



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ»

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΡΕΣΤΗΣ ΠΑΛΗΑΡΟΥΤΑΣ

ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ PRP ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ
ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ III ΚΑΙ IV

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΜΗΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2024



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

«REHABILITATION FOLLOWING SPINAL CORD LESIONS.

SPINAL PAIN MANAGEMENT»

MASTER THESIS

**THE USE OF PRP IN THE MANAGEMENT OF STAGE III AND IV
DEGENERATIVE DISC DISEASE**

ORESTIS PALIAROUTAS

SUPERVISOR: IOANNIS VLAMIS

ATHENS 2024

Βιογραφικό σημείωμα

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

08/2020- Σήμερα Ειδικευόμενος Ιατρός Ά Ορθοπαιδικής Κλινικής Γ.Ν.Α ΚΑΤ
02/2020 - 08/2020 Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου (Κ.Υ. Γαργαλιάνων
Νοσοκομείο Κυπαρισσίας)
07/2020 – 01/2020 Οπλίτης ιατρός (Κέντρο Εκπαίδευσης Ειδικών Δυνάμεων
Νεα Πέραμος)
05/2019-07/2019 Ιατρός αγώνων ΑΕ Κηφισιά

ΣΠΟΥΔΕΣ

2000-2012 Αρσάκειο Τοσίτσειο Σχολείο Εκάλης
09/2012-05/2019 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών (Λίαν Καλώς)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

10/2023 19^ο Σεμινάριο χειρουργικής ανατομικής χεριού (Ιωάννινα)
08/2024 Σεμινάριο χειρουργικής ώμου (ΑΤΤΚ)
05/2023 Αρχές Εξωτερικής Οστεοσύνθεσης (Verona)
09/2024 Σεμινάριο Μικροχειρουργικής Νοσοκομείου ΚΑΤ
10/2022 Παρουσίαση με θέμα Η επίδραση του σύρματος περιβροχισμού στην
αναταξη και ενίσχυση της σταθεροτητας της οστεοσυνθεσης των
υποτροχανθηριων καταγματων με μακρυ ενδομυελικο ηλο
(Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής)
10/2023 Παρουσίαση με θέμα Η χρήση της πλαγιας προσπελασης του
βραχιονιου,με διατηρηση των εκτεινοντων μυων του καρπου, για την ανοικτη
αναταξη και εσωτερικη οστεοσυνθεση καταγματων περιφερικης διαφυσης
βραχιονιου (τυπου holstein-lewis) (Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής)
10/2023 Παρουσίαση με θέμα Χειρουργικη αντιμετωση ενδαρθρικων
καταγματων περιφερικου ακρου κερκιδας με παλαμιαια κλειδουμενη πλακα
(Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής)
06/2024 Παρουσίαση με θέμα Διαχειριση πονου σπονδυλικης στηλης
(Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ENG Proficiency FRE Delf B2

Περίληψη

Εισαγωγή

Η εκφυλιστική νόσος του δίσκου είναι μια συνήθης διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, οδηγώντας σε χρόνιο πόνο και αναπηρία. Η θεραπεία με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) αναδύεται ως πιθανή θεραπευτική μέθοδος για την εκφυλιστική νόσο του δίσκου. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο του PRP στη διαχείριση της εκφυλιστικής νόσου του δίσκου σταδίου III και IV.

Υλικό και μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας με βάση την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PUBMED και χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: ("PRP" OR "platelet-rich plasma") AND ("degenerative disk disease" OR "disk degeneration" OR "intradiscal injection" OR "discogenic pain" OR "intervertebral disc degeneration" OR "degenerative disk disease" OR "intervertebral disc disease"). Κριτήρια συμπερίληψης στην ανασκόπηση ήταν κλινικές μελέτες που αξιολογούσαν το ρόλο του PRP στην αντιμετώπιση της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου σταδίου III και IV. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι αναφορές περιπτώσεων, οι in vitro μελέτες, οι μελέτες σε πειραματόζωα και οι μελέτες σε μη αγγλική γλώσσα αποκλείστηκαν.

Αποτελέσματα

Η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει 14 μελέτες. Το PRP έχει βρεθεί ότι προάγει την ιστική αναγέννηση και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση στους εκφυλισμένους μεσοσπονδύλιους δίσκους. Το PRP μπορεί να χορηγηθεί κυρίως ενδοδισκικά, αλλά και επισκληρίδια. Τα οφέλη της χρήσης PRP περιλαμβάνουν μείωση του πόνου, βελτίωση της λειτουργικότητας και χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επίδραση των ενδοδισκικών ενέσεων PRP είναι παρόμοια με τις ενέσεις στεροειδών. Η υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σχετίζεται με καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα.

