

بررسی تزریق پلاسما غنی شده با پلاکت با و بدون کلسیم گلوکونات در درمان استئوآرتریت زانو

چکیده

پیش زمینه: شایع ترین علت درد زانو استئوآرتریت زانو میباشد، درمان های جراحی و غیرجراحی بسیاری مطرح شده است اما همچنان درمان ارجح ناشناخته مانده است. یکی از درمان های غیر جراحی تزریق PRP (plasma rich platelet) در این بیماران بوده است. مطالعات مختلف بهبود تاثیر تزریق PRP را با موادی مثل کلسیم گلوکونات را معرفی کرده اند لذا هدف از این مطالعه بررسی تاثیر PRP با و بدون کلسیم گلوکونات بر نتایج بالینی حاصل از تزریق داخل مفصلی این ماده در بیماران با استئوآرتریت زانو میباشد.

مواد و روش ها: مطالعه به صورت همگروهی بود که بیماران در دو گروه تزریق PRP و تزریق PRP و کلسیم گلوکونات قرار گرفتند. نتایج مطالعه به وسیله پرسشنامه KOOS و درد به وسیله VAS مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معناداری 0.05 در نظر گرفته شد.

یافته ها: به طور کلی در طول انجام مطالعه میزان درد در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که درد در بیماران گروه پلاکت و گلوکونات کلسیم به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value = 0.001)

نتیجه گیری: از نتایج حاصل از این مطالعه میتوان اینطور برداشت کرد که تزریق همزمان PRP و گلوکونات کلسیم توانایی بیشتری در بهبود نتایج تزریق در پی خواهد داشت.

واژه های کلیدی: پلاسما غنی از پلاکت، زانو، استئوآرتریت زانو، کلسیم گلوکونات، درمان محافظه کارانه

دریافت مقاله: ۳ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۱ ماه قبل از چاپ

دکتر محمد شیبانی*، دکتر محمود کریمی مبارکه**، دکتر حمید کریمی فرد*

مقدمه

استئوآرتریت زانو یکی از شایعترین شکایت های بالینی موسکولواسکلتال درمان شده توسط پزشکان می باشد⁽¹⁾. شایع ترین علت درد زانو آرتروز است. استئوآرتریت یک شرایط مولتی فاکتوریال دژنراتیو میباشد که بر روی چندین مفصل تاثیر میگذارد علی الخصوص مفاصلی که وزن گذاری را تحمل میکنند. درمان استئوآرتریت زانو ابتدا با درمان های کانزرواتیو شروع میشود که شامل تغییر در استایل زندگی، تجویز مسکن ها، تزریقات داخل زانو میباشد^(3,4).

در مطالعات گوناگون تزریق داخل مفصلی مداخلات بیولوژیکی در داخل زانو افزایش پیدا کرده است از قبیل: platelet-rich plasma, mesenchymal stem cells, and growth factors که نتایج اولیه قابل قبولی در درمان های مدرن داشته است⁽⁵⁾.

پلاسما غنی از پلاکت (PRP) به حجمی از پلاسما خون اتولوگ گفته می شود که غلظت پلاکتی آن حدود 7-4 برابر بیشتر از مقدار پایه در خون میباشد. در مطالعات مختلف تاثیر مثبت و بالاتری نسبت به هیالورونیک اسید و پلاسما را به طور واضح و معناداری نشان داده است و یکی از بهترین آپشن های در دسترس برای درمان استئوآرتریت زانو در نظر گرفته شده است⁽⁶⁾.

در مطالعات گوناگون تزریق همزمان PRP با مواد دیگری مانند سدیم بیکرینات، اریتروپویتین، دکستروز هایپراسمولار و کلسیم گلوکونات مورد ارزیابی قرار گرفته است که نتایج متفاوتی گزارش شده است⁽⁷⁻⁹⁾. در مطالعاتی تزریق داخل مفصلی سدیم بیکرینات و کلسیم گلوکونات را به صورت جداگانه و ترکیب با هم مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج پیگیری شش ماهه مثبت گزارش شد^(10,11).

* رزیدنت جراحی ارتوپدی، دپارتمان ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران
** دانشیار ارتوپدی، دپارتمان ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

*نویسنده مسئول:

