให้เกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดภายหลังผ่าตัด มีรายงานผู้ป่วยในงานศัลยกรรมประสาทศัลยกรรมทรวงอกและหัวใจ และการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด พบมีความผิดปกติของ prothrombin time และการลดลงของ factor V ร่วมกับการใช้ thrombin จากวัว[2] ซึ่งรายงานเกือบทั้งหมด อยู่ระหว่างปีค.ศ. 1992 -1993 ซึ่ง thrombin จากวัว ถูกผลิตโดยมีการปนเปื้อนของ bovine factor V ค่อนข้างสูง 50-100 μg/ml จึงทำให้ปัจจุบัน thrombin จากวัว ถูกผลิตโดยมีการปนเปื้อนของ Bovine factor V น้อยกว่า 0.2 μg /ml [29] ปัจจุบันยังไม่มีรายงานที่เชื่อถือได้ของข้อห้ามใช้ thrombin จากวัว Winterbottom N. et al (2002)[30] ได้รายงานการศึกษาการใช้ thrombin จากวัว ในผู้ป่วย 309 ราย พบมี Antibody ของ thrombin ในผู้ป่วย 51 ราย และ antibody ต่อ factor V 82 ราย แต่ไม่พบความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยรายใด มีบางรายงานได้กล่าวถึงการใช้เลือดของผู้ป่วยเติมลงไปแทน thrombin แต่ก็ให้ผลไม่ดีนักในการทำให้เกิดเจล การใช้ thrombin จากมนุษย์ แทน thrombin จากวัว จะช่วยลดข้อโต้แย้งเรื่องความปลอดภัยในการใช้ แม้ว่า thrombin จากมนุษย์ จะมี

ราคาที่สูงกว่าในความเข้มข้นที่เท่ากัน แต่ thrombin จากมนุษย์ 750 ยูนิต ก็เพียงพอที่จะทำให้เกิดเจลที่สมบูรณ์เหมาะสมในการใช้งาน เมื่อเปรียบเทียบกับ thrombin จากวัวที่ใช้ 5,000-10,000 ยูนิต ราคาจึงใกล้เคียงกัน

สรุป

การศึกษาขั้นต้น thrombin จากมนุษย์สามารถใช้ผลิตเจลเกร็ดเลือดได้ และผลการผ่าตัดต่อมาอีก 2 ราย ให้ผลที่ใกล้เคียงกัน การใช้ thrombin จากมนุษย์แทน thrombin จากวัว ในการผลิต เจลเกร็ดเลือด จะช่วยลดข้อโต้แย้งและข้อสงสัยเรื่องความปลอดภัยในการใช้ thrombin จากวัว ซึ่งผลที่ได้จะทัดเทียมการใช้ thrombin จากวัว หรือไม่ จำเป็นจะต้องมีการศึกษากันต่อไปและพัฒนาให้เป็นเทคนิคที่ทำได้ง่ายและรวดเร็วขึ้นในอนาคต

References

1. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and plateletrich plasma. Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31:281-6.
2. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:297-300.
3. Mark RE. Platelet-rich plasma: a source of multiple autologous growth factors for bone graft. In: Lynch SE, Genco RJ,Mark RE,(editors). Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics. Chicago: Quintessence,1999. P.71-82.
4. Mark RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR, et al: Platelet rich plasma : growth factor enhancement for bone graft. Oral Surg 1998;85:638-46.
5. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M: Risk of using platelet-rich plasma gel (letter). J Oral Maxillofac 1998; 56:1116.
6. Rapaport SI, Zivelin A, Minow RA, Hunter CS, Donnelly K: Clinical significance of antibodies to bovine and human thrombin and factor V after surgical use of bovine thrombin. Am J Clin Pathol 1992; 97:84-91.
7. Taiyapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Dias LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J Oral Maxillofac Surg 1994;52:161-6.
8. Miyazono K, Ten-Dijke P, Ichiyo H, Heldin CH. Receptors for transforming growth factor-beta. Adv Immunol 1994;15:181-220.
9. Lynch SE.Introduction. In: Tissue Engineering. Chicaco: Quintessence,1999. p.XI-XIII.
10. Pierce GF, Vandeberg J, Roudolph R. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta-1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen and myofibroblast in excisional wounds. Am J Pathol 1991;138:629-37.
11. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. Clin Orthop Rel Res 1991;263:30-43.
12. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofacial Implants 1999;14: 529-35.
13. Mark RE. Platelet concentrate: a strategy for accelerating and improving bone regeneration. In:Davies JE, (editor). Bone Engineering. Toronto: Em Squared, 2000. P. 447-53.
14. Caplan AL. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res 1991;9:641-50.
15. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. J Oral Maxillofac Surg 2002;60:1176-81.
16. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel : an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillo-

fac Surg 1997;55:1294-9.

17. Whitman DH,Berry RL : A technique for improving the handling of particulate cancellous bone and marrow grafts using platelet gel. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:1217-8.
18. de Obarrio JJ, Aranz-Dutari JI, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy : platelet gel biotechnology -case reports. Int J Periodontics Restorative Dent 2000;20: 487-97.
19. Sonneleitner D, Huemer P, Sullivan DY. a simplified technique for producing plateletrich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: A technical note. Int J Oral Maxillofacial Implants 2000;15:879-82.
20. Gang AK. Bone induction with and without membranes and using platelet-rich plasma. Oral Maxillofac Surg Clin North America.2001;13:437-48.
21. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC: Use of particulate dentine-plaster 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.
22. Robiony M, Polini F, Costa F, Polili M. Osteogenesis Distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible : preliminary results. J Oral Maxillofac Surg 2002;60:630-5.
23. Kim SG, Kim WG, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointregration of Avana implants in demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. J Oral maxillofac Surg 2002;60:1018-25.
24. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I – Background and processing techniques. J Oral Implantol 2001;27:38-42.
25. Ben WE . Platelet-rich plasma : Harvesting with a single-spin centrifuge. J Oral Implantol 2002;28:297-301.
26. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate:background and process. Int J Periodontics Restorative Dent 2002;22:547-57.
27. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods : Curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. Int J Oral Maxillofac Implants 2002;17: 184-90.
28. Gemmel CH, Park JY. Initial blood interactions with endoosseous implant materials. In: Davies JE, (editor). Bone Engineering. Toronto: Em Squared,2000. P.108-17.
29. Mark RE. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J Oral Maxillafac Surg 2000;58:300-1.
30. Winterbottom N, Kuo JM, Nguyen K, Reich CJ, Trent KJ, Rondinone JF, et al : Antigenic responses to bovine thrombin exposure during surgery: a prospective study of 309 patients. J of Appl Res in Clin and Exp Therap 2002;2:1-12.