Συμπεράσματα

Η θεραπεία με PRP αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο για την επούλωση και την ιστική αναγέννηση στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου. Ενώ τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του είναι ενθαρρυντικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί δράσης του, να βελτιστοποιηθούν τα πρωτόκολλα θεραπείας και να επεκταθούν οι κλινικές εφαρμογές του.

Λέξεις - κλειδιά: «Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια», «PRP», «εκφυλιστική νόσος του δίσκου», «δισκογενής οσφυαλγία»

Abstract

Introduction

Degenerative disc disease is a common disorder that can significantly impact patients' quality of life, leading to chronic pain and disability. Platelet-Rich Plasma (PRP) therapy is emerging as a potential treatment for degenerative disc disease. The purpose of this review is to summarize the role of PRP in the management of degenerative disc disease type III and IV.

Materials and methods

This is a simple literature review. The online database PUBMED was used and papers were searched using the keywords: ("PRP" OR "platelet-rich plasma") AND ("degenerative disk disease" OR "disk degeneration" OR "intradiscal injection" OR "discogenic pain" OR "intervertebral disc degeneration" OR "degenerative disk disease" OR "intervertebral disc disease"). Clinical studies evaluating the role of PRP in the management of stage III and IV degenerative disc disease were included in the study. Systematic reviews, animal studies, in vitro studies, case reports, study designs, case reports, and studies in languages other than English were excluded.

Results

The present study includes 14 studies. PRP has been found to promote the tissue regeneration and modulate inflammatory response in the degenerated discs. PRP can be administered mostly intradiscally, but also epidurally. The benefits of PRP use include pain reduction, improvement of functionality and

low risk of adverse events. The effect of intradiscal PRP injections is similar to the steroids injections. Higher concentration of platelets is associated with enhanced clinical outcome.

Conclusions

PRP therapy represents a promising avenue for tissue healing and regeneration across degenerative disc disease. While the evidence supporting its efficacy is encouraging, further research is needed to elucidate its mechanisms of action, optimize treatment protocols, and expand its clinical applications.

Key Words: "platelet-rich plasma", "PRP", "degenerative disc disease", "discogenic low back pain"

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	III
Περίληψη	IV
Abstract	VI
Περιεχόμενα	VIII
Πίνακας Εικόνων	X
Πίνακας Πινάκων	XI
Πίνακας Διαγραμμάτων	XII
Λίστα Συνοτομογραφιών	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	2
1.1 Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet-Rich Plasma, PRP)	2
1.1.1 Εισαγωγή	2
1.1.2 Ιστορική αναδρομή	3
1.1.3 Συστατικά	4
1.1.4 Αρχές μεθόδου	4
1.1.5 Ταξινόμηση	8
1.1.6 Τρόπος παρασκευής	9
1.1.6.1 Μέθοδος μονής περιστροφής	9
1.1.6.2 Μέθοδος διπλής περιστροφής	9
1.1.6.3 Μέθοδος επιλεκτικού φιλτραρίσματος	10
1.1.7 Κλινικές εφαρμογές	11
1.1.7.1 Ορθοπαιδική και αθλητιατρική	11
1.1.7.2 Δερματολογία και αισθητική Ιατρική	11
1.1.7.3 Οδοντιατρική, στοματοχειρουργική και περιοδοντική χειρουργική	11

1.1.7.4 Πλαστική Χειρουργική	12
1.1.7.5 Οφθαλμολογία	12
1.1.7.6 Επούλωση ελκών	12
1.1.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες	12
1.2 Εκφύλιση μεσοσπονδύλιου δίσκου	13
1.2.1 Ανατομία	13
1.2.2 Παθοφυσιολογία	14
1.2.3 Κλινική εικόνα	16
1.2.4 Απεικονιστικές εξετάσεις	16
1.2.5 Ταξινόμηση	17
1.2.6 Θεραπεία	19
1.3 Σκοπός της μελέτης	20
Κεφάλαιο 2. Υλικό και μέθοδος	21
2.1 Μεθοδολογία	21
2.2 Κριτήρια συμπερίληψης	21
2.3 Κριτήρια αποκλεισμού	21
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	22
3.1 Τεχνική	24
3.2 Κλινικά αποτελέσματα	26
3.2.1 Σύγκριση με έγχυση κορτικοστεροειδών	30
3.2.2 Σύγκριση με έγχυση συμπυκνώματος μυελού των οστών	33
3.2.3 Συνδυασμός PRP με στρωματικό αγγειακό κλάσμα (stromal vascular fraction)	35
3.2.4 Ρόλος της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων	36
Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα	39
Βιβλιογραφία	40

