

آیا پلاسمای حاوی پلاکت با غلظت بالا نقشی در ارتوپدی دارد؟

(توصیه‌های مبتنی بر شواهد)

ترجمه و تنظیم: دکتر غلامحسین شاهچراغی

Translated from: *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21: 739-748
By: *Gholam Hossain Shahcheraghi, MD, FRCS(C)*

خلاصه

درمان با پلاسمای حاوی پلاکت با غلظت بالا گسترش زیادی یافته و در ۵ سال اخیر کاربرد آن در ارتوپدی افزایش یافته است. غنی بودن فاکتورهای رشد نقش مهمی در بهبود دارد و پلاسمای حاوی پلاکت با غلظت بالا می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعدد باعث احیای مجدد بافت شود. کاربردهای بالینی و جراحی شامل فیوژن ستون فقرات، کندروپاتی، استئوآرتریت زانو، تاندینوپاتی، ضایعات حاد و مزمن بافت نرم، افزایش بهبودی بعد از بازسازی مجدد رباط، و سفتی عضلات می‌باشند. به هر حال در بسیاری موارد، شواهد بالینی محدودی در مورد کاربرد پلاسمای حاوی پلاکت با غلظت بالا وجود دارد. به علاوه، برای درک تغییرپذیری، وجود نظام طبقه‌بندی و شناسایی تفاوت بین محصولات ضروری می‌باشد. واژه‌های کلیدی: پلاسمای حاوی پلاکت، ارتوپدی، پیوند اتولوگ، بافت، پلاکت خون

دریافت مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۰ بار؛ پذیرش مقاله: ۱۰ روز قبل از چاپ

Any Role for PRP in Orthopaedics? (Evidence-Based Recommendations)

Wellington K. Hsu, MD; Allan Mishra, MD; Scott R Rodeo, MD; Freddie Fu, MD; Michael A Terry, MD;
Pietro Randelli, MD; S Terry Canale, MD; Frank B Kelly, MD

Translated by: *Gholam Hossain Shahcheraghi, MD, FRCS(C)

Abstract

Autologous platelet-rich plasma (PRP) therapies have seen a dramatic increase in breadth and frequency of use for orthopaedic conditions in the past 5 years. Rich in many growth factors that have important implications in healing, PRP can potentially regenerate tissue via multiple mechanisms. Proposed clinical and surgical applications include spinal fusion, chondropathy, knee osteoarthritis, tendinopathy, acute and chronic soft-tissue injuries, enhancement of healing after ligament reconstruction, and muscle strains. However, for many conditions, there is limited reliable clinical evidence to guide the use of PRP. Furthermore, classification systems and identification of differences among products are needed to understand the implications of variability.

keywords: Platelet-rich plasma; Orthopedics; Autologous transplant; Tissues; Blood platelet

Received: 20 days before printing ; Accepted: 10 days before printing

*Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, IRAN.

مقدمه

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)^۱

با وجود آن که امروزه PRP کاربرد زیادی دارد، بسیاری از افراد از موارد استفاده آن در ارتوپدی و با صرفه بودن یا نبودن آن اطلاعات لازم را ندارند. با بررسی مطالعات مشمول با سطح I یا II و III گزارش زیر ارائه می‌گردد:

از سال ۱۹۵۰ استفاده از PRP در بیماری‌های پوستی یا بعضی بیماری‌های دهان و صورت شروع شد^(۱،۲). همچنین استفاده از آن در تقویت استخوان‌سازی، آسیب‌های بافت نرم یا به‌عنوان کمک در «بازسازی‌های ماهیچه و استخوان» اخیراً افزایش یافته است. PRP استفاده از بخشی از خون خود شخص (اوتولوگوس) با غلظت بالاتر از حد طبیعی از پلاکت‌های خون می‌باشد^(۳). تهیه آن با سانتریفیوژ پلاسما (پلاسما فورسیز) است که دو بخش مایع و جامد اجزاء خون لخته نشده را از یکدیگر جدا می‌کند. در مرحله اول «جداسازی نرم» با یک چرخش ۱۵۰۰-۱۲۰۰ دور در دقیقه، پلاسما و پلاکت و گلبول‌های سفید و قرمز جدا می‌شوند. در مرحله دوم «جداسازی سخت» با گردش ۷۰۰۰-۴۰۰۰ دور در دقیقه پلاسمای با غلظت «زیاد پلاکت»، «پلاکت کم» بدست می‌دهد که البته موارد استفاده غلظت کم پلاکت زیاد مشخص نیست^(۴).