دکتر محمود کریمی مبارکه

Email:
drkarimi_m@yahoo.com

هموستاتیک در غضروف و کاهش آپوپتوز آن میشود. همچنین نتایج ضدالتهابی آن با اثرمهارکنندگی COX-2 نیز نشان داده شده است⁽¹²⁾. امروزه به منظور فعال سازی پلاکت‌ها در PRP اغلب از نمک‌های کلسیم و یا ترومین استفاده میشود⁽¹³⁾. کلسیم به عنوان یک پیامبر ثانویه مهم در جریان فعال شدن پلاکت‌ها عمل کرده و خصوصیات پاسخ‌های پلاکتی شامل نوع تغییر شکل، ترشح گرانولر و میزان تجمع پلاکتی را تعیین میکند⁽¹⁴⁾. به منظور فعال سازی پلاکت میتوان در مراحل آماده سازی PRP با اضافه کردن کلسیم گلوکونات 10 درصد اقدام به فعال سازی پلاکت‌ها در محیط خارج از بدن کرد که باعث افزایش ترشح فاکورهای رشد از پلاکت‌ها خواهد شد⁽¹⁵⁾ این در حالی است که بعضی اعتقاد دارند پلاکت غیر فعال بعد از قرار گرفتن در محیط اندوزن و داخل بدن و در تماس با بافت‌ها فعال میگردد و اقدام به ترشح فاکتورهای رشد میکند⁽¹⁶⁾. تزریق PRP فعال شده و غیرفعال در مطالعات گوناگون ارزیابی و نتایج متفاوتی را گزارش نموده اند⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

با توجه به نتایج کنترراورسیال در تزریق PRP به تنهایی و یا در ترکیب به مواد دیگر، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر PRP با و بدون کلسیم گلوکونات بر نتایج بالینی حاصل از تزریق داخل مفصلی این ماده در بیماران با استیوآرتريت زانو طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه هم گروهی بود که در بیمارستان شهید باهنر کرمان انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه در این پژوهش شامل بیمارانی بود که با تشخیص استیوآرتريت زانو به بیمارستان شهید باهنر کرمان مراجعه میکنند. در این مطالعه اصول اخلاقی رعایت شده و بعد از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان (irkmu.rec1397.068) افرادی که با استیوآرتريت زانو واجد معیارهای ورود و خروج بودند به منظور انجام مداخله و پیگیری‌های بعدی انتخاب شدند.

قبل از انجام مطالعه، روش‌های مداخله به صورت کامل به بیماران توضیح داده شده و سپس از آن‌ها درخواست شد رضایت نامه‌ی کتبی را تکمیل نمایند. اطلاعات تکمیلی شامل مشخصات فردی بیماران، قد، وزن، سن، شغل، سابقه و میزان فعالیت بدنی، سابقه‌ی بیماری یا داروهای مصرف شده، وجود یا نبود آسیب، ناهنجاری، ضربه یا جراحی در مفصل زانو که توسط متخصص ارتوپدی تأیید شده بود را حین اخذ شرح حال جمع‌آوری و در ادامه بررسی شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت‌اند از:

بیماران براساس معیارهای (American college of Rheumatology) ACR⁽¹⁹⁾ مبتلا به استیوآرتريت زانو گرید I و II بودند، درگذشته حداقل از یکی از دو روش درمان استیوآرتريت مثل مصرف استامینوفن و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (NSAID)، وسایل کمکی، تغییر روش زندگی، کاهش وزن، استفاده کرده و نتیجه دلخواه حاصل نشده باشد.

بین می‌برند. سیستم گلوکوتایون شامل گلوکوتایون پراکسیداز^۱، گلوکوتایون ردوکتاز^۲ و گلوکوتایون تری پپتید^۳ است که به عنوان یک فاکتور احیایی در واکنش واسطه شده توسط گلوکوتایون پراکسیداز عمل می‌کنند. در واقع آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز یک واکنش آنتی اکسیدانی قوی پاکسازی رادیکال‌های آزاد را کاتالیز می‌کند. گلوکوتایون ردوکتاز باعث احیای گلوکوتایون اکسید شده در طی واکنش با واسطه گلوکوتایون پراکسیداز می‌شود⁽⁵⁾. شواهد نشان می‌دهد در بیماران RA وضعیت دفاع آنتی اکسیدانی گلوکوتایون ضعیفتر از افراد طبیعی است و از طرفی بهبود این سیستم آنتی اکسیدانی با کاهش علائم بیماری RA همراه است. بنابراین تقویت دفاع آنتی اکسیدانی از جمله وضعیت سیستم گلوکوتایون، به عنوان یک رویه درمانی در مواجهه با بیماران RA مطرح می‌باشد⁽⁶⁾.

