



Trombositten zengin plazma (PRP)'nin artrozlu dizlerde etkinliği

Efficacy of platelet-rich plasma (PRP) in knees with arthrosis

Alparslan Yurtbay¹, Ferhat Say²

¹Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Osteoartrit (OA) hastalığının sürecini anlamak, bu hastalığın erken döneminde meydana gelen moleküler seviyedeki değişiklikleri hedef alan tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sunacaktır. Trombositten zengin plazma (*Platelet-rich plasma*, PRP), dizin OA hastalığında anabolik ve katabolik süreçler sonucu oluşan moleküler düzeydeki değişiklikleri hedef alır. Trombositten zengin plazma otolog büyüme faktörleri açısından zengindir. Biyoaktif moleküllerin doğal bir konsantrasyonunun elde edildiği, basit, düşük maliyetli ve minimal invaziv tedavi yöntemlerinden birisidir. İyileşmenin doğal sürecinde rol alan moleküller lokal olarak iyileşme bölgesine yüksek miktarda verilerek vücudun yaralanma bölgesindeki doğal iyileşme sürecini artırır. Böylece fonksiyonel iyileşme sürecinin hızlandırılması amaçlanır. Bu makalenin amacı, diz OA'lı hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak uygulanan PRP tedavisini, bilimsel açıdan yüksek kanıt düzeyi içeren literatür bilgileri rehberliğinde gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: osteoartrit; diz; trombositten zengin plazma; büyüme faktörleri

Understanding the osteoarthritis (OA) disease process will contribute to the development of treatment options that target changes at the molecular level that occur early in this disease. Platelet-rich plasma (PRP) targets changes at the molecular level that occur as a result of anabolic and catabolic processes in osteoarthritis of the knee. Platelet-rich plasma is rich in autologous growth factors. It is one of the simple, low-cost, and minimally invasive treatment methods in which a natural concentration of bioactive molecules is obtained. Molecules that play a role in the natural healing process are locally given to the healing area in high amounts, increasing the body's natural healing process in the injury area. Thus, it is aimed to accelerate the functional recovery process. This article aims to review the PRP treatment, which is applied as an alternative treatment option in patients with knee OA, under the guidance of the literature with a high level of scientific evidence.

Key words: osteoarthritis; knee; platelet rich plasma; growth factors

Osteoartrit (OA) tedavisinde temel hedefler; eklem ağrısı ve sertliğini azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi arttırmak, eklem hasarını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Osteoartritin risk faktörleri ve semptomları birlikte düşünülerek birçok tedavi seçeneği birleştirilebilir. Diz OA'sının yönetimi için mevcut birkaç kılavuz arasında, Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (*Osteoarthritis Research Society International*, OARSI) ve Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis*, ESCEO)'nden olanlar 2019 yılında güncellendi.^[1,2] Bu kılavuzlar hem ilaç dışı (egzersiz gibi) hem de oral steroid yapısın-

da olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) gibi ilaç tedavilerini önermektedir. Eklem içi PRP tedavisi OARSI ve ESCEO tedavi kılavuzlarında yer almamıştır. Osteoartriti kesin tedavi eden veya ilerleyişini durduran, yavaşlatan bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu tedavi yöntemleri ilerleyişi durdurmalı veya yavaşlatmalı, yan etkileri hiç veya az olmalıdır.

Trombositten zengin plazma (*Platelet-rich plasma*, PRP) tedavisi, OA hastalığında ağrıyı azaltmayı, eklem fonksiyonunu korumayı ve eklem içerisinde iyileşme sürecini hızlandırmayı amaçlayan hastanın kendi kanından elde edilen alternatif bir tedavi yöntemidir. Fonksiyonel iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla

İletişim / Contact: Dr. Öğretim Üyesi Alparslan Yurtbay • **E-posta / E-mail:** yurtbayalparslan@gmail.com

ORCID iD: Alparslan Yurtbay, 0000-0002-8156-3504 • Ferhat Say, 0000-0002-8021-0942

Geliş / Received: 31 Ağustos 2022 • **Revizyon / Revised:** 22 Kasım 2022, 16 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 18 Aralık 2022

iyileşme sürecinde yer alan moleküller hedeflenen bölgeye lokal olarak salınır. Trombositten zengin plazma tedavisinde temel hedef yaralanma bölgesinde doğal iyileşme sürecini arttırmaktır. Son yıllarda tıp alanında kullanımı yaygınlaşan ve üzerinde birçok çalışmalar yapılan PRP tedavisi, OA'nın moleküler seviyedeki tedavi çalışmalarına büyük katkı sunmaktadır.

Bu makalenin amacı, diz OA'lı hastalarda uygulanan PRP eklem içi enjeksiyonlarının güncel PRP tanımı ve moleküler etki mekanizmalarını, PRP sınıflamasını, PRP hazırlanmasında uygulanan teknikleri, PRP etkinlik derecesini, PRP'nin yan etkilerini ve kontrendikasyonlarını bilimsel açıdan yüksek kanıt düzeyi içeren literatür bilgileri rehberliğinde gözden geçirmektir.

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA: TANIMI VE MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMASI

Trombositten zengin plazma tedavisinde eklem içerisine uygulanan, hastanın kendi kanından elde edilen trombositten zengin konsantrasyon; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve diğer mediatörler açısından oldukça zengindir.^[3] Büyüme faktörleri; hücre çoğalmasını, hücreyel göçü, angiogenezi ve hücre dışı matriks üretimini uyandır.^[4] İyileşmenin doğal sürecinde rol alan moleküller lokal olarak iyileşme bölgesine yüksek miktarda verilerek vücudun yaralanma bölgesindeki doğal iyileşme sürecini artırır. Düşük iyileşme potansiyeline sahip dokularda onarım sürecini geliştirmek için hastaların kendi büyüme faktörlerinin kullanılması amaçlanmaktadır. Osteoartrit patogeneziinde yer alan; büyüme faktörleri, *transforming growth factor-β* (TGF-β) ve kondrositler kıkırdak dokudaki hasarı onarıırken, matriks metalloproteinaz (MMP)-1,3,13 ve anti-agregan enzimler-ADAM (*A Disintegrin and Metalloprotease*) buna engel olmaktadır.^[5] Bu anabolik ve katabolik süreçler arasındaki denge bozulmuştur. Bozulan bu dengeyi anabolik süreçler lehine çevirmek için farklı dokularda anabolik süreçleri uyarmayı amaçlayan eklem içi ortamı modüle etmeye yönelik kan türevleri giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Kıkırdak dokusunda damar, sinir ve lenfatik sistemler olmadığı için kendini yenileme potansiyeli yoktur ve hastalığının tedavisi de çok zordur. Kıkırdak doku onarımını uyarmak ve hasarlı kıkırdak dokusunun yerini alacak doku oluşumunu sağlamak için yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Büyüme faktörlerinin kıkırdak dokusunun kendi kendini onarmasında etkili olduğu gösterilmiştir.^[6] Bu nedenle yeni geliştirilen tedavi yöntemleri, kıkırdak iyileşme sürecini uyardırmaya ve halihazırda oluşmuş hasarı iyileştirmeye odaklanmıştır. Bu tedavi yöntemlerinden biri, olog büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve diğer mediatörler açısından zengin bir sıvı olan PRP'dir.^[3] Trombositten zengin plaz-

ma, hastanın kendi kanının santrifüj edilmesiyle elde edilir ve elde edilen sıvıdaki trombosit oranı kandakinden 4-5 kat daha fazladır. Trombositlerin degranülasyonu ile ortaya çıkan büyüme faktörleri, kondrojenik hücrelerin anjiyogeneziinde ve proliferasyonunda, kıkırdak matrisin salgılanmasında, doku yeniden şekillenmesinde ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar.^[7]