علاوه بر «پلاکت»، سلول‌های دیگری از جمله مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های موجود در PRP نیز ممکن است در ترمیم بافت موثر باشند. میزان گلبول‌های سفید بستگی به تکنیک‌های مختلف تهیه PRP، متفاوت می‌باشند و گروهی نیز معتقدند که وجود نوتروفیل شاید بازدارنده ترمیم نیز باشد^(۵). وجود غلظت پروتئین‌های متعدد رشد با غلظت‌های بالا یکی دیگر از عوامل احتمالی اثر PRP می‌باشد^(۳،۶). «واسترلان»^۲ و همکاران^(۶) PRP را در تاندون تزریق کرده و اثر انرژی‌سازی موقت را با افزایش چند نوع پروتئین رشد در سرم مشاهده کردند، در عین حال اثر بازدارنده بعضی پروتئین‌های دیگری همچون TGF-B^۳ در PRP

دیده شده است^(۷). نتایج متفاوت و متناقضی در مورد اضافه کردن ترومبین به PRP نیز ارائه شده است^(۸).

بیش از ۴۰ سیستم و طرز تهیه PRP در بازار وجود دارند. در عین حال غلظت نهایی پلاکت در PRP تهیه شده به عواملی چون میزان خون بکار گرفته شده، میزان پلاسمای تهیه شده، تعداد گلبول‌های قرمز یا سفید در آن دارد^(۹،۱۰) و همچنین وضعیت سلامت عمومی بیمار، سن بیمار و وضعیت خون‌رسانی در اندام، تفاوت‌هایی در میزان «فاکتور رشد» و سلول‌های فعال PRP بوجود می‌آورند^(۱۱). در عین حال تعداد پلاکت‌های PRP الزاماً تعیین کننده اثر ترمیمی آن نیست. «گی‌یوستی»^(۱۲) و همکاران پیشنهاد کردند که وجود $1,0 \times 10^6$ پلاکت در یک میکرولیتر موثرترین غلظت است. چون اثر ترمیمی پلاکت‌ها در زمان فاز التهابی و یا بلافاصله پس از فاز التهابی در یک آسیب بافتی است، به‌نظر می‌رسد زمان تزریق PRP مهم‌تر از تعداد پلاکت‌ها برای ترمیم بافت است^(۱۳).

ترمیم استخوان

با وجود چندین گزارش مثبت اولیه، بررسی‌های کلینیکی امیدوارکننده‌ای وجود ندارد. در عمل فیوز کردن مچ پا در ۱۲۳ بیماری که احتمال جوش‌نخوردن بالا بود، در نیمی پلاکت غلیظ شده و در نیمی دیگر به همراه پیوند استخوان بکار رفت و نتیجه این بود که شاید پلاکت غلیظ شده کمی موثر بود^(۱۴). «تسی»^۵ و همکاران^(۱۵) برای فیوژن در ستون فقرات، تعدادی چسب حاوی پلاکت بکار بردند که تفاوتی در درصد «جوش‌نخوردن» مشاهده نشد. «وینر»^۶ و همکاران^(۱۶) در مقایسه استفاده از PRP با پیوند استخوان لگن برای فیوژن مهره‌های کمری، اثری مثبت در PRP ندیدند و حتی اثر منفی در استفاده همزمان PRP با پیوند استخوان لگن بیمار مشاهده کردند.

