



Review Article

Applications of Platelet-rich Plasma in the Treatment of Musculoskeletal Injuries

Pham Thi Thanh, Nguyen Thi Mai, Nguyen Thi Ngoc Ha,
Mai Thi Hien, Nguyen Dac Tu*

Hi-Tech Center, Vinmec Healthcare System, 458 Minh Khai, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam

Received 28 February 2023

Revised 25 April 2023; Accepted 10 September 2023

Abstract: The use of platelet-rich plasma (PRP), which has the ability to hasten the repair of soft tissue, cartilage, and bone, has revolutionized musculoskeletal medicine. Applications include treatment of osteoarthritis, tendinopathy, chondropathy, acute and chronic soft tissue injuries, muscle or ligament tears, as well as enhancement of healing of cartilage joints. With the ability to promote safe and natural healing, PRP is considered a promising alternative to surgery. Recently, there is an emerging literature on the beneficial effects of PRP for chronic non-healing tendon injuries and cartilage degeneration. This review article provides an overview of recent basic science and clinical studies on the applications of PRP to the treatment of musculoskeletal injuries.

Keywords: Platelet-rich plasma, musculoskeletal injuries, applications of platelet-rich plasma.

* Corresponding author.

E-mail address: v.tund5@vinmec.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4494>

Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu trong điều trị tổn thương cơ xương khớp

Phạm Thị Thanh, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Ngọc Hà,
Mai Thị Hiên, Nguyễn Đắc Tú*

*Trung tâm Công nghệ cao, Hệ thống chăm sóc sức khỏe Vinmec,
458 Minh Khai, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 28 tháng 02 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 4 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2023

Tóm tắt: Huyết tương giàu tiểu cầu được xem là bước đột phá trong điều trị tổn thương xương khớp, đặc biệt là khả năng thúc đẩy nhanh quá trình chữa lành tổn thương mô mềm, sụn khớp và xương. PRP được ứng dụng phổ biến trong điều trị viêm xương khớp, viêm gân, tổn thương sụn khớp, các chấn thương mô mềm, tổn thương cơ cấp và mạn tính. Với khả năng thúc đẩy quá trình chữa lành tổn thương một cách tự nhiên và an toàn, PRP được coi là liệu pháp đầy hứa hẹn thay thế cho phương pháp phẫu thuật truyền thống. Gần đây, các nghiên cứu báo cáo về hiệu quả PRP trong điều trị tổn thương gân mạn tính khó lành và thoái hóa sụn khớp. Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu khoa học cơ bản, bài tổng quan này trình bày tóm tắt các ứng dụng của PRP trong điều trị tổn thương cơ xương khớp.

Từ khóa: Huyết tương giàu tiểu cầu, tổn thương cơ xương khớp, các ứng dụng của huyết tương giàu tiểu cầu.

1. Tổng quan chung

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tổn thương xương khớp là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây đau dai dẳng, gây khuyết tật thể chất và ảnh hưởng tới hàng trăm triệu người trên thế giới mỗi năm [1]. Những năm 2000-2010 được gọi là “thập kỉ của xương và khớp” bởi nhiều nghiên cứu ra đời để phòng ngừa, chẩn đoán và đánh giá các phương pháp khác nhau trong điều trị tổn thương xương khớp [1, 2].

Hoạt động thể thao ngày càng phổ biến khiến cho các bệnh lý về xương khớp gia tăng, chủ yếu là các chấn thương liên quan đến cơ, gân và dây chằng. Tổn thương mô mềm bao gồm gân và dây chằng chiếm tới 45% các trường hợp tổn thương xương khớp [3, 4]. Thoái hóa xương khớp và các

bệnh tổn thương xương khớp mạn tính thường khó điều trị và thời gian điều trị kéo dài gây trở ngại và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bên cạnh đó, chi phí điều trị cao cũng là gánh nặng đối với người bệnh, hệ thống y tế và hệ thống chăm sóc xã hội [5]. Năm 1992, tổng chi phí điều trị tổn thương xương khớp và các bệnh liên quan đến xương khớp tại Mỹ là 149.4 tỉ đô la, tương đương với 2,5% tổng sản phẩm quốc dân [6]. Điều trị chấn thương xương khớp không chỉ tốn kém mà còn khiến nhiều người mất đi việc làm, ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng cuộc sống. Do đó, nhiều nghiên cứu được thực hiện để tìm ra phương pháp thích hợp nhằm điều trị các bệnh lý liên quan đến tổn thương xương khớp.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: v.tund5@vinmec.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4494>

Y học tái tạo đã và đang thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về y học thể thao và vật lý trị liệu. Hiện nay, tế bào gốc được kỳ vọng có thể đảo ngược quá trình lão hóa và thúc đẩy nhanh quá trình chữa lành tổn thương [7, 8]. Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet-rich plasma – PRP) được xem như là bước đột phá mới, đặc biệt là hiệu quả thúc đẩy chữa lành tổn thương mô mềm, sụn khớp và xương [9]. Thúc đẩy quá trình chữa lành tổn thương là cực kỳ quan trọng bởi không những giúp cho các vận động viên nhanh chóng quay lại với hoạt động thể thao mà còn giúp cho người bệnh nói chung không còn phải chịu đựng các cơn đau mạn tính hoặc cấp tính do tổn thương cơ, gân, dây chằng gây ra. PRP chứa nhiều nhân tố tăng trưởng như: IGF-I (insulin-like GF), HGF (hepatocyte GF), FGF-2 (fibroblast GF), TGF- β 1 (Transforming GF) - là những yếu tố tham gia chính trong quá trình chữa lành tổn thương cơ, tái tạo cơ, tái tạo tổn thương sụn khớp [10, 11]. Năm 2003, các bác sĩ xương khớp đã bắt đầu ứng dụng PRP để điều trị các vấn đề về sụn mặc dù các bằng chứng khoa học còn hạn chế [12, 13]. Với ưu điểm là quá trình điều chế đơn giản, sản phẩm chứa hàm lượng lớn các nhân tố tăng trưởng, an toàn và khả năng phản ứng miễn dịch thấp, PRP được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực y học khác nhau như: y học thể thao, chấn thương chỉnh hình, da liễu, nha khoa, nhãn khoa, sản-phụ khoa, ... [8].

Bài tổng quan này thực hiện nhằm tổng hợp thông tin và đưa ra cách nhìn khách quan về những ứng dụng tiềm năng của PRP trong hỗ trợ và điều trị tổn thương cơ xương khớp. Chúng tôi tìm kiếm thông tin trên các cơ sở dữ liệu (PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus) với các từ khóa tìm kiếm như: “Platelet-rich plasma”, “Osteoarthritis”, “Tendinopathy”, “Musculoskeletal injuries”.

2. Cơ sở khoa học

Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet-rich plasma – PRP) là sản phẩm từ máu tự thân, chứa hàm lượng tiểu cầu cao hơn nhiều lần so với máu ngoại vi. Khi tiểu cầu được hoạt hóa sẽ giải

phóng một lượng lớn các nhân tố tăng trưởng tham gia vào quá trình chữa lành vết thương và tái tạo mô (Bảng 1). Những đặc điểm khoa học cơ bản của PRP đã được chúng tôi tổng hợp trong báo cáo trước đó [14].

PRP được phân tách từ máu ngoại vi tự thân ngay tại thời điểm điều trị và thực hiện trong điều kiện vô trùng cao [9]. Tùy vào yêu cầu của từng phương pháp điều trị mà thể tích máu ngoại vi ban đầu và PRP thu thập được là khác nhau. Máu ngoại vi được thu trong các ống chứa chất chống đông, thường là acid citrate dextrose hoặc sodium citrate solution. Hàm lượng tiểu cầu, tỉ lệ các thành phần tế bào máu trong mẫu PRP thu được phụ thuộc vào phương pháp điều chế, thời gian và tốc độ ly tâm. Ly tâm kép được xem là phương pháp tiêu chuẩn trong phân tách PRP được xác nhận bởi nhiều nghiên cứu khác nhau và hướng dẫn kỹ thuật của Hiệp hội ngân hàng máu Hoa Kỳ [15, 16]. Phương pháp vòng đơn ly tâm ít được sử dụng bởi hiệu suất thu hồi tiểu cầu thấp, đạt 53% như theo báo cáo của Harrison [17]. Tamimi và các cộng sự [18] thực hiện nghiên cứu so sánh hai phương pháp điều chế PRP: ly tâm kép (160xg, 10 phút và 400xg, 10 phút) và vòng đơn ly tâm (280xg, 7 phút). Kết quả cho thấy hàm lượng tiểu cầu thu được từ phương pháp ly tâm kép cao hơn, đạt 336%.

Với phương pháp ly tâm kép, sau lần ly tâm thứ nhất, ống máu phân tách thành 3 lớp cơ bản: lớp trên cùng là huyết tương, lớp giữa là buffy-coat (gồm tiểu cầu và các tế bào bạch cầu), lớp dưới cùng là hồng cầu. Sau lần ly tâm thứ hai với ống chứa lớp huyết tương và lớp buffy-coat thu được 2/3 dung dịch phía trên là huyết tương nghèo tiểu cầu (platelet-poor plasma – PPP), 1/3 dung dịch dưới cùng là huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma – PRP) Quá trình thu nhận PRP có thể thực hiện theo phương pháp thủ công hoặc sử dụng các bộ kit thương mại. Phương pháp thủ công đòi hỏi kỹ thuật thực hiện tỉ mỉ, dụng cụ vô trùng nhưng có thể thay đổi các thành phần của tế bào máu dựa vào tốc độ và thời gian ly tâm. Trong khi đó, kit thương mại thường là hệ thống kín, đảm bảo vô trùng nhưng giá thành cao, khó tùy chỉnh thành phần trong sản phẩm PRP do chu trình ly tâm được cố định theo kit.

