

مقاله مروری

پلاسمای غنی از پلاکت (Platlete- Rich plasma)، روشی جدید در درمان استئوآرتریت زانو

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱/۲۸

خلاصه

استئوآرتریت شایع‌ترین بیماری مفصلی است که در طی یک فرایند دژنراتیو مزمن، منجر به تخریب پیشرونده غضروف مفصلی می‌شود. شایع‌ترین مفصل درگیر نیز، مفصل زانو است. متاسفانه تاکنون درمان قطعی و مؤثری برای استئوآرتریت شناسایی نشده است. درمان‌های فعلی عمدتاً مبتنی بر کاهش درد و التهاب هستند، اثرات محدود و کوتاه‌مدتی در کنترل علائم و بهبود کیفیت زندگی بیمار دارند. روش‌های درمانی جدید، با توجه به ظرفیت محدود ترمیم خودبخودی غضروف مفصلی، رویکردی به سمت ترمیم غضروف دارند. در مطالعات متعددی ثابت شده است که تعداد سلول‌های مزانشیمال در مایع سینوویال مبتلایان به استئوآرتریت به طور خودبخود افزایش قابل توجهی (تا ۷ برابر) می‌یابد؛ اما این سلول‌ها احتمالاً به علت ناکافی بودن تعداد و عدم مواجهه با مقدار کافی فاکتورهای رشد قادر به بازسازی مؤثر بافت‌های آسیب‌دیده نیستند. درمان با پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) که محیطی غنی حاوی غلظت‌های بالا از فاکتورهای رشد مختلف است، می‌تواند به عنوان راه حلی برای تحریک این سلول‌ها به همانندسازی و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده مفصلی و استخوانی مطرح گردد. در مطالعه حاضر به بحث پیرامون رویکردهای گوناگون درمانی استئوآرتریت زانو و بررسی دقیق‌تر تاثیر درمانی تزریق PRP بر مفصل زانوی استئوآرتریتی شده است. با توجه به مطالعات مورد بررسی می‌توان چنین نتیجه گرفت که تزریق PRP احتمالاً می‌تواند تا حدی نشانگر آینده‌ای امیدبخش برای درمان علامتی استئوآرتریت زانو، خصوصاً در درجات پایین آن باشد؛ با این وجود برای اثبات این فرضیه بررسی‌های بیشتر و مطالعات دقیق‌تری مورد نیاز است

کلمات کلیدی: استئوآرتریت زانو، پلاسمای غنی از پلاکت، درمان، (PRP) Platlete- Rich plasma

^۱ سارا جلالی جیوان

^۲ طیبه اسدی ساخمرسی

^۳ ژاله شریعتی سرابی*

^۴ جلیل توکل افشاری

^۵ علی قاسمی

^۶ داریوش حمیدی علمداری

۱-۲. دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشیار گروه روماتولوژی، مرکز تحقیقات

روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

۴- استاد گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات

ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

۵- دانشیار گروه هماتولوژی اطفال، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- استادیار گروه بیوشیمی بالینی، مرکز

تحقیقات بیوشیمی و تغذیه، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد - بیمارستان امام رضا، دفتر گروه

داخلی، مشهد، ایران

تلفن: +98-51-38543031

email:shariatiJ@mums.ac.ir

مقدمه

استئوآرتروز شایع‌ترین بیماری مفصلی است و به عنوان اصلی‌ترین علت ناتوانی در سنین کهنسالی شناخته می‌شود (۱). این بیماری پیشرونده با درگیر کردن مفاصل سینوویال در طی یک فرایند دژنراتیو مزمن، منجر به تخریب پیشرونده غضروف مفصلی، تغییر شکل استخوان زیر غضروفی، کاهش فضای مفصلی، استخوان‌سازی نابهنجار در سطح و حاشیه مفصل (استئوفیت) و در نهایت از بین رفتن کارکرد طبیعی مفصل می‌شود (۱).

