บทความปริทัศน์

การประยุกต์ใช้เพลทเลทริชพลาสมาในทางทันตกรรมจัดฟัน
Application of Platelet-Rich Plasma in Orthodontics

ธีรศักดิ์ นครน้อย[1] และ บัญชา สำรวจเบญจกุล[1]
Theerasak Nakornnoi[1] and Bancha Samruajbenjakun[1]
[1]ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา
[1]Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Songkhla

บทคัดย่อ

ในทางทันตกรรมจัดฟัน วิธีในการเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟันยังคงเป็นประเด็นที่หลายการศึกษามุ่งให้ความสนใจ เพื่อลดผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากระยะเวลาการรักษาที่ยาวนาน เพลทเลทริชพลาสมาเป็นสารชนิดหนึ่งซึ่งประกอบไปด้วยสารชีวโมเลกุลจำพวกโกรทแฟคเตอร์ที่สำคัญหลายชนิดที่มีบทบาทต่อกระบวนการปรับรูปกระดูกและอวัยวะปริทันต์ในการเคลื่อนฟัน นอกจากนี้ ยังประกอบไปด้วยสารไซโตไคน์ที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการเคลื่อนฟันเป็นกระบวนการหนึ่งที่เกิดขึ้นผ่านกระบวนการอักเสบ ดังนั้นการนำเพลทเลทริชพลาสมามาประยุกต์ใช้จึงน่าจะส่งผลต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน โดยจากผลของการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลการฉีดเฉพาะที่ของเพลทเลทริชพลาสมาว่าสามารถเร่งความเร็วในการเคลื่อนฟันได้ บทความปริทัศน์นี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอการประยุกต์ใช้เพลทเลทริชพลาสมาในการเร่งความเร็วในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน รวมถึงอธิบายผลของเพลทเลทริชพลาสมาที่มีต่อกลไกทางชีววิทยาในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรม

คำสำคัญ: การเคลื่อนฟัน, โกรทแฟคเตอร์, ไซโตไคน์, ทันตกรรมจัดฟัน, เพลทเลทริชพลาสมา

Abstract

In orthodontics, the methods for accelerated tooth movement are increasingly interested in the research for reducing the effects of the long treatment time. Platelet-rich plasma is a rich source of growth factors, which are critical in the tissue remodeling process of tooth movement. Moreover, it contains the inflammatory cytokines. It is known that orthodontic tooth movement can be described as an inflammatory process. Therefore, the application of platelet rich plasma exhibits a good potential to enhance the rate of tooth movement. Several studies have been reported the efficient use of platelet rich plasma to increase the rate of tooth movement. The objectives of this review article are to demonstrate the use of platelet rich plasma in orthodontics and its effect on orthodontic tooth movement.

Keywords: Tooth movement, Growth factors, Cytokines, Orthodontics, Platelet-rich plasma (PRP)

Received Date: Nov 5, 2018 **Revised Date:** Dec 7, 2018 **Accepted Date:** Dec 20, 2018
doi: 10.14456/jdat.2019.14

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
บัญชา สำรวจเบญจกุล ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา 90112 ประเทศไทย โทร: 0-7442-9875 อีเมล: samruaj@hotmail.com
Correspondence to:
Bancha Samruajbenjakun. Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Songkhla 90112 Thailand. Tel: 0-7442-9875 E-mail: samruaj@hotmail.com

บทนำ

เพลทเลทริชพลาสมา หรือเรียกโดยย่อว่า พีอาร์พี (platelet-rich plasma, PRP) คือ เกล็ดเลือด (platelet) เข้มข้นที่มีปริมาณพลาสมา (plasma) อยู่เพียงเล็กน้อย ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการปั่นเลือดของเจ้าของเลือดเอง (autologous)[1] PRP ได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาทางการแพทย์และทางทันตกรรมอย่างแพร่หลาย เช่น โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เอ็นอักเสบ (tendinitis) งานศัลยศาสตร์ช่องปาก ใบหน้า และขากรรไกร งานทางปริทันต์วิทยา เป็นต้น[2,3] เนื่องจากเกล็ดเลือดซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของPRP เป็นแหล่งของสารชีวโมเลกุลสำคัญที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการหายของแผล (healing) โดยเมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจะเกิดการปลดปล่อยโกรทแฟคเตอร์ (growth factor) และไซโตไคน์ (cytokine) ชนิดต่าง ๆ ให้กับเนื้อเยื่อโดยรอบ ซึ่งสารเหล่านี้มีคุณสมบัติสำคัญในการกระตุ้นกระบวนการต่าง ๆ ของเซลล์ ได้แก่ การเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) การเจริญของหลอดเลือด (angiogenesis) การเคลื่อนตัวของเซลล์ (migration) และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (differentiation)[4-6] ซึ่งจะช่วยเร่งความเร็วของกระบวนการหายของแผล[7] และกระบวนการสร้างของเนื้อเยื่อ (tissue regeneration)[8] รวมถึงกระบวนการสร้างและการปรับรูปของกระดูก (bone regeneration and remodeling)[9,10]