Khi mô bị tổn thương, một loạt các quá trình sẽ diễn ra để sửa chữa và thiết lập lại chức năng của mô. Quá trình chữa lành tổn thương gồm 3 giai đoạn: viêm, tăng sinh và tái cấu trúc mô (Hình 1). Các giai đoạn này được kiểm soát bởi nhiều nhân tố tăng trưởng và liên kết thông qua nhiều con đường tín hiệu tế bào phức tạp [19, 20]. Các nhân tố tăng trưởng ảnh hưởng tới hóa hướng động và di chuyển tế bào thông qua các chất hóa học trung gian. Các yếu tố tăng trưởng này thúc đẩy quá trình nguyên phân, tổng hợp chất nền ngoại bào và tạo mạch. Hơn nữa, chúng cũng phát tín hiệu cho các tế bào tăng sinh, dẫn tới sự trưởng thành, biệt hóa của tế bào và cuối cùng là sửa chữa mô [21-23].

Nghiên cứu của Gullota và Rodeo [24] đã mô tả các giai đoạn của quá trình chữa lành tổn thương rách chóp xoay. Các nhân tố tăng trưởng tăng cường biểu hiện ở giai đoạn sửa chữa bởi vì chúng thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào và tổng hợp chất nền ngoại bào. Khi quá trình chữa lành tổn thương xảy ra nếu bổ sung các yếu tố tăng trưởng quá sớm hay quá muộn có thể làm giảm hiệu quả điều trị. Trong giai đoạn này các nhân tố tăng trưởng có vai trò thúc đẩy tế bào tăng sinh và tổng hợp chất nền ngoại bào. Trên mô hình chuột, Menetrey chứng minh FGF và IGF đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo sợi, tái tạo cơ nên có ý nghĩa trong phục hồi căng cơ [25]. Liên quan đến tái tạo sụn khớp, các yếu tố tăng trưởng dường như có tác dụng kích thích tăng sinh sụn. TGF- β có vai trò trong việc biểu hiện kiểu hình tế bào sụn và kích thích tế bào gốc trung mô biệt hóa tế bào sụn. IGF cũng có đặc điểm đồng hóa trong quá trình tái tạo sụn. Ngoài ra, PDGF cũng ảnh hưởng tới sự tăng sinh tế bào sụn và tổng hợp proteoglycan [22].

Năm 2008, Kajikawa và các cộng sự [26] đã mô tả vai trò của PRP kích hoạt các tế bào tham gia quá trình chữa lành tổn thương mô tới vị trí cần được sửa chữa. Báo cáo chỉ ra rằng PRP có thể ức chế tình trạng viêm quá mức, đồng thời thúc đẩy sự tăng sinh và trưởng thành của tế bào. Các nhân tố tăng trưởng trong PRP như VEGF và HGF có vai trò thúc đẩy quá trình tạo mạch, sửa chữa mô tổn thương. Bởi vì PRP chứa hàm lượng lớn các nhân tố tăng trưởng và cytokines

nên có thể là một lựa chọn hợp lý giúp chữa lành tổn thương xương khớp.

3. Ứng dụng PRP trong điều trị tổn thương cơ, gân, dây chằng

3.1. PRP và tổn thương gân

Tổn thương gân là một trong những trường hợp phổ biến của rối loạn cơ xương khớp, chiếm tới 30-50% các chấn thương liên quan đến thể thao [27]. Hoạt động chơi thể thao ngày càng phổ biến khiến cho tỉ lệ chấn thương gân tăng lên. Viêm gân mạn tính thường gây đau đớn dai dẳng, cản trở quá trình vận động và ảnh hưởng tới các hoạt động cuộc sống thường ngày. Tùy thuộc mức độ tổn thương mà có nhiều phương pháp điều trị khác nhau như: bài tập kéo giãn cơ, liệu pháp sóng xung kích, tiêm giảm đau. Tiêm corticosteroids là một trong những phương pháp truyền thống điều trị các bệnh lý rối loạn cơ-gân, nhưng kèm theo nhiều rủi ro như rách hoặc đứt gãy gân [28]. Phẫu thuật là lựa chọn cuối cùng khi các phương pháp can thiệp khác thất bại, tuy nhiên đôi khi kết quả phẫu thuật cũng không như mong muốn.

Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu được xem là phương pháp tiềm năng thay thế cho phẫu thuật xâm lấn, mang lại nhiều hiệu quả tích cực trong điều trị nhiều loại tổn thương gân khác nhau. Nghiên cứu của Zhang chỉ ra rằng PRP làm giảm sự biểu hiện của COX-1, COX-2, PGE2 – là những yếu tố liên quan đến quá trình gây viêm, đau [29]. PRP kích thích tăng sinh tế bào, thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân và tăng mật độ sợi collagen, từ đó khôi phục cấu trúc mô gân bình thường [30-33].

PRP được ứng dụng như là phương pháp thay thế trong điều trị viêm lõi cầu ngoài xương cánh tay cho những bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị thông thường. Năm 2006, báo cáo của Mishra so sánh hiệu quả tiêm PRP và tiêm bupivacaine cho 20 bệnh nhân bị viêm lõi cầu ngoài khuỷu tay mạn tính. Sau 25,6 tháng theo dõi, nhóm điều trị với PRP cho hiệu quả giảm đau là 93% và không ghi nhận biến chứng [34]. Kết quả tương tự như nghiên cứu của

Gosens [35] và Peerbooms [36] khi đánh giá tiêm PRP với các phương pháp khác (tiêm thuốc tê hay tiêm corticosteroids). Năm 2021, trên Tạp chí Y học Việt Nam, nghiên cứu của Đinh Ánh Mai và các cộng sự đánh giá hiệu quả điều trị PRP cho 47 bệnh nhân viêm lõi cầu ngoài xương cánh tay. Nhóm nghiên cứu gồm 24 bệnh nhân điều trị bằng tiêm PRP và nhóm đối chứng gồm 23 bệnh nhân điều trị bằng tiêm Depo-Medrol. Sau 12 tuần theo dõi, các triệu chứng lâm sàng đều có cải thiện ở nhóm nghiên cứu, các thang điểm đánh giá VAS, Q-DASH, PRTEE giảm đáng kể và không có biến chứng nguy hiểm nào được ghi nhận [37]. Năm 2008, nghiên cứu của Randelli và các cộng sự [38] đã cho thấy tiềm năng của PRP trong điều trị rách chóp xoay. Trong quá trình phẫu thuật rách chóp xoay, 14 bệnh nhân được tiêm PRP kết hợp với thrombin tự thân. Sau 24 tháng theo dõi, các triệu chứng sưng đau giảm đáng kể, thời gian hồi phục nhanh hơn và không có biến chứng nào xảy ra. Năm 2021, báo cáo của nhóm tác giả Nguyễn Thị Phương [39] trên Tạp chí Y học Việt Nam thực hiện tiêm 3 mũi PRP cách nhau mỗi 3 tuần cho 40 bệnh nhân vào gân trên gai dưới hướng dẫn của siêu âm. Sau 12 tuần điều trị, có sự cải thiện đáng kể về thang điểm đau VAS (Visual Analog Scale), góc dạng khớp vai và thang điểm SPADI (Shoulder Pain and Disability index). Nghiên cứu bệnh chứng của Sanchez [40] đánh giá hiệu quả tiêm PRP cho 12 vận động viên đứt gân Achilles. Nhóm điều trị PRP kết hợp phẫu thuật thúc đẩy quá trình lành vết thương nhanh hơn, chức năng vận động phục hồi tốt hơn, thời gian điều trị ngắn giúp vận động viên quay lại với hoạt động thể thao sớm hơn so với nhóm chỉ phẫu thuật thông thường. Trong điều trị viêm cân gan chân mạn tính, nghiên cứu Haddad chứng minh rằng PRP giúp giảm đau hiệu quả hơn so với liệu pháp sóng xung kích được đánh giá thông qua thang điểm đau (Visual analog scale – VAS) [41]. Kết quả tương tự như nghiên cứu của Peerbooms và các cộng sự, nhóm bệnh nhân được điều trị với PRP giúp giảm các triệu chứng sưng, đau rõ rệt, chức năng vận động được cải thiện hơn so với nhóm điều trị bằng corticosteroid [42].

Phần lớn các nghiên cứu lâm sàng chứng minh PRP mang lại hiệu quả tích cực trong điều trị tổn thương gân, tuy nhiên, một số báo cáo khác chỉ ra PRP không mang lại hiệu quả như mong đợi. Năm 2010, nghiên cứu của de Vos và cộng sự đánh giá hiệu quả tiêm PRP kết hợp với phương pháp tập kéo giãn cơ trong điều trị viêm gân Achilles. Sau 24 tuần theo dõi, nhóm tiêm PRP không mang lại hiệu quả khác biệt là mấy so với nhóm đối chứng (chỉ tập kéo giãn cơ) [43]. Kết quả tương tự như nghiên cứu của De Jonge khi đánh giá hiệu quả tiêm PRP so với tập luyện kéo giãn cơ cho 54 bệnh nhân viêm gân Achilles mạn tính. Sau 1 năm theo dõi, mặc dù cả 2 phương pháp đều cải thiện tình trạng bệnh nhưng lại không có sự khác biệt [44]. Với những bệnh nhân viêm gân bánh chè đã được điều trị cortisone, ethoxysclerol hay phẫu thuật can thiệp trước đó thì sử dụng PRP cũng không mang lại nhiều hiệu quả cải thiện [45]. Như vậy, những bằng chứng lâm sàng cho thấy PRP có hiệu quả điều trị viêm lõi cầu ngoài xương cánh tay mạn tính và được xem như là một tiêu chuẩn cho phương pháp điều trị không phẫu thuật. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của PRP với những bệnh lý về gân khác còn chưa rõ ràng và cần nhiều nghiên cứu hơn nữa về bệnh lý mạn tính và thoái hóa gân.