Fibroblast büyüme faktörü ailesi, TGF-β, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin tümü lokal mikro çevreyi modüle ederek, anabolik ve antikatabolik etkileri sayesinde, kıkırdak yaralanması ve onarımıyla ilgili hem in-vitro hem de hayvan çalışmalarında, osteoartrit tedavisinde uygulamasının umut verici olduğu bildirilmiştir.^[4]

Osteoartritte PRP uygulanmasının eklem içerisinde matris metalloproteinaz-13'te önemli bir azalmaya yol açarak katabolik süreci baskıladığı, sinoviyositlerde hiyalüronan sentaz-2 (HAS-2) ekspresyonunda artışına neden olduğu gösterilmiştir. Trombositten zengin plazma endojen hiyalüronik asit üretimini uyarmakta ve kıkırdak katabolizmasını azaltmaktadır. Trombositten zengin plazma uygulanması ile enflamatuvar mediatör konsantrasyonu baskılanmakta, sinoviyositlerde HAS-2 gen ekspresyonunda artışa neden olmaktadır.^[8]

Trombositten zengin plazma, kıkırdak yüzeyel zonunda yer alan yoğun kollajen demetlerinin yüzeydeki lubrisin adı verilen proteoglikan protein salgılanmasını önemli ölçüde uyandır.^[9] Çoklu PRP enjeksiyonlarının, sinovyal enflamasyonu azaltarak ağrı ve sinovyal kalınlıkta azalma sağladığı gösterilmiştir.^[10]

Eksozomlar, metabolik olarak aktif hemen hemen tüm hücreler tarafından salgılanabilen, vücut sıvılarında bulunan, hücreler arası iletişimde hayati roller oynadıkları düşünülen 50-150 nm çapında küçük keseciklerdir.^[11] Trombositten zengin plazmadan türetilen eksozomların moleküler mekanizması ile OA ilişkisini araştıran bir çalışmada, OA üzerindeki terapötik etkilerinin, in-vitro ve in-vivo olarak aktive edilmiş PRP'ninkine benzer veya onlardan daha iyi olduğu bulunmuştur. Trombositten zengin plazmadan türetilen büyüme faktörlerini içeren taşıyıcılar olarak hareket eden PRP'den türetilen eksozomların, Wnt/β-katenin sinyal yolunu aktive ederek OA için yeni bir tedavi olabileceği belirtilmektedir.^[12]

Trombositten zengin plazmanın kondrositleri interlökin-1β (İL-1β) kaynaklı apoptozdan ve matris bozulmasına karşı koruduğu gösterilmiştir.^[13] Sıçanlarda PRP kullanan bir in-vivo OA modelinde mikroRNA-337 ve mikroRNA-375'in enflamasyonu ve apoptozu etkileyerek OA ilerlemesini geciktirmede rol oynadığı bulunmuştur.^[14]

Trombositten zengin plazmanın biyolojik aktivitesi

çok yönlüdür; trombosit α granülleri, vasküler endotelial büyüme faktörü ve doku büyüme faktörü β dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin salınımını teşvik ederken, enflamasyon nükleer faktör- κ B yolunun inhibisyonu yoluyla modüle edilir.^[15] Trombositten zengin plazma aynı zamanda M1 ve M2 makrofaj polarizasyonu üzerinde de etki ederek anti-enflamatuvar etkisini göstermektedir.^[16]

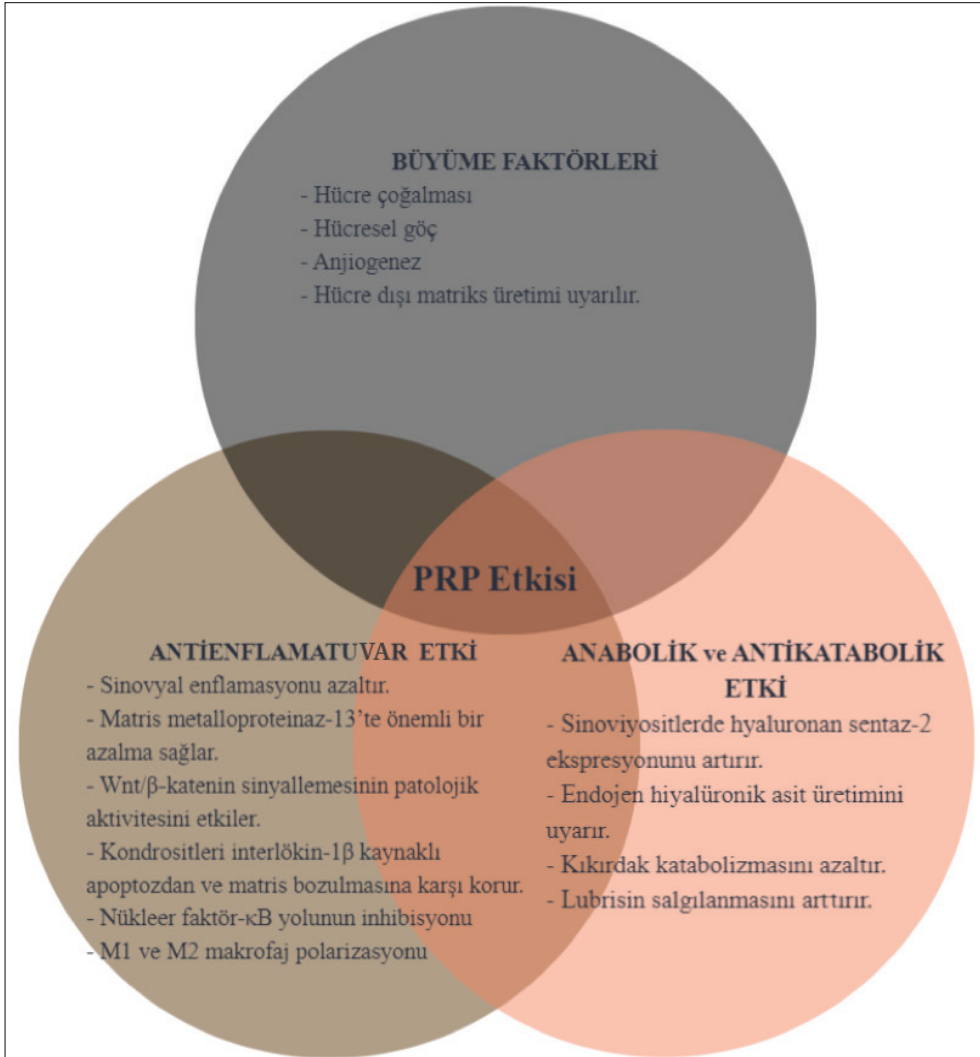
Şekil 1'de PRP eklem içi enjeksiyonunun moleküler etki mekanizmaları özetlenmektedir.