در تخریب مفصل زانو عوامل محیطی و ارثی نقش دارند، عوامل خطر شامل سن بالا، چاقی، تروما، سابقه ژنتیکی، جنس مونث، کاهش هورمون‌های جنسی، عفونت، رسوب کریستال، هموگلوبینوپاتی و بعضی اختلالات متابولیک است. عواملی چون پارگی لیگامان‌های محافظ مفصل زانو بویژه لیگامان صلیبی قدامی (anterior collateral ligament ACL)، پارگی مینیسک و در یک راستا نبودن (mal alignment) استخوان‌های دو طرف مفصل زانو نیز، موجب استئوآرتروز زودرس می‌شوند (۱، ۶، ۷). تظاهرات بالینی بیماری شامل درد وابسته به فعالیت و خشکی مفصل می‌باشد، خشکی مفصل در ابتدای صبح (معمولاً کمتر از ۳۰ دقیقه) و پس از بی‌حرکتی‌های کوتاه مدت gel phenomenon دیده می‌شود (۱).

گاهی اختلال در عضلات اطراف مفصل زانو موجب خالی کردن زانو یا قفل شدن آن می‌شود (۱). ضعف عضلانی و اختلالات حسی - حرکتی از جمله عوامل اتیولوژیک آرتروز زانو شناخته شده‌اند، در این بین ضعف عضله چهار سر ران به عنوان یک ریسک فاکتور اولیه در نظر گرفته می‌شود که حتی گاهی پیش از آتروفی یا شروع درد اتفاق می‌افتد (۸، ۷).

تغییرات رادیوگرافیک مفصل زانوی استئوآرتروزی نیز بیشتر شامل باریک شدن فضای مفصلی، تشکیل استئوفیت، اسکروز و کیست‌های ساب‌کندرال می‌باشد. در این بیماری، تظاهرات بالینی و رادیوگرافیک، همیشه ارتباط مستقیمی ندارند.

طبق گزارش اخیر سازمان جهانی بهداشت (WHO) این بیماری تا سال ۲۰۲۰ در سطح چهارمین عامل ایجاد ناتوانی فیزیکی در جهان قرار می‌گیرد. طبق این گزارش ۲۸٪ جمعیت بالای ۶۵

سال جهان، به این بیماری مبتلا هستند و سالانه معادل ۴۸۰۰ میلیون یورو هزینه تحمیلی این بیماری به سیستم بهداشت و درمان می‌باشد (۲).

مطابق گزارش‌های موجود، در ایران و جهان، شایع‌ترین مفصل درگیر در مبتلایان به استئوآرتروز، مفصل زانو می‌باشد (۳، ۲). شیوع استئوآرتروز در ایران، در مناطق روستایی ۱۶٪ و در مناطق شهری ۱۵٪ برآورد شده است (۴). شیوع آرتروز زانو نیز در مناطق شهری و روستایی ۹/۷۶٪ تا ۱۹/۳٪ گزارش شده است (۵، ۳). آمار مذکور، مؤید شیوع بالای ابتلا به استئوآرتروز زانو در کشور است (از هر ۶/۵ نفر ۱ نفر) که با توجه به افزایش متوسط سنی جامعه، شیوه زندگی و عادات نادرست قابل توجهی می‌باشد. این امر، پژوهش در زمینه درمان‌های کارآمد این بیماری، که بار بهداشتی و اقتصادی بالایی در کشور ایجاد کرده است، ضروری می‌سازد.

در مطالعه حاضر به بحث پیرامون رویکردهای گوناگون درمانی استئوآرتروز زانو و بررسی دقیق تر تاثیر درمانی تزریق PRP بر مفصل زانوی استئوآرتروزی پرداخته شده است.

منابع مورد بررسی در این مطالعه شامل کتب مرجع داخلی، کارآزمایی‌های بالینی، مقالات مروری و مقطعی، قابل دسترسی از پایگاه‌های Medline و Pubmed، تا تاریخ دسامبر ۲۰۱۳ است. تمرکز مطالعه بر بررسی تاثیر تزریق داخل مفصلی PRP در بهبود شرایط بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو می‌باشد.