3.2. PRP và tổn thương dây chằng

Bởi vị trí giải phẫu nên đầu gối thường chịu lực lớn trong quá trình vận động. Do đó, không ngạc nhiên khi khớp gối là vị trí bị tổn thương nhiều nhất, chiếm tới 15-30% các chấn thương liên quan đến thể thao và phần lớn là đứt dây chằng. Tổn thương dây chằng chéo trước thường cần phẫu thuật can thiệp và mất thời gian dài để hồi phục, dẫn tới suy giảm chức năng vận động, gây thương tật vĩnh viễn cũng như thoái hóa khớp gối sau này [46]. Trên mô hình lợn khuyết thiếu dây chằng chéo trước, Murray chỉ ra rằng điều trị với PRP không mang lại hiệu quả chữa lành nhưng khi kết hợp với collagen lại cho kết quả cải thiện cả về mô học và cơ chế sinh học trên mô hình chó và lợn sau 4 tuần theo dõi [47-49]. Báo cáo của Silva cũng cho rằng PRP không thúc đẩy quá trình chữa lành tổn thương

dây chằng chéo trước được đánh giá bằng MRI [50]. Tuy nhiên, một nghiên cứu bệnh chứng khác của Sanchez [51] cho thấy PRP có khả năng cải thiện mảnh ghép trong phẫu thuật tái tạo cấu trúc dây chằng chéo trước.

Năm 2013, trong nghiên cứu thuần tập của Podesta và các cộng sự, 34 vận động viên bị rách 1 phần dây chằng bên trong khuỷu tay được điều trị với một lần tiêm PRP dưới hướng dẫn của siêu âm. Sau 70 tuần theo dõi, 30/34 vận động viên (88%) đã trở lại hoạt động thể thao mà không xuất hiện bất kỳ biến chứng nào. Thời gian trung bình để trở lại thi đấu thể thao là 12 tuần [52]. Năm 2017, nghiên cứu của Deal và các cộng sự chỉ ra rằng sau 2 lần tiêm PRP giàu thành phần bạch cầu giúp 96% (22/23) vận động viên phục hồi chức năng vận động của dây chằng bên trong khuỷu tay và quay trở lại với hoạt động thể thao sớm hơn [53]. Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên của Vogrin và cộng sự [54] đánh giá khả năng tăng tốc độ tái thông mạch máu sau quá trình tái tạo dây chằng chéo trước. Sau 4-6 tuần theo dõi, nhóm điều trị với PRP kích thích hình thành mạch máu cao hơn so với nhóm đối chứng. Nhóm tác giả cũng thực hiện một nghiên cứu khác và nhận thấy kết quả tương tự khi đầu gối cải thiện và chức năng vận động hồi phục tốt hơn nhóm đối chứng [55]. Ngược lại, nhiều nghiên cứu báo cáo rằng PRP không mang lại hiệu quả như những nghiên cứu trước thông qua đánh giá MRI mảnh ghép, điểm đánh giá lâm sàng và chức năng vận động [50, 56]. Nguyên nhân gây thất bại khi sử dụng PRP trong điều trị tái cấu trúc dây chằng chéo trước có thể do sự hiện diện của plasmin nội khớp sau chấn thương [57] gây phân hủy fibrin trong PRP [58]. Do đó, hiệu quả điều trị của PRP đã bị giảm đi trước khi phát huy được hết tác dụng.

3.3. PRP và tổn thương cơ

Tổn thương cơ chiếm tới 55% tổn thương xương khớp, gây ảnh hưởng tới khả năng thi đấu, thành tích của các vận động viên và là một trong những thách thức lớn trong chấn thương thể thao [59]. Phần lớn tổn thương cơ ở các vận động viên

gồm có: hamstrings (nhóm cơ đùi sau), gastrocnemius (cơ bụng chân) và quadriceps (cơ đùi trước). Căng cơ cấp tính là một trong những chấn thương cơ phổ biến và thường gặp trong thể thao [60]. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng, thời gian chữa lành mất vài tuần đến vài tháng. Điều này khiến cho các vận động viên bỏ lỡ các thời điểm thi đấu quan trọng. Hiện nay, những phương pháp điều trị phổ biến bao gồm: nghỉ ngơi ngắn hạn, vật lý trị liệu, chườm đá, massage, sử dụng thuốc kháng viêm không chứa steroid, tiêm cortisone. Với đặc tính kháng viêm và chứa hàm lượng lớn nhân tố tăng trưởng tham gia chữa lành và tái tạo, PRP được xem là liệu pháp tiềm năng trong điều trị các chấn thương cơ.

Hầu hết các nghiên cứu không ngẫu nhiên đều khẳng định rằng PRP cải thiện chất lượng mô được sửa chữa [61], đẩy nhanh quá trình hồi phục chức năng thông qua quá trình tái tạo cơ, từ đó cho phép vận động viên quay lại hoạt động thể thao sớm hơn [62-64]. Trong khi đó, các nghiên cứu ngẫu nhiên lại có kết quả gây tranh cãi. Sanchez và cộng sự [65] thực hiện tiêm PRP dưới hướng dẫn của siêu âm tại vùng cơ bị tổn thương cho 20 vận động viên chuyên nghiệp cấp cao tại 22 vùng cơ bị tổn thương. Kết quả cho thấy khả năng hồi phục chức năng vận động sớm hơn một nửa thời gian dự kiến. Kết quả tương tự như báo cáo của Hamid [66] khi sử dụng PRP điều trị cho 28 bệnh nhân bị tổn thương hamstring. Nhóm điều trị PRP kết hợp với liệu pháp phục hồi chức năng cho hiệu quả giảm triệu chứng sưng đau rõ rệt, cải thiện chức năng vận động, rút ngắn thời gian điều trị so với nhóm đối chứng. Nghiên cứu của Rossi điều trị cho 75 vận động viên bị chấn thương cơ cấp tính cho thấy, tiêm PRP 1 lần kết hợp với phương pháp phục hồi chức năng giúp giảm rõ rệt các triệu chứng sưng, đau, cải thiện chức năng vận động và rút ngắn thời gian điều trị [67]. Ngược lại, một số nghiên cứu lại chỉ ra PRP không có hiệu quả trong điều trị chấn thương gân hamstring cấp tính cả về tốc độ chữa lành, thời gian quay lại chơi thể thao và tỉ lệ tái tổn thương cơ [68-70].

Bảng 1. Vai trò của các nhân tố tăng trưởng trong PRP [71-73]

Các nhân tố tăng trưởng		Vai trò
PDGF	Platelet-derived growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Tham gia vào giai đoạn sớm của quá trình chữa lành tổn thương; - Tạo điều kiện thuận lợi để cho các nhân tố tăng trưởng khác tăng sinh; - Kích thích quá trình tăng sinh của các tế bào như: nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn, nội mô, biểu mô và các tế bào xương; - Hoạt hóa TGF-β, kích thích bạch cầu trung tính và đại thực bào; - Tổng hợp collagen; - Thúc đẩy tạo mạch.
EGF	Epidermis growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Kích thích sự tăng sinh của các tế bào biểu mô, nguyên bào sợi và là chất hóa ứng động thu hút các tế bào này; - Kích thích biểu mô hóa; - Tham gia vào quá trình tổng hợp và trao đổi chất của chất nền ngoại bào.
TGF- β 1	Transformative growth factor beta	<ul style="list-style-type: none"> - Kích thích hóa ứng động của nguyên bào sợi; - Tham gia tổng hợp collagen loại I; - Kích thích biểu mô hóa; - Ức chế sự hình thành tế bào hủy xương và quá trình hủy xương; - Kích thích hóa hướng động của các tế bào miễn dịch.
VEGF	Vascular endothelial growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Thúc đẩy tạo mạch; - Thúc đẩy hóa hướng động của đại thực bào và bạch cầu trung tính; - Tăng cường tổng hợp collagen.
FGF	Fibroblast growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Thúc đẩy tăng sinh tế bào gốc trung mô; - Thúc đẩy quá trình tăng sinh và biệt hóa của sụn bào và tế bào tạo xương; - Tổng hợp collagen và chất nền ngoại bào; - Kích thích tổng hợp KGF, tạo mạch, co vết thương.
KGF	Keratinocyte growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Tham gia quá trình chữa lành vết thương thông qua tăng sinh, biệt hóa, tạo mạch và di cư của tế bào biểu mô; - Tăng cường quá trình tổng hợp collagen.
TNF- α	Tumor necrosis factor	<ul style="list-style-type: none"> - Hoạt động như một yếu tố tăng trưởng cho nguyên bào sợi và biệt hóa nguyên bào cơ; - Thúc đẩy tạo mạch; - Ức chế tăng sinh của tế bào sừng.
IGF	Insulin-like growth factor	<ul style="list-style-type: none"> - Tham gia vào giai đoạn sớm của quá trình đáp ứng viêm; - Tổng hợp protein, tăng sinh nguyên bào cơ và nguyên bào sợi; - Thúc đẩy sự tăng sinh, biệt hóa của các tế bào trong xương, mạch máu, da và các mô khác; - Tăng cường tổng hợp collagen và chất nền ngoại bào.
IL-6	Interleukin 6	Kích thích tăng sinh, tổng hợp của nguyên bào sợi và collagen.
IL-8	Interleukin 8	<ul style="list-style-type: none"> - Hỗ trợ tạo mạch; - Tăng sinh tế bào biểu mô.

4. Ứng dụng PRP trong điều trị tổn thương sụn, khớp

Sụn khớp giữ vai trò quan trọng trong quá trình vận động của các khớp xương, vừa giúp

giảm chấn động, vừa hạn chế sự cọ xát trực tiếp giữa hai đầu xương khi hoạt động. Thành phần chủ yếu là các tế bào sụn và chất nền ngoại bào [74]. Tổn thương sụn khớp thường do chấn thương thể thao hoặc tai nạn hoặc quá trình lão

hóa, gây ra các bệnh lý về xương khớp như: thoái hóa khớp, hoại tử mô xương dưới màng cứng hoặc gây viêm khớp. Sụn bị tổn thương sẽ tiết ra metalloproteinase và các yếu tố viêm. Khi thành phần chất nền ngoại bào thay đổi, quá trình tổng hợp và dị hóa sụn bào mất cân bằng sẽ dẫn tới chất nền sụn bào bị thoái hóa, hình thành tổn thương sụn khớp [75]. Tổn thương sụn khớp rất khó hồi phục bởi: i) Sụn khớp không có dây thần kinh và mạch máu nên chất dinh dưỡng phải lấy từ dịch khớp, dịch này cung cấp chất dinh dưỡng rất hạn chế; và ii) tế bào sụn tăng sinh, biệt hóa và di cư kém nên rất khó tập trung tại vị trí tổn thương để sửa chữa [76].