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเป็นผลจากกระบวนการปรับรูปของเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟัน เมื่อได้รับแรงที่กระทำต่อฟัน ผ่านกระบวนการอักเสบ โดยแรงที่ให้จะกระตุ้นเซลล์ให้มีการปลดปล่อยไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ชักนำเซลล์สลายกระดูกเข้ามาในบริเวณดังกล่าว ในขณะเดียวกันโกรทแฟคเตอร์จะถูกปลดปล่อยกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกให้เข้ามายังบริเวณกระดูกที่ถูกละลาย เพื่อรักษาสมดุลของการปรับรูปกระดูก ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของสารชีวโมเลกุลจึงมีผลต่อการตอบสนองกระบวนการปรับรูปกระดูก[11,12]

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา ได้มีรายงานการนำ PRP มาใช้ในงานทางทันตกรรมจัดฟันในการช่วยเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟัน[13] จากที่กล่าวข้างต้น PRP เป็นแหล่งของสารชีวโมเลกุลจำพวกโกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์ที่สำคัญหลายชนิด ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจถึงผลของ PRP ที่มีต่อกระบวนการปรับรูปกระดูกในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

เพลทเลทริชพลาสมา คืออะไร?

Marx และคณะ[14] ได้ให้คำนิยามของ เพลทเลทริชพลาสมา คือ ปริมาณเกล็ดเลือดเข้มข้นที่มีค่าอย่างน้อย 1 ล้านเกล็ดเลือดต่อไมโครลิตรในปริมาณพลาสมา 5 มิลลิลิตร ซึ่งคิดเป็นประมาณ 3-5 เท่าของค่ามาตรฐาน โดยปกติ ในเลือดทั่วไปจะมีปริมาณเกล็ดเลือดประมาณ 150,000-300,000 เกล็ดเลือดต่อไมโครลิตร

เกล็ดเลือด หรือทรอมโบไซต์ (thrombocyte) ถูกสร้างมาจากในไขกระดูกโดยเป็นส่วนของไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์เมกะคารีโอไซต์ (megakaryocyte) ที่หลุดออกมา จึงเป็นชิ้นส่วนที่ไม่มีนิวเคลียส มีรูปร่างคล้ายจาน (discoid) และมีขนาดเล็ก โดยจะมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2-3 ไมโครเมตร เกล็ดเลือดโดยทั่วไปจะมีอายุเฉลี่ยประมาณ 7-10 วัน[15,16] เกล็ดเลือดทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการการแข็งตัวของเลือด (hemostasis) โดยเมื่อมีการบาดเจ็บและเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือด เกล็ดเลือดจะเข้ามายึดเกาะบริเวณผนังหลอดเลือดที่ฉีกขาด นำไปสู่การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เพื่ออุดบริเวณที่มีการฉีกขาด และเกิดการกระตุ้นปลดปล่อยสารชีวโมเลกุลที่เก็บสะสมในแกรนูล (granule) ภายในเกล็ดเลือดออกมา[17]

เกล็ดเลือด ประกอบไปด้วยแกรนูล 3 ชนิด ได้แก่ แอลฟา-แกรนูล (α-granule) เดนส์-แกรนูล (dense granule) และไลโซไซม์ (lysozyme) ซึ่งภายในมีสารชีวโมเลกุลที่สำคัญ

หลายชนิด ซึ่งมีบทบาทและทำหน้าที่ในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและกระบวนการสร้างลิ่มเลือด อีกทั้งกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์ต่าง ๆ มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ[16,18] แอลฟา-แกรนูล เป็นแกรนูลที่มีจำนวนมากที่สุดในเกล็ดเลือด[19] ภายในประกอบด้วยโปรตีนและโกรทแฟคเตอร์ที่สำคัญ ได้แก่ ทรานส์ฟอร์มิงโกรทแฟคเตอร์-บีตา (transforming growth factors-β, TGF-β) เพลทเลทดีไลฟ์ โกรทแฟคเตอร์ (platelet derived growth factor) วาสคิวลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรทแฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor, VEGF) อินซูลินไลค์ โกรทแฟคเตอร์ (insulin-like growth factor) และไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์ (fibroblast growth factor, FGF)[2,20] ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า สารเหล่านี้มีคุณสมบัติในกระบวนการหายของแผลและการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อ รวมถึงกระบวนการปรับเปลี่ยนสภาพของเนื้อเยื่อ ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด การเคลื่อนตัวของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์[21]