درمان‌های رایج استئوآرتروز و چالش‌های مربوطه:

درمان‌های فعلی استئوآرتروز شامل ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی، گلوکوکورتیکوئید و هیالورونیک اسید، عمدتاً مبتنی بر کاهش درد و التهاب هستند اما اثرات محدود و کوتاه‌مدتی در کنترل علائم و بهبود کیفیت زندگی بیمار دارند (۱، ۹، ۱۰). استامینوفن ضد درد انتخابی است و در موارد وجود التهاب و مقاومت به استامینوفن از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) استفاده می‌شود که در حداکثر دوز ۳۰٪ موثرتر از استامینوفن هستند (۱).

شایع‌ترین عارضه مصرف NSAIDs عوارض گوارشی مانند سوءهاضمه، تهوع، زخم پپتیک و خونریزی گوارشی می‌باشد.

های حیوانی نتایج بسیار خوبی داشته و در انسان نیز در حال مطالعه و بررسی است و امروزه به جایگاه ویژه ای دست یافته است (۱۳).

در مطالعات متعددی ثابت شده است که تعداد سلول‌های مزانشیمال در مایع سینوویال مبتلایان به استئوآرتریت به طور خودبخود افزایش قابل توجهی (تا ۷ برابر) می‌یابد؛ این در حالی است که امکان یافتن این سلولها در مایع سینوویال افراد سالم بسیار کم و ناچیز بوده است (۱۴، ۱۵). در حقیقت این گونه به نظر می‌رسد که تعداد سلول‌های مزانشیمال موجود در مایع سینوویال با درجه پیشرفته بودن بیماری و میزان آسیب‌دیدگی غضروف ارتباط مستقیم داشته باشد (۱۵). اما این سلولها احتمالاً به علت ناکافی بودن تعداد و عدم مواجهه با مقدار کافی فاکتورهای رشد قادر به بازسازی مؤثر بافت‌های آسیب‌دیده نیستند. درمان با پلاسما غنی از پلاکت (PRP) که محیطی غنی حاوی غلظت‌های بالا از فاکتورهای رشد مختلف است، می‌تواند به عنوان راه حلی برای تحریک این سلولها به همانندسازی و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده مفصلی و استخوانی مطرح گردد ۱۶ تزریق داخل مفصلی PRP (بدون حضور سلول‌های بنیادی) نیز در مطالعات انسانی و حیوانی متعدد منجر به بازسازی بافت و بهبود علائم بیماران شده است (۱۶، ۱۷). استفاده از سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های مزانشیمی نه تنها ساختار مفصل آسیب‌دیده، بلکه جنبه‌های ضدالتهابی و تعدیل سیستم ایمنی^۱ را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸). قابلیت استخراج و تکثیر این سلولها به مقادیر بالا و امکان تمایز به سلول‌های مختلف خصوصاً سلول‌های کندروژنیک؛ سلول‌های مزانشیمال را به عنوان مناسب‌ترین گزینه برای مهندسی بافت غضروف‌های آسیب‌دیده مطرح ساخته است ۱۹ این سلولها به بافت‌های اسکلتی-عضلانی خصوصاً نقاط آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند و با توجه به اینکه دارای خاصیت چسبندگی بالا مانند فیروبلاستها هستند، در آن محل مقیم شده و به طور اختصاصی به بازسازی بافت‌های اطرف می‌پردازند (۱۰، ۱۸، ۱۹).

تشدید نارسایی احتقانی قلب، افزایش فشار خون، اختلالات کبدی، کلیوی، تنفسی و عصبی نیز از عوارض دیگر مصرف این داروها می‌باشند. بروز یا تشدید آسم و مننژیت آسپتیک هم از عوارض گزارش شده اند (۱۱).

به لحاظ این مشکلات، مصرف این داروها در سال‌های اخیر کمتر توصیه می‌شود.

تزریق داخل مفصلی گلوکوکورتیکوئیدها نیز تنها به مدت یک تا دو هفته قادر است، درد ناشی از سینویت را کاهش می‌دهد (۱). در مجموع می‌توان گفت درمان‌های رایج موجود، بر کاهش علائم بیماری و نه متوقف ساختن پیشرفت پاتولوژی تمرکز دارند. این واقعیت، ضرورت جهت‌گیری به سمت روش‌های درمانی جدید که متوجه علت اصلی بیماری باشند را مشخص می‌سازد.