از سویی، ورزش منظم با کاهش عوامل خطر قلبی عروقی متعدد و همچنین بهبود عملکرد مفصل همراه است. در بیماران RA تمرین منظم ورزشی موجب بهبود سلامت بیماران، افزایش ظرفیت عملکردی و کاهش فعالیت بیماری می‌شود⁽⁷⁾. علاوه بر این، اخیراً نشان داده است که انجام تمرین ورزشی از دو نوع مقاومتی و استقامتی باعث بهبود عوامل خطر CVD و عملکرد اندوتلیال در بیماران RA می‌شود⁽⁸⁾. شواهدی در افراد سالم وجود دارد که طی یک دوره تمرین ورزشی، محرک‌های تکراری ناشی از ورزش موجب افزایش بیوزن میتوکندری و بیان پروتئین آنزیم‌های آنتی اکسیدان می‌شود که نهایتاً با کاهش سطح استرس اکسیداتیو همراه است⁽⁹⁾. به هرحال در مطالعات خیلی محدودی تأثیر ورزش بر استرس اکسیداتیو در RA مورد ارزیابی قرار گرفته است. برای مثال رال^۴ و همکاران دریافتند متعاقب یک دوره تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری در شاخص اکسیداسیون DNA ادراری در بیماران RA اتفاق نمی‌افتد⁽¹⁰⁾. در تحقیقی دیگر وادلی^۵ و همکاران گزارش کردند تمرین هوازی نشانگرهای استرس اکسیداتیو (3-نیتروتیروزین) را در بیماران RA افزایش نمی‌دهد و فعالیت بیماری پس از برنامه ورزشی کاهش می‌یابد⁽¹¹⁾. بر اساس دانسته‌های ما، در هیچ مطالعه‌ای تأثیر تمرین ورزش بر نشانگرهای استرس اکسیداتیو و وضعیت آنتی اکسیدانی گلوکوتایون در بیماران RA بررسی نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه ارزیابی مارکرهای استرس اکسیداتیو و دفاع آنتی اکسیدانی گلوکوتایون در پاسخ به یک دوره برنامه تمرینی شنا در رت‌های مبتلا به RA بود.

در مطالعاتی عنوان شده است که کلسیم گلوکونات میتواند بین سلول‌های غضروفی و پروتئین‌های استخوانی باند‌هایی را تشکیل دهد که در نتیجه آن با ایجاد محیط آلکالینی باعث ریکواری مکانیزم

- 1 - Glutathione peroxidase
- 2 - Glutathione reductase
- 3 - Glutathione tripeptide
- 4 - Rall
- 5 - Wadley

استفاده میکرد یا در مدت 5 روز بعد از تزریق علی رغم توصیه های صورت گرفته NSAID مصرف میکرد، از مطالعه خارج میشد.

در هر دو گروه به منظور اندازه گیری شدت درد ادراک شده در حالت استراحت و پیاده روی آرام از مقیاس پیوسته ی بصری (Visual Analog Scale) به ترتیب قبل از تزریق PRP و بعد از تزریق PRP در پایان هفته 2 و ماه های 3 و 6 توسط بیماران و با راهنمایی رزیدنت بخش ارتوپدی استفاده شد. این مقیاس شامل خط صاف افقی 100 میلیمتری است که روی یک سر آن عبارت "عدم وجود درد" و بر روی سر دیگر آن عبارت "شدیدترین درد ممکن" نوشته شده است. بیمار، میزان درد خود را که در غالب اوقات احساس میکند بر روی پیوستار 100 میلیمتری این خط صاف علامتگذاری می نماید. شیوه ی اندازه گیری میزان درد با استفاده از یک خط کش مدرج از ابتدای پیوستار تا جایی که بیمار علامت گذاشته است، محاسبه می شود. این مقیاس به طور گسترده در پژوهش های مرتبط با درد، مورد استفاده قرار گرفته و اعتبار مورد تایید قرار گرفته است⁽²¹⁾.

هم چنین به منظور اندازه گیری و تعیین شدت علائم و درد ناشی از استیوآرتريت زانو قبل و بعد از تزریق، میزان دشواری در انجام دادن فعالیت های روزانه، میزان دشواری در اجرای فعالیت های ورزشی-تفریحی و کیفیت زندگی مرتبط با عملکرد زانو از پرسشنامه ی KOOS استفاده شد که به ترتیب قبل از تزریق PRP، در پایان هفته 2 و ماه های 3 و 6 توسط بیماران و با راهنمایی رزیدنت بخش ارتوپدی تکمیل شد. پرسشنامه KOOS یک پرسشنامه 42 سوالی بیمارمحور بوده که 5 مفهوم مربوط به بیمار را شامل درد، سایر علائم مربوط به بیماری، فعالیت های زندگی روزمره، فعالیت های ورزشی و تفریحی و کیفیت زندگی در رابطه با مشکل زانو را مورد بررسی قرار میدهد⁽²²⁾.

بعد از اتمام دوره 6 ماهه پیگیری در گروه های مداخله و کنترل تمام نتایج و عوارض ناشی از تزریق PRP ثبت و در نهایت آنالیز آماری با کمک نرم افزار SPSS ویراست 22 صورت گرفت. به منظور مقایسه نتایج ارزیابی ها در سیر زمان در دو گروه از نتایج آزمون Independent sample t-test جهت مقایسه میانگین مورد نظر بین دو گروه استفاده شد. P value کمتر از 0.05 معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد کل نمونه های مورد مطالعه 60 نفر در دو گروه مورد (تزریق PRP به همراه گلوکوکورتیکوئید) و گروه شاهد (شامل تزریق PRP به تنهایی) بود. این بیماران در دو گروه 30 نفری به طور تصادفی تقسیم شدند و سعی شد از نظر سنی و جنسی بیماران تا جای ممکن همسان سازی انجام شود.

