

تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت بر پیشگیری از گشادی تونل در عمل بازسازی رباط متقاطع جلویی با استفاده از تاندون چهار لایه هامسترینگ خود بیمار

(کارآزمایی بالینی تصادفی)

*دکتر فردین میرزا طلوعی، **دکتر میکائیل تفکیکی علمداری، ***دکتر حمیدرضا خلخالی

«دانشگاه علوم پزشکی ارومیه»

The Bone & Joint Journal, 2013;95-B(1):65-9

خلاصه

پیش‌زمینه: استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) به‌عنوان کمک برای ترمیم بافتی در جراحی ارتوپدی روز به روز طرفدار پیدا می‌کند. گشادی تونل پس از بازسازی رباط متقاطع جلویی پدیده شناخته شده است که می‌تواند جراحی بازنگری را به مخاطره بیاندازد. هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت در پیشگیری از گشادی تونل در بازسازی رباط متقاطع جلویی بود.

مواد و روش: در یک مطالعه بالینی تصادفی آینده‌نگر، در طی یک سال بیمارانی که تحت عمل بازسازی رباط متقاطع جلویی با استفاده از گرافت هامسترینگ قرار می‌گرفتند به‌صورت تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تزریق پلاسمای غنی از پلاکت داخل تونل‌ها حوالی عمل (گروه ۱) و بدون تزریق (گروه ۲) تقسیم شدند. سی‌تی‌اسکن زانوها روز بعد از عمل و ۳ ماه بعد از عمل انجام شد و قطر تونل‌ها اندازه‌گیری گردید. بیماران در طی ۳ ماه از نظر بالینی بررسی شدند و همزمان میزان شلی مفصلی نیز سنجیده شد.

یافته‌ها: سه ماه بعد از عمل همه بیماران بدون درد و دارای زانوی پایدار، تست «لاکمن» منفی و دامنه حرکات خوب بودند. نتایج آرترومتری در هر دو گروه به‌طور مشخصی بهبود یافتند ($p < 0.001$). علی‌رغم آنکه بروز گشادی تونل در گروه پلاسمای اندکی کمتر از گروه کنترل بود، بین دو گروه نه در ورودی یا وسط تونل فمور و نه در ورودی یا وسط تونل تیبیا، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($p \geq 0.05$).

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد پلاسمای غنی از پلاکت تأثیر واضحی در پیشگیری از گشاد شدن تونل پس از بازسازی رباط متقاطع جلویی ندارد. **واژه‌های کلیدی:** رباط متقاطع جلویی، بازسازی، پلاسمای غنی از پلاکت

دریافت مقاله: ۲ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۱ بار؛ پذیرش مقاله: ۱ ماه قبل از چاپ

The Impact of Platelet-Rich Plasma on the Prevention of Tunnel Widening in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Quadrupled Autologous Hamstring Tendon

(A Randomized Clinical Trial)

*Fardin Mirzatoouei, MD; **Michael Tafkiki Alamdari, MD; ***Hamidreza Khalkhali, MD

Abstract

Background: The use of platelet-rich plasma (PRP) as an adjuvant to tissue repair is gaining favour in orthopaedic surgery. Tunnel widening after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction is a recognised phenomenon that could compromise revision surgery. The purpose of this study was to determine whether PRP might prevent tunnel widening in ACL reconstruction.

Methods: In a randomized clinical study, during one year patients undergoing ACL reconstruction using a hamstring graft were randomly allocated either to have PRP introduced into the tunnels (group 1) peri-operatively or not (group 2). Each group comprised 25 patients. CT scanning of the knees was carried out on the day after surgery and at three months post-operatively and the width of the tunnels was measured. Patients were also evaluated clinically at three months, when laxity was also measured.

Results: Three months post-operatively, all patients were pain-free with stable knees, a negative Lachman test and a good range of movement. Arthrometric results had improved significantly in both groups ($p < 0.001$). Despite slightly less tunnel widening in the PRP group, there was no significant difference between the groups neither at the femoral opening or the mid-tunnel nor at the tibial opening or mid-tunnel ($p \geq 0.05$).

Conclusions: We conclude that PRP has no significant effect in preventing tunnel widening after ACL reconstruction.