از طرفی دیگر، درمان‌های جراحی با استفاده از پروتز یا پیوند استئوکندرال نیز علی‌رغم اینکه به طور موقت منجر به بهبود نسبی بیمار می‌شوند، اما تأثیر پایداری نداشته و در بهترین حالت تا ۱۵ سال دوام خواهند داشت (۶). به علاوه به دنبال آرتروپلاستی زانو، بیمار در معرض خطراتی نظیر ترومبوز وریدهای عمقی (deep vein thrombosis DVT) و ترومبوآمبولی وریدی (venous thrombosis VT)، قرار می‌گیرد که حتی با وجود مراقبت‌های پیشگیرانه ممکن است تا ۱۰٪ بیماران، طی سه ماه بعد از جراحی دچار VTE شوند (۱۲).

رویکردهای جدید در درمان علتی استئوآرتریت زانو:

روش‌های درمانی جدید، مانند پیوند کندوروسیت اتولوگ (autologous chondrocyte transplantation ACT)، که بر ترمیم خودبخودی غضروف مفصلی متمرکز است، رویکردی به سمت ترمیم غضروف دارند. در روش ACT، از غضروف بیمار بیوپسی گرفته شده و کندوروسیت‌های آنرا جدا سازی می‌کنند، سپس کندوروسیت‌ها را کشت می‌دهند و با آن نقص غضروف را پر می‌کنند که البته هنوز در مورد تمایز زدایی و ادغام نسبتاً ضعیف ایمپلنت با بافت غضروف بحث‌های زیادی وجود دارد (۱۳). جدیدترین رویکرد، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیال، به جای کندوروسیت‌ها است، این روش در مدل

استفاده از PRP در درمان استئوآرتریت:

PRP یک فرآورده خونی اتولوگ می باشد که از طریق سانتریفوژ خون به دست می آید. از آغاز دهه ۱۹۹۰ تا کنون "فاکتورهای رشد" به یک موضوع داغ در جهان پزشکی تبدیل شده اند. واضح است که فاکتورهای رشد نقش محوری در بهبود همه انواع زخم ها بازی می کند. اولین تحقیقات در مورد استفاده از PRP، در اوایل دهه ۱۹۷۰ گزارش شده است. اما با توجه به تجهیزات لازم عظیم و گران قیمت (۴۰،۰۰۰ دلار در سال ۱۹۹۶) و نیاز به مقدار زیادی از خون بیمار (۴۵۰ CC) تولید آن فقط در اتاق عمل مقدور بود. با آغاز دهه ۱۹۹۰، گزارشات متعددی از تاثیر مناسب PRP در جراحی های فک و صورت، لثه، جراحی زیبایی، و ترمیم پوست و زخم، منتشر شد (۲۰).

از اوایل قرن ۲۱، استفاده از PRP در ارتوپدی جهت التیام شکستگی ها و پیوند استخوان گسترش یافت. موفقیت بیشتر این امر در التیام بافت همبندی در پزشکی ورزشی بود et al. Sampson S, در سال ۲۰۰۸ اولین مطالعه ی انسانی در مورد تاثیر PRP جهت درمان مشکلات مزمن تاندونی را منتشر کردند. این مطالعه از کاهش ۹۳٪ درد در طول مدت دو سال پیگیری بیماران حکایت داشت (۱۶).

با توجه به استقبال گسترده از PRP در بهبود آسیب های ورزشی، پژوهشگران در صدد تعیین اعتبار استفاده از PRP برای ترمیم صدمات لیگامنت ها و تاندون، استئوآرتریت زانو، فرسایش غضروف زانو، تاندونیت مزمن آرنج و کشیدگی و پارگی عضله هستند (۲۰).

بحث

مهم ترین معضل در مطالعات مربوط به بررسی تاثیر بالینی تزریق PRP در درمان آرتروز زانو، عدم وجود حجم استاندارد و فاصله و تعداد دفعات تزریق استاندارد می باشد؛ همچنین استفاده از ضد انعقادها، عوامل فعال کننده، و تکنیک های جداسازی آن نیز بسیار متنوع است (۲۱). در مجموع، بررسی مطالعات انجام شده در سال های اخیر، تاثیر درمان با PRP، خصوصاً در بیماران مبتلا به استئوآرتریت خفیف را اثبات کرده اند.