به‌طورکلی در حال حاضر هیچ اثر مثبتی در استفاده از PRP در ترمیم استخوان مشاهده نشده است.

4. Giusti
5. Tsi
6. Weiner

1. Platelet-Rich Plasma
2. Wasterlain
3. Transforming Growth Factor- B₁

ترمیم غضروف

وجود TGF-B1، Thrombospondin-1 و فاکتور رشد مشابه انسولین در PRP دلیل پیشنهاد استفاده از PRP برای ترمیم غضروف بوده است^(۱۷).

در یک مطالعه سطح I یکبار تزریق PRP در زانوی مبتلا به آرتروز، با دو بار تزریق PRP به فاصله ۳ هفته، با گروهی که تزریق محلول نمکی ساده داشتند مقایسه شدند که پس از ۶ ماه، در هر دو گروهی که تزریق PRP داشتند اثرات مثبت مشاهده شد^(۱۸). یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۰ بیمار، تزریق PRP در مقایسه با هیالورانیک اسید نتایج بالینی بهتری را نشان داد^(۱۹). لیکن در مطالعه مشابه دیگری در ۱۰۹ بیمار، «فیلاردو»^۱ و همکاران نشان دادند که هر چند تزریق PRP تا یکسال نتایج بالینی خوبی به همراه داشت ولی اثر آن بهتر از تزریق اسید هیالورانیک نبود^(۲۰). در مطالعه دیگری که توسط آکادمی ارتوپدی آمریکا انجام شد، محققین نتوانستند پیشنهادی مثبت و یا منفی برای استفاده از PRP در کسانی که آرتروز زانو دارند ارائه دهند^(۲۱). در مطالعه دیگری در ضایعات غضروفی تالوس، تزریق PRP در مقایسه با هیالورانیک اسید، بهبودی بیشتری در درد و خشکی مفصل و کارایی میچ پا نشان داد^(۲۲).

در نهایت به نظر می‌رسد برای اثرات احتمالی PRP در ضایعات غضروفی مطالعات بیشتری لازم است.

ضایعات مزمن تاندونی

تاندونیت اپی کوندیل در آرنج با تزریق PRP درمان می‌شود. «میشرا»^۲ و همکاران^(۳۳) در یک بررسی کلینیکی، ۹۳٪ تسکین علائم را در ۲۰ بیمار طی ۲۶ ماه پیگیری گزارش کردند. «تاناساس»^۳ و همکاران^(۳۴) تزریق خون را با PRP در فاصله ۶ ماه مقایسه کردند و فقط در ۶ هفته اول به بهبودی نسبی با PRP دست یافتند. در مقایسه دیگری بین تزریق استروئید با PRP، کاهش میزان بهبودی پس از ۲ سال بررسی در گروه PRP کمتر از استروئید بود، و در یک سال بررسی PRP نتایج مؤثرتری

داشت^(۲۵،۲۶). تزریق PRP در التهاب تاندون آشیل موثر نبوده و موثرتر از تزریق سالیین نیست^(۲۷،۲۸).

در نهایت برای دردهای اطراف آرنج تزریق PRP حاوی گلبول سفید از تزریق مستقیم خون و یا استروئید اثر طولانی مدت‌تری نشان داده است، ولی به نظر می‌رسد تزریق PRP در ضایعات تاندونی در جاهای دیگر چندان امیدوارکننده نمی‌باشد.

ترمیم آسیب‌های بافت نرم

به علت وجود سطح بالای فاکتور رشد در PRP و اینکه در مرحله التهابی در ضایعات تاندونی، پروتئین‌هایی چون PDGF و TGF-B بالا رفته و باعث تحریک ساخت مویرگ‌های جدید و ساخت کلاژن می‌شوند، انتظار می‌رود PRP بتواند در ترمیم آسیب‌های حاد تاندون و لیگامان موثر باشد^(۱۶،۲۹،۳۰).