Keywords: Anterior cruciate ligament; Reconstruction; Platelet rich plasma

Received: 2 months before printing ; Accepted: 1 month before printing

*Orthopaedic Surgeon, Department of Orthopaedics, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, IRAN.

**Resident of Orthopaedic Surgery, Department of Orthopaedics, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, IRAN.

***Biostatistician, Department of Biostatistics and Epidemiology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, IRAN.

Corresponding author: Fardin Mirzatoouei, MD

Shahid Motahari Hospital, No34, Shahid Ashgari ally, Emamat Blvd, Urmia, Iran

e-mail: fardin_tolouei@yahoo.com

مقدمه

پس از بازسازی رباط متقاطع جلویی تونل‌های در برگیرنده گرفت بین ۲۵ تا ۱۰۰ درصد موارد بزرگ می‌شوند^(۱-۴). گرچه احتمال دارد این امر بر نتایج اولیه تاثیر نگذارد، ولی ممکن است در صورت نیاز به جراحی بازنگری، انجام عمل تک مرحله‌ای مشکل باشد^(۵-۸).

با وجود این که سبب‌شناسی گشادی تونل‌ها به‌خوبی شناخته نشده است، عوامل متعدد زیستی و بیومکانیکی در ایجاد آن نقش دارند^(۹). سیتوکین‌های استئولیتیک شامل ایتروکین IL-6، β_1 -(IL)، پروتئین مورفوژنیک استخوان^۱ عامل نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اکسیدنیتریک می‌باشند^(۱۰). انتخاب گرفت، روش تثبیت، میزان حرکت گرفت در تونل، نکروز حرارتی ناشی از دریل کردن و برنامه توان‌بخشی سنگین ممکن است در این پدیده دخالت داشته باشند^(۳،۱۱) مطالعات زیادی نشان داده‌اند که گشادی تونل به‌دنبال استفاده از گرفت هامسترینگ بارزتر از گرفت استخوان، تاندون کشکلی استخوان است^(۱۳-۱۸،۱۱). «جاگوزینسکی»^۲ و همکاران^(۱۱) دریافتند با استفاده از پیچ ایتترفانس قابل جذب گشادی بیشتری در مقایسه با تثبیت قالب فشاری به کمک یک قطعه استخوان خود بیمار دیده می‌شود. «سیلوا»^۳ و همکارش^(۱۵) مطرح نمودند عوامل زیستی تأثیر بیشتری بر فرآیند گشادی دارند، اما بیشتر مطالعات به نفع عوامل مکانیکی هستند^(۱۶،۹).

پلاسمای غنی از پلاکت^۴ حاوی عوامل رشد و سیتوکین‌های متعدد، ممکن است ترمیم بافت استخوان، غضروف، عضله، تاندون و رباط را تقویت نموده و به‌عنوان کمک در اعمال متعدد ارتوپدی از جمله بازسازی رباط متقاطع جلویی مورد استفاده قرار گیرد^(۱۴-۱۷). اثرات مفید آن روی اتصال گرفت تاندونی نشان داده شده است^(۱۸-۱۹). این مطالعه تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت را بر کاهش میزان گشادی تونل‌های تیبیا و فمور پس از بازسازی تک‌باندلی رباط متقاطع جلویی به‌روش آرتروسکوپی با استفاده از گرفت ۴ لایه هامسترینگ‌های خود بیمار ارزیابی می‌کند.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه بالینی تصادفی آینده‌نگر، در طول یک سال (فوریه ۲۰۱۱ تا فوریه ۲۰۱۲) بیماران مبتلا به آسیب غیر حاد رباط متقاطع جلویی که برای بازسازی پذیرش شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از پارگی تنهای رباط متقاطع جلویی بدون هیچ آسیب رابط دیگر، سن بین ۱۸ تا ۴۰ سال، عدم جراحی قبلی زانو، و دامنه حرکات طبیعی زانوی مبتلا بدون وجود شواهدی از تغییرات دژنراتیو مفصلی در پرتونگاری ساده. مطالعه در شورای پژوهشی دانشگاه و کمیته اخلاق پزشکی تصویب و تایید شد و همه بیماران رضایت آگاهانه داشتند.