Πίνακας Εικόνων

<i>Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του PRP μετά από φυγοκέντρηση ολικού αίματος ^[2].....</i>	<i>2</i>
<i>Εικόνα 2. Αρχές μεθόδου PRP: Λήψη περιφερικού αίματος, φυγοκέντρηση, λήψη PRP, ένεση στο πάσχον σημείο ^[19].....</i>	<i>10</i>
<i>Εικόνα 3. Ανατομία μεσοσπονδύλιου δίσκου. Διακρίνονται ο ινώδης δακτύλιος, ο πηκτοειδής πυρήνας και οι τελικές πλάκες ^[46].....</i>	<i>14</i>
<i>Εικόνα 4. Απεικόνιση εκφυλιστικής νόσου του Ο5-Ι1 μεσοσπονδύλιου δίσκου σε αξονική τομογραφία ^[52].....</i>	<i>17</i>
<i>Εικόνα 5. Απεικόνιση δισκοκήλης Ο5-Ι1 σε μαγνητική τομογραφία ^[52].....</i>	<i>17</i>
<i>Εικόνα 6. Ταξινόμηση Pfirrmann της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου ^[54]. ...</i>	<i>19</i>
<i>Εικόνα 7. Ακτινοσκοπική εικόνα τοποθέτησης της βελόνης και έγχυσης PRP στους μεσοσπονδύλιους δίσκους Ο4-Ο5 και Ο5-Ι1 ^[69].....</i>	<i>25</i>

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1. Βασικές λειτουργίες αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων..... 5

Πίνακας 2. Ταξινόμηση Pfirrtmann της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου. 18

Πίνακας Διαγραμμάτων

<i>Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής.....</i>	<i>23</i>
<i>Διάγραμμα 2. Μείωση μέσου VAS score μετά την έγχυση PRP ^[58].....</i>	<i>26</i>
<i>Διάγραμμα 3. Μείωση μέσου VAS score ως και 5,9 έτη μετά την έγχυση PRP ^[60].....</i>	<i>27</i>
<i>Διάγραμμα 4. Μέσα scores πόνου στις 1 – 48 εβδομάδες μετά την ενδοδισκική ένεση PRP ^[69].</i>	<i>29</i>
<i>Διάγραμμα 5. Σύγκριση του VAS score μεταξύ των ασθενών που έλαβαν PRP ή κορτικοστεροειδή.....</i>	<i>32</i>
<i>Διάγραμμα 6. Μέσα scores πόνου για την ένεση placebo, PRP ή BMC ως και 12 μήνες μετά ^[68].....</i>	<i>35</i>
<i>Διάγραμμα 7. Συσχέτιση της μείωσης της βαθμολογίας πόνου με τον αριθμό των αιμοπεταλίων του PRP ^[64].....</i>	<i>37</i>

Λίστα Συντομογραφιών

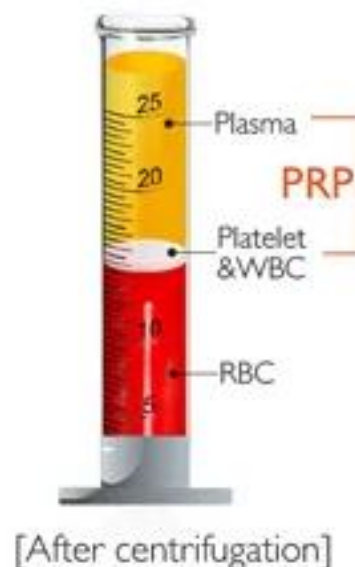
ADSCs: Adipose tissue-derived stem cells
ALP: Alkaline Phosphatase
BMPs: Bone Morphogenetic Proteins
COX-2: Cyclooxygenase 2
ECGF: Epithelial cell growth factor
ECM: Extracellular matrix
EGF: Epidermal growth factor
FGF: Fibroblast growth factors
HGF: Hepatocyte growth factor
IGF- β : insulin-like growth factors - β
IL-1a: Interleukin-1a
IL-1 β : Interleukin-1 β
IL-6: Interleukin-6
MMPs: Matrix metalloproteinases
MMP-3: Matrix Metalloproteinase – 3
MMP-13: Matrix Metalloproteinase – 13
MSCs: Mesenchymal stem cells
NF- κ B: Nuclear factor- κ B
PDAF: Platelet-derived angiogenesis factor
PDEGF: Platelet-derived endothelial growth factor
PDGF: Platelet-derived growth factor
PGE2: Prostaglandin E2
PRP: Platelet-rich plasma
RANK: receptor activator of NF-kappaB
RANKL: RANK ligand
TGF- β : transforming growth factor – β
TNFa: Tumor necrosis factor-a
VEGF: Vascular endothelial growth factor

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet-Rich Plasma, PRP)

1.1.1 Εισαγωγή

Το Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet-Rich Plasma, PRP) είναι ένα συμπυκνωμένο συστατικό του πλάσματος του αίματος που περιέχει μεγαλύτερο από το κανονικό αριθμό αιμοπεταλίων, μαζί με διάφορους αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες. Ορίζεται ως μια «ποσότητα αυτόλογου αίματος, της οποίας η συγκέντρωση σε αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερη της φυσιολογικής, σε μικρό όγκο πλάσματος» [1]. Το PRP προέρχεται από το αίμα του ίδιου του ασθενούς και χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία ιατρικών θεραπειών για την προώθηση της ιστικής επούλωσης και αναγέννησης (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του PRP μετά από φυγοκέντρηση ολικού αίματος [2].