حداقل دو هفته از آخرین مصرف دارو NSAID و یا کورتون گذشته باشد. معیار های خروج از مطالعه عبارت اند از:

بیماران شیرده یا حامله بودند، مبتلا به بیماری های روماتیسم مفصلی و یا بیماری قلبی شدید بودند، در محل تزریق عفونت پوستی داشته باشد، مصرف کننده ی داروهای کاهنده ایمنی داشتند، دریافت کننده داروهای ضد انعقاد مثل وارفارین و هپارین بودند، سابقه بیماری خونریزی دهنده و یا شرح حالی از اختلالات انعقادی یا کم خونی میدادند، کمردرد فعلی با انتشار به اندام های تحتانی داشتند چراکه در ارزیابی های بعدی میتوانست اثر گذار باشد، سابقه جراحی زانو در 3 ماه گذشته داشتند، عفونت و یا بدخیمی فعال 6 ماه قبل داشتند، دچار سوءمصرف مواد بودند، تزریق داخل مفصلی کورتیکوستروئید یا اسید هیالورونیک در 6 ماه گذشته داشتند.

بر اساس مطالعات قبلی و حجم نمونه مورد استفاده در این مقالات حجم نمونه ما 60 نفر و به ازای هر گروه 30 نفر بود. سپس به طور تصادفی بیماران به گروه های مورد و شاهد وارد شدند. سپس توسط پژوهشگر به 2 گروه مورد تحت درمان با پلاسما غنی شده با پلاکت به همراه گلوکوکورتیکوئید و کنترل تحت درمان با پلاسما غنی شده با پلاکت بدون استفاده از گلوکوکورتیکوئید تقسیم شده و پروسه درمانی آغاز شد.

به منظور تهیه پلاسما غنی شده با پلاکت و تزریق آن در گروه مداخله ابتدا هشت سی سی خون وریدی توسط کاتتر پروانه ای با سوزن 18 gage از بیمار گرفته شد و در لوله مخصوص حاوی سیرتات و ژل Bio ACT ریخته شد. نمونه خون فرد به وسیله دستگاه سانتریفیوژ به مدت 8 دقیقه با سرعت 3000 دور در دقیقه سانتریفیوژ گشت. 4 سی سی پلاسما غنی از پلاکت در بالای ژل به دست آمد. در این فاصله به روش آسپتیک و بعد از انجام بی حسی با 1 سی سی لیدوکائین، با سوزن 22 gage از لترال زانو وارد فضای مفصلی شده، پس از اضافه کردن گلوکوکورتیکوئید (به میزان 0.5 سی سی به ازای هر 4 سی سی پلاسما حاوی پلاکت) لوله را به آرامی تکان داده و تا قبل از ژله ای شدن محلول حاضر، آن را در زانو تزریق نمودیم⁽²⁰⁾. روند آماد سازی و تزریق PRP در گروه کنترل مشابه با گروه مداخله بود با این تفاوت که در این گروه از فعال کننده استفاده نشد. کلیه تزریق ها توسط فرد ثابت (رزیدنت بخش ارتوپدی) انجام گرفت.

در ادامه در هر دو گروه زانوی آسیب دیده را به صورت غیرفعال 3 مرتبه خم و راست کرده و از بیمار درخواست کردیم 10 دقیقه در حالت supine استراحت کند. در صورت وجود درد در زانو به بیماران استامینوفن و هیدروکدون داده شد و به آنها توصیه گردید که تا 24 ساعت بعد از تزریق استفاده از زانوی آسیب دیده را محدود کنند و بعد از این مدت اجازه دارند مثل سابق از زانوی خود استفاده کنند. هیچ گونه پروتکل فیزیوتراپی استاندارد طی روند درمان و بعد از تزریق اجرا نشد. در صورتی که در طول مدت درمان و انجام مطالعه بیماری از سایر روش های درمانی مثل فیزیوتراپی، طب سوزنی و ...

جدول ۳. میانگین نمره علائم بر اساس پرسشنامه KOOS در بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد				
P Value	Mean	N		
0.456	83.7000	30	مورد	نمره علائم قبل از تزریق
	82.6333	30	شاهد	
0.155	79.8000	30	مورد	نمره علائم دو هفته بعد از تزریق
	81.8000	30	شاهد	
0.103	78.5000	30	مورد	نمره علائم سه ماه بعد از تزریق
	80.8667	30	شاهد	
0.034	76.7667	30	مورد	نمره علائم شش ماه بعد از تزریق
	79.8333	30	شاهد	

در قسمت مربوط به انجام فعالیت های روزانه (Activity of daily living) از پرسشنامه KOOS نشان داده شد که در طول انجام مطالعه میزان ADL در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که میزان نمره ADL در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value=0.027)