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

Trombositten zengin plazmanın hazırlanma aşamasında kullanılan farklı yöntemler ve uygulama sırasında klinik çeşitlilikler mevcuttur. Bu durum uygulama ve tedavide bilimsel açıdan bir standardın oluşturulamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle PRP tedavisini karakterize etmek

ve sınıflandırmak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur; ancak fikir birliği yoktur. Kapsamlı ve tüm dünya tarafından doğrulanmış, herkes tarafından tekrar edilebilir bir sınıflandırma sistemi henüz bulunmamaktadır. Trombositten zengin plazma konsantrasyonunu elde etmek amacıyla kullanılan preparatlar önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Farklı tedaviler için çok çeşitli PRP hazırlama kitleri mevcuttur. Osteoartrit tedavisi için en ideal PRP hazırlama yöntemi bilinmemektedir. Trombositten zengin plazmayla ilgili çalışmalarda PRP'nin hazırlanması ve uygulanması aşamasında yeterli ve herkes tarafından tekrarlanabilir bilgi verilmemektedir. Sonuç olarak her aşamada var olan bu çeşitlilik elde edilen verilerin yorumlanmasını ve karşılaştırılmasını imkânsız hâle getirmektedir.

İdeal sınıflandırma; kullanımı basit olmalı, herkes tarafından tekrarlanabilir olmalıdır. Tablo 1'de literatürdeki mevcut PRP sınıflandırma sistemlerinden bahsedilmiştir.^[17-21]



Şekil 1. Trombositten zengin plazma (PRP) eklem içi enjeksiyonunun moleküler etki mekanizmaları.

Tablo 1. Trombositten zengin plazma (PRP) sınıflandırma sistemlerinden örnekler^[17-21]Dohan Ehrenfest sınıflaması; PRP'yi lökosit varlığına veya yokluğuna ve fibrin yapısına göre sınıflandırmaktadır.^[17]

1. Lökositten fakir PRP	Lökosit miktarı az veya yoktur, fibrin yapısı düşük yoğunluktadır.
2. Lökositten zengin PRP	Lökosit miktarı çok ve fibrin yapısı düşük yoğunluktadır.
3. Trombositten zengin fibrin	Lökosit miktarı az veya yoktur, fibrin yapısı yüksek yoğunluktadır.
4. Lökositten zengin fibrin	Lökosit miktarı çok ve fibrin yapısı yüksek yoğunluktadır.

PAW sınıflaması; PRP'yi trombosit sayısına, trombosit aktivasyonunun gerçekleşme şekline ve beyaz kan hücrelerin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırmaktadır.^[18]

Trombosit sayısına göre; P1 (\leq başlangıç değeri) P2 ($>$ başlangıç değeri- 750.000 hücre sayısı/ μ L) P3 ($>$ 750.000- 1.250.000 hücre sayısı/ μ L) P4 ($>$ 1.250.000 hücre sayısı/ μ L)	PRP solüsyonuna <i>buffy coat</i> dahil edildiye; nötrofiller var anlamında α simgesi kullanılır, eğer nötrofiller filtre edildiye nötrofiller yok anlamında β simgesi kullanılır. Trombosit aktivasyonu için dışarıdan bir etken kullanıldıysa X ile belirtilir.
---	--

Mishra sınıflaması; PAW sınıflamasına benzer olarak PRP'yi trombosit sayısına, trombosit aktivasyonunun gerçekleşme şekline ve beyaz kan hücrelerin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırmaktadır.^[19]

	Trombosit Miktarı	Lökosit Miktarı	Trombin veya kalsiyum gibi dışarıdan trombosit aktivatörü kullanımı
Tip 1	Yüksek	Yüksek	+
Tip 2	Yüksek	Yüksek	-
Tip 3	Yüksek	-	-
Tip 4	Yüksek	-	+

PLRA sınıflaması; (*platelet, leucocyte, RBCs, and activation*), bu sınıflamada lökositlerin PRP aktivitesi üzerine potansiyel olumsuz etkileri vurgulanmıştır.^[20]DEPA sınıflaması; (*dose of platelet, efficiency, purity, and activation*), önceki sınıflamalarda yer verilmeyen iki yeni kavram sunmuştur. İlk kavram; PRP'deki trombositin kana göre oranı. İkinci kavram; elde edilen PRP'nin saflık oranıdır.^[21]

Trombositten zengin plazma ve diğer kan ürünleriyle ilgili her şeyi kapsayan ve evrensel olan bir sınıflama sistemi henüz bulunmamaktadır. Biyolojik tedavileri tanımlamak için evrensel terminolojiye ayrıca herkes tarafından uygulanabilir, tekrarlanabilir ve kapsamlı olog kan ürünleri için sınıflandırma sistemine ihtiyaç vardır.