1.1.2 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη τεκμηριωμένη χρήση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων για κλινικούς σκοπούς χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970. Οι αιματολόγοι χρησιμοποίησαν τη μέθοδο του PRP για τη θεραπεία ασθενών με θρομβοπενία. Μία από τις πρώτες κλινικές εφαρμογές του PRP ήταν στην καρδιοχειρουργική. Το 1987, το PRP χρησιμοποιήθηκε για να βοηθήσει στη βελτίωση της ανάρρωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, με σκοπό την αποφυγή εκτεταμένης μετάγγισης παραγώγων αίματος ^[3].

Στη δεκαετία του 1990, η θεραπεία με PRP άρχισε να κερδίζει δημοτικότητα στην ορθοπαιδική και την αθλητιατρική. Αθλητές και ασθενείς με μυοσκελετικές κακώσεις βρήκαν το PRP ευεργετικό στην επιτάχυνση της επούλωσης των τενόντων, των συνδέσμων και των χόνδρων ^[4]. Στη δεκαετία του 2000, το PRP βρήκε εφαρμογές στην οδοντιατρική χειρουργική, ιδιαίτερα στις περιοδοντικές και στοματοχειρουργικές επεμβάσεις που χρησιμοποιούσαν οστικά μοσχεύματα ^[5]. Η χρήση του σε επεμβάσεις οστικών μοσχευμάτων και για την ενίσχυση της επούλωσης των τραυμάτων έγινε ευρέως αποδεκτή.

Οι τομείς της αισθητικής και της δερματολογίας αξιοποίησαν το PRP τη δεκαετία του 2000. Χρησιμοποιήθηκε για την αναζωογόνηση του δέρματος, την αποκατάσταση μαλλιών και τη θεραπεία διαφόρων δερματικών παθήσεων, που διαδόθηκε με επεμβάσεις όπως το "Vampire Facelift" ^[6-8]. Στις αρχές του 2009, η χρήση του PRP έγινε γνωστή στο ευρύ κοινό από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Δύο διάσημοι παίκτες του Αμερικανικού Ποδοσφαίρου, έλαβαν θεραπεία με PRP για τραυματισμό στην ποδοκνημική, πριν από το θρίαμβο τους στο Super Bowl, αυξάνοντας την αποδοχή του PRP ως θεραπεία σε αθλητικούς τραυματισμούς ^[9].

Από το 2010 μέχρι σήμερα, η πρόοδος στις τεχνικές φυγοκέντρησης και η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών του PRP οδήγησαν σε πιο τυποποιημένα και αποτελεσματικά παρασκευάσματα PRP. Αυτή η περίοδος χαρακτηρίστηκε από την αύξηση των κλινικών μελετών και την ευρύτερη αποδοχή του PRP στην ιατρική.

1.1.3 Συστατικά

Το PRP αποτελείται από τα εξής συστατικά ^[1, 10]:

- **Αιμοπετάλια:** Πρόκειται για κυτταρικά θραύσματα που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πήξη του αίματος και στην επούλωση των πληγών. Έχουν διάρκεια ζωής περίπου 10 ημέρες. Η φυσιολογική τους συγκέντρωση στο αίμα είναι 150.000 / μl ως 350.000 / μl, αλλά η συγκέντρωσή τους στο PRP είναι 3 - 10 φορές μεγαλύτερη. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το PRP θα πρέπει να έχει συγκέντρωση αιμοπεταλίων τουλάχιστον 1.000.000 / μl. Στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων εδράζονται τα α-κοκκία που περιέχουν πρωτεΐνες και αυξητικούς παράγοντες ^[1].
- **Αυξητικοί Παράγοντες:** Πρωτεΐνες που διεγείρουν την κυτταρική ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, την ιστική επούλωση και την κυτταρική διαφοροποίηση. Οι βασικοί αυξητικοί παράγοντες του PRP περιλαμβάνουν: PDGF, TGF-β, PDAF, VEGF, EGF, IGF, PDEGF, HGF (πίνακας 1).
- **Κυτοκίνες:** Σηματοδοτικά μόρια που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή, καθώς και την οστική αναγέννηση. Περιλαμβάνουν τις: IL-1, IL-6, TNF-α
- **Άλλα μόρια:** Δρουν στα α κοκκία και επηρεάζουν την ιστική επούλωση (σεροτονίνη, ισταμίνη, ντοπαμίνη, αδενοσίνη)