پاتل^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کشور هند ۷۸ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو را طی مطالعه ای تصادفی و دو سو کور مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند که دو گروه تحت درمان با تزریق PRP قرار گرفتند. یک گروه تنها بر روی یک زانو و گروه دیگر بر روی هر دو زانو با فاصله ای ۳ هفته ای. بعد از پیگیری بیماران طی دوره هایی ۶ هفته ای، ۳ و ۶ ماه بعد از تزریق، رابطه معنی داری بین تزریق PRP و بهبود بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (۲۲). همچنین در مطالعه ای که توسط جانگ^۳ و همکاران در طی سال های ۲۰۰۸-۲۰۱۰ در رابطه با تاثیر PRP بر ۶۵ بیمار مبتلا به استئوآرتریت با درجه پایین صورت گرفت کاهش درد بیماران بعد از ۸/۸ ماه گزارش شد (۲۳). در مطالعه گبی^۴ و همکاران نیز، در سال ۲۰۱۳، ۸۰ بیمار که دارای آرتروز زانو درجه ۳ بر اساس درجه بندی Kelgeren Lawrence بود، به مدت ۱۲ ماه پیگیری شدند و مشخص شد این درمان در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی بیماران مفید است (۲۴). اما در کارآزمایی بالینی ای که در سال ۲۰۱۲ توسط فیلاردو^۵ و همکاران در کشور ایتالیا انجام شد، ۱۰۹ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه تحت درمان با تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید (۵۵ نفر) و PRP (۵۴ نفر) تقسیم شدند و بعد از پیگیری بیماران طی ۲، ۶ و ۱۲ ماه بعد از تزریق، گروه PRP نتیجه ای بهتر از گروه هیالورونیک اسید نشان نداد و این روش درمانی جز برای بیماران با درجه پایین آسیب دیدگی پیشنهاد نشد (۲۵). طی مطالعه ای که اسپاکووا^۶ و همکاران در کشور اسلواکی انجام دادند نیز، ۱۲۰ بیمار با استئوآرتریت درجه ۳، ۲، ۱ که به صورت تصادفی انتخاب شدند به مدت ۳ و ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند و از طریق WOMAC^۱ تاثیر PRP برای درمان مراحل اولیه OA تایید شد (۲۶). در مورد غلظت موثر، سید احمد رییس سادات و همکاران در سال ۲۰۱۲، ۶۵ بیمار کم تر از ۷۵ سال را ۶ ماه بعد از تزریق به وسیله پرسشنامه WOMAC مورد ارزیابی قرار دادند که در

² Patel³ Jang⁴ GOBBI⁵ Filardo⁶ Spakova¹ Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

مهمترین سؤاها در حال حاضر حجم استاندارد، فاصله و تعداد دفعات تزریق استاندارد، لزوم استفاده از ضد انعقادها، عوامل فعال کننده، و تکنیک های جداسازی آن می باشند که در مطالعات آینده باید پاسخ داده شوند.

نتیجه گیری

تزریق داخل مفصلی PRP می تواند نتایج امیدبخشی برای درمان استئوآرتریت زانو خصوصا در انواع خفیف آن به همراه داشته باشد. با این وجود بررسی های بیشتر و مطالعات دقیقی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در پشتیبانی و حمایت طرح تحقیقاتی بررسی اثرات PRP و سلولهای بنیادی در درمان بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه کننده به مرکز پزشکی امام رضا(ع) نهایت تشکر را داریم نتیجه انجام این پروژه تحقیقاتی که در جهت مقایسه بیماران ایرانی با مطالعات و تحقیقات جهانی و همچنین در راستای ارتقا علمی و پژوهشی آن دانشگاه می باشد، در آینده ای نزدیک گزارش خواهد شد.

نهایت رابطه معناداری بین غلظت PRP و میزان بهبودی مشاهده نشد (۲۷).