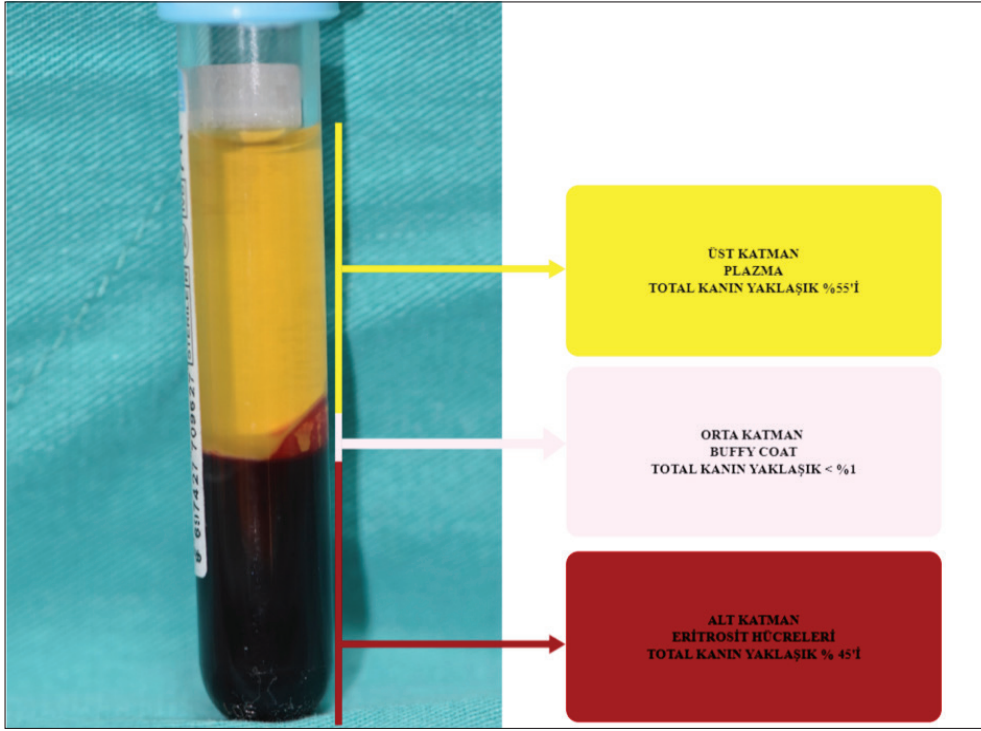
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN HAZIRLANMA AŞAMASINDA UYGULANAN TEKNİKLER

Trombositten zengin plazma hazırlanma aşamasında uygulanan teknikler çeşitlilik göstermektedir. Standartize edilmiş, herkes tarafından kabul görmüş ve kesin sınırlarla tarif edilmiş bir teknik bulunmamaktadır. Bu bölümde tüm dünyada daha sık uygulanan literatürde yer alan tekniklerden bahsedilecektir.

Trombositten zengin plazma elde etmek için öncelikle hastanın kendisinden kan alınır. Daha sonra bu kan antikoagulan tüplere [sitrat dekstroza A, Na sitrat veya etilen diamin tetra asetik asit anti-koagulan (EDTA) içeren tüpler] aktarılır. İyonize kalsiyumu bağlayan sitrat pıhtılaşma yolunu bloke eder. Etilen diamin tetra asetik asitin anti-koagulan olarak kullanılması sonucunda oldukça

yüksek sayıda trombosit elde edildiği bildirilmiştir.^[22] Tüplere aktarılan olog kan santrifüj cihazında belirli bir süre ve güçte santrifüje edilir. Kanın bu süre zarfında pıhtılaşması istenmeyen bir olaydır. Pıhtılaşan kandan trombositleri elde etmek oldukça güçtür. Santrifüj işlemi sonrasında tam kan yer çekiminin etkisiyle üç katmana ayrılır; üst katmanda plazma, orta katmanda "*buffy coat*" olarak isimlendirilen trombositler ve lökositler, alt katmanda ise eritrositler yer alır (Şekil 2).

Trombositten zengin plazmanın hazırlanma aşamasında uygulanan tekniklerin çeşitlilik göstermesi elde edilen sıvıdaki trombosit miktarlarının farklılık göstermesine yol açmaktadır. Trombositten zengin plazma tedavisinin klinik olarak faydalı olabilmesi için trombosit miktarının 200×10^3 ile 1000×10^3 trombosit/mL arasında olmalıdır. Daha yüksek bir konsantrasyonun olumsuz olacağı bildirilmiştir.^[23] Trombositten zengin plazma içerisindeki trombosit miktarı normal kandaki miktarın yaklaşık 4-7 katıdır. Trombositten zengin plazma hazırlama aşamasında uygulanan tekniklerin çeşitliliği yanı sıra kişinin kendi kanının özelliklerinden dolayı da elde edilen konsantrasyonda farklılıklar görülebilmektedir.^[23]



Şekil 2. Santrifüj işlemi sonrasında tam kan yer çekiminin etkisiyle üç ayrı katmana ayrılmaktadır.

Trombositten zengin plazma elde edilirken bu işlem manuel veya otomatik hazır ticari ürünlerle yapılabilir. Bu iki yöntemle elde edilen trombosit miktarları farklılık göstermektedir. Literatürde uygulanan santrifüj süreleri 5 ile 20 dakika arasındadır. Yine literatürde tek veya çoklu santrifüj işlemi uygulandığı görülmektedir. İlk santrifüj hızı düşüktür. Bu santrifüjün amacı eritrositleri plazmadan ayırmaktır. İkinci santrifüj hızı ise yüksektir. Bu santrifüjün amacı ise plazma ve buffy coatı daha iyi ayırt etmektir. İkili santrifüj işlemi sonrası saf PRP elde edilir. Trombosit aktivasyonu amacıyla dışarıdan ilave edilen aktivatörler farklılık göstermektedir. Kalsiyum veya trombin aktivatör olarak tercih edilmektedir. Sığır trombin alerji olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

Trombositten zengin plazma elde edilirken uygulanan santrifüj işlemi henüz standardize edilememiştir. Santrifüj hızına ve sayısına göre literatürde uygulanan protokoller çeşitlilik göstermektedir. Yara iyileşmesinde en etkili olan PRP'nin hangi santrifüj işlem protokolü ile elde edildiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Tablo 2'de literatür taramasından elde edilen santrifüj aşamasında uygulanan çeşitli protokollerin bir kısmının özeti yer almaktadır.

Kliniğimizde uyguladığımız bir teknik üzerinden PRP hazırlama aşamalarına bu bölümde yer vereceğiz. Öncelikle antekübital venden toplam 32 mL periferik venöz kan alınır. Kan alınırken aseptik koşullara dikkat edilir ve

trombositlere zarar vermemek için travmatize edilmesine özen gösterilir. Kan, pıhtılaşma önleyici olarak %3,2 sodyum sitrat içeren 4,5 mL'lik 8 steril tüpte toplanır (Şekil 3a). Kliniğimizde tek santrifüj, 1800 devir ve 10 dakika süre ile santrifüj protokolü uygulanmaktadır (Şekil 3b). Santrifüj işleminden sonra tam kan yer çekimine göre üç katmana ayrılır:

1. Katman-plazma (üst katman),
2. Katman trombositler ve lökositler (orta katman, *buffy coat*),
3. Katman eritrositler (alt katman) (Şekil 3c). Santrifüj işlemlerinden sonra her tüpte yaklaşık 4 mL kan vardır; üst katman 2 mL plazma, orta katmanda 0,2 mL *buffy coat* ve alt katmanda 1,8 mL eritrosit tabakası (Şekil 3d). Bu değerler yaklaşıktır. Çünkü katmanlar her hastada farklı eritrosit hacmi nedeniyle farklı miktarlarda elde edilebilir. Kliniğimizde kullandığımız bu teknikle PRP elde etme işleminde, literatürde sıklıkla tercih edilen Anitua yönteminden yararlanılmıştır.^[30] Her hasta kendine özgü eritrosit hacmine sahiptir. Bu nedenle santrifüj sonrası elde edilen katmanlar arasında farklılık oluşacaktır. Bu farklılığı standardize etmek amacıyla Anitua'nın kullandığı ayrıştırma yöntemini modifiye ettik. Ayrıştırma işlemini standardize etmek için her hastanın orta tabakasının tamamı (0,2 mL) ve orta tabakanın hemen üzerinde trombositten zengin 0,8 mL'lik ilk tabaka toplanmakta-