การศึกษา PRP ในกระบวนการสร้างกระดูก

ได้มีการศึกษามากมายที่ศึกษาถึงผลของ PRP ที่มีต่อเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) พบว่า PRP สามารถกระตุ้นการเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด เช่น เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (bone marrow stem cell) เป็นต้น[6,22,23] อีกทั้ง ยังช่วยส่งเสริมให้เซลล์เหล่านี้เกิดการเปลี่ยนสภาพ โดยจากการศึกษาของ Wang และคณะ[24] ในปี 2017 พบว่า PRP สามารถเพิ่มการแสดงออกของยีนรันรีเลทเทด ทรานสคริปชั่นแฟคเตอร์ (runt-related transcription factor 2, Runx2), อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase, ALP) และ ออสติโอแคลซิน (osteocalcin, OCN) ซึ่งโปรตีนเหล่านี้บ่งบอกถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์สร้างกระดูกและบ่งชี้ถึงการสร้างกระดูก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Fernandes และคณะ[9] ในปี 2016 แสดงให้เห็นว่า เมื่อนำ PRP มาใช้ร่วมกับโบนมอร์โฟเจเนติกโปรตีน (bone morphogenetic protein, BMP) พบว่า สามารถเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ การเปลี่ยนสภาพของเซลล์สร้างกระดูก และการสะสมแร่ธาตุ (mineralization) เพิ่มขึ้น ดังนั้น PRP จึงมีส่วนช่วยในการเกิดกระบวนการสร้างกระดูก

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า PRP มีผลช่วยเพิ่มการเคลื่อนตัวของเซลล์ โดยจากการศึกษาของ Murphy และคณะ[6] ในปี 2012 ศึกษาผลของ PRP ที่มีต่อเซลล์ต้นกำเนิดกระดูก แสดงให้เห็นว่า PRP สามารถปลดปล่อยสารชีวโมเลกุล ไม่เพียงแต่โกรทแฟคเตอร์ เช่น PDGF, FGF, TGF-β ที่มีส่วนช่วยในการเคลื่อนตัวของเซลล์เท่านั้น แต่ยังมีการหลั่งสารคีโมไคน์ต่าง ๆ เช่น สโตรมอลเซลล์ ดีไลฟ์แฟคเตอร์-1 (stromal cell-derived factor-1) อีกด้วย อีกทั้ง PRP ยังมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด[4] ทำให้เกิดการชักนำ และกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกให้เข้ามา ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างกระดูก[25]

แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาผลของ PRP หลายการศึกษาพบว่า มีทั้งผลสนับสนุนและผลที่ยังเป็นข้อถกเถียง ทั้งนี้อาจเนื่องจากวิธีการเตรียมและการใช้ PRP ในแต่ละการศึกษามีความหลากหลาย ซึ่งส่งผลต่อคุณสมบัติของสารดังกล่าวมีความแตกต่างกันออกไป เพื่อให้ง่ายและเข้าใจมากขึ้น Dohan และคณะ[26] ในปี 2014 ได้แบ่งชนิดเกล็ดเลือดเข้มข้นโดยใช้ตัวชี้วัด (parameter) อย่างน้อยสองตัว คือ เม็ดเลือดขาว และไฟบริน แบ่งออกได้เป็น 4 ชนิด ได้แก่ เพียวเพลทเลทริชพลาสมา (pure platelet-rich plasma, P-PRP), ลิวโคไซต์เพลทเลทริชพลาสมา (leukocyte platelet-rich plasma, L-PRP), เพียวเพลทเลทริชไฟบริน (pure platelet-rich fibrin, P-PRF) และลิวโคไซต์เพลทเลทริชไฟบริน (leukocyte platelet-rich fibrin, L-PRF)

ได้มีการศึกษาถึง ผลของความแตกต่างของส่วนประกอบของเซลล์ใน PRP ที่มีต่อการหลั่งของโกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์ โดยจากการศึกษาของ Sundman และคณะ[27]ในปี 2011 พบว่า การหลั่งของสารชีวโมเลกุลดังกล่าวขึ้นอยู่กับชนิดส่วนประกอบของเซลล์ใน PRP ซึ่งสอดคล้องกับอีกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ปริมาณของปัจจัยที่ทำให้เกิดการสร้างของเนื้อเยื่อ (anabolic factors) เช่น TGF-β, PDGF, VEGF ขึ้นอยู่กับปริมาณความเข้มข้นของเกล็ดเลือด ในขณะที่ปริมาณของปัจจัยที่ทำให้เกิดการสลายของเนื้อเยื่อ (catabolic factors) เช่น อินเตอร์ลูคิน-1 (interleukin-1, IL-1), อินเตอร์ลูคิน-6 (interleukin-6, IL-6), อินเตอร์ลูคิน-8 (interleukin-8, IL-8), ทูเมอร์ เนโครซิสแฟคเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α), เมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinase, MMP) ขึ้นอยู่กับปริมาณความเข้มข้นของเม็ดเลือดขาว[28-32]