جدول ۴. میانگین نمره ADL بر اساس پرسشنامه KOOS در بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد				
P Value	Mean	N		
0.696	86.2000	30	مورد	نمره ADL قبل از تزریق
	85.7000	30	شاهد	
0.553	84.5000	30	مورد	نمره ADL دو هفته بعد از تزریق
	83.8000	30	شاهد	
0.191	81.1333	30	مورد	نمره ADL سه ماه بعد از تزریق
	82.6000	30	شاهد	
0.027	79.0000	30	مورد	نمره ADL شش ماه بعد از تزریق
	81.4333	30	شاهد	

در قسمت مربوط به انجام فعالیت های ورزشی (Sport) از پرسشنامه KOOS نشان داده شد که در طول انجام مطالعه میزان نمره Sport در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که میزان نمره Sport در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value=0.027)

جدول ۵. میانگین نمره Sport بر اساس پرسشنامه KOOS در بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد				
P Value	Mean	N		
0.696	83.5333	30	مورد	نمره Sport قبل از تزریق
	82.4333	30	شاهد	
0.553	82.2667	30	مورد	نمره Sport دو هفته بعد از تزریق
	81.5333	30	شاهد	
0.191	80.2000	30	مورد	نمره Sport سه ماه بعد از تزریق
	80.2667	30	شاهد	
0.027	76.8000	30	مورد	نمره Sport شش ماه بعد از تزریق
	78.8000	30	شاهد	

تعداد 19 بیمار در گروه مورد و 18 بیمار در گروه شاهد مرد و تعداد 11 بیمار در گروه مورد و 12 بیمار در گروه شاهد زن بودند. که تفاوت معناداری میان دو گروه مشاهده نشد. (P value = 0.791)
میانگین سنی نمونه های مورد مطالعه 4/74 ± 59/35 سال بود که به تفکیک گروه های مورد مطالعه در گروه مورد 4/71 ± 60/16 و در گروه شاهد 4/74 ± 58/53 بود که تفاوت معناداری میان دو گروه وجود نداشت. (P Value=0.185)
بررسی میزان درد در جدول ۱ نشان داده شده است. به طور کلی در طول انجام مطالعه میزان درد در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که درد در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value<0.05).

جدول ۱. میانگین نمره درد در بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد				
P Value	Mean	N		
1.000	7.7667	30	مورد	درد قبل از تزریق
	7.7671	30	شاهد	
0.322	7.2667	30	مورد	درد دو هفته بعد از تزریق
	7.4667	30	شاهد	
0.374	6.9333	30	مورد	درد سه ماه بعد از تزریق
	7.0667	30	شاهد	
0.000	6.0667	30	مورد	درد شش ماه بعد از تزریق
	6.8667	30	شاهد	

در قسمت مربوط به درد از پرسشنامه KOOS نشان داده شد که در طول انجام مطالعه میزان درد در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که درد در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value=0.000)

جدول ۲. میانگین نمره درد بر اساس پرسشنامه KOOS در بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد				
P Value	Mean	N		
1.000	85.4333	30	مورد	درد قبل از تزریق
	84.6667	30	شاهد	
0.322	84.6000	30	مورد	درد دو هفته بعد از تزریق
	83.7000	30	شاهد	
0.374	80.3000	30	مورد	درد سه ماه بعد از تزریق
	82.6000	30	شاهد	
0.000	77.8667	30	مورد	درد شش ماه بعد از تزریق
	80.6333	30	شاهد	

در قسمت مربوط به علائم (Symptoms) از پرسشنامه KOOS نشان داده شد که در طول انجام مطالعه میزان نمره علائم در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که میزان نمره علائم در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value=0.034)

نهایت مشخص شد درمان با PRP در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی بیماران مفید است⁽²⁴⁾. نتایج حاصل از این مطالعات با مطالعه ما یکسان بود.

در مطالعه ای دیگر که توسط کلبخانی و همکاران انجام شد، مشخص شد که نتایج حاصل از این بررسی بیانگر تأثیر فوق العاده و با کیفیت PRP در ترمیم شکاف های ایجاد شده در سطوح غضروف مفصلی استخوان ران خرگوش می باشد که تفاوت قابل توجه بین گروه های درمان با گروه کنترل این موضوع را به وضوح آشکار می سازد⁽²⁵⁾.

Kon و همکاران در یک مطالعه به بررسی نتایج درمان سه نوبت تزریق در بیماران مبتلا به ضایعات غضروف مفصلی زانو پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد تزریق، درد زانو را کاهش می دهد و عملکرد زانو و کیفیت زندگی بیماران با درجات پایین دژنراسیون مفصلی به ویژه در افراد جوان را بهبود می بخشد⁽²⁶⁾. نتایج مشابهی با مطالعه ما مشاهده شد اما در مطالعه ما تأکید خاصی بر گروه سنی وجود نداشت اما سعی شد تا حد ممکن همسان سازی انجام گردد و همانطور که در نتایج گزارش شد تفاوت معناداری میان گروه های مورد مطالعه از نظر سن وجود نداشت.