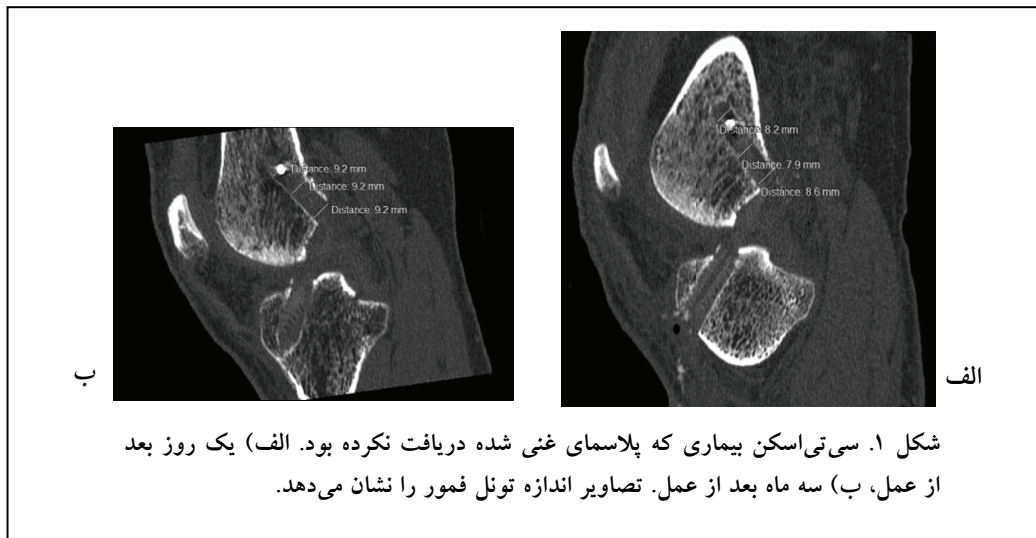
مجموع ۵۰ بیمار با تشخیص آسیب تنهای رباط متقاطع جلویی که با معاینه بالینی و ام‌آر‌آی تشخیص داده شده بودند، وارد مطالعه شدند. همگی آنان تحت بازسازی آرتروسکوپی تک‌باندلی با استفاده از گرفت چهار لایه هامسترینگ قرار گرفتند و تثبیت سیستم‌ترانس فیکس (Arthrex; Arthrex Inc., Naples, Florida) بکار برده شد. بیماران براساس جدول اعداد تصادفی به یکی از دو گروه مطالعه اختصاص یافتند. به این ترتیب ۲۵ بیمار در دو گروه قرار گرفتند. در گروه ۱ تزریق پلاسمای غنی از پلاکت داخل تونل ها حین جراحی انجام شد و در گروه ۲ تزریق حین جراحی انجام نشد. تمام اعمال توسط یک جراح (ف. م) صورت گرفت.

پلاسمای غنی از پلاکت به کمک سیستم دو سرنگی (Arthrex) و گرفتن ۱۰ میلی‌لیتر خون بیمار و سانتریفیوژ آن به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه که حاصل آن حدود ۳/۵ میلی‌لیتر پلاسمای غنی از پلاکت بود بدست آمد.

گرفت درون محلول پلاسمای غنی از پلاکت قبل از جاگذاری به مدت پنج دقیقه غوطه‌ور گردید. پس از برداشتن گرفت از محلول، حجم باقی‌مانده کمتر از نصف بود که نشان می‌داد محلول به درون گرفت جذب شده است. قطر گرفت به نزدیک‌ترین میلی‌لیتر گرفته شد و تونل‌ها به اندازه متناسب دریل شدند.

تونل فمور از طریق ورودی جلویی-میانی ایجاد شد و تونل تیبیا در طول میله راهنمایی که از سطح جلویی-میانی تیبیا ۳ سانتی‌متر زیر خط مفصلی با ۵۵ درجه ساژیتال و ۷۰ درجه کورونال طوری که

1. Bone morphogenetic proteins (BMP)
2. Jagodzinski
3. Silva
4. Platelet-rich plasma (PRP)



شکل ۱. سی‌تی‌اسکن بیماری که پلاسمای غنی شده دریافت نکرده بود. الف) یک روز بعد از عمل، ب) سه ماه بعد از عمل. تصاویر اندازه تونل فمور را نشان می‌دهد.