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า เม็ดเลือดขาวมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ โดยเม็ดเลือดขาวจะสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่สำคัญ เช่น IL-1, IL-6, TNF-α เป็นต้น ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพื่อซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายจากการติดเชื้อ อีกทั้งยังหลั่งสารจำพวกสารประกอบที่มีออกซิเจนในโมเลกุล (reactive oxygen species) เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอม ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อที่อยู่ภายในบริเวณเหล่านั้นได้ ซึ่งหากปฏิกิริยาการอักเสบมีมากเกินไป อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการซ่อมแซม โดยจากการศึกษาของ Yin และคณะ[29] ในปี 2016 แสดง

ให้เห็นว่า การสร้างกระดูกของความวิการของกระดูก (bone defect) ที่กระโหลกศีรษะหนูทดลองในกลุ่ม L-PRP มีค่าน้อยกว่าในกลุ่ม P-PRP โดยได้รายงานถึงผลการศึกษาว่า เม็ดเลือดขาวใน L-PRP สามารถที่จะกระตุ้นวิถีนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (nuclear factor kappa B, NF-kB pathway) ผ่านทางการกระตุ้นไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) ซึ่งได้แก่ IL-1 และ TNF-α นอกจากนี้ ยังเพิ่มการแสดงออกของยีนไซโคลออกซีจีเนส-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) และโปรตีนพรอสตาแกลนดินอี-2 (prostaglandin-E2,PGE-2) ซึ่งจะแสดงออกในสภาวะที่มีการอักเสบอีกด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Anitua และคณะ[31] ในปี 2015 ที่พบว่า L-PRP ภายใต้สภาวะการอักเสบมีการแสดงออกของอัตราส่วนระหว่างฟอสโฟรีเลทเลดนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบีต่อนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (phosphorylated NF-kB/NF-kB ratio) ที่เพิ่มมากขึ้น

ถึงแม้ว่าหลายการศึกษารายงานผลของการมีเม็ดเลือดขาวในส่วนประกอบของ PRP ว่าส่งผลกระทบในเชิงลบต่อผลของการรักษา แต่จากการศึกษาของ Schar และคณะ[33] ในปี 2015 พบว่า L-PRP สามารถหลั่งโกรทแฟคเตอร์ที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของการเคลื่อนที่ของเซลล์ ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Yin และคณะ[29] ในปี 2016 ที่พบว่า L-PRP สามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ การเคลื่อนตัวของเซลล์ และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดกระดูกมนุษย์ อีกทั้งส่งผลต่อการสร้างและเจริญของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย นอกจากนี้ L-PRP ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งจุลชีพ (antimicrobial)[34] โดยจากการศึกษาของ Bielecki และคณะ[35] ในปี 2007 แสดงให้เห็นว่า L-PRP สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียสแตฟไฟโลค็อกคัส ออเรียส (Staphylococcus aureus) และ เอชเชอริเชียโคไล (Escherichia coli) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Moojen และคณะ[36] ในปี 2008 ที่พบว่า มีการหลั่งเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไมอีโลเปอร์ออกซิเดส (myeloperoxidase) ที่หลั่งมาจากเม็ดเลือดขาว ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำให้เกิดอนุมูลไฮโปคลอรัส (hypochlorus) ซึ่งเป็นสารที่ทำลายจุลชีพได้ อีกทั้ง จากการศึกษาในกระต่ายทดลอง[37] ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งจุลชีพในการรักษาโรคกระดูกอักเสบติดเชื้อ (osteomyelitis) อีกด้วย

เพลทเลทริชพลาสมาในทางทันตกรรมจัดฟัน

ในปัจจุบัน ทันตกรรมจัดฟันเพื่อความสวยงามเป็นเหตุผลหลักของคนไข้ที่เข้ามารับการรักษา โดยปกติการจัดฟันจะใช้ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ยประมาณ 2-3 ปี ซึ่งตลอดระยะเวลาการรักษาที่ยาวนานดังกล่าว อาจส่งผลทำให้เพิ่มปัจจัยเสี่ยง เช่น การเพิ่มโอกาสของการเกิดฟันผุมากขึ้น สภาวะเหงือกร่น หรือการละลายของรากฟัน ดังนั้น จึงมีการศึกษามากมายที่มุ่งเน้นหาวิธีในการเร่งความเร็วในการเคลื่อนฟัน เพื่อลดผลกระทบดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นจากระยะเวลาการรักษาที่ยาวนาน

วิธีการเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟัน สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่ การใช้สารชีวโมเลกุล (biological approach) การใช้เครื่องมือเชิงกล (device-assisted treatment) และการผ่าตัดศัลยกรรม (surgical approach) ซึ่งแต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อเสีย รวมถึงข้อจำกัดในการใช้งานแตกต่างกันออกไป ตัวอย่าง เช่น การใช้เครื่องมือเชิงกล เช่น การสั่น (vibration) เลเซอร์ความเข้มต่ำ (low level laser) สนามแม่เหล็ก (Magnetic field) เป็นต้น วิธีนี้มีข้อดี คือ เป็นหัตถการที่ไม่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยยอมรับได้ง่าย แต่อย่างไรก็ตาม จำเป็นที่จะต้องใช้เครื่องมือเป็นประจำ อีกทั้งเครื่องมือบางชนิดต้องใช้งานโดยผู้เชี่ยวชาญ จึงทำให้อาจไม่สะดวกในการใช้งาน ในขณะที่การเลือกวิธีการผ่าตัดศัลยกรรมในการช่วยเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟัน เช่น คอร์ติโคโตมี (corticotomy) เพียโซซิชั่น (piezocision) เป็นต้น วิธีนี้ถึงแม้ว่าผลลัพธ์ที่ได้จะมีประสิทธิผล แต่เป็นหัตถการที่ค่อนข้างรุนแรงและมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง จึงทำให้การยอมรับของผู้ป่วยวิธีนี้ค่อนข้างน้อย ส่วนการใช้สารชีวโมเลกุลภายนอก เช่น ไซโตไคน์ หรือโกรทแฟคเตอร์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการปรับรูปของกระดูกมาช่วยเพิ่มอัตราเร็วในการเคลื่อนฟัน จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสามารถช่วยเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟันได้[38] แต่อย่างไรก็ตาม สารชีวโมเลกุลที่นำมาใช้ในการศึกษาเป็นสารที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น อีกทั้ง การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองและยังมีการศึกษาในมนุษย์ไม่มากพอที่จะอธิบายถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ในปี 2016 ได้มีรายงานการเสนอสารตัวใหม่ในการนำมาใช้ในการเพิ่มอัตราเร็วในการเคลื่อนฟัน ซึ่งได้แก่ สาร PRP[13] จากที่กล่าวข้างต้น PRP เป็นสารที่สร้างขึ้นจากเลือดของเจ้าของเอง อีกทั้ง ยังมีรายงานผลของหลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิผลในการนำไปใช้ในการรักษาทางการแพทย์และทางทันตกรรม ดังนั้น PRP จึงเป็นสารที่มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ จากรายงานการศึกษาของ Liou[13] ในปี 2016 พบว่า การใช้สาร PRP โดยวิธีฉีดชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosal) สามารถเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟันได้ประมาณ 1.7 เท่า อีกทั้ง ยังช่วยรักษาระดับกระดูกเบ้าฟันทางด้านที่ได้รับแรงกด (compression side) อีกด้วย ต่อมา Gulec และคณะ[39] ในปี 2017 ได้นำเสนอผลการศึกษาที่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน พบว่า P-PRP สามารถช่วยเพิ่มความเร็วในการเคลื่อนฟันในหนูทดลองได้ 1.4-1.7 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และจากภาพถ่ายสไลด์ชิ้นเนื้อ (histology) พบว่า ปริมาณความ

หนาแน่นของกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone density) ในกลุ่มที่ได้รับ P-PRP มีปริมาณน้อยกว่า ซึ่งสัมพันธ์กับจำนวนของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rachid และคณะ[40] ในปี 2017 ที่ทำการศึกษาในสุนัข พบว่า P-PRP มีผลต่อกระบวนการปรับรูปของกระดูก โดยทางด้านที่ได้รับแรงกดในกลุ่มที่ได้รับ P-PRP จะพบการเพิ่มขึ้นของเซลล์สลายกระดูก ในขณะที่ทางด้านแรงดึง (tension side) ในกลุ่มที่ได้รับ P-PRP จะมีการสร้างกระดูก (osteogenesis) ที่มากกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้มีการศึกษางานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกของ Tehranchi และคณะ[41] ในปี 2018 ได้นำ L-PRF มาใส่ในช่องบาดแผลถอนฟัน (extraction socket) บริเวณฟันกรามน้อยซี่ที่หนึ่งร่วมกับให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันในการเคลื่อนฟัน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ในด้านที่ได้รับ L-PRF จะมีระยะทางการเคลื่อนฟันที่มากกว่าด้านควบคุม แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดของการศึกษาที่ไม่สามารถอธิบายถึงกลไกทางชีววิทยาผลของ PRP ในการตอบสนองของเนื้อเยื่อปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟันในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันได้

แรงที่ใช้ในทางทันตกรรมจัดฟันส่งผลต่อการปรับตัวของเนื้อเยื่อรอบรากฟันผ่านทางกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้เกิดการปรับรูปของเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งกระบวนการดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยการถ่ายทอดของสารสื่อกลางต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ ไซโตไคน์ที่มีบทบาทสำคัญในการสื่อสารกันระหว่างเซลล์ในกระบวนการอักเสบและการปรับรูปของกระดูก ในขณะที่โกรทแฟคเตอร์จะทำหน้าที่ช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนสภาพเซลล์[11,12] จากที่กล่าวข้างต้น PRP เป็นแหล่งของโกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์ที่สำคัญหลายชนิด ซึ่งในที่นี้จะขอกล่าวถึงไซโตไคน์และโกรทแฟคเตอร์ที่สำคัญที่พบใน PRP ที่มีผลต่อกระบวนการปรับรูปของกระดูกในทางทันตกรรมจัดฟัน