پلاکت ها یک منبع قوی از فاکتور های رشد میباشند همچنین حاوی سایتوکاین هایی هستند که بر روی تنظیم پروسه ترمیم بافتی موثر خواهند بود. مولکول های بیواکتیو ترشح شده از پلاکت ها در فعالیت های نظیر، cell trafficking, proliferation, و نقش ضد التهابی و تأثیر بر فعالیت های پیچیده کاتابولیک/آنابولیک تأثیرگذار هستند⁽²⁷⁾. علی رغم تمام موارد گفته شده پیرامون PRP مطالعات مختلف نظرات کنترورشیال زیادی را گزارش کرده اند. البته این هتروژنیتی در ارائه نتایج با توجه به تفاوت در نحوه استخراج پلاکت، نحوه آماده سازی و پروتوکول های متفاوت درمانی قابل توجهی میباشد و رسیدن به یک نتیجه گیری واحد را مشکل ساخته است. در بعضی از مطالعات نقش اصلی در گرفتن یک نتیجه خوب را فعال شدن پلاکت ها در محیط مورد نظر، اعلام کرده اند⁽²⁸⁻²⁹⁾.

لغت " فعال سازی" به دو نکته درباره PRP اشاره دارد: 1- degranulation پلاکت ها در جهت آزاد سازی فاکتور های رشد از fibrinogen cleavage - 2 α -granules جهت تشکیل یک ماتریکس اولیه و سپس اجازه ترشح فاکتور های رشد و شروع پروسه ترمیم⁽³⁰⁾.

فعال سازی پلاکت قبل از تجویز PRP در مطالعاتی به وسیله اضافه کردن ترومبین و یا کلسیم کلوراید در محیط خارج از بدن و قبل از تزریق انجام شده است، اما بعضی از پزشکان ترجیح میدهند که پلاکت بعد از تزریق و در مواجه با کلاژن های بافتی native و به صورت خود به خودی فعال شود⁽³¹⁾. لذا همچنان علی رغم وجود مطالعات گوناگون کنترورسی پیرامون بهترین روش تزریق و همچنین فعال سازی پلاکت ها وجود دارد و پروتوکول یکسان و واحدی برای دریافت نتیجه بهتر از این پروسه گزارش نشده است.

در قسمت مربوط به کیفیت زندگی مرتبط با زانو (knee-related quality of life QOL) از پرسشنامه KOOS نشان داده شد که در طول انجام مطالعه میزان نمره QOL در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود در حالی است که میزان نمره QOL در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود. (P Value=0.027)

نمودار ۶. میانگین نمره QOL بر اساس پرسشنامه KOOS در بیماران مورد

مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

P Value	Mean	N		
0.696	82.1333	30	مورد	نمره QOL قبل از تزریق
	82.0333	30	شاهد	
0.553	80.5000	30	مورد	نمره QOL دو هفته بعد از تزریق
	80.9000	30	شاهد	
0.191	76.2000	30	مورد	نمره QOL سه ماه بعد از تزریق
	78.4000	30	شاهد	
0.027	75.5000	30	مورد	نمره QOL شش ماه بعد از تزریق
	77.0000	30	شاهد	

بحث

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی بود که در آن تعداد 60 بیمار که از نظر سن و جنس همسان سازی شده بودند شرکت نمودند و به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد طبقه بندی شدند و در طی یک دوره 6 ماهه مورد مطالعه قرار گرفتند.

به طور کلی در طول انجام مطالعه میزان درد در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که درد در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بود.

در پرسشنامه 5 قسمتی KOOS نشان داده شد که تمامی 5 قسمت شامل pain, symptoms, sport, ADL و QOL در طول انجام مطالعه در بیماران بعد از دریافت هر دو روش درمانی به طور معناداری طی دوره شش ماهه کاهش پیدا کرده بود این در حالی است که در بیماران گروه مورد به طور معناداری به میزان بیشتری کاهش پیدا کرده بودند.

در مطالعه ای که توسط Patel و همکاران انجام شد، 78 بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو را طی مطالعه ای تصادفی مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند که دو گروه تحت درمان با تزریق prp قرار گرفتند. بعد از پیگیری بیماران طی دوره هایی 6 هفته ای، 3 و 6 ماه بعد از تزریق، بین تزریق prp و بهبود بیماران در مقایسه با گروه کنترل رابطه معنی داری مشاهده شد⁽²³⁾. در بررسی که توسط Gobbi و همکاران (2013) انجام شد، 80 بیمار که دارای آرتروز زانو درجه 3 بر اساس درجه بندی Kelgeren Lawrence بودند، به مدت 12 ماه پیگیری شدند و در

رشد را به میزان بیشتری افزایش داده و پیشنهاد شده که محققان و پزشکان حین استفاده از PRP نتایج آزمایشگاهی و بالینی استفاده از هر نوع فعال کننده را بررسی و با توجه به آن بهترین روش را انتخاب کنند⁽³⁴⁾. طبق نتایج مطالعه ما گلوکونات کلسیم توانسته است کاهش بیشتری در درد و علائم بیماران ایجاد نماید و نتایج مطلوب تری حاصل گردد.