1.1.4 Αρχές μεθόδου

Το PRP παρασκευάζεται με φυγοκέντρηση πλήρους αίματος για να διαχωριστεί το πλούσιο σε αιμοπετάλια κλάσμα από άλλα συστατικά του αίματος. Το προκύπτον PRP περιέχει ένα συμπυκνωμένο μείγμα αιμοπεταλίων, αυξητικών παραγόντων (όπως PDGF, TGF-β και VEGF), κυτοκινών και άλλων βιοενεργών

μορίων που λειτουργούν συνεργιστικά για να προάγουν την επισκευή ιστών, την αγγειογένεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [11].

ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ
TGF-β	Διέγερση πολλαπλασιασμού MSCs, ρύθμιση μιτωτικής ικανότητας ενδοθηλίου, ρύθμιση σύνθεσης κολλαγόνου, διέγερση χημειοταξίας ενδοθηλίου, διέγερση αγγειογένεσης, αναστολή πολλαπλασιασμού μακροφάγων και λεμφοκυττάρων
PDGF	Αύξηση μιτωτικής ικανότητας MSCs και οστεοβλαστών, διέγερση χημειοταξίας και μιτωτικής ικανότητας ινοβλαστών και λείων μυϊκών κυττάρων, ρύθμιση έκκρισης MMPs, ρύθμιση σύνθεσης κολλαγόνου, διέγερση χημειοταξίας μακροφάγων και λεμφοκυττάρων
bFGF	Διέγερση ανάπτυξης και διαφοροποίησης χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών, αύξηση μιτωτικής ικανότητας MSCs, χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών
IGF-1	Αύξηση χημειοταξίας ινοβλαστών, βελτίωση πρωτεϊνοσύνθεσης, αύξηση οστικής παραγωγής, πολλαπλασιασμός οστεοβλαστών
EGF	Διέγερση χημειοταξίας και αγγειογένεσης ενδοθηλίου, ρύθμιση έκκρισης MMPs, διέγερση μιτωτικής ικανότητας MSCs και επιθηλίου
CTGF	Προώθηση αγγειογένεσης, αναγέννησης χόνδρου και συγκόλλησης PLT
VEGF	Αύξηση αγγειογένεσης και αγγειακής διαπερατότητας, διέγερση μιτωτικής ικανότητας ενδοθηλιακών κυττάρων

Πίνακας 1. Βασικές λειτουργίες αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων

Το PRP λειτουργεί μέσω της αποκοκκοποίησης των αιμοπεταλίων. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι ανενεργείς όταν βρίσκονται μέσα στα α κοκκία των μη ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Για να ενεργοποιηθούν οι αυξητικοί παράγοντες, θα πρέπει να ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση του PRP περιλαμβάνει τη διέγερση των αιμοπεταλίων προκειμένου να απελευθερώσουν τους αυξητικούς τους παράγοντες και άλλα βιοενεργά μόρια για να μεγιστοποιήσουν τις θεραπευτικές δυνατότητες του PRP. Η ενεργοποίηση μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους, οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ευρέως σε δύο τύπους: ενδογενής (φυσική) ενεργοποίηση και εξωγενής (επαγόμενη) ενεργοποίηση [12-13].

- Ενδογενής ενεργοποίηση (φυσική ενεργοποίηση): Όταν το PRP εγχέεται στο σώμα, έρχεται σε επαφή με το κολλαγόνο και άλλα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας στο σημείο του τραυματισμού, ενεργοποιώντας φυσικά τα αιμοπετάλια. Αυτή η μέθοδος αξιοποιεί τις φυσικές διαδικασίες του σώματος, οι οποίες μπορούν να εξασφαλίσουν μια πιο φυσιολογική απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων με την πάροδο του χρόνου. Ο ρυθμός και η έκταση της ενεργοποίησης μπορεί να μεταβάλλονται και να μην είναι τόσο ελεγχόμενοι όσο με τις εξωγενείς μεθόδους.
- Εξωγενής ενεργοποίηση (επαγόμενη ενεργοποίηση) Περιλαμβάνει την προσθήκη ουσιών ή την εφαρμογή εξωτερικών ερεθισμάτων στο PRP για την έναρξη της αποκοκκίωσης των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων.