TGF-β เป็นโกรทแฟคเตอร์ที่สำคัญในการสร้างกระดูก โดยจะกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์สร้างกระดูกในระยะเริ่มแรก นอกจากนี้ TGF-β ยังมีผลยับยั้งการพัฒนาเซลล์สลายกระดูกอีกด้วย โดยจะกระตุ้นการสร้างออสทีโอโปรเทเจริน (osteoprotegerin, OPG) ในขณะที่ ยับยั้งการแสดงออกของยีนรีเซบเตอร์ แอคติเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์แฟคเตอร์ แคปปาบีไลแกนด์ (receptor activator of nuclear factor-B ligand, RANKL) ในทางทันตกรรมจัดฟัน[42] จากการศึกษาของ Uematsu และคณะ[43] พบว่า เมื่อให้แรงเคลื่อนฟันจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ TGF-β ในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ของผู้ป่วย ดังนั้น TGF-β จึงมีความสำคัญในกระบวนการปรับรูปของกระดูกทางทันตกรรมจัดฟัน

VEGF มีบทบาทสำคัญในการสร้างหลอดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด อีกทั้งมีผลต่อเซลล์สร้างกระดูก ในการควบคุมการทำหน้าที่และกระตุ้นการเปลี่ยนสภาพของเซลล์กระดูก จากการศึกษาของ Tan และคณะ[44] ปี 2010 พบว่า VEGF สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีน ALP และ OCN ซึ่งเป็นตัวชี้วัดถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์กระดูก อีกทั้ง กระตุ้นการสร้าง OPG และยับยั้งการเกิดอะพอพโทซิส (apoptosis) ของเซลล์สร้างกระดูกอีกด้วย จากการศึกษาของ Kohno และคณะ[45] ในปี 2003 พบว่า VEGF มีผลต่อการสร้างกระดูกในด้านแรงดึงของฟัน ในขณะที่ด้านแรงกด ผลของ VEGF จะส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของเซลล์สลายกระดูก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang และคณะ[46] ในปี 2008 พบว่า VEGF สามารถกระตุ้นการละลายกระดูก (bone resorption) โดยการสร้าง RANKL เพิ่มมากขึ้น

การปรับรูปของเนื้อเยื่อรอบรากฟันเมื่อได้รับแรงที่กระทำต่อฟัน เป็นผลของกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้น จากการศึกษาของ Ren และคณะ[47] ในปี 2007 พบการเพิ่มขึ้นของระดับไซโตไคน์ ซึ่งได้แก่ IL-1, IL-6, IL-8 และ TNF-α ในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน โดยไซโตไคน์เหล่านี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของการอักเสบ อีกทั้งมีผลกระตุ้นต่อการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน[11] จากที่กล่าวข้างต้น ผลของเม็ดเลือดขาวใน PRP ส่งผลต่อการสร้างสารไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบ โดยจากการศึกษาของ Dohan และคณะ[30] ในปี 2006 แสดงให้เห็นถึงการหลั่งของไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบสำคัญ 3 ชนิด ซึ่งได้แก่ IL-1, IL-6 และ TNF-α นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบว่า L-PRP ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ PGE2[29,48] ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นในการเกิดการละลายและการสร้างกระดูก โดยจากการศึกษาของ Kanematsu และคณะ[49] ในปี 2000 แสดงให้เห็นว่า PGE2 เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกและกระบวนการปรับรูปของกระดูก โดยการกระตุ้นการแสดงออกของ RANKL และลดการสร้าง OPG ของเซลล์สร้างกระดูก

ตารางที่ 1 *แสดงสารโกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่พบใน PRP และหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการสร้างกระดูก*[50,51]

Table 1 *Growth factors and cytokines found in platelet-rich plasma and their effects involved in bone regeneration*[50,51]