تمامی بیماران ۳ ماه بعد از عمل نیز توسط یکی از مولفین (م.ت.ع) معاینه بالینی شدند. شدت درد با مقیاس سنجش دیداری درد^۱، دامنه حرکتی زانو با کمک گونیامتر و پایداری با استفاده از آرترومتر ۱۰۰۰-ک (MED metric Corp, San Diego, California) ارزیابی شدند.

تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون «کولموگوروف اسمیرنوف»^۲ انجام شد و توزیع هنجار بود. داده‌های کیفی با آزمون غیرپارامتری کای دو (χ^۲) و مقایسه میانگین‌ها با آزمون پارامتری t برای گروه‌های مستقل بررسی شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۵۰ بیمار مورد مطالعه، چهار نفر (دو نفر از هر گروه) حاضر به ادامه پیگیری نشدند و بدین ترتیب در هر گروه ۲۳ بیمار باقی ماند. در گروه پلاسمای، ۲۰ مرد و ۳ زن با میانگین سنی ۲۶/۴ سال (۱۸-۴۰ سال)، و در گروه شاهد ۲۲ مرد و ۱ زن با میانگین سنی ۲۶/۹ سال (۱۸-۴۰ سال) شرکت کردند. جراحی اضافی به صورت منیسکتومی در چهار مورد و ترمیم منیسک در یک مورد گروه پلاسمای و سه مورد منیسکتومی در گروه شاهد انجام گردید.

علی‌رغم وجود اندکی کمتر گشادگی تونل در گروه پلاسمای، در هیچ یک از محل‌های اندازه‌گیری بین اندازه‌های بلافاصله بعد از عمل

درست از مجاورت داخلی شاخ جلویی منیسک خارجی، پلاتوی تیبیا را سوراخ کند طراحی گردید. گرفت درون تونل فمور با یک پین عرضی، و در تونل تیبیا توسط یک پیچ ایتترفرانس قابل جذب که یک اندازه بزرگ‌تر از قطر گرفت بود ثابت شد.

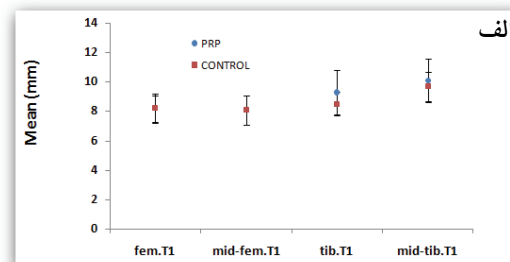
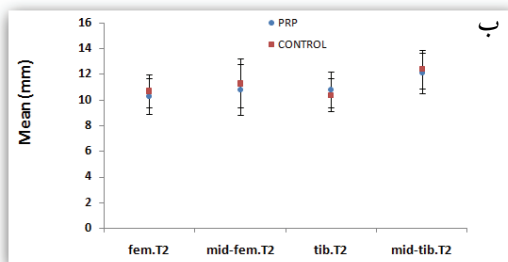
در انتهای عمل، در گروه پلاسمای غنی از پلاکت، مایع از داخل مفصل تخلیه شد و با استفاده از روش آرتروسکوپی خشک، یک سوزن نخاعی ۱۸G داخل تونل هدایت و ۲ میلی‌لیتر پلاسمای غنی از پلاکت داخل تونل فمور و ۱/۵ میلی‌لیتر داخل تونل تیبیا تزریق گردید. همه بیماران بعد از عمل به مدت ۲ هفته در بازشدگی کامل زانو یک بی‌حرکت کننده زانو پوشیده و همگی یک برنامه ثابت توان‌بخشی را ادامه دادند. در روز بعد از عمل و ۳ ماه بعد که حداکثر گشادگی رخ می‌دهد^(۲۲-۲۰)، سی‌تی‌اسکن انجام شد و قطر تونل‌ها در ورودی و وسط با استفاده از دستگاه توموگرافی کامپیوتری Siemens Emotion Six-Slice multidetector (Siemens, Erlangen Germany) اندازه‌گیری شد (شکل ۱).