Tablo 2. Santrifüj aşamasında uygulanan çeşitli protokollerin özet tablosu

Yazar/Yıl	Birinci Santrifüj	İkinci Santrifüj	Trombosit Konsantrasyonu
Yurtbay/2021 ^[24]	1800 RPM 10 dakika	-	128 × 10 ⁵ /μL (>5 × hasta başlangıç).
Yin/2017 ^[25]	160 G 10 dakika	250 15 dakika	More 1250 10 ⁹ /L
Eren/2016 ^[26]	2660 RPM 12 dakika	-	214,7 ± 52,1/μL × 10 ³
Sabarish/2015 ^[27]	1000 RPM 4 dakika	800 RPM 9 dakika	3,5 10 ⁹ /μL
Perez/2014 ^[28]	100 G 10 dakika	400 G 10 dakika	5 katı
Amable/2013 ^[29]	300 G 5 dakika	700 G 17 dakika	140 to 190 10 ³ /μL
Mazzocca/2012 ^[23]	3200 RPM 15 dakika	-	873,8 ± 207,2 10 ³ /μL

Dönme hızı (RPM: *Revolutions per minute*, G: *Gravite*).

dir. Böylece tabakalar hastalar arasında farklılık gösterse de her hastadan yaklaşık olarak aynı tabakalar elde edilmeye çalışılmıştır. Üst plazmanın 1,2 mL'lik kısmı (Şekil 3e) ve alt tabakanın 1,8 mL eritrosit tabakası çıkarıldı ve atıldı. Kalan 0,8 mL plazma ve 0,2 mL buffy coat ayrı bir steril tüpe aktarıldı (Şekil 3f). Her tüpten 1 mL olmak üzere toplam 8 mL PRP toplandı. Elde edilen 8 mL nihai PRP'nin 5 mL'si steril koşullarda anterolateral portalden hastanın dizine enjekte edilir. Kalan 3 mL PRP trombosit ve lökosit ölçümü için laboratuvara gönderilir. Trombosit aktivasyonu için %5,5 kalsiyum klorür (CaCl₂) (1 mL PRP içinde 50 μL CaCl₂) kullanılır (Şekil 3g). Bu yöntem ile lökositten zengin PRP olarak yüksek konsantrasyonlu lökositlere (9000-11,000 lökosit/μL) ve trombosit sayısı ortalama 128 × 10⁵/μL (>5 × hasta başlangıç seviyesi) sahip PRP elde edilir. Bu teknik ile elde edilen PRP, Mishra sınıflandırmasına göre tip 2A'dır.^[19] Trombositten zengin plazma enjeksiyonundan sonra hastalar, herhangi bir yan etki olmadığından emin olana kadar ortalama 15-20 dakika gözlenir.

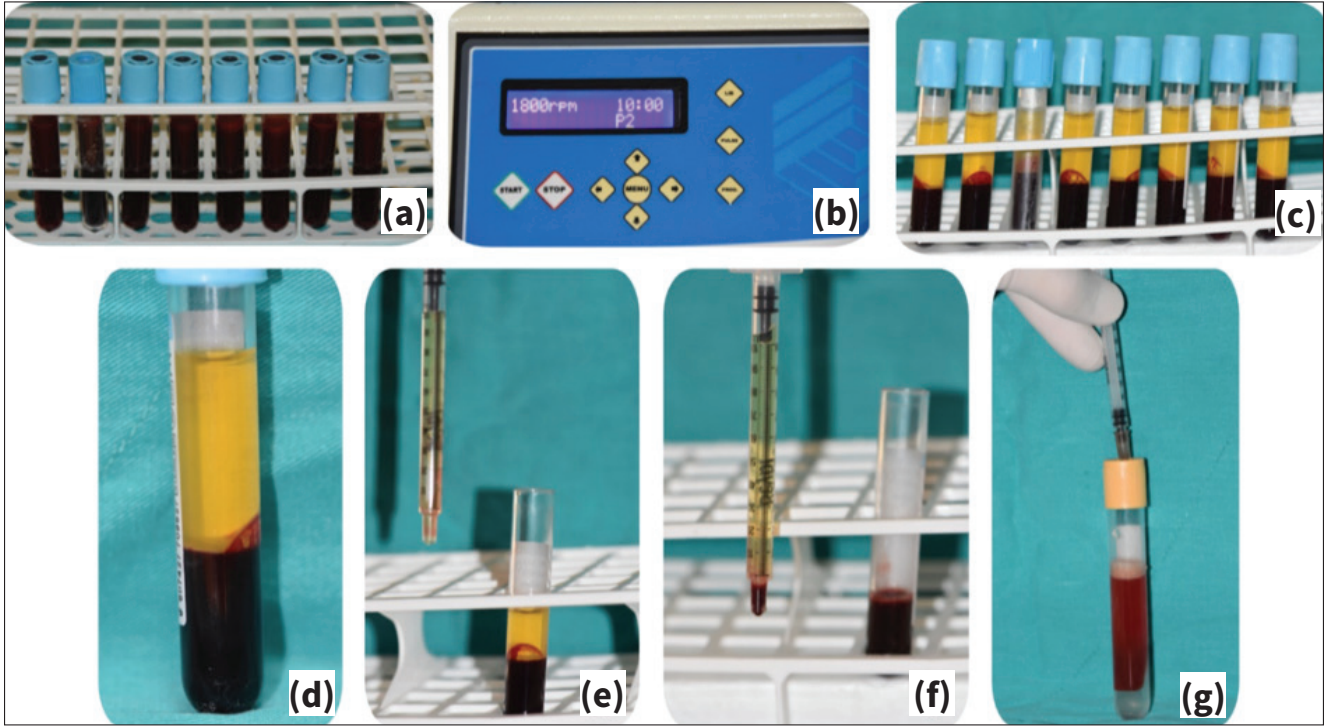
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİNLİK DERECESESİ

Trombositten zengin plazma tedavisi son otuz yıldır dünya çapında birçok hekim tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazma, büyüme faktörleri ve biyoaktif proteinler açısından zengindir. Trombositten zengin plazmanın dokuların yenilenmesinde rol oynayan iyileşmeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı uyardığı bildirilmektedir.^[4] Osteoartrit tedavisinde PRP kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çok azı kontrol grubuyla yapılan klinik çalışmalardır.^[24,31-36] Literatürde PRP'nin OA tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, PRP'nin OA tedavisinde etkisinin sınırlı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[37,38] Erken evre OA olan hastalarda, genç hastalarda

ve vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olanlarda PRP tedavisinin başarısının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[31] Diz OA'sında eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliği Tablo 3'te özetlenmiştir.