กลไก	โกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์	หน้าที่
ไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบ	IL-1, IL-6 และ TNF-α	กระตุ้นการตอบสนองระยะเริ่มแรกในกระบวนการซ่อมแซมกระดูก (bone repair) การสร้างกระดูก (bone formation) และการปรับรูปของกระดูก
โกรทแฟคเตอร์	PDGF	เพิ่มการเคลื่อนตัว และการเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์กระตุ้นการเจริญ การเคลื่อนตัว การเปลี่ยนสภาพเซลล์เป็นเซลล์สร้างกระดูก และการกลายเป็นกระดูกโดยการสร้างเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ (extracellular matrix ossification)
	TGF-β1	เพิ่มการเคลื่อนตัว การเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ และการเปลี่ยนสภาพเซลล์เป็นเซลล์สร้างกระดูก
	IGF-1	ส่งเสริมการสร้างกระดูกโดยการเพิ่มจำนวนเซลล์ การเปลี่ยนสภาพเซลล์และการสังเคราะห์คอลลาเจนประเภทที่ 1 (type I collagen)
	FGF	กระตุ้นการเจริญและการเปลี่ยนสภาพเซลล์ของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างกระดูก
	VEGF	กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดและส่งเสริมการกลายเป็นกระดูกโดยทดแทนโครงแบบเดิมของกระดูกอ่อน (endochondral ossification)
สารกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด*	VGF, VEGF, platelet microparticles	ส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดในการปลูกกระดูก (bone graft) ในช่วงระยะแรก
สารอื่น ๆ ที่พบใน PRP	Fibronectin, vitronectin	ส่งเสริมการสร้างการยึดติด (focal adhesions) ของเซลล์สร้างกระดูก เพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์สร้างกระดูก

**angiogenesis factors, วาสคิวลาร์ โกรทแฟคเตอร์ (vascular growth factor, VGF), เพลทเลท ไมโครพาร์ติเคิล (platelet microparticles), ไฟโบรเนคติน (fibronectin), วิโทรเนคติน (vitronectin)*

บทสรุป

เพลทเลทริชพลาสมาถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการเร่งความเร็วในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน เนื่องจากมีส่วนประกอบสำคัญของสารชีวโมเลกุลจำพวกโกรทแฟคเตอร์และไซโตไคน์หลายชนิด ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการปรับรูปกระดูกในการเคลื่อนฟัน โดยจากผลของการศึกษาที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลการฉีดเฉพาะที่ของเพลทเลทริชพลาสมาว่าสามารถเร่งความเร็วในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันได้

เอกสารอ้างอิง

1. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. ***Int J Oral Maxillofac Implants*** 2003;18(1):93-103.

2. 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.

3. A Study of Immunocompromised MiceInternational Journal of Periodontics and Restorative DentistryAlbanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. ***Immun Ageing*** 2013;10(1):23.

4. Martinez 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.

5. Sanchez-Gonzalez DJ, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI. Platelet-Rich Plasma Peptides: Key for Regeneration. ***Int J Pept*** 2012;2012:10.

6. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, Yazdi IK, Ferrari M, Simmons PJ, *et al.* Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. ***Biomaterials*** 2012;33(21):5308-16.

7. Fernandez-Moure JS, Van Eps JL, Cabrera FJ, Barbosa Z, Medrano Del Rosal G, Weiner BK, *et al.* Platelet-rich plasma: a biomimetic

approach to enhancement of surgical wound healing. ***J Surg Res*** 2017;207:33-44.
8. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. ***Platelets*** 2013;24(3):173-82.
9. Fernandes G, Wang C, Yuan X, Liu Z, Dziak R, Yang S. Combination of Controlled Release Platelet-Rich Plasma Alginate Beads and Bone Morphogenetic Protein-2 Genetically Modified Mesenchymal Stem Cells for Bone Regeneration. ***J Periodontol*** 2016;87(4):470-80.
10. Tajima S, Tobita M, Orbay H, Hyakusoku H, Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. ***Tissue Eng Part A*** 2015;21(5-6):895-905.
11. Teixeira CC, Khoo E, Tran J, Chartres I, Liu Y, Thant LM, *et al.* Cytokine expression and accelerated tooth movement. ***J Dent Res*** 2010;89(10):1135-41.
12. Andrade Jr I, Taddei SRA, Souza PEA. Inflammation and Tooth Movement: The Role of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors. ***Semin Orthod*** 2012;18(4):257-69.
13. Liou E. The development of submucosal injection of platelet rich plasma for accelerating orthodontic tooth movement and preserving pressure side alveolar bone. ***APOS Trends Orthod*** 2016;6(1):5-11.
14. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? ***Implant Dent*** 2001;10(4):225-8.
15. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. ***J Cell Biol*** 2013;201(6):785-96.
16. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. ***Sci World J*** 2014;2014:781857.
17. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. ***Blood Rev*** 2011;25(4):155-67.
18. Gremmel T, Frelinger AL, 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. ***Semin Thromb Hemost*** 2016;42(3):191-204.
19. Koseoglu S, Flaumenhaft R. Advances in platelet granule biology. ***Curr Opin Hematol*** 2013;20(5):464-71.
20. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, *et al.* Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. ***J Extra Corpor Technol*** 2006;38(2):174-87.
21. Mikel Sánchez IA, Eduardo Anitua and Pello Sánchez Platelet Rich Plasma (PRP) Biotechnology: Concepts and Therapeutic Applications in Orthopedics and Sports Medicine. Innovations in Biotechnology. 2012.
22. Zou J, Yuan C, Wu C, Cao C, Yang H. The effects of platelet-rich plasma on the osteogenic induction of bone marrow mesenchymal stem cells. ***Connect Tissue Res*** 2014;55(4):304-9.
23. Perut F, Filardo G, Mariani E, Cenacchi A, Pratelli L, Devescovi V, *et al.* Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. ***Cytotherapy*** 2013;15(7):830-9.
24. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. ***Platelets*** 2018;29(1):48-55.(Epub2017)
25. Roussy Y, Bertrand Duchesne MP, Gagnon G. Activation of human platelet-rich plasmas: effect on growth factors release, cell division and in vivo bone formation. ***Clin Oral Implants Res*** 2007;18(5):639-48.
26. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. ***Muscles Ligaments Tendons J*** 2014;4(1):3-9.
27. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. ***Am J Sports Med*** 2011;39(10):2135-40.
28. Pifer MA, Maerz T, Baker KC, Anderson K. Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. ***Am J Sports Med*** 2014;42 (5):1211-8.
29. Yin W, Qi X, Zhang Y, Sheng J, Xu Z, Tao S, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in promoting repair of bone defects. ***J Transl Med*** 2016;14:73.
30. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*** 2006;101(3):e51-e5.
31. Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Padilla S, Orive G. Leukocyte Inclusion within a Platelet Rich Plasma-Derived Fibrin Scaffold Stimulates a More Pro-Inflammatory Environment and Alters Fibrin Properties. ***PLoS One*** 2015;10(3):e0121713.
32. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, Sundman EA, Minas T, Fortier LA. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. ***Am J Sports Med*** 2014;42(1):42-9.
33. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nesic D. Platelet-rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration *In Vitro.* ***Clin Orthop Relat Res*** 2015;473(5):1635-43.
34. Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma/ Fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. ***J Biol Regul Homeost Agents*** 2012;26(2Suppl1):43s-52s.
35. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W,

Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an *in vitro* study. ***J Bone Joint Surg Br*** 2007;89(3):417-20.
36. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knape JT, *et al.* Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against Staphylococcus aureus. ***J Orthop Res*** 2008;26(3):404-10.
37. Li GY, Yin JM, Ding H, Jia WT, Zhang CQ. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich plasma gel (L-PRP gel) in treating osteomyelitis in a rabbit model. ***J Orthop Res*** 2013;31(6):949-56.
38. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment - a frontier in Orthodontics. ***Prog Orthod*** 2013;14(1):42.
39. Güleç A, Bakkalbaşı BÇ, Cumbul A, Uslu Ü, Alev B, Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 2017;151(1):92-104.
40. Rashid A, ElSharaby FA, Nassef EM, Mehanni S, Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. ***Orthod Craniofac Res*** 2017;20(2):102-10.
41. Tehranchi A, Behnia H, Pourdanesh F, Behnia P, Pinto N, Younessian F. The effect of autologous leukocyte platelet rich fibrin on the rate of orthodontic tooth movement: A prospective randomized clinical trial. ***Eur J Dent*** 2018;12(3):350-7.
42. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming Growth Factor-β1 to the Bone. ***Endocr Rev*** 2005;26(6):743-74.
43. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Increase of transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. ***Arch Oral Biol*** 1996;41(11):1091-5.
44. Tan YY, Yang YQ, Chai L, Wong RW, Rabie AB. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) on MC3T3-E1. ***Orthod Craniofac Res*** 2010;13(4):223-8.
45. Kohno S, Kaku M, Tsutsui K, Motokawa M, Ohtani J, Tenjo K, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement. ***J Dent Res*** 2003;82(3):177-82.
46. Zhang Q, Guo R, Lu Y, Zhao L, Zhou Q, Schwarz EM, *et al.* VEGF-C, a lymphatic growth factor, is a RANKL target gene in osteoclasts that enhances osteoclastic bone resorption through an autocrine mechanism. ***J Biol Chem*** 2008;283(19):13491-9.
47. Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. ***J Periodontol*** 2007;78(3):453-8.
48. Yin WJ, Xu HT, Sheng JG, An ZQ, Guo SC, Xie XT, et al. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. ***Med Sci Monit*** 2016;22:1280-90.
49. Kanematsu M, Sato T, Takai H, Watanabe K, Ikeda K, Yamada Y. Prostaglandin E2 Induces Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor–**K**B Ligand/Osteoprotegrin Ligand on Pre-B Cells: Implications for Accelerated Osteoclastogenesis in Estrogen Deficiency. ***J Bone Miner Res*** 2000;15(7):1321-9.
50. Rodriguez IA, Growney Kalaf EA, Bowlin GL, Sell SA. Platelet-Rich Plasma in Bone Regeneration: Engineering the Delivery for Improved Clinical Efficacy. ***Biomed Res Int*** 2014;2014:392398.
51. Zhang N, Wu YP, Qian SJ, Teng C, Chen S, Li H. Research Progress in the Mechanism of Effect of PRP in Bone Deficiency Healing. ***ScientificWorldJournal*** 2013;2013:134582.