دکتر امیر خوشبین و همکاران در سال ۲۰۱۳، طی یک مطالعه سیستماتیک، تعداد ۱۵۷ مطالعه کارآزمایی بالینی درمان استئوآرتریت زانو با PRP را مورد بررسی قرار دادند که در این میان ۶ مطالعه با پیگیری بالای ۲۴ هفته مورد متآنالیز قرار گرفتند، نتایج این بررسی طبق معیار های (IKDC) International knee documentation committee و WOMAC، حاکی از آن بود که تزریق PRP، تاثیر قابل توجهی در بهبود بیماری داشته است اما بررسی VAS (VISUAL ANALOGUE SCALING) تفاوت معناداری را نشان نداد.

این مطالعه در نهایت تزریق متوالی PRP، طی ۶ ماه را، برای بهبود استئوآرتریت خفیف درجه یک یا دو (mild to moderate) زانو، موثر اعلام می کند، اما به عوارض جانبی غیر اختصاصی آن نیز اشاره دارد (۲۱).

اما به طور کلی مطالعات منتشر شده مؤید تاثیر تزریق داخل مفصلی PRP بر بهبود بیماران مبتلا به استئوآرتریت بوده اند. با این وجود،

References:

1. Felson DT. Osteoarthritis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003; 81(9):646-656.
3. Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. J Rheumatol 2008 Jul;35(7):1384.
4. Davatchi F. Rheumatic diseases in the APLAR region. APLAR J Rheumatol 2006;9: 5-10.
5. Davatchi F, Tehrani Banihashemi A, Gholami J, Faezi ST, Forouzanfar MH, Salesi M, et al. The prevalence of musculoskeletal complaints in a rural area in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, rural study) in Iran. Clin Rheumatol 2009 Nov;28(11):1267-1274.
6. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2012; 85(1):49-56.
7. Hurlley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am May 1999;25(2):283-298.
8. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Heilman, Steven Mazzuca, Ethan M. Braunstein, Barry P. Katz, Fredric D. Wolinsky; Quadriceps Weakness and Osteoarthritis of the Knee. Ann Intern Med 1997 Jul;127(2):97-104.

9. Roberts S, Genever P, McCaskie A, De Bari C. Prospects of stem cell therapy in osteoarthritis. *Regen Med* 2011 May;6(3):351-366.
10. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002 Jun;10(6):432-463.
11. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009 Dec 15;80(12):1371-1378.
12. Baser, Onur. Prevalence and economic burden of venous thromboembolism after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *Am J Managed Care* 2011;17(1):S6.
13. Mobasheri A, Csaki C, Clutterbuck AL, Rahmanzadeh M, Shakibaei M. Mesenchymal stem cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: applications in cartilage repair and osteoarthritis therapy. *Histol Histopathol* 2009 Mar;24(3):347-366.
14. Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, Yamaga M, Horie M, Koga H, *et al.* Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res* 2012 Jun;30(6):943-949.
15. Jones EA, Crawford A, English A, Henshaw K, Mundy J, Corscadden D, *et al.* Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis: detection and functional evaluation at the single-cell level. *Arthritis Rheum* 2008 Jun;58(6):1731-1740.
16. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008 Dec;1(3-4):165-174.
17. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, Inoue A, Sakao K, Tonomura H, *et al.* Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Mar-Apr;27(2):201-207.
18. Chen FH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):223.
19. Qi Y, Feng G, Yan W. Mesenchymal stem cell-based treatment for cartilage defects in osteoarthritis. *Mol Biol Rep* 2012 May;39(5):5683-5689.
20. Donna A. The new age of prolotherapy. *Practical Pain Manag* 2010;10(4).
21. Khoshbin A. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *J Arthroscopic Related Surg* 2013;29(12): 2037-2048.
22. 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 Feb;41(2):356-364.
23. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013 Jul;23(5):573-580.
24. Gobbi A. Platelet Rich Plasma (PRP) in Osteoarthritis. *Platelet-Rich Plasma*:Springer Berlin Heidelberg;2014. 231-236.
25. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi 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 Nov 23;13:229.
26. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid. *Am J Phys Med Rehabil* 2012 May;91(5):411-417.
27. Raeissadat SA, Rayegani SM, Babae M, Ghorbani E. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Pain, Function, and Quality of Life of Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Res Treat* 2013.