Trombositten zengin plazma tedavisinin etkinliğini daha iyi anlayabilmek, plasebo ve diğer tedavilerle kıyaslayabilmek amacıyla eklem sıvısının biyokimyasal özelliklerinin üzerinde durulması daha objektif sonuçlar verecektir. Tucker ve ark. yaptıkları plasebo kontrollü klinik çalışmada eklem içerisinde *Alpha-2-macroglobulin* (A2M) seviyelerine bakmışlardır.^[33] *Alpha-2-macroglobulin*, kıkırdak temelli patoloji ve enflamatuvar artritlerin benzersiz bir potansiyel tedavisi olarak ortaya çıkmıştır. *Alpha-2-macroglobulin* enflamatuvar kaskadı inhibe etmekle kalmayıp, aynı zamanda kıkırdak dejenerasyonunun katabolik sürecini de bozduğu bilinmektedir. Plazmadan elde edilen otolog konsantrasyonlu A2M şu anda çeşitli ağrılı artritleri başarılı bir şekilde tedavi etmek için kullanılmaktadır.^[39] Tucker ve ark., plasebo kontrol grubuna kıyasla PRP tedavisi uygulanan hasta grubundan elde ettikleri eklem içi sıvısında A2M miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Aynı zamanda ağrı/sertlik ve fonksiyon skorlarında PRP grubunun anlamlı üstünlüğü olduğunu bildirmişlerdir.^[33]

Kanıt düzeyi 1 olan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü prospektif bir klinik çalışmada Yurtbay ve ark. plasebo (sodyum salin) ile karşılaştırıldığında, lökositten zengin PRP (LR-PRP) enjeksiyonlarının diz OA'sının yönetiminde etkili olduğunu gözlemledi.^[24] Çoklu dozlarda PRP tedavisinin etkinliğini ve süresini artırmaktadır. Trombositten zengin plazma tedavisinde en iyi sonuçlar, 51-65 yaş arası, alt ekstremite mekanik aks açısı daha düşük, Kellgren ve Lawrence (K/L) sınıflamasına göre evre 2 OA olan hastalarda elde edilmiştir. Trombositten zengin plazma enjeksiyon tedavisi olan hastalar, plasebo grubuna kıyasla üç, altı ve 12. aylarda daha iyi skorlar



Şekil 3.a-g. Toplam 32 mL venöz kan sekiz adet sodyum sitrat içeren tüplere alınır (a). 1800 devir ve 10 dakika süre ile tek santrifüj protokolü uygulanır (b). Santrifüj işlemi sonrasında oluşan görünüm ve katmanlar (c-d). Üst katmanın (plazma içeriği) 1,2 L'lik kısmı alınır ve atılır (e). Kalan 0,8 mL plazma ve 0,2 mL *buffy coat* alınarak ayrı bir steril tüpe aktarılır (f). Trombosit aktivasyonu için %5,5 kalsiyum klorür (CaCl₂) (1 mL PRP içinde 50 µL CaCl₂) kullanılır (g).

elde etmiş ($p < 0,05$). Altıncı ve 12. ayda çoklu doz PRP'nin tek doz PRP'den daha etkili olduğu bulunmuş ($p < 0,05$). Yirmi dört ayda gruplar arasında anlamlı bir puan farkı bulunmadığı belirtilmektedir.^[24]

2021 yılında bildirilen randomize, iki gruplu, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, semptomatik diz OA'sı (K/L derece 2 veya 3) olan 50 yaş ve üzeri hastalar analiz edildi. Bennell ve ark. haftalık aralıklarla lökositten fakir PRP (LP-PRP) ve salin plasebo gruplarına üçer defa eklem içi enjeksiyonu uyguladılar. Semptomatik hafif-orta dereceli radyografik diz OA'sı olan ve eklem içi PRP enjeksiyonları yapılan hastaların 12 ayda semptomlarında veya eklem yapısında düzelme bulunmadı. Bu nedenle, yazarlar diz OA tedavisi için eklem içi PRP enjeksiyonlarının kullanımını desteklemediler.^[36]

Dorio ve ark. 2021 yılında yaptıkları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada; PRP, plazma ve salin grupları arasında altıncı ve 12. haftalarda anlamlı fark bulunmadığını belirtmektedir.^[34] Lin ve ark., PRP, hiyalüronik asit (HA) ve salin gruplarını karşılaştırdıkları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada LP-PRP'nin eklem içi enjeksiyonları, dizde hafif ile orta dereceli osteoartriti olan hastalarda en az bir yıl boyunca klinik olarak anlamlı fonksiyonel iyileşme sağladığını belirtmektedir.^[31]

Lökositten zengin PRP veya lökositten fakir PRP enjeksiyonunun semptomatik diz OA'lı hastalarda 12 aylık takipte benzer klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Lökositlerin varlığı, PRP enjeksiyonlarının klinik sonuçlarını önemli ölçüde etkilememektedir.^[40] Trombositten zengin plazma ve HA tedavilerini karşılaştıran beş yıllık çift-kör, randomize, kontrollü klinik çalışmada, her iki tedavinin de zamanla diz fonksiyonel durumunu ve semptomlarını iyileştirmede etkili olduğunu belirtmektedir.^[41] Randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizinde (kanıt düzeyi 1), diz OA'sı olan bireylerde üç, altı ve 12. aylarda PRP kortikosteroidler, HA ve plasebo ile karşılaştırıldığında en iyi genel sonucu göstermiştir.^[42]

Trombositten zengin plazma enjeksiyonu tedavisinin çoklu doz uygulanmasının tekli doz uygulamasına göre daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[24,43] Çoklu doz PRP uygulamalarında PRP tedavisi etkinliğini bir yıla kadar sürdürmektedir.^[24,43] Çoklu doz PRP'nin etkili olduğu sonucu literatür ile uyuşmaktadır.