تمام اندازه‌ها توسط نرم‌افزار خود تنظیم بر حسب میلی‌متر محاسبه گردید. ارتباط این اندازه‌ها با قطر ریمرهای حین عمل در چند بیمار اول کنترل شد که تفاوت قابل اغماض داشتند. درصد گشادگی به‌عنوان اختلاف اندازه‌ها بین دو دوره زمانی، و گشادگی واضح به صورت افزایش قطر بیش از ۲ میلی‌متر تعریف شد^(۶،۱۲).

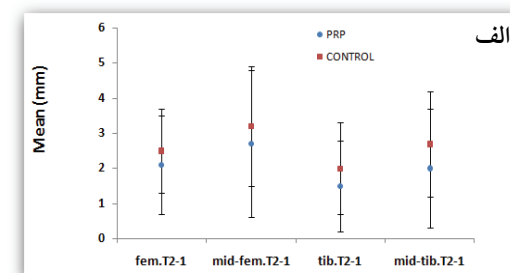
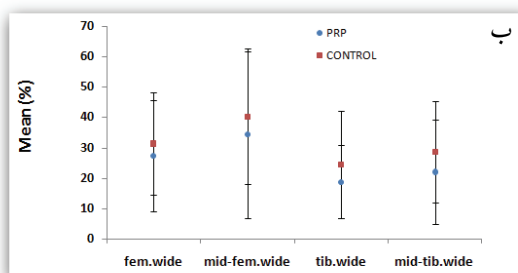
1. Visual analogue scale (VAS)
2. Kolmogorov-Smirnov test

جدول ۱. میانگین گشادی تونل فمور و تیبیا در دو گروه

متغیر	تعداد	میانگین (انحراف معیار) گشادی تونل در سه ماه (میلی متر)	میانگین (انحراف معیار) گشادی تونل در سه ماه (%)
باز شدن تونل فمور			
گروه پلاسما	۲۳	۲/۱۶ (۱/۳۷)	۲۷/۳۵ (۱۸/۳۲)
گروه شاهد	۲۳	۲/۵۰ (۱/۲۲)	۳۱/۳۹ (۱۶/۸۰)
<i>p</i> -value		۰/۴۴۱	۰/۳۷۰
تونل فمور میانی			
گروه پلاسما	۲۳	۲/۶۹ (۲/۰۶)	۳۴/۲۷ (۲۷/۳۷)
گروه شاهد	۲۳	۳/۲۱ (۱/۷۲)	۴۰/۳۴ (۲۲/۴۵)
<i>p</i> -value		۰/۴۱۵	۰/۳۶۳
باز شدن تونل تیبیا			
گروه پلاسما	۲۳	۱/۶۵ (۰/۹۸)	۱۸/۹۵ (۱۲/۰۴)
گروه شاهد	۲۳	۱/۹۹ (۱/۳۱)	۲۴/۴۵ (۱۷/۶۹)
<i>p</i> -value		۰/۲۲۵	۰/۳۳۳
تونل تیبیای میانی			
گروه پلاسما	۲۳	۲/۰۹ (۱/۵۲)	۲۲/۱۸ (۱۷/۱۶)
گروه شاهد	۲۳	۲/۷۰ (۱/۴۸)	۲۸/۶۲ (۱۶/۸۵)
<i>p</i> -value		۰/۲۰۶	۰/۱۷۷



شکل ۱. میانگین اندازه تونل فمور و تیبیا در دو گروه. الف) بلافاصله بعد از عمل، ب) سه ماه بعد از عمل



شکل ۲. میانگین گشادی تونل فمور و تیبیا در دو گروه الف) میلی متر، ب) درصد

شده و زانوی سالم گروه پلاسما $6/6 \pm 1/3$ میلی متر (۹-۵ میلی متر) و در گروه شاهد $6/6 \pm 1/5$ میلی متر (۹-۴ میلی متر) بود. سه ماه بعد از عمل این اندازه‌ها در گروه پلاسما به $1/1 \pm 0/9$ میلی متر (۳-۰ میلی متر) و در گروه شاهد به $2/2 \pm 1/1$ میلی متر (۴-۰ میلی متر) بهبود یافتند که در هر دو گروه اختلاف معنی دار بود ($p < 0/001$).