رابط متقاطع جلویی: بازسازی این رباط با گرافت‌های مختلف در محیطی انجام می‌شود که خون‌رسانی کم است و مایع سینوویال نیز با ترشح آنزیم‌های مخرب پروتئین، ترمیم را مشکل می‌سازند^(۳۱).

تزریق PRP در مرحله التهابی، زمان ترمیم را از یک سالی که به‌طور معمول برای ترمیم کامل گرافت انتظار می‌رود کوتاه‌تر می‌کند^(۳۲). «ارگو»^۴ و همکاران^(۳۳) با افزودن پلاکت تغلیظ شده به گرافت هامسترینگ و در داخل تونل استخوانی فمور، ترمیم سریع‌تر گرافت را براساس ام‌آرآی بعد از ۶ ماه نشان دادند. لیکن «سیلوا»^۵ و همکاران در مطالعه مشابهی، هیچ تفاوتی را در ام‌آرآی، ۳ ماه پس از تزریق ندیدند^(۱۶،۲۹).

در بررسی مطالعات دیگر، اضافه کردن پلاکت، ۳۰-۲۰٪ اثر مثبت در ترمیم گرافت رباط متقاطع جلویی داشته است^(۳۴). در مطالعات بر روی گرافت تاندون پاتلا در ترمیم رباط متقاطع جلویی نیز نتایج مختلفی گزارش شده است: «نین»^۶ و همکاران^(۳۵) و «مگنوسن»^۷ و همکاران^(۳۶) به دنبال بررسی با KT-1000 و ام‌آرآی و پرتونگاری ساده، تفاوت عمده‌ای در استفاده از PRP مشاهده

4. Orrego
5. Silva
6. Nine
7. Magnussen

1. Filardo
2. Mishra
3. Thanasas

ترمیم پارگی حاد تاندون آشیل

مطالعات قوی که نتایج مثبتی از تزریق PRP نشان دهد وجود ندارند^(۴۰).

مخارج استفاده از PRP در مقایسه با درمان‌های دیگر

اثرات مثبت کاهش هزینه در صورت درمان با PRP در ارتوپدی هنوز مشخص نمی‌باشد^(۲۵،۴۱).

خلاصه

هرچند PRP از نظر تئوری در تسریع ترمیم باید موثر باشد، لیکن مطالعات مستند گویای آن است که میزان موفقیت در ترمیم، با نحوه تهیه PRP، وضعیت بیماری و همچنین محل‌های آناتومیک که استفاده می‌شوند مرتبط می‌باشد. استفاده آن در ارتوپدی و مثبت بودن اثر احتمالی آن در ترمیم و همچنین در کاهش هزینه درمان بیماری، مستلزم مطالعات بیشتر و قوی‌تری می‌باشد.

1. Joe

کردند ولی کاهش میزان درد و حساسیت در محل برداشت گرفت از تاندون پاتلا، به دنبال تزریق PRP در محل برداشت، دیده شد^(۳۷).

ترمیم پارگی روتاتورکاف

تفاوتی در تزریق PRP پس از ترمیم کاف در پارگی‌های کوچک و متوسط دیده نشد^(۳۸). در یک بررسی بر ۷۹ ترمیم کاف با سوچر آنکور^(۱۳) حتی اثر منفی با تزریق PRP گزارش شده است. «جو»^۱ و همکاران در یک مطالعه آینده‌نگر، تأثیری در ترمیم یا میزان پارگی مجدد یا رضایت عمومی بیماران در بکارگیری PRP مشاهده نکردند. در مقابل در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در ترمیم پارگی‌های درجه ۱ و ۲، قدرت بیشتری در حرکت چرخشی و میزان پارگی مجدد کمتری مشاهده شد^(۳۹).

در نهایت با وجود چند مطالعه مثبت، اثر PRP در پارگی کاف هنوز مشخص نمی‌باشد.