Trombositten zengin plazma tedavisinin endikasyonları ve hangi hasta grubunda daha etkili olduğu henüz net değildir. Trombositten zengin plazma tedavisinin dizin OA hastalığında etkinliğini gösteren yüksek bilimsel kanıtlara sahip çalışmalar eksiktir. Tedavi yaklaşımları,

Tablo 3. Diz OA'sında eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliğinin zeti

Yazar/Yıl	alışmanın Tipi	Takip Suresi	Temel Bulgular
Lewis/2022 ^[35]	ift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma	12 ay	Tekli veya oklu PRP'nin 12 aya kadar salin enjeksiyonuna kıyasla herhangi bir ek yararlı etkiye sahip olduğuna dair kanıt yoktur.
Tucker/2021 ^[33]	Tek-kr, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma	12 ay	Trombositten zengin plazma tedavi grubu, plasebo (salin) grubuna göre daha az ağrı/sertlik ve gelişmiş fonksiyon skorlarına sahipti. Alpha-2-macroglobulin (A2M), PRP tedavi grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur.
Yurtbay/2021 ^[24]	ift-kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma	24 ay	Plasebo (sodyum salin) ile karşılaştırıldığında, LR-PRP tedavisi diz OA tedavisinde etkiliydi. Çoklu doz PRP tedavi etkinliğini ve suresini arttırdı.
Bennell/2021 ^[36]	Randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma	12 ay	Plasebo (sodyum salin) ile karşılaştırıldığında, LP-PRP tedavisi diz OA tedavisinde etkili bulunmadı.
Dorio/2021 ^[34]	Randomize, ift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma, üç hasta grubu: PRP, plazma ve salin	6 ay	Altı ve 12. haftalarda  çalışma grubu arasında fark yoktu.
Lin/2019 ^[31]	Randomize, ift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma, üç hasta grubu: PRP, HA ve salin	12 ay	LP-PRP'nin eklem içi enjeksiyonları, dizde hafif ile orta dereceli osteoartriti olan hastalarda en az bir yıl boyunca klinik olarak anlamlı fonksiyonel iyileşme sağlayabilir.

hasta değerlendirme skorlamaları, PRP hazırlama teknikleri, trombosit sayıları, antikoagülan kullanımı, aktive edici ajanlar, ayırıştırma teknikleri, enjeksiyon sayıları ve sıklığı, hacim farklılıkları ve kontrol grubuyla yapılan çalışmalarda krleme yöntemleri çoğu çalışmada standardize edilmemiştir.^[38]

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN YAN ETKİLERİ VE KONTRENDİKASYONLARI

Trombositten zengin plazma tedavisi hastanın kendi kanından elde edilen otolog kan ürünü olduğu için bilinen sistemik bir yan etkisi, hastalık bulaşı ve immün reaksiyon riski bulunmamaktadır.^[44] Trombositten zen-

gin plazma hazırlık aşamasında trombositleri aktive etmek için kullanılan sığır trombini alerjen olabilir. Eksojen aktivatör olarak sığır trombini kullanılması halinde, faktör V, XI ve trombine karşı antikor gelişme ihtimali mevcuttur. Bu durumda hayatı tehdit eden koagülopati tabloları görülebilir.^[45] Dolayısıyla sığır ürünlerine alerjisi olanlarda ve koagülopati olan veya antikoagülan ilaç kullanan hastalarda trombositlerin sığır trombini kullanılarak eksojen aktivasyonu kontraendikedir.^[45]

Enjeksiyonun yapıldığı yerde PRP içeriğindeki faktörlere cevap olarak lokal enflamasyon artışı görülebilmektedir. Hasta ve yakınlarına enjeksiyon sonrası erken dönemde geçici olarak semptomlarda kötüleşme

görülebileceği anlatılmalıdır.^[44] Lokal enfeksiyon, damar veya sinir yaranması gibi tüm enjeksiyonlar sonrasında görülebilecek komplikasyonlar nadir de olsa görülebilmektedir. Enjeksiyon bölgesinde skar dokusu gelişimi ve kalsifikasyon bildirilmiştir.^[44]

Yurtbay ve ark., tarafından yapılan çalışmada en yaygın yan etkinin, enjeksiyondan sonraki 10 gün içinde görülen diz ağrısı şikâyetinde artış olması dikkat çekicidir.^[24] Ayrıca bu çalışma sonuçlarına göre PRP yapılan hastalarda plasebo yapılan hastalara kıyasla daha fazla yan etki görülürken, çoklu doz enjeksiyon yapılması yan etki görülme sıklığını etkilememiştir. Yazarlar bu durumu, çoklu doz enjeksiyonda, enjeksiyon aralarındaki sürenin (sıfırıncı ay, birinci ay ve üçüncü ay) diz eklem içeriğinde trombosit sayısının artmasına engel oluşturduğuna ve yan etki açısından doz miktarının anlamlılık kazanmadığına bağlamaktadırlar.^[24]

Trombositten zengin plazma içerisinde çok fazla sayıda büyüme faktörü mevcuttur. Büyüme faktörlerinin mitojenik özelliklerinden dolayı lokal olarak yüksek miktarlarda bir bölgeye verilmesi sonucunda kanser gelişimini tetikleyebileceği düşünülmüştür. Ancak büyüme faktörleri mitojenik olmakla beraber, ultraviyole, antrasen, radyasyon vb. karsinogenler gibi mutojenik davranmazlar. Trombositten zengin plazma tedavisinin karsinogenez, hiperplazi veya tümör gelişimini tetiklediğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.^[46]

Kronik anti-agregan kullanımının, trombosit fizyolojisini olumsuz yönde etkileyebileceği ve tedavi etkinliğini azaltabileceği düşünülerek kullanımı önerilmemektedir.^[47] Trombositten zengin plazma tedavisi için hematolojik hastalığı (koagülopati) bulunması, aktif tümör, kristal artropatisi, metastatik hastalık varlığı, aktif enfeksiyon, tam kanda trombosit sayısının <100.000 hücre/ μ L, hemoglobin < 10 g/dL olması, immün baskılayıcı ve anti-koagülan ilaç kullanımı göreceli kontrendikasyon, gebelik ve laktasyon dönemleri kontrendikasyon olarak gösterilmiştir.^[44]

SONUÇ

Trombositten zengin plazma tedavisi, dizin osteoartrit hastalığında anabolik ve katabolik süreçler sonucu oluşan moleküler düzeydeki değişiklikleri hedef alır. Trombositten zengin plazma otolog büyüme faktörleri açısından zengindir. Biyoaktif moleküllerin doğal bir konsantrasyonunun elde edildiği, basit, düşük maliyetli ve minimal invaziv tedavi yöntemlerinden birisidir. İyileşmenin doğal sürecinde rol alan moleküller lokal olarak iyileşme bölgesine yüksek miktarda verilerek vücudun yaralanma bölgesindeki doğal iyileşme sürecini artırır. Böylece fonksiyonel iyileşme sürecinin hızlandırılması amaçlanır.

Diz eklemi OA'sı tedavisinde eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliği hâlâ tartışmalıdır. Ancak diz eklemi içerisine yapılan enjeksiyon tedavileri arasında PRP tedavisi, OA hastalığında umut verici alternatif bir tedavi olarak birçok bilim insanının dikkatini çekmiş ve çekmeye devam etmektedir.