در مطالعه ای دیگر که توسط Silva و همکاران بر روی پلاسما غنی با پلاکت استخراج شده از گربه انجام شد نشان داده شد که میزان افزایش فاکتور های رشد در نتیجه استفاده از گلوکونات کلسیم در مقایسه با بووین ترومین تفاوت معناداری را نشان نمیدهد⁽³⁵⁾. که با نتایج مطالعه ما متفاوت میباشد و تایید کننده نتایج ما نیست.

به طور کلی با مقایسه سایر مطالعا با این مطالعه میتوان دریافت که همچنان تجویز و یا عدم تجویز کلسیم گلوکونات و یا سایر مواد به همراه PRP یکی از موارد کنترورشال در پروتوکل درمانی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو میباشد و نیازمند مطالعات گسترده تری میباشد و یکی از نقاط ضعف مطالعه ما نیز عدم حضور گروه کنترل به عنوان یک شاهد برای تاثیر درمان PRP و PRP به علاوه کلسیم گلوکونات میباشد که شاید به دلیل مسائل اخلاقی قابل اغماض نیز نباشد. پیشنهاد میگردد مطالعاتی با حجم نمونه ها بالاتر برای تایید و یا رد این نتایج طراحی و انجام گردد.

نتیجه گیری

از نتایج حاصل از این مطالعه میتوان اینطور برداشت کرد که تزریق همزمان PRP و گلوکونات کلسیم توانایی بیشتری در بهبود نتایج تزریق و بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت گردید I و II در پی خواهد داشت.

References:

- 1 Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA, et al. National Ambulatory Medical Care survey: 2005 summary. Adv Data from Vital Heal Stat. 2007;387:1-40.
- 2 Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. 2008;58:26-35.
- 3 Percope de Andrade MA, de Oliveira Campos TV, de Abreu- Silva M. Supplementary methods in the nonsurgical treatment of osteoarthritis. Arthroscopy. 2015;31:785-792.
- 4 da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD003115.
- 5 Hassan F, Trebinjac S, Murrell WD, et al. The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: a systematic review. Br Med Bull. 2017;122:91-108.
- 6 Filardo G, Kon E, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra articular knee injections for the treatment of

به ظور مثال از کلاژن اگزوزن به عنوان فاکتور ضعیف در فعال سازی پلاکت ها در مقایسه با سایر مواد ، نام برده شده است . این نکته را باید در نظر داشت که فاکتور های رشد مولکول های کوچک و بالقوه ای میباشد که در پروسه ترمیم تاثیرگذار خواهند بود و توسط فاکتور های زیادی تحت تاثیر قرار میگیرند⁽³²⁾. لذا انتخاب بهترین فاکتور فعال سازی پلاکتی در دریافت نتایج قابل قبول یکی از اصول پروتوکل های درمان با PRP به نظر میرسد.

یکی دیگر از فاکتور های تاثیرگذار بر پلاکت ها ، زمان فعال سازی آن های میباشد نظر به اینکه نیمه عمر فاکتور های رشد و همچنین خود پلاکت ها محدود میباشد ، زمان فعال سازی و ترشح فاکتور های رشد نیز در نتایج درمان موثر میباشد و یکی دیگر از دلایل دریافت نتایج هتروژن این میباشد. در مطالعه Cavallo و همکاران⁽¹⁵⁾ نشان داده شد که تجویز کلسیم کلراید (CaCl2) باعث آزاد سازی فاکتور های رشد و فعال سازی پلاکتی به آهستگی و در طی 24 ساعت خواهد شد . در حالی که در این مطالعه و مطالعه Fufa و همکاران نشان داده شد که تجویز همزمان کلسیم کلراید ، ترومین و کلاژن تایپ یک میتواند باعث تسریع فعال سازی و ترشح فاکتور های رشد گردد⁽³³⁾.

Caamano و همکاران ، تاثیر تزریق کلسیم گلوکونات و سدیم بی کربنات را در بیماران دارای استئوآرتریت دو طرفه زانو مورد ارزیابی قرار دادند و گزارش نمودند ترکیب سدیم بی کربنات و کلسیم گلوکونات تاثیر بهتر و بیشتری بر بهبود عملکرد بیماران در مقایسه تزریق سدیم بیکربنات به تنهایی داشته است. عنوان شده است که کلسیم گلوکونات میتواند نقش محافظتی بر روی کندروسیت ها و پروتئین های باند کننده غضروف و استخوان داشته باشد⁽¹⁰⁾.