Η εξωγενής ενεργοποίηση μπορεί να επιτευχθεί με χρήση χημικών ενεργοποιητών [12-13]:

- Χλωριούχο ασβέστιο (CaCl_2): Το CaCl_2 βοηθά στη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Συνήθως, το CaCl_2 αναμιγνύεται με το PRP αμέσως πριν από την ένεση.
- Θρομβίνη: Η θρομβίνη είναι ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων στο PRP, όπου προάγει τον καταρράκτη της πήξης. Ενεργοποιεί άμεσα τα αιμοπετάλια μιμούμενη τα τελικά βήματα του

καταρράκτη πήξης. Η θρομβίνη αναμιγνύεται με PRP για να προκαλέσει ταχεία ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Σε 10 λεπτά μετά τον σχηματισμό του αιμοστατικού θρόμβου στο τελικό στάδιο της πήξης, αρχίζει η απελευθέρωση των αυξητικών παραγόντων, όπου φτάνουν στο 95% της απελευθέρωσης τους στην 1 ώρα.

- Συνδυασμός CaCl_2 και θρομβίνης: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διασφαλιστεί η πληρέστερη και ταχεία ενεργοποίηση του PRP.
- Γλυκονικό ασβέστιο: Χρησιμοποιείται εναλλακτικά στο CaCl_2 . Μερικές φορές χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θρομβίνη.

Εκτός των χημικών ενεργοποιητών, το PRP μπορεί να ενεργοποιηθεί και με φυσικές μεθόδους [12-13]:

- Μηχανική ανάδευση: Η έντονη ανακίνηση ή ανάδευση του PRP μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά, αλλά μπορεί να είναι επιλογή σε ορισμένες εργαστηριακές ρυθμίσεις. Η έκταση της ενεργοποίησης μπορεί να είναι λιγότερο προβλέψιμη σε σύγκριση με τους χημικούς ενεργοποιητές.
- Κύκλοι κατάψυξης - απόψυξης: Η επαναλαμβανόμενη κατάψυξη και απόψυξη του PRP μπορεί να προκαλέσει ρήξη των αιμοπεταλίων, απελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται πιο συχνά σε ερευνητικά περιβάλλοντα παρά στην κλινική πρακτική.

Κατά την ενεργοποίηση στο σημείο του τραυματισμού ή της βλάβης των ιστών, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τα α-κοκκία, οι οποίοι περιέχουν μια πληθώρα βιοενεργών μορίων. Οι αυξητικοί παράγοντες απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια, μέσω του ανοικτού συστήματος των καναλιών της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες διεγείρουν διάφορες κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της σύνθεσης εξωκυττάριας ουσίας. Ενισχύοντας τη στρατολόγηση και τη δραστηριότητα των επανορθωτικών κυττάρων, το PRP επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης και διευκολύνει την αναγέννηση των ιστών [11, 14-15]. Η έκκριση των αυξητικών παραγόντων συνεχίζεται

3 έως 5 ημέρες μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Οι αυξητικοί παράγοντες παραμένουν ενεργοί μέχρι να εξαντληθούν τα αιμοπετάλια.

1.1.5 Ταξινόμηση

Το PRP ταξινομείται με βάση την περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα σε δύο κύριες κατηγορίες: Πλούσιο σε Λευκοκύτταρα PRP (Leukocyte Rich PRP, LR-PRP) και Φτωχό σε Λευκοκύτταρα PRP (Leukocyte Poor PRP, LP-PRP). Αυτή η ταξινόμηση είναι σημαντική επειδή η παρουσία ή η απουσία λευκοκυττάρων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη φλεγμονώδη απόκριση και τη διαδικασία επούλωσης σε διάφορες κλινικές εφαρμογές [16-18].

Το LR-PRP περιέχει υψηλή συγκέντρωση λευκοκυττάρων, τα οποία αποτελούν μέρος της στιβάδας φλεγμονής (buffy coat) μετά τη φυγοκέντρηση. Τα λευκοκύτταρα συνεισφέρουν επιπλέον κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να ενισχύσουν τη διαδικασία επούλωσης, αλλά και να αυξήσουν την ανοσολογική απόκριση. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση τενοντοπαθειών, οστεοαρθρίτιδας. Τα προϊόντα αυτής της μεθόδου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υγρά διαλύματα ή με τη μορφή πηκτώματος. Μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο πόνο ή δυσφορία σε ορισμένους ασθενείς [16-18].