References

1. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489-96.
2. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994; 52(2):161-5.
3. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: Current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):602-8.
4. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(4):308-16.
5. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: The PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012;28(7):998-1009.
6. Wasterlain AS, Braun HJ, Harris AH, Kim HJ, Drago J. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med*. 2013;41(1):186-93.
7. Harris SE, Bonewald LF, Harris MA, et al. Effects of transforming growth factor beta on bone nodule formation and expression of bone morphogenetic protein 2, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase, and type I collagen mRNA in long-term cultures of fetal rat calvarial osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1994;9(6):855-63.
8. Han B, Woodell-May J, Ponticello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1459-70.
9. Leitner GC, Koszik F, Rudnicki T, et al. Apheresis products of the Amicus and the AS.TEC 204 cell separators are comparable with regard to dendritic cells derived from the mononuclear cell collection. *Vox Sang*. 2007;92(1):37-41.
10. Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: A technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(1):118-23.
11. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRPgel is born equal: Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations. Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. *Vox Sang*. 2009;97(2):110-8.
12. Giusti I, Rughetti A, D'Ascenzo S, et al. Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion*. 2009;49(4):771-8.
13. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, Adler RS, Pearle A, Warren RF. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: A prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med* 2012;40(6):1234-41.

14. **Bibbo C, Bono CM, Lin SS.** Union rates using autologous platelet concentrate alone and with bone graft in high-risk foot and ankle surgery patients. *J Surg Orthop Adv.* 2005;14(1):17-22.
15. **Tsai CH, Hsu HC, Chen YJ, Lin MJ, Chen HT.** Using the growth factors enriched platelet glue in spinal fusion and its efficiency. *J Spinal Disord Tech.* 2009; 22(4):246-50.
16. **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.
17. **Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, et al.** Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: A comparison of four different systems. *Vox Sang.* 2006;91(2):5-9.
18. **Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A.** Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: A prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-64.
19. **Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al.** Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40(12):2822-7.
20. **Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al.** Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: Study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:229.
21. **American Academy of Orthopaedic Surgeons.** Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd edition. Available at: [http://www.aaos.org/research/guidelines/ Treatment of Osteoarthritis of the Knee Guideline.pdf](http://www.aaos.org/research/guidelines/Treatment%20of%20Osteoarthritis%20of%20the%20Knee%20Guideline.pdf). Accessed October 3, 2013.
22. **Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M.** Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012;40(3):534-41.
23. **Mishra A, Pavelko T.** Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11):1774-8.
24. **Thanasas C, Papadimitriou G, Charalambidis C, Paraskevopoulos I, Papanikolaou A.** Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: A randomized controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2011; 39(10):2130-4.
25. **Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL.** Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: A double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2011;39(6):1200-8.
26. **Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T.** Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010;38(2):255-62.
27. **de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al.** Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(2):144-9.
28. **de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, et al.** One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011;39(8): 1623-9.
29. **Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S.** Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010;26(1):50-57.
30. **Marx RE.** Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-228.
31. **Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB.** Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen-platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Res.* 2007;25(8):1007-1017.
32. **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.
33. **Orrego M, Larrain C, Rosales J, et al.** Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel. *Arthroscopy.* 2008; 24(12):1373-80.
34. **Vavken P, Sadoghi P, Murray MM.** The effect of platelet concentrates on graft maturation and graft-bone interface healing in anterior cruciate ligament reconstruction in human patients: A systematic review of controlled trials. *Arthroscopy.* 2011;27(11):1573-83.
35. **Nin JR, Gasque GM, Azcárate AV, Beola JD, Gonzalez MH.** Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009;25(11):1206-13.
36. **Magnussen RA, Flanigan DC, Pedroza AD, Heinlein KA, Kaeding CC.** Platelet rich plasma use in allograft ACL reconstructions: Two-year clinical results of a MOON cohort study. *Knee* 2013;20(4):277-80.
37. **de Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ.** Patellar tendon healing with platelet-rich plasma: A prospective randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2012;40(6):1282-8.
38. **Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, et al.** Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011;39(2):258-65.
39. **Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P.** Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: A prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(4):518-28.
40. **Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andia 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.
41. **Dougherty EJ.** An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2008;21(12):568-75.