Trombositten zengin plazma enjeksiyonunun, diz eklemi OA'sı tedavisindeki etkinliği bilimsel açıdan henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Trombositten zengin plazmayı plasebo ile karşılaştıran, daha kapsamlı, daha geniş homojen denek sayısı içeren, diz eklemi OA'nın tüm evrelerini kapsayan, eklem kırıkdağının görüntülenebildiği, eklem içerişinin biyolojik analizinin yapıldığı, daha uzun takip süreli ve bilimsel düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89. [Crossref](#)
2. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(3):337-50. [Crossref](#)
3. 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. [Crossref](#)
4. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(10):2706-15. [Crossref](#)
5. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1916-26. [Crossref](#)
6. Gobbi A, Bathan L. Biological approaches for cartilage repair. *J Knee Surg* 2009;22(1):36-44. [Crossref](#)
7. Marques LF, Stessuk T, Camargo IC, Sabeh Junior N, dos Santos L, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications. *Platelets* 2015;26(2):101-13. [Crossref](#)
8. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2014;42(1):35-41. [Crossref](#)
9. Sakata R, McNary SM, Miyatake K, Lee CA, Van den Bogaerde JM, Marder RA, et al. Stimulation of the superficial zone protein and lubrication in the articular cartilage by human platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2015;43(6):1467-73. [Crossref](#)
10. Khatib S, van Buul GM, Kops N, Bastiaansen-Jenniskens YM, Bos PK, Verhaar JA, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma reduce pain and synovial inflammation in a mouse model of osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2018;46(4):977-86. [Crossref](#)

11. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2010;4(3):214-22. [Crossref](#)
12. Liu X, Wang L, Ma C, Wang G, Zhang Y, Sun S. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Orthop Surg Res* 2019;14(1):470. [Crossref](#)
13. Yang J, Guo A, Li Q, Wu J. Platelet-rich plasma attenuates interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in chondrocytes through targeting hypoxia-inducible factor-2 α . *Tissue Cell* 2021;73:101646. [Crossref](#)
14. Sun X, Mi L, Du G, Sun C, He S. Platelet-rich plasma treatment alleviates osteoarthritis-related pain, inflammation, and apoptosis by upregulating the expression levels of microRNA-375 and microRNA-337. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44(1):87-98. [Crossref](#)
15. Sheean AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-rich plasma: Fundamentals and clinical applications. *Arthroscopy* 2021;37(9):2732-4. [Crossref](#)
16. Uchiyama R, Toyoda E, Maehara M, Wasai S, Omura H, Watanabe M, et al. Effect of platelet-rich plasma on M1/M2 macrophage polarization. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2336. [Crossref](#)
17. 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. [Crossref](#)
18. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: The PAW classification system. *Arthroscopy* 2012;28(7):998-1009. [Crossref](#)
19. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(7):1185-95. [Crossref](#)
20. Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, et al. A call for a standard classification system for future biologic research: The rationale for new PRP nomenclature. *2015;7(4):53-9. Crossref*
21. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraud L, et al. DEPA classification: A proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;2(1):000060. [Crossref](#)
22. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods* 2012;18(3):176-85. [Crossref](#)
23. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(4):308-16. [Crossref](#)
24. Yurtbay A, Say F, Çinka H, Ersoy A. Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: The 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2022;142(10):2755-68. [Crossref](#)
25. Yin W, Xu H, Sheng J, Zhu Z, Jin D, Hsu P, et al. Optimization of pure platelet-rich plasma preparation: A comparative study of pure platelet-rich plasma obtained using different centrifugal conditions in a single-donor model. *Exp Ther Med* 2017;14(3):2060-70. [Crossref](#)
26. Eren G, Gürkan A, Atmaca H, Dönmez A, Atilla G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets* 2016;27(5):427-32. [Crossref](#)
27. Sabarish R, Lavu V, Rao SR. A Comparison of platelet count and enrichment percentages in the platelet rich plasma (PRP) obtained following preparation by three different methods. *J Clin Diagn Res* 2015;9(2):10-2. [Crossref](#)
28. Perez AG, Lana JF, Rodrigues AA, Luzo AC, Belangero WD, Santana MH. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *ISRN Hematol* 2014;2014:176060. [Crossref](#)
29. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther* 2013;4(3):67. [Crossref](#)
30. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91(1):4-15. [Crossref](#)
31. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy* 2019;35(1):106-17. [Crossref](#)
32. Elik H, Doğu B, Yılmaz F, Begoğlu FA, Kuran B. The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2020;33(1):127-38. [Crossref](#)
33. Tucker JD, Goetz LL, Duncan MB, Gilman JB, Elmore LW, Sell SA, et al. Randomized, placebo-controlled analysis of the knee synovial environment following platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *PM R* 2021;13(7):707-19. [Crossref](#)
34. Dório M, Pereira RMR, Luz AGB, Deveza LA, de Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: A double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):822. [Crossref](#)
35. Lewis E, Merghani K, Robertson I, Mulford J, Prentice B, Mathew R, et al. The effectiveness of leucocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: The PEAK randomized controlled trial. *Bone Joint J* 2022;104(6):663-71. [Crossref](#)
36. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: The RESTORE randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326(20):2021-30. [Crossref](#)
37. Rodríguez-Merchán EC. Intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: A review of their current molecular mechanisms of action and their degree of efficacy. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1301. [Crossref](#)

38. Dong Y, Zhang B, Yang Q, Zhu J, Sun X. The effects of platelet-rich plasma injection in knee and hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2021;40(1):263-77. [Crossref](#)
39. Cuéllar JM, Cuéllar VG, Scuderi GJ. $\alpha(2)$ -Macroglobulin: Autologous protease inhibition technology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27(4):909-18. [Crossref](#)
40. Di Martino A, Boffa A, Andriolo L, Romandini I, Altamura SA, Cenacchi A, et al. Leukocyte-rich versus leukocyte-poor platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: A double-blind randomized trial. *Am J Sports Med* 2022;50(3):609-17. [Crossref](#)
41. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: Results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2019;47(2):347-54. [Crossref](#)
42. Szwedowski D, Mobasheri A, Moniuszko A, Zabrzynski J, Jeka S. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is more effective than hyaluronic acid or steroid injection in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A prospective, randomized, triple-parallel clinical trial. *Biomedicines* 2022;10(5):991. [Crossref](#)
43. Subramanyam K, Alguvelly R, Mundargi A, Khanchandani P. Single versus multi-dose intra-articular injection of platelet rich plasma in early stages of osteoarthritis of the knee: A single-blind, randomized, superiority trial. *Arch Rheumatol* 2021;36(3):326-34. [Crossref](#)
44. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: A review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1(3-4):165-74. [Crossref](#)
45. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: Basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma* 2008;22(6):432-8. [Crossref](#)
46. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8. [Crossref](#)
47. Di Matteo B, Filardo G, Lo Presti M, Kon E, Marcacci M. Chronic anti-platelet therapy: A contraindication for platelet-rich plasma intra-articular injections? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(1):55-9