Το LP-PRP περιέχει χαμηλή συγκέντρωση λευκοκυττάρων, εστιάζοντας κυρίως στον εμπλουτισμό των αιμοπεταλίων. Συνήθως προκύπτει με ειδικά πρωτόκολλα φυγοκέντρησης που διαχωρίζουν τη φλεγμονή. Μια από αυτούς τις μεθόδους είναι η μέθοδος διαχωρισμού κυττάρων (πλασμαφαίρεση συνεχούς ροής) που γίνεται στα εργαστήρια αιματολογίας-αιμοδοσίας. Η μειωμένη περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα οδηγεί σε χαμηλότερη φλεγμονώδη απόκριση, η οποία μπορεί να είναι επωφελής σε ορισμένες εφαρμογές όπου η φλεγμονή είναι ανεπιθύμητη. Έτσι, το LP-PRP χρησιμοποιείται σε αισθητικές και δερματολογικές θεραπείες, όπως αποκατάσταση μαλλιών και θεραπεία ουλών ακμής, όπου η υπερβολική φλεγμονή δεν είναι επιθυμητή. Επίσης, χρησιμοποιείται σε οξείες

κακώσεις, για την ελαχιστοποίηση της πρόσθετης φλεγμονής και του πόνου ενώ παράλληλα προωθεί την επούλωση και σε οφθαλμολογικές επεμβάσεις, όπως η επούλωση του κερατοειδούς όπου η φλεγμονή πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά. Τα προϊόντα αυτής της κατηγορίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υγρά διαλύματα ή σε μορφή ενεργοποιημένου πηκτώματος [16-18].

1.1.6 Τρόπος παρασκευής

Η παρασκευή PRP περιλαμβάνει διάφορες μεθόδους, βασισμένες κυρίως σε τεχνικές φυγοκέντρωσης για τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων από ένα δείγμα αίματος του ασθενούς.

1.1.6.1 Μέθοδος μονής περιστροφής

Λαμβάνεται αίμα από περιφερική φλέβα του ασθενούς με βελόνα 19G ή μεγαλύτερη και τοποθετείται σε φυγόκεντρο για μία μόνο περιστροφή με σχετικά χαμηλή ταχύτητα η οποία διαχωρίζει το αίμα σε 3 στιβάδες: ερυθρά αιμοσφαίρια στην κάτω στιβάδα, πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια στην άνω στιβάδα και μια μεσαία στιβάδα (buffy coat) που περιέχει αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια. Το buffy coat αφαιρείται, αποδίδοντας PRP με μέτρια συγκέντρωση αιμοπεταλίων (εικόνα 2). Αυτή η μέθοδος είναι απλή και γρήγορη, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε σύγκριση με άλλες μεθόδους [12-13].

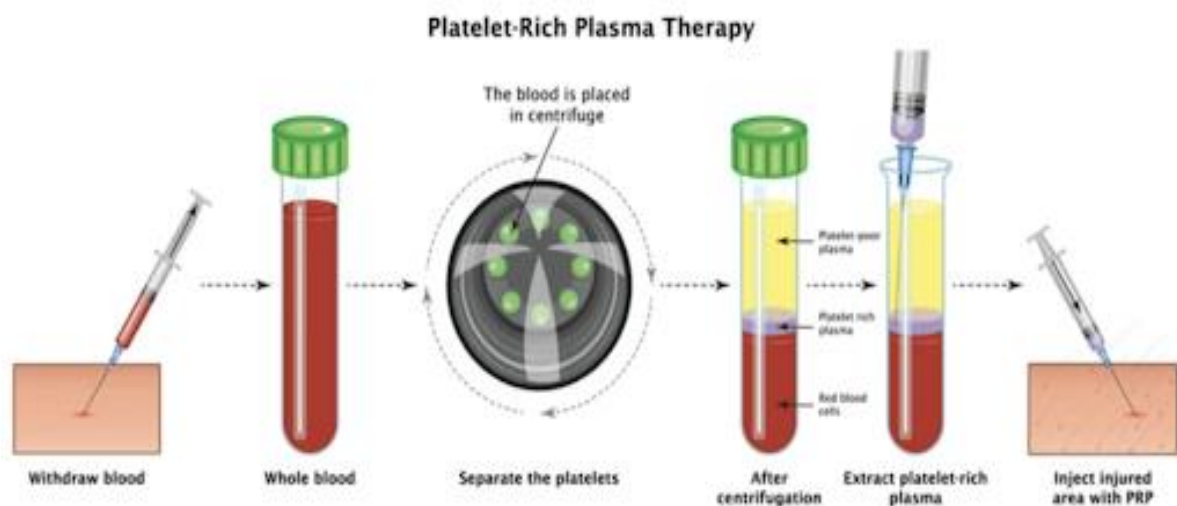
1.1.6.2 Μέθοδος διπλής περιστροφής

Το αίμα υποβάλλεται σε δύο στάδια φυγοκέντρωσης. Η πρώτη περιστροφή χωρίζει το αίμα σε τρία στρώματα (παρόμοια με τη μέθοδο μονής περιστροφής). Το πλάσμα και το buffy coat στη συνέχεια συλλέγονται και υποβάλλονται σε δεύτερη περιστροφή με υψηλότερη ταχύτητα για περαιτέρω συμπύκνωση των

αιμοπεταλίων. Η δεύτερη φυγοκέντρηση παράγει ένα πιο συμπυκνωμένο PRP διαχωρίζοντας τα αιμοπετάλια από το υπόλοιπο πλάσμα. Η μέθοδος αυτή αποδίδει υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τη μέθοδο απλής περιστροφής [12-13].