درمطالعه ای که توسط Roh و همکاران صورت گرفت مشخص شد که در پلاسما غنی شده با پلاکت استفاده از دوز های پایین کلسیم به همراه ترومین در مقایسه با تنها استفاده از کلسیم یا عدم استفاده از فعال کننده ی خاصی میزان محتوای سایتوکائینی و فاکتور های degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011;19:528e535.

- 7 Burdakov D, Jensen LT, Alexopoulos H, et al. Tandem-pore K + channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. Neuron. 2006;50:711-722.
- 8 Jensen KT, Rabago DP, Best TM, et al. Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. J Orthop Res. 2008;26:816-823.
- 9 Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, et al. Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of knee. J Res Med Sci. 2014;19:696-702.
- 10 del Carmen Caamano M, Garcia-Padilla S, Angel Duarte- Vazquez M, et al. A double-blind, active-controlled clinical trial of sodium bicarbonate and calcium gluconate in the treatment of bilateral osteoarthritis of the knee. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2017;10:1-7.

- .11 García-Padilla S, Duarte-Vazquez MA, Gonzalez-Romero KE, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium bicarbonate and calcium gluconate in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:114-123.
- .12 Kang S-J, Kim J-W, Kim K-Y, et al. Protective effects of calcium gluconate on osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection and partial medial meniscectomy in Sprague-Dawley rats. *J Orthop Surg Res*. 2014;9:14-21.
- .13 Roh Y, Kim W, Park K, Oh J. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone and Joint Research*. 2016;5(2):37-45.
- .14 Li M, Zhang C, Ai Z, Yuan T, Feng Y, Jia W. [Therapeutic effectiveness of intraknee- articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo XiuFu Chongjian Waikexue Zhazhi Chin J Reparative Reconstr Surg*. 2011 Oct;25(10): 1192e1196.
- .15 Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, et al. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *BioMed Res Int*. 2016, 6591717.
- .16 Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktaş FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2017 Feb;25(2):485e492
- .17 Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013 Feb;41(2):356e364.
- .18 Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double- spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(10):2082e2091.
- .19 Braddom RL. *Physical medicine and rehabilitation: Elsevier Health Sciences*; 2010.
- .20 Forough B ME, Ahadi T, Raissi G, Fateh H, Moraveji SA. Single injection of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: a pilot study. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2015;22(133):27-34.
- .21 Rezaei S, Afsharnejad T, Moosavi SV, Yousefzadeh S, Soltani R. Validation of the Persian version of pain self efficacy scale: A Psychometric chronic low back pain patients. *The Quarterly J Fundamentals of Mental Health*. 2012;13(4):328-45.
- .22 Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 1998;28(2):96-108.
- .23 Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis a prospective, double-blind, randomized trial. *The American journal of sports medicine*. 2013;41(2):356-364.
- .24 Gobbi A, Karnatzikos G, Malchira S, Kumar A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Osteoarthritis. *Platelet-Rich Plasma: Springer*; 2014. p. 231-6.
- .25 Kalbkhani M, N Dehghani S, Najafpour A, Naji Hadadi S, Ghorbanzadeh N, Kalbkhani MH. THE EFFECT OF PRP IN REPAIR OF FEMORAL ARTICULAR CARTILAGE NOTCHES ON EXPERIMENTALLY INDUCED OSTEOARTHRITIS RABBIT. *URMIA MEDICAL JOURNAL*. 2015;26(3):215-26.
- .26 Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18(4):472-9
- .27 L. Andriolo, B. Di Matteo, E. Kon, G. Filardo, G. Venieri, and M. Marcacci, "PRP augmentation for ACL reconstruction," *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 371746, 15 pages, 2015
- .28 Y. Zhu, M. Yuan, H. Y. Meng et al., "Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 21, no. 11, pp. 1627-1637, 2013.
- .29 T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. B. Gerhardt, and S. A. Rodeo, "Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications," *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 37, no. 11, pp. 2259-2272, 2009.
- .30 A. S. Wasterlain, H. J. Braun, and J. L. Dragoo, "Contents and formulations of platelet-rich plasma," *Operative Techniques in Orthopaedics*, vol. 22, no. 1, pp. 33-42, 2012.
- .31 B. Di Matteo, G. Filardo, E. Kon, and M. Marcacci, "Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy—a systematic review," *Musculoskeletal Surgery*, vol. 99, no. 1, pp. 1-9, 2015.
- .32 P. Torricelli, M. Fini, G. Filardo et al., "Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses," *International Orthopaedics*, vol. 35, no. 10, pp. 1569-1576, 2011.
- .33 D. Fufa, B. Shealy, M. Jacobson, S. Kevy, and M. M. Murray, "Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, no. 4, pp. 684-690, 2008.
- .34 Roh Y, Kim W, Park K, Oh J. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone and Joint Research*. 2016;5(4):37-45.
- .35 Silva RF, Carmona JU, Rezende CM. Comparison of the effect of calcium gluconate and batroxobin on the release of transforming growth factor beta 1 in canine platelet concentrates. *BMC veterinary research*. 2012;8(1):1.