Tổn thương sụn khớp ảnh hưởng tới cấu trúc và chức năng của khớp. Nếu tổn thương sụn khớp không được điều trị kịp thời sẽ gây đau đớn, rối loạn chức năng vận động, lâu dần dẫn tới thoái hóa khớp, viêm khớp [77]. Theo thống kê, những người bị tổn thương sụn khớp gối có nguy cơ bị thoái hóa khớp cao gấp 7,4 lần so với người không bị tổn thương [78]. Các phương pháp điều trị tổn thương sụn khớp gồm có điều trị bảo tồn (conservative treatment) và phẫu thuật can thiệp. Tuy nhiên, các phương pháp này chỉ có thể giảm đau, trì hoãn tổn thương hoặc sửa chữa một phần tổn thương sụn khớp và khó có thể tái tạo lại sụn khớp [79]. PRP có thể làm giảm sự xuất hiện của viêm, tham gia tạo mạch và thúc đẩy quá trình tăng sinh, biệt hóa tế bào sụn bằng cách giải phóng các cytokines, chemokines và các nhân tố tăng trưởng thúc đẩy quá trình chữa lành tổn thương xương và sụn [80, 81].

Tucker và cộng sự [82] đánh giá hiệu quả tiêm PRP điều trị thoái hóa khớp gối cho 18 bệnh nhân thông qua thang điểm đau VAS (Visual Analog Scale) và thang điểm đánh giá hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities). Sau 3 tháng chỉ số WOMAC giảm và về mức thấp sau 6 và 12 tháng. Trong khi đó, chỉ số WOMAC không đổi ở nhóm bệnh nhân nhận giả dược. Dorio [83] đánh giá hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối cho 62 bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: PRP, plasma, saline. Triệu chứng đau và tác dụng phụ được đánh giá ở 6, 12 và 24 tuần. Sau 24 tuần theo dõi, nhóm tiêm PRP và plasma

không có kết quả vượt trội hơn nhiều so với nhóm tiêm giả dược về giảm đau và cải thiện chức năng sụn khớp gối. Tần suất đau nhẹ thoáng qua ở nhóm tiêm PRP cao hơn so với các nhóm khác. Do đó, nhóm nghiên cứu đặt câu hỏi về hiệu quả của PRP trong điều trị tổn thương khớp gối. Tuy nhiên, nghiên cứu của Ngarmukos cho cách nhìn nhận khác hơn về hiệu quả PRP với 94 bệnh nhân nhận 2 hoặc 4 lần tiêm PRP nội khớp gối trong 6 tuần cho cải thiện lâm sàng từ 6 tuần đến 1 năm [84]. Trong nghiên cứu của Gobbi và các cộng sự [85] tiêm PRP nội khớp cho 50 bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối (25 bệnh nhân đã thực hiện phẫu thuật can thiệp và 25 bệnh nhân chưa thực hiện phẫu thuật trước đó). Sau 6 và 12 tháng, đánh giá thông qua thang điểm Ủy ban thông tin về khớp gối IKDC (International Knee Documentation Committee Scores) cho thấy, tất cả bệnh nhân đều giảm sưng, đau rõ rệt, cải thiện chức năng vận động và có thể quay lại với các hoạt động thường ngày bao gồm cả hoạt động thể thao. Kết quả này tương tự như 2 nghiên cứu của Bansal [86] và Raeissadat [87] sau 12 tháng tiêm PRP. Năm 2022, trên Tạp chí Y học Việt Nam, nhóm nghiên cứu của Cao Trường Sinh chứng minh PRP kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mô mỡ tự thân có hiệu quả tích cực trong điều trị thoái hóa khớp gối. Sau 12 tháng theo dõi cho thấy các triệu chứng sưng, đau giảm đáng kể, thông qua hình ảnh chụp cộng hưởng từ MRI cho thấy bề dày sụn khớp gối tăng lên, chức năng vận động được cải thiện rõ rệt [88, 89]. Có thể nhận thấy rằng, PRP có hiệu quả điều trị về lâu dài đối với các bệnh liên quan đến sụn khớp.

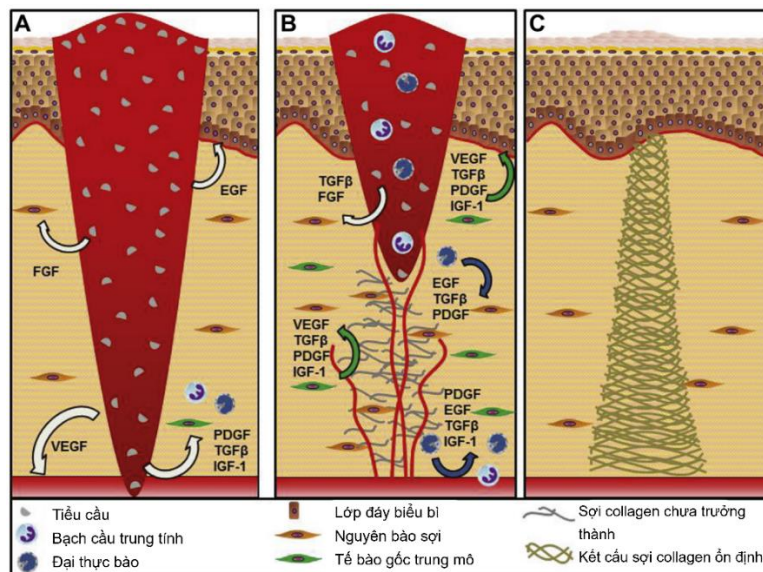
Axit hyaluronic (HA) là thành phần thiết yếu của dịch khớp, giúp bổ sung và ổn định độ nhớt của dịch khớp, giúp khớp xương vận động dễ dàng và chịu được va đập. Nhiều nghiên cứu chỉ ra tiêm HA giúp cải thiện tình trạng thoái hóa khớp gối hiệu quả [90]. Năm 2011, Kon và các cộng sự [91] thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của PRP và HA điều trị thoái hóa khớp gối. Nhóm nghiên cứu tiến hành cho 150 bệnh nhân và chia thành 3 nhóm: tiêm PRP, tiêm HA cao phân tử (HWHA) và tiêm HA thấp phân tử (LWHA). Sau 3 lần tiêm, mỗi lần cách nhau 2 tuần và đánh giá thông qua các chỉ số IKDC và

EQ VAS cho thấy cả 3 nhóm điều trị cho cải thiện đáng kể sau 2 và 6 tháng theo dõi. Tuy nhiên, mức độ hài lòng của bệnh nhân ở nhóm tiêm PRP cao hơn (lên tới 82%) so với tiêm HWHA (66%) và LWHA (64%). Sau 6 tháng, các chỉ số IKDC và VAS ở nhóm PRP cao hơn so với 2 nhóm còn lại. Với những bệnh nhân lớn tuổi (trên 50 tuổi) thì các chỉ số đánh giá thường thấp hơn ở cả 3 nhóm. Do đó, tuổi tác cũng có thể ảnh hưởng làm suy giảm hiệu quả lâm sàng.

Các nghiên cứu của Spakova [92], Sanchez [93] và Cerza [94] đánh giá hiệu quả tiêm PRP nội khớp so với tiêm HA điều trị thoái hóa khớp gối. Kết quả cho thấy, nhóm điều trị với PRP giúp giảm rõ rệt các triệu chứng sưng, đau và cải thiện khả năng vận động tốt hơn nhóm chỉ tiêm HA. Tuy nhiên, trong nghiên cứu sơ bộ không đối chứng của Sampson và các cộng sự, 14 bệnh nhân bị viêm khớp gối nguyên phát hoặc thứ phát được tiêm PRP nội khớp với tổng cộng 3 lần, mỗi lần cách nhau 4 tuần. Sau 1 năm theo dõi, 8 bệnh nhân đạt được mục đích điều trị như mong muốn,

5 bệnh nhân cảm thấy đau khi tiêm. Mặc dù vậy, nhóm nghiên cứu vẫn nhận định rằng PRP giúp giảm đau, giảm các triệu chứng hiệu quả và ít biến chứng hơn so với các phương pháp điều trị thông thường khác [95].

Bên cạnh việc ứng dụng PRP như một liệu pháp điều trị thay thế, nhiều nghiên cứu chứng minh PRP kết hợp với các phương pháp khác như phẫu thuật hay tiêm HA mang lại nhiều hiệu quả tích cực. Xu và các cộng sự [96] đánh giá trên 122 bệnh nhân được chia thành 3 nhóm với 3 lần tiêm: PRP, HA, PRP + HA. Kết quả nghiên cứu cho thấy PRP kết hợp với HA mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn nhóm chỉ tiêm PRP hoặc HA. Đồng thời, nghiên cứu thuần tập trên 85 bệnh nhân của Sun và các cộng sự [97] cũng báo cáo kết quả tương tự. Sau 6 tháng theo dõi, những bệnh nhân tiêm PRP kết hợp HA cho hiệu quả giảm đau tốt hơn, cải thiện chức năng khớp gối giúp người bệnh quay trở lại với hoạt động thường ngày sớm hơn.



Hình 1. Quá trình chữa lành tổn thương [98]. (A): sau khi mô bị tổn thương, các nhân tố tăng trưởng cần thiết cho quá trình di chuyển vào vết thương được biểu hiện; (B): một quá trình phức tạp và tinh tế diễn ra, các nhân tố tăng trưởng, cytokines, chemokines thu hút đại thực bào và nguyên bào sợi. Đại thực bào giải phóng các cytokine thúc đẩy phản ứng viêm bằng cách tuyển dụng và kích hoạt bạch cầu, đồng thời kích thích tế bào sừng, nguyên bào sợi và tạo mạch để thúc đẩy quá trình tái tạo mô. Bằng cách này, đại thực bào thúc đẩy chuyển từ quá trình đáp ứng viêm sang giai đoạn tăng sinh, sửa chữa mô; (C): kết quả là bề mặt vết thương được biểu mô hóa với sự tổng hợp và ổn định cấu trúc sợi collagen.