و ۳ ماه بعد از عمل اختلاف معنی داری وجود نداشت. گرچه در هر دو گروه به وضوح گشادی اتفاق افتاد، اما بین دو گروه مطالعه اختلاف معنی دار نبود (جدول ۱، اشکال ۱ و ۲).

قبل از عمل، اختلاف میان جابه‌جایی جلویی پستی به‌وسیله آرترومتر KT-۱۰۰۰ اندازه‌گیری شد. میانگین اندازه زانوی عمل

یک محدودیت مهم این مطالعه فقدان سنجش عینی غلظت پلاسمای غنی شده با پلاکت در تونل‌ها بود زیرا از نظر فنی مشکل بود. برای اطمینان از یک غلظت قابل قبول پلاسمای درون تونل‌ها و پرهیز از هرگونه خاصیت رقیق‌کنندگی شستشوی مفصل، قبل از تزریق پلاسمای غنی شده تمام مایع از زانو خالی شد. در عمل، از تزریق پلاسمای غنی شده به اندازه لازم درون تونل‌ها اطمینان حاصل نشده بود و در تلاش برای بهبود کار، از یک سوزن نخاعی بزرگسالی که با کنترل آرتروسکوپی در دهانه ورودی تونل فمور قرار داده شد، برای تزریق استفاده گردید.

در این بررسی، از یافته‌های «سانچز» و همکاران^(۲۵) که نشان دادند حتی ارائه یک سوم غلظت پلاسمای غنی شده با پلاکت به دست آمده در محیط جراحی برای تاثیرگذاری کافی است، اطمینان حاصل شد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد استفاده از پلاسمای غنی شده با پلاکت تنها باعث کاهش اندک میزان گشادی تونل می‌شود که از نظر آماری به حد معنی‌دار نرسید. بنابراین براساس این مطالعه استفاده معمول از پلاسمای غنی شده در زمان بازسازی رباط متقاطع جلویی به منظور پیشگیری از گشادی تونل توصیه نمی‌شود.

یک بیمار در گروه شاهد به دلیل محدودیت حرکات، نیازمند دستکاری زیر بیهوشی عمومی شد.

هیچ عارضه دیگری در هر یک از گروه‌ها رخ نداد. در پایان ۳ ماه بعد از عمل، همه بیماران در هر دو گروه تست منفی «لاکمن»، زانوی پایدار بدون درد و دامنه حرکات خوب داشتند.

بحث

گشاد شدن پرتونگاری تونل‌ها پس از بازسازی رباط متقاطع جلویی پدیده شناخته شده است. یافته‌های این بررسی نشان دادند پلاسمای غنی شده با پلاکت علی‌رغم ویژگی‌های شناخته شده، تاثیری بر روی گشادی تونل به دنبال جراحی رباط متقاطع جلویی در کوتاه‌مدت ندارد. همچنین نتایج نشان دادند با وجود گشادی واضح در برخی بیماران، در مدت سه ماه نمی‌توان درباره نتایج بالینی پیش‌داوری نمود.

به وضوح اثبات شده است که پلاسمای غنی شده با پلاکت از طریق آزادسازی عوامل رشد باعث تقویت ترمیم بافتی می‌شود^(۱۵-۱۷،۲۳-۲۵). مولفین متعددی نشان داده‌اند که پلاسمای غنی شده با پلاکت موجب بهبود قلاب رباطی گرافت‌های بازسازی رباط متقاطع جلویی می‌شود اما اهمیت بالینی آن مورد سؤال می‌باشد^(۱۸،۱۹).