Ngoài ra, PRP còn được ứng dụng trong điều trị tổn thương khớp hông và khớp mắt cá chân. Nghiên cứu của Sanchez và cộng sự [99] thực hiện cho 40 bệnh nhân bị thoái hóa nghiêm trọng của một bên khớp hông. Sau 6 tháng với 3 lần tiêm nội khớp, đánh giá thông qua chỉ số WOMAC cho thấy tất cả bệnh nhân giảm ít nhất 30% triệu chứng đau. Báo cáo của Mei-Dan [100] đánh giá hiệu quả ứng dụng PRP như phương pháp điều trị thay thế phẫu thuật xâm lấn cho 30 bệnh nhân tổn thương khớp mắt cá chân. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để thực hiện tiêm HA hoặc PRP và theo dõi đánh giá ở 4, 12 và 28 tuần. Thông qua các chỉ số đánh giá VAS và AHFS (Ankle Hindfoot Scale), nhóm nghiên cứu khẳng định rằng điều trị với PRP cho hiệu quả giảm đau, cải thiện chức năng vận động tốt hơn so với nhóm điều trị bằng HA. Đặc biệt là không xuất hiện bất kỳ biến chứng nào.

5. Kết luận và thảo luận

Hơn 20 năm qua, huyết tương giàu tiểu cầu được xem như là liệu pháp điều trị đầy tiềm năng khi được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực y học khác nhau, đặc biệt là trong y học tái tạo. Hiện nay, nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng vẫn đang thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của PRP trong điều trị tổn thương cơ xương khớp, bên cạnh những hiệu quả tích cực, một số báo cáo cho thấy PRP có cải thiện nhẹ hoặc không có tác động tới tình trạng bệnh.

Số lượng và nồng độ tiểu cầu sử dụng điều trị tại vị trí tổn thương rất quan trọng [8]. Tuy nhiên, chưa có định nghĩa rõ ràng về huyết tương giàu tiểu cầu được chấp nhận. Phần lớn các báo cáo nhận thấy hàm lượng tiểu cầu trong PRP gấp 4-8 lần lượng tiểu cầu trung bình trong máu ngoại vi. Một số báo cáo chỉ ra với nồng độ tiểu cầu thấp cho hiệu quả điều trị tốt hơn. Trên mô hình thỏ, Weibrich và các cộng sự [101] chứng minh rằng PRP cho hiệu quả chữa lành, tái tạo xương tốt hơn với hàm lượng tiểu cầu khoảng $1,0^6/\mu\text{l}$. Trong khi đó, hàm lượng tiểu cầu thấp hơn không mang lại hiệu quả điều trị, ngược lại với hàm lượng cao hơn lại gây ức chế. Bởi khi hàm lượng các nhân tố tăng trưởng quá cao có

thể tác động như một chất ức chế và sinh ra độc tố gây hiệu quả ngược lại.

Tùy thuộc vào mục đích và loại bệnh điều trị mà thành phần tế bào trong PRP cần được điều chỉnh. Một số học giả nhận thấy rằng tiêm PRP nội khớp có thể ức chế và tạo ra các phản ứng bất lợi bao gồm triệu chứng sưng, đau cục bộ nhưng sẽ giảm theo thời gian, có thể do liều lượng, phương pháp tiêm và hàm lượng bạch cầu trong PRP [83, 102-104]. Ví dụ, nghiên cứu của Mishra [105] đánh giá tiêm PRP giàu bạch cầu (Leukocyte-rich platelet-rich plasma – LR-PRP) cho 230 bệnh nhân bị viêm lõi cầu ngoài xương cánh tay đã từng thất bại điều trị với vật lý trị liệu trước đó. Sau 24 tuần theo dõi, nhóm bệnh nhân tiêm LR-PRP cho hiệu quả giảm các triệu chứng sưng, đau rõ rệt hơn so với nhóm đối chứng chỉ được tiêm giảm đau cục bộ. Các nghiên cứu sau đó cũng chứng minh LR-PRP giúp giảm đau lâu dài hơn so với tiêm corticosteroid [35, 36]. Một số nghiên cứu chỉ ra PRP không mang lại hiệu quả điều trị viêm gân Achilles [44, 106]. Trong khi đó, nghiên cứu của Boesen [107] chứng minh PRP nghèo bạch cầu (Leukocyte-poor Platelet-rich plasma – LP-PRP) giúp giảm các triệu chứng sưng, đau, cải thiện chức năng vận động cho bệnh nhân bị viêm gân Achilles tốt hơn so với nhóm chỉ tiêm giả dược hoặc kết hợp với bài tập kéo giãn cơ.

Bên cạnh đó, phương pháp hoạt hóa PRP cũng gây tranh cãi bởi nó có thể ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Thông thường, thrombin, calcium và collagen được sử dụng một mình hoặc kết hợp để hoạt hóa tiểu cầu. Tuy nhiên, gần đây, một số tác giả sử dụng các yếu tố hoạt hóa khác hoặc chỉ sử dụng calcium chloride với vai trò thúc đẩy sự hình thành thrombin trực tiếp tại chỗ, bắt chước quá trình đông máu và từ đó kích thích giải phóng các nhân tố tăng trưởng [8]. Thực tế, số lượng và tốc độ giải phóng các nhân tố tăng trưởng khi hoạt hóa có thể khác nhau nên ảnh hưởng tới mô theo nhiều cơ chế khác nhau [108]. Thêm vào đó, cơ chế hoạt động cũng như những bằng chứng về hiệu quả điều trị của PRP trong điều trị viêm xương khớp, chấn thương chỉnh hình, chấn thương xương khớp liên quan đến thể thao còn chưa rõ ràng. Xương, gân, dây

chàng và sụn khớp có thể đáp ứng điều trị khác nhau với PRP [109].

Bên cạnh những hạn chế, PRP được chứng minh là liệu pháp điều trị an toàn bởi nó là sản phẩm tự thân nên không gây dị ứng hay đáp ứng miễn dịch và giảm thiểu tối đa các bệnh truyền nhiễm như: HIV, viêm gan,... Trong khi một số công bố cho thấy PRP không đạt hiệu quả như mong đợi thì báo cáo của Moraes [110] cho rằng “Các bằng chứng hiện có chưa đủ để đánh giá việc sử dụng PRP có hiệu quả hay không trong điều trị chấn thương xương khớp bởi tác động của PRP tới các loại tổn thương khác nhau là khác nhau. Do đó, khi thực hiện các nghiên cứu trong tương lai cần liên hệ, so sánh với các nghiên cứu hiện có và các nghiên cứu đang diễn ra. Bên cạnh đó cũng cần xem xét sự chuẩn hóa cho quá trình điều chế PRP”.

Chúng tôi thực hiện bài tổng quan này nhằm đưa ra các đánh giá khách quan về hiệu quả lâm sàng của PRP trong điều trị tổn thương xương khớp. Nhiều nghiên cứu khoa học cơ bản và các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh PRP chứa một lượng lớn các nhân tố tăng trưởng, là những thành phần quan trọng tham gia quá trình đáp ứng viêm, tạo mạch, tăng sinh và biệt hóa của các tế bào tham gia quá trình chữa lành tổn thương sụn khớp. Mặc dù các báo cáo lâm sàng về hiệu quả của PRP trong điều trị viêm xương khớp không đồng nhất nhưng phần lớn các nghiên cứu đã chứng minh PRP có hiệu quả tích cực trong điều trị tổn thương cơ xương khớp, cải thiện chức năng vận động của khớp. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu chứng minh tiêm nội khớp cho hiệu quả tốt nhất trong khoảng 1 năm. PRP là một trong những liệu pháp điều trị chấn thương cơ xương khớp tiềm năng khi không gây tác dụng phụ hay tỉ lệ tác dụng phụ là rất thấp. Các nghiên cứu trong tương lai cần thực hiện để tối ưu hàm lượng tiểu cầu, các nhân tố tăng trưởng, thành phần tế bào, chuẩn hóa phương pháp điều chế, cách thức sử dụng cũng như phương pháp phục hồi chức năng và hướng dẫn điều trị kèm theo khi kết hợp với PRP. Ứng dụng huyết tương giàu tiểu cầu trong điều trị viêm xương khớp, đặc biệt là các chấn thương liên quan đến thể thao

vẫn đang được nghiên cứu để mang lại nhiều lợi ích hơn cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

- [1] A. D. Woolf, B. Pflieger, Burden of Major Musculoskeletal Conditions, Bull World Health Organ, Vol. 81, No. 9, 2003, pp. 646-656.
- [2] E. Anitua, M. Sanchez, A. T. Nurden, P. Nurden, G. Orive, I. Andia, New Insights Into and Novel Applications for Platelet-rich Fibrin Therapies, Trends Biotechnol, Vol. 24, No. 5, 2006, pp. 227-234, <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.02.010>.
- [3] G. Banfi, M. M. Corsi, P. Volpi, Could Platelet Rich Plasma Have Effects on Systemic Circulating Growth Factors and Cytokine Release in Orthopaedic Applications?, British Journal of Sports Medicine, Vol. 40, No. 10, 2006, pp. 816, <http://doi.org/10.1136/bjism.2006.029934>.
- [4] A. F. Praemer, Musculoskeletal Conditions in the United States, 2nd Edition ed, Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 1999.
- [5] P. Lee, The Economic Impact of Musculoskeletal Disorders, Qual Life Res, Vol. 3, Suppl. 1, 1994, pp. S85-91, <http://doi.org/10.1007/BF00433381>.
- [6] E. Yelin, L. F. Callahan, The Economic Cost and Social and Psychological Impact of Musculoskeletal Conditions, National Arthritis Data Work Groups, Arthritis Rheum, Vol. 38, No. 10, 1995, pp. 1351-1362, <http://doi.org/10.1002/art.1780381002>.
- [7] B. M. Andres, G. A. Murrell, Treatment of Tendinopathy: What Works, What Does Not, and What is on the Horizon, Clin Orthop Relat Res, Vol. 466, No. 7, 2008, pp. 1539-1554, <http://doi.org/10.1007/s11999-008-0260-1>.
- [8] E. Kon, G. Filardo, A. Di Martino, M. Marcacci, Platelet-rich Plasma (PRP) to Treat Sports Injuries: Evidence to Support Its Use, Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, Vol. 19, No. 4, 2011, pp. 516-527, <http://doi.org/10.1007/s00167-010-1306-y>.
- [9] R. E. Marx, Platelet-rich Plasma (PRP): What is PRP and What is not PRP?, Implant Dent, Vol. 10, No. 4, 2001, pp. 225-228, <http://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>.
- [10] A. Grassi et al., Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis, Sports Med, Vol. 48, No. 4, 2018, pp. 971-989, <http://doi.org/10.1007/s40279-018-0860-1>.

- [11] B. J. Cole, S. T. Seroyer, G. Filardo, S. Bajaj, L. A. Fortier, Platelet-rich Plasma: Where Are We Now and Where Are We Going?, *Sports Health*, Vol. 2, No. 3, 2010, pp. 203-210, <http://doi.org/10.1177/1941738110366385>.
- [12] L. Engebretsen et al., IOC Consensus Paper on the Use of Platelet-rich Plasma in Sports Medicine, *British Journal Sports Medicine*, Vol. 44, No. 15, 2010, pp. 1072-1081, <http://doi.org/10.1136/bjism.2010.079822>.
- [13] M. Sanchez et al., Plasma Rich in Growth Factors to Treat an Articular Cartilage Avulsion: A Case Report, *Medicine & Science in Sports Exercise*, Vol. 35, No. 10, 2003, pp. 1648-1652, <http://doi.org/10.1249/01.MSS.0000089344.44434.50>.
- [14] P. T. Thanh, N. T. Mai, N. T. N. Ha, M. T. Hien, N. D. Tu, Platelet-rich Plasma and Its Application in Clinical Trial, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 37, No. 3, 2021, pp. 37-47, <http://doi.org/https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4346> (in Vietnamese).
- [15] R. Dhurat, M. Suresh, Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective, *Journal Cutaneous and Aesthetic Surgery*. Vol. 7, No. 4, 2014, pp. 189-197, <http://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>.
- [16] J. Sweeny, B. J. Grossman, Blood Collection, Storage and Component Preparation Methods, in: M. Brecher, Editor, *Technical Manual. American Association of Blood Banks (AABB) 13th ed*, Vol. 2002, pp. 955-958.
- [17] T. E. Harrison, J. Bowler, T. N. Levins, A. L. Cheng, K. D. Reeves, Platelet Yield and Yield Consistency for Six Single-spin Methods of Platelet Rich Plasma Preparation, *Platelets*, Vol. 31, No. 5, 2020, pp. 661-666, <http://doi.org/10.1080/09537104.2019.1663808>.
- [18] F. M. Tamimi, S. Montalvo, I. Tresguerres, L. B. Jerez, A Comparative Study of 2 Methods for Obtaining Platelet-rich Plasma, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 65, No. 6, 2007, pp. 1084-1093, <http://doi.org/10.1016/j.joms.2006.09.012>.
- [19] M. Hope, T. S. Saxby, Tendon Healing, *Foot Ankle Clin*, Vol. 12, No. 4, 2007, pp. 553-567, <http://doi.org/10.1016/j.fcl.2007.07.003>.
- [20] P. Sharma, N. Maffulli, Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair, *the Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 87, No. 1, 2005, pp. 187-202, <http://doi.org/10.2106/JBJS.D.01850>.
- [21] J. W. Hammond, R. Y. Hinton, L. A. Curl, J. M. Muriel, R. M. Lovering, Use of Autologous Platelet-rich Plasma to Treat Muscle Strain Injuries, *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 37, No. 6, 2009, pp. 1135-1142, <http://doi.org/10.1177/0363546508330974>.
- [22] E. Kon et al., Platelet-rich Plasma: Intra-articular Knee Injections Produced Favorable Results on Degenerative Cartilage Lesions, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, Vol. 18, No. 4, 2010, pp. 472-479, <http://doi.org/10.1007/s00167-009-0940-8>.
- [23] A. Gandhi, C. Bibbo, M. Pinzur, S. S. Lin, the Role of Platelet-rich Plasma in Foot and Ankle Surgery, *Foot Ankle Clin*, Vol. 10, No. 4, 2005, pp. 621-37, <http://doi.org/10.1016/j.fcl.2005.06.009>.
- [24] L. V. Gulotta, S. A. Rodeo, Growth Factors for Rotator Cuff Repair, *Clinical Journal of Sports Medicine*, Vol. 28, No. 1, 2009, pp. 13-23, <http://doi.org/10.1016/j.csm.2008.09.002>.
- [25] J. Menetrey et al., Growth Factors Improve Muscle Healing In Vivo, *the Journal of Bone Joint Surgery*, British volume, Vol. 82, No. 1, 2000, pp. 131-137, <http://doi.org/10.1302/0301-620x.82b1.8954>.
- [26] Y. Kajikawa et al., Platelet-rich Plasma Enhances The Initial Mobilization of Circulation-derived Cells for Tendon Healing, *Journal of Cellular Physiology*, Vol. 215, No. 3, 2008, pp. 837-845, <http://doi.org/10.1002/jcp.21368>.
- [27] X. Liu et al., Effects of Leukocyte- and Platelet-rich Plasma on Tendon Disorders Based on In Vitro and In Vivo Studies (Review), *Experiment and Therapeutic Medicine*, Vol. 21, No. 6, 2021, pp. 639, <http://doi.org/10.3892/etm.2021.10071>.
- [28] A. A. Halpern, B. G. Horowitz, D. A. Nagel, Tendon Ruptures Associated With Corticosteroid Therapy, *the Western Journal of Medicine*, Vol. 127, No. 5, 1977, pp. 378-382.
- [29] J. Zhang, K. K. Middleton, F. H. Fu, H. J. Im, J. H. Wang, HGF Mediates The Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons, *PLoS One*, Vol. 8, No. 6, 2013, pp. e67303, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0067303>.
- [30] E. Anitua et al., Autologous Preparations Rich in Growth Factors Promote Proliferation And Induce VEGF and HGF Production by Human Tendon Cells in Culture, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 23, No. 2, 2005, pp. 281-286, <http://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.08.015>.
- [31] L. Chen, S. W. Dong, J. P. Liu, X. Tao, K. L. Tang, J. Z. Xu, Synergy of Tendon Stem Cells and Platelet-rich Plasma in Tendon Healing, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 30, No. 6, 2012, pp. 991-997, <http://doi.org/10.1002/jor.22033>.

- [32] M. Tohidnezhad et al., Platelet-released Growth Factors Can Accelerate Tenocyte Proliferation and Activate The Anti-oxidant Response Element, *Histochem Cell Biol*, Vol. 135, No. 5, 2011, pp. 453-460, <http://doi.org/10.1007/s00418-011-0808-0>.
- [33] X. Wang, Y. Qiu, J. Triffitt, A. Carr, Z. Xia, A. Sabokbar, Proliferation and Differentiation of Human Tenocytes in Response to Platelet Rich Plasma: An In Vitro and In Vivo Study, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 30, No. 6, 2012, pp. 982-990, <http://doi.org/10.1002/jor.22016>.
- [34] A. Mishra, T. Pavelko, Treatment of Chronic Elbow Tendinosis With Buffered Platelet-rich Plasma, *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 34, No. 11, 2006, pp. 1774-1778, <http://doi.org/10.1177/0363546506288850>.
- [35] T. Gosens, J. C. Peerbooms, W. V. Laar, B. L. den Oudsten, Ongoing Positive Effect of Platelet-rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis: A Double-blind Randomized Controlled Trial with 2-year Follow-up, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 39, No. 6, 2011, pp. 1200-1208, <http://doi.org/10.1177/0363546510397173>.
- [36] J. C. Peerbooms, J. Sluimer, D. J. Bruijn, T. Gosens, 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, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 38, No. 2, 2010, pp. 255-262, <http://doi.org/10.1177/0363546509355445>.
- [37] D. A. Mai, P. H. Thu, Effective of Tropocell in Treatment of Lateral Epicondylitis, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 2, No. 503, 2021, <http://doi.org/https://doi.org/10.51298/vmj.v503i2.794> (in Vietnamese).
- [38] P. S. Randelli, P. Arrigoni, P. Cabitza, P. Volpi, N. Maffulli, Autologous Platelet Rich Plasma for Arthroscopic Rotator Cuff Repair, A Pilot Study, *Disabil Rehabil*, Vol. 30, No. 20-22, 2008, pp. 1584-1589, <http://doi.org/10.1080/09638280801906081>.
- [39] N. T. Phuong, N. T. N. Lan, P. H. Thu, Assessment of The Effectiveness of Ultrasound-guided Injection of PRP in the Treatment of Partial Supraspinatus Tear, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 2, No. 504, 2021, <http://doi.org/10.51298/vmj.v504i2.919>.
- [40] M. Sanchez, E. Anitua, J. Azofra, I. Andia, S. Padilla, I. Mujika, Comparison of Surgically Repaired Achilles Tendon Tears Using Platelet-rich Fibrin Matrices, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 35, No. 2, 2007, pp. 245-251, <http://doi.org/10.1177/0363546506294078>.
- [41] S. Haddad, P. Yavari, S. Mozafari, S. Farzinnia, G. Mohammadsharifi, Platelet-rich Plasma or Extracorporeal Shockwave Therapy For Plantar Fasciitis, *International Journal of Burns and Trauma*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 1-8.
- [42] J. C. Peerbooms, P. Lodder, B. L. D. Oudsten, K. Doorgeest, H. M. Schuller, T. Gosens, Positive Effect of Platelet-Rich Plasma on Pain in Plantar Fasciitis: A Double-Blind Multicenter Randomized Controlled Trial, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 47, No. 13, 2019, pp. 3238-3246, <http://doi.org/10.1177/0363546519877181>.
- [43] R. J. D. Vos et al., Platelet-rich Plasma Injection for Chronic Achilles Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial, *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 303, No. 2, 2010, pp. 144-149, <http://doi.org/10.1001/jama.2009.1986>.
- [44] S. D Jonge et al., One-year Follow-up of Platelet-rich Plasma Treatment in Chronic Achilles Tendinopathy: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 39, No. 8, 2011, pp. 1623-1629, <http://doi.org/10.1177/0363546511404877>.
- [45] T. Gosens, B. L. D. Oudsten, E. Fievez, P. V. Spijker, A. Fievez, Pain and Activity Levels Before and After Platelet-rich Plasma Injection Treatment of Patellar Tendinopathy: A Prospective Cohort Study and the Influence of Previous Treatments, *International Orthopaedics*, Vol. 36, No. 9, 2012, pp. 1941-1946, <http://doi.org/10.1007/s00264-012-1540-7>.
- [46] J. Parkkari, K. Pasanen, V. M. Mattila, P. Kannus, A. Rimpela, the Risk for A Cruciate Ligament Injury of the Knee in Adolescents And Young Adults: A Population-based Cohort Study of 46 500 People with a 9 Year Follow-up, *British Journal of Sports Medicine*, Vol. 42, No. 6, 2008, pp. 422-426, <http://doi.org/10.1136/bjism.2008.046185>.
- [47] M. M. Murray, M. Palmer, E. Abreu, K. P. Spindler, D. Zurakowski, B. C. Fleming, Platelet-rich Plasma Alone is not Sufficient to Enhance Suture Repair of the ACL in Skeletally Immature Animals: An In Vivo Study, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 27, No. 5, 2009, pp. 639-645, <http://doi.org/10.1002/jor.20796>.
- [48] M. M. Murray et al., Collagen Platelet Rich Plasma Hydrogel Enhances Primary Repair of the Porcine