References

- Hollis R, West H, Greis P, Brown N, Burks R. Autologous bone effects on femoral tunnel widening in hamstring anterior cruciate ligament reconstruction. *J Knee Surg*. 2009;22(2):114-9.
- Fules PJ, Madhav RT, Goddard RK, Newman-Sanders A, Mowbray MA. Evaluation of tibial bone tunnel enlargement using MRI scan cross-sectional area measurement after autologous hamstring tendon ACL replacement. *Knee*. 2003;10(1):87-91.
- Höher J, Möller HD, Fu FH. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction: fact or fiction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1998;6(4):231-40. Review.
- Lind M, Feller J, Webster KE. Bone tunnel widening after anterior cruciate ligament reconstruction using EndoButton or EndoButton continuous loop. *Arthroscopy*. 2009;25(11):1275-80. doi: 10.1016/j.arthro.2009.06.003.
- Silva A, Sampaio R, Pinto E. Femoral tunnel enlargement after anatomic ACL reconstruction: a biological problem? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18(9):1189-94. doi: 10.1007/s00167-010-1046-z.
- Nebelung W, Becker R, Merkel M, Röpke M. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction with semitendinosus tendon using Endobutton fixation on the femoral side. *Arthroscopy*. 1998;14(8):810-5.
- Gomoll AH, Bach BR. Managing Tunnel Malposition and Widening in Revision Anterior Cruciate Ligament Surgery. *Oper Tech Sports Med*. 2006;14(14):36-44.
- Matsumoto A, Howell SM, Liu-Barba D. Time-related changes in the cross-sectional area of the tibial tunnel after compaction of an autograft bone dowel alongside a hamstring graft. *Arthroscopy*. 2006;22(8):855-60.
- Peyrache MD, Djian P, Christel P, Witvoet J. Tibial tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction by autogenous bone-patellar tendon-bone graft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1996;4(1):2-8.
- Siebold R. Observations on bone tunnel enlargement after double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2007;23(3):291-8.
- Jagodzinski M, Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Brand J, Hankemeier S, Krettek C, Meller R. Biodegradable screw versus a press-fit bone plug fixation for

hamstring anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study. *Am J Sports Med.* 2010;38(3):501-8. doi: 10.1177/0363546509350325 .

12. Choi NH, Lee JH, Son KM, Victoroff BN. Tibial tunnel widening after anterior cruciate ligament reconstructions with hamstring tendons using Rigidfix femoral fixation and Intrafix tibial fixation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(1):92-7. doi: 10.1007/s00167-009-0951-5.

13. Orrego M, Larrain C, Rosales J, Valenzuela L, Matas J, Durruty J, Sudy H, Mardones R. Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel. *Arthroscopy.* 2008;24(12):1373-80. doi: 10.1016/j.arthro.2008.07.016.

14. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009;17(6):676-82. doi: 10.1007/s00167-009-0762-8.

15. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010;26(2):269-78. doi: 10.1016/j.arthro.2009.11.015.

16. Everts PA, Overdeest EP, Jakimowicz JJ, Oosterbos CJ, Schönberger JP, Knape JT, van Zundert A. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. *Surg Endosc.* 2007;21(11):2063-8 .

17. 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. doi: 10.3810/psm.2010.12.1835. Review.

18. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an

endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. *Arthroscopy.* 2010;26(4):470-80. doi: 10.1016/j.arthro.2009.08.019 .

19. Vogrin M, Ruprecht M, Crnjac A, et al. The effect of platelet-derived growth factors on knee stability after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized clinical study. *Wien Klin Wochenschr.* 2010; 122(Suppl):91-95.

20. Fink C, Zapp M, Benedetto KP, Hackl W, Hoser C, Rieger M. Tibial tunnel enlargement following anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon autograft. *Arthroscopy.* 2001;17(2):138-43.

21. Harris NL, Indelicato PA, Bloomberg MS, Meister K, Wheeler DL. Radiographic and histologic analysis of the tibial tunnel after allograft anterior cruciate ligament reconstruction in goats. *Am J Sports Med.* 2002;30(3):368-73.

22. Mastrokalos DS, Rossis J, Yu J, Thermann H, Paessler HH. Tibial tunnel enlargement after ACL reconstruction with hamstrings, a comparison of single and double point tibial graft fixation. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85-B(Suppl):230.

23. Melean P, Figueroa D, Calvo R, Esteban A. Effects of platelet rich plasma in hamstring anterior cruciate ligament reconstruction. Presented at the *American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting*, New Orleans, 2010.

24. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006;24(5):227-34 .

25. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245-51.