- Anterior Cruciate Ligament, *Journal of Orthopaedic Research*. Vol. 25, No. 1, 2007, pp. 81-91, <http://doi.org/10.1002/jor.20282>.
- [49] M. M. Murray et al., Use of A Collagen Platelet Rich Plasma Scaffold to Stimulate Healing of A Central Defect in the Canine ACL, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 24, No. 4, 2006, pp. 820-830, <http://doi.org/10.1002/jor.20073>.
- [50] A. Silva, R. Sampaio, Anatomic ACL Reconstruction: Does the Platelet-rich Plasma Accelerate Tendon Healing?, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, Vol. 17, No. 6, 2009, pp. 676-682, <http://doi.org/10.1007/s00167-009-0762-8>.
- [51] M. Sanchez, E. Anitua, J. Azofra, R. Prado, F. Muruzabal, I. Andia, Ligamentization of Tendon Grafts Treated with An Endogenous Preparation Rich in Growth Factors: Gross Morphology and Histology, *Arthroscopy*, Vol. 26, No. 4, 2010, pp. 470-480, <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.08.019>.
- [52] L. Podesta, S. A. Crow, D. Volkmer, T. Bert, L. A. Yocum, Treatment of Partial Ulnar Collateral Ligament Tears in the Elbow with Platelet-rich Plasma, *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 41, No. 7, 2013, pp. 1689-1694, <http://doi.org/10.1177/0363546513487979>.
- [53] J. B. Deal, E. Smith, W. Heard, M. J. O'Brien, F. H. Savoie, 3rd, Platelet-Rich Plasma for Primary Treatment of Partial Ulnar Collateral Ligament Tears: MRI Correlation with Results, *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, Vol. 5, No. 11, 2017, pp. 2325967117738238, <http://doi.org/10.1177/2325967117738238>.
- [54] M. Vogrin et al., Effects of A Platelet Gel on Early Graft Revascularization After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Double-blind, Clinical Trial, *European Surgical Research*, Vol. 45, No. 2, 2010, pp. 77-85, <http://doi.org/10.1159/000318597>.
- [55] M. Vogrin, M. Ruprecht, A. Crnjac, D. Dinevski, Z. Krajnc, G. Recnik, the Effect of Platelet-derived Growth Factors on Knee Stability After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Clinical Study, *Wiener Klinische Wochenschrift*, Vol. 122, Suppl. 2, 2010, pp. 91-95, <http://doi.org/10.1007/s00508-010-1340-2>.
- [56] J. R. Nin, G. M. Gasque, A. V. Azcarate, J. D. Beola, M. H. Gonzalez, Has Platelet-rich Plasma Any Role in Anterior Cruciate Ligament Allograft Healing?, *Arthroscopy*, Vol. 25, No. 11, 2009, pp. 1206-1213, <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.06.002>.
- [57] R. Yoshida, M. M. Murray, Peripheral Blood Mononuclear Cells Enhance The Anabolic Effects of Platelet-rich Plasma on Anterior Cruciate Ligament Fibroblasts, *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 31, No. 1, 2013, pp. 29-34, <http://doi.org/10.1002/jor.22183>.
- [58] A. J. Harrold, the Defect of Blood Coagulation in Joints, *Journal of Clinical Pathology*, Vol. 14, No. 3, 1961, pp. 305-308, <http://doi.org/10.1136/jcp.14.3.305>.
- [59] J. M. Beiner, P. Jokl, Muscle Contusion Injuries: Current Treatment Options, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Vol. 9, No. 4, 2001, pp. 227-237, <http://doi.org/10.5435/00124635-200107000-00002>.
- [60] A. Junge, J. Dvorak, T. G. Baumann, Football Injuries During the World Cup 2002, *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 32, No. 1, 2004, pp. 23S-7S, <http://doi.org/10.1177/0363546503261246>.
- [61] G. Zanon, F. Combi, A. Combi, L. Perticarini, L. Sammarchi, F. Benazzo, Platelet-rich Plasma in the Treatment of Acute Hamstring Injuries in Professional Football Players, *Joints*, Vol. 4, No. 1, 2016, pp. 17-23, <http://doi.org/10.11138/jts/2016.4.1.017>.
- [62] R. Bubnov, V. Yevseenko, I. Semeniv, Ultrasound Guided Injections of Platelets Rich Plasma for Muscle Injury in Professional Athletes, Comparative Study, *Med Ultrason*, Vol. 15, No. 2, 2013, pp. 101-105, <http://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.152.rb1vy2>.
- [63] M. Sanchez, E. Anitua, D. Delgado, P. Sanchez, G. Orive, S. Padilla, Muscle Repair: Platelet-rich Plasma Derivates as A Bridge From Spontaneity to Intervention, *Injury*, Vol. 45, Suppl. 4, 2014, pp. S7-14, [http://doi.org/10.1016/S0020-1383\(14\)70004-X](http://doi.org/10.1016/S0020-1383(14)70004-X).
- [64] P. Borrione et al., the Use of Platelet-rich Plasma (PRP) in the Treatment of Gastrocnemius Strains: A Retrospective Observational Study, *Platelets*, Vol. 29, No. 6, 2018, pp. 596-601, <http://doi.org/10.1080/09537104.2017.1349307>.
- [65] M. Sanchez, E. Anitua, G. Orive, I. Mujika, I. Andia, Platelet-rich Therapies in the Treatment of Orthopaedic Sport Injuries, *Sports Medicine*, Vol. 39, No. 5, 2009, pp. 345-354, <http://doi.org/10.2165/00007256-200939050-00002>.
- [66] A. H. Ms, M. R. M. Ali, A. Yusof, J. George, L. P. Lee, Platelet-rich Plasma Injections for the Treatment of Hamstring Injuries: A Randomized Controlled Trial, *The American Journal of Sports*

- Medicine, Vol. 42, No. 10, 2014, pp. 2410-2418, <http://doi.org/10.1177/0363546514541540>.
- [67] L. A. Rossi, A. R. Molina Romoli, B. A. Bertona Altieri, J. A. B. Flor, W. E. Scordo, C. M. Elizondo, Does Platelet-rich Plasma Decrease Time to Return to Sports In Acute Muscle Tear? A Randomized Controlled Trial, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, Vol. 25, No. 10, 2017, pp. 3319-3325, <http://doi.org/10.1007/s00167-016-4129-7>.
- [68] B. Hamilton et al., Platelet-rich Plasma Does Not Enhance Return to Play in Hamstring Injuries: A Randomised Controlled Trial, *British Journal of Sports Medicine*, Vol. 49, No. 14, 2015, pp. 943-950, <http://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094603>.
- [69] G. Reurink et al., Rationale, Secondary Outcome Scores and 1-year Follow-up of A Randomised Trial of Platelet-rich Plasma Injections in Acute Hamstring Muscle Injury: the Dutch Hamstring Injection Therapy Study, *British Journal of Sports Medicine*, Vol. 49, No. 18, 2015, pp. 1206-1212, <http://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094250>.
- [70] M. J. M. Zapata et al., Efficacy of Autologous Platelet-rich Plasma for the Treatment of Muscle Rupture with Haematoma: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial, *Blood Transfus*, Vol. 14, No. 2, 2016, pp. 245-254, <http://doi.org/10.2450/2015.0099-15>.
- [71] R. T. Nguyen, J. B. Stein, K. McInnis, Applications of Platelet-rich Plasma in Musculoskeletal and Sports Medicine: An Evidence-based Approach, *PM R*, Vol. 3, No. 3, 2011, pp. 226-250, <http://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.11.007>.
- [72] K. Ficek, T. Kaminski, E. Wach, J. Cholewinski, P. Cieszczyk, Application of Platelet Rich Plasma in Sports Medicine, *Journal of Human Kinetics*, Vol. 30, 2011, pp. 85-97, <http://doi.org/10.2478/v10078-011-0076-z>.
- [73] S. Arumugam et al., Platelet-Rich Plasma (PRP) Injection in Sports Injuries, *Indian Journal of Orthopaedics*, Vol. 55, No. 2, 2021, pp. 484-491, <http://doi.org/10.1007/s43465-020-00349-3>.
- [74] A. J. S. Fox, A. Bedi, S. A. Rodeo, The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function, *Sports Health*, Vol. 1, No. 6, 2009, pp. 461-468, <http://doi.org/10.1177/1941738109350438>.
- [75] Q. Tang et al., Well-dispersed Platelet Lysate Entrapped Nanoparticles Incorporate with Injectable PDLA-PEG-PDLA Triblock for Preferable Cartilage Engineering Application, *Biomaterials*, Vol. 268, 2021, pp. 120605, <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120605>.
- [76] C. B. Carballo, Y. Nakagawa, I. Sekiya, S. A. Rodeo, Basic Science of Articular Cartilage, *Clinical Journal of Sports Medicine*, Vol. 36, No. 3, 2017, pp. 413-425, <http://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.001>.
- [77] Y. L. Liu et al., Safety and Efficacy of Kartigen((R)) in Treating Cartilage Defects: A Randomized, Controlled, Phase I Trial, *Polymers (Basel)*, Vol. 13, No. 18, 2021, <http://doi.org/10.3390/polym13183029>.
- [78] K. Hjelle, E. Solheim, T. Strand, R. Muri, M. Brittberg, Articular Cartilage Defects in 1,000 Knee Arthroscopies, *Arthroscopy*, Vol. 18, No. 7, 2002, pp. 730-734, <http://doi.org/10.1053/jars.2002.32839>.
- [79] T. M. Simon, D. W. Jackson, Articular Cartilage: Injury Pathways and Treatment Options, *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, Vol. 26, No. 1, 2018, pp. 31-39, <http://doi.org/10.1097/JSA.000000000000182>.
- [80] R. Gilat, E. D. Haunschild, D. M. Knapik, A. Evuarherhe, J. K. C. Parvaresh, B. J. Cole, Hyaluronic Acid and Platelet-rich Plasma for the Management of Knee Osteoarthritis, *International Orthopaedics*, Vol. 45, No. 2, 2021, pp. 345-354, <http://doi.org/10.1007/s00264-020-04801-9>.
- [81] P. A. Everts, A. V. Erp, A. D. Simone, D. S. Cohen, R. D. Gardner, Platelet Rich Plasma in Orthopedic Surgical Medicine, *Platelets*, Vol. 32, No. 2, 2021, pp. 163-174, <http://doi.org/10.1080/09537104.2020.1869717>.
- [82] J. D. Tucker et al., Randomized, Placebo-Controlled Analysis of the Knee Synovial Environment Following Platelet-Rich Plasma Treatment for Knee Osteoarthritis, *PM R*, Vol. 13, No. 7, 2021, pp. 707-719, <http://doi.org/10.1002/pmrj.12561>.
- [83] M. Dorio, R. M. R. Pereira, A. G. B. Luz, L. A. Deveza, R. M. D. Oliveira, R. Fuller, Efficacy of Platelet-rich Plasma and Plasma For Symptomatic Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-blinded Placebo-controlled Randomized Clinical Trial, *BMC Musculoskelet Disord*, Vol. 22, No. 1, 2021, pp. 822, <http://doi.org/10.1186/s12891-021-04706-7>.
- [84] S. Ngarmukos et al., Two or Four Injections of Platelet-rich Plasma for Osteoarthritic Knee Did Not Change Synovial Biomarkers But Similarly Improved Clinical Outcomes, *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 23603, <http://doi.org/10.1038/s41598-021-03081-6>.
- [85] A. Gobbi, G. Karnatzikos, V. Mahajan, S. Malchira, Platelet-rich Plasma Treatment in

- Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results in A Group of Active Patients, *Sports Health*, Vol. 4, No. 2, 2012, pp. 162-172, <http://doi.org/10.1177/1941738111431801>.
- [86] H. Bansal et al., Author Correction: Platelet-rich Plasma (PRP) in Osteoarthritis (OA) Knee: Correct Dose Critical for Long Term Clinical Efficacy, *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 18612, <http://doi.org/10.1038/s41598-021-98365-2>.
- [87] S. A. Raeissadat et al., The Comparison Effects of Intra-articular Injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and Ozone in Knee Osteoarthritis; A One Year Randomized Clinical Trial, *BMC Musculoskelet Disord*, Vol. 22, No. 1, 2021, pp. 134, <http://doi.org/10.1186/s12891-021-04017-x>.
- [88] C. T. Sinh, L. T. T. Huyen, Effects of Knee Osteoarthritis Therapy by Platelet Rich Plasma in Combination with Mesenchymal Stem Cells From Autologous Adipose Tissue in Nghe An, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 1, No. 513, 2022, <http://doi.org/https://doi.org/10.51298/vmj.v513i1.2358> (in Vietnamese).
- [89] C. T. Sinh, D. N. Duong, to Evaluate the Safty and Cartilage Growth Levels of Knee Osteoarthritis Therapy by Platelet Rich Plasma in Combination With Mesenchymal Stem Cells from Autologous Adipose Tissue, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 1, No. 514, 2022, <http://doi.org/https://doi.org/10.51298/vmj.v514i1.2541> (in Vietnamese).
- [90] E. Maheu, F. Rannou, J. Y. Reginster, Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid in The Management of Osteoarthritis: Evidence From Real-life Setting Trials and Surveys, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol. 45, No. 4, 2016, pp. S28-33, <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.008>.
- [91] E. Kon et al., Platelet-rich Plasma Intra-articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: from Early Degeneration to Osteoarthritis, *Arthroscopy*, Vol. 27, No. 11, 2011, pp. 1490-1501, <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.05.011>.
- [92] T. Spakova, J. Rosocha, M. Lacko, D. Harvanova, A. Gharaibeh, Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 91, No. 5, 2012, pp. 411-417, <http://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182aab72>.
- [93] M. Sanchez, E. Anitua, J. Azofra, J. J. Aguirre, I. Andia, Intra-articular Injection of An Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Knee OA: A Retrospective Cohort Study, *Clinical and Experimental Rheumatology*, Vol. 26, No. 5, 2008, pp. 910-913.
- [94] F. Cerza et al., Comparison Between Hyaluronic Acid and Platelet-rich Plasma, Intra-articular Infiltration in the Treatment of Gonarthrosis, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 40, No. 12, 2012, pp. 2822-2827, <http://doi.org/10.1177/0363546512461902>.
- [95] S. Sampson, M. Reed, H. Silvers, M. Meng, B. Mandelbaum, Injection of Platelet-rich Plasma in Patients with Primary and Secondary Knee Osteoarthritis: A Pilot Study, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 89, No. 12, 2010, pp. 961-969, <http://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181fc7edf>.
- [96] Z. Xu, Z. He, L. Shu, X. Li, M. Ma, C. Ye, Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis Is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and Function, *Arthroscopy*, Vol. 37, No. 3, 2021, pp. 903-915, <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.10.013>.
- [97] S. F. Sun, G. C. Lin, C. W. Hsu, H. S. Lin, I. S. Liou, S. Y. Wu, Comparing Efficacy of Intraarticular Single Crosslinked Hyaluronan (HYAJOINT Plus) and Platelet-rich Plasma (PRP) Versus PRP Alone for Treating Knee Osteoarthritis, *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 140, <http://doi.org/10.1038/s41598-020-80333-x>.
- [98] J. S. F. Moure et al., Platelet-rich Plasma: A Biomimetic Approach to Enhancement of Surgical Wound Healing, *Journal of Surgical Research*, Vol. 207, 2017, pp. 33-44, <http://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.063>.
- [99] M. Sanchez, J. Guadilla, N. Fiz, I. Andia, Ultrasound-guided Platelet-rich Plasma Injections for The Treatment of Osteoarthritis of The Hip, *Rheumatology (Oxford)*, Vol. 51, No. 1, 2012, pp. 144-150, <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ker303>.
- [100] O. M. Dan, M. R. Carmont, L. Laver, G. Mann, N. Maffulli, M. Nyska, Platelet-rich Plasma or Hyaluronate in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 40, No. 3, 2012, pp. 534-541, <http://doi.org/10.1177/0363546511431238>.

- [101] G. Weibrich, T. Hansen, W. Kleis, R. Buch, W. E. Hitzler, Effect of Platelet Concentration in Platelet-rich Plasma on Peri-implant Bone Regeneration, *Bone*, Vol. 34, No. 4, 2004, pp. 665-671, <http://doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.010>.
- [102] P. Chen et al., Intra-articular Platelet-rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: A Summary of Meta-analyses, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, Vol. 14, No. 1, 2019, pp. 385, <http://doi.org/10.1186/s13018-019-1363-y>.
- [103] E. Kon et al., Platelet-rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Expert Opinion and Proposal for A Novel Classification And Coding System, *Expert Opinion on Biological Therapy*, Vol. 20, No. 12, 2020, pp. 1447-1460, <http://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798925>.
- [104] Z. Chen et al., Preparation, Procedures and Evaluation of Platelet-Rich Plasma Injection in the Treatment of Knee Osteoarthritis, *Journal of Visualized Experiments*, No. 143, 2019, <http://doi.org/10.3791/57700>.
- [105] A. K. Mishra et al., Efficacy of Platelet-rich Plasma for Chronic Tennis Elbow: A Double-blind, Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial of 230 patients, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 42, No. 2, 2014, pp. 463-471, <http://doi.org/10.1177/0363546513494359>.
- [106] R. J. D. Vos, A. Weir, J. L. Tol, J. A. Verhaar, H. Weinans, H. T. van Schie, No Effects of PRP on Ultrasonographic Tendon Structure and Neovascularisation in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy, *British Journal of Sports Medicine*, Vol. 45, No. 5, 2011, pp. 387-392, <http://doi.org/10.1136/bjsm.2010.076398>.
- [107] A. P. Boesen, R. Hansen, M. I. Boesen, P. Malliaras, H. Langberg, Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study, *the American Journal of Sports Medicine*, Vol. 45, No. 9, 2017, pp. 2034-2043, <http://doi.org/10.1177/0363546517702862>.
- [108] P. Borzini, L. Mazzucco, Tissue Regeneration and In Loco Administration of Platelet Derivatives: Clinical Outcome, Heterogeneous Products, and Heterogeneity of The Effector Mechanisms, *Transfusion*, Vol. 45, No. 11, 2005, pp. 1759-1767, <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00600.x>.
- [109] S. Vasta, R. Papalia, V. Denaro, N. Maffulli, N. Maffulli, Ed. PRP in Tendons and Other Non-bone Tissues, *Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice*. Chapter 4, Springer Nature, 2016.
- [110] V. Y. Moraes, M. Lenza, M. J. Tamaoki, F. Faloppa, J. C. Belloti, Platelet-rich Therapies for Musculoskeletal Soft Tissue Injuries, *Cochrane Database of Systematic Review*, No. 12, 2013, pp. CD010071, <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub2>.