1.1.6.3 Μέθοδος επιλεκτικού φιλτραρίσματος

Το αίμα φιλτράρεται μέσω μιας συσκευής που συγκρατεί επιλεκτικά τα αιμοπετάλια ενώ επιτρέπει σε άλλα συστατικά να περάσουν. Τα συγκρατούμενα αιμοπετάλια στη συνέχεια εναιωρούνται σε μικρό όγκο πλάσματος. Η συγκέντρωση αιμοπεταλίων μπορεί να ποικίλλει και αυτή η μέθοδος μπορεί να μην χρησιμοποιείται τόσο ευρέως όσο η φυγοκέντρηση, αλλά προσφέρει μια εναλλακτική λύση και μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου δεν είναι διαθέσιμος εξοπλισμός φυγοκέντρησης [12-13].



Εικόνα 2. Αρχές μεθόδου PRP: Λήψη περιφερικού αίματος, φυγοκέντρηση, λήψη PRP, ένεση στο πάσχον σημείο [19].

1.1.7 Κλινικές εφαρμογές

Η θεραπεία με PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ φάσμα ιατρικών ειδικοτήτων και παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας μυοσκελετικών κακώσεων και οστεοαρθρίτιδας, αθλητικών κακώσεων, επούλωσης τραυμάτων και αποκατάστασης μαλλιών και αισθητικής ιατρικής [20].

1.1.7.1 Ορθοπαιδική και αθλητιατρική

Το PRP χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παθήσεων όπως η έξω επικονδυλίτιδα, η τενοντίτιδα του αχίλλειου και η τενοντίτιδα του στροφικού πετάλου [21-23]. Επίσης είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία συνδεσμικών κακώσεων, όπως η μερική ρήξη του προσθίου χιαστού. Οι ενέσεις PRP μπορούν να μειώσουν τον πόνο και να βελτιώσουν τη λειτουργία σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, ισχίου και ώμου, προάγοντας την επιδιόρθωση του χόνδρου και μειώνοντας τη φλεγμονή [24-25]. Τέλος το PRP βοηθά στην επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης των οξέων μυϊκών τραυματισμών [26].

1.1.7.2 Δερματολογία και αισθητική Ιατρική

Το PRP χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της υφής και της εμφάνισης του δέρματος, ενώ μειώνει την εμφάνιση ουλών ακμής. Οι ενέσεις PRP διεγείρουν την ανάπτυξη των μαλλιών σε καταστάσεις όπως η ανδρογενετική αλωπεκία [27-28].

1.1.7.3 Οδοντιατρική, στοματοχειρουργική και περιοδοντική χειρουργική

Το PRP ενισχύει την επούλωση σε περιοδοντικές επεμβάσεις και προωθεί την οστική αναγέννηση σε επεμβάσεις όπως τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων και η αναδόμηση της γνάθου. Επίσης, το PRP χρησιμοποιείται για

την επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης και τη μείωση των επιπλοκών μετά την εξαγωγή δοντιών [29-31].

1.1.7.4 Πλαστική Χειρουργική

Το PRP χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της επούλωσης και των αποτελεσμάτων σε επεμβάσεις λήψινγκ, βλεφαροπλαστική και άλλες επεμβάσεις αποκατάστασης προσώπου [32]. Βοηθά στην επιβίωση των δερματικών κρημών [33]. Το PRP ενισχύει την ανάρρωση και μειώνει τις ουλές σε χειρουργικά τραύματα και μετά τη μεταμόσχευση δέρματος [34-35].

1.1.7.5 Οφθαλμολογία

Το PRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία επίμονων ελλειμμάτων του επιθηλίου του κερατοειδούς και την ενίσχυση της επούλωσης μετά από χειρουργικές επεμβάσεις κερατοειδούς. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι οι οφθαλμικές σταγόνες PRP μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα ξηροφθαλμίας προάγοντας την επούλωση της οφθαλμικής επιφάνειας [36].

1.1.7.6 Επούλωση ελκών

Το PRP προάγει την επούλωση χρόνιων πληγών, όπως τα διαβητικά έλκη ποδιών. Χρησιμοποιείται, επίσης, για τη θεραπεία των κατακλίσεων ενισχύοντας την αναγέννηση των ιστών και μειώνοντας τον χρόνο επούλωσης [37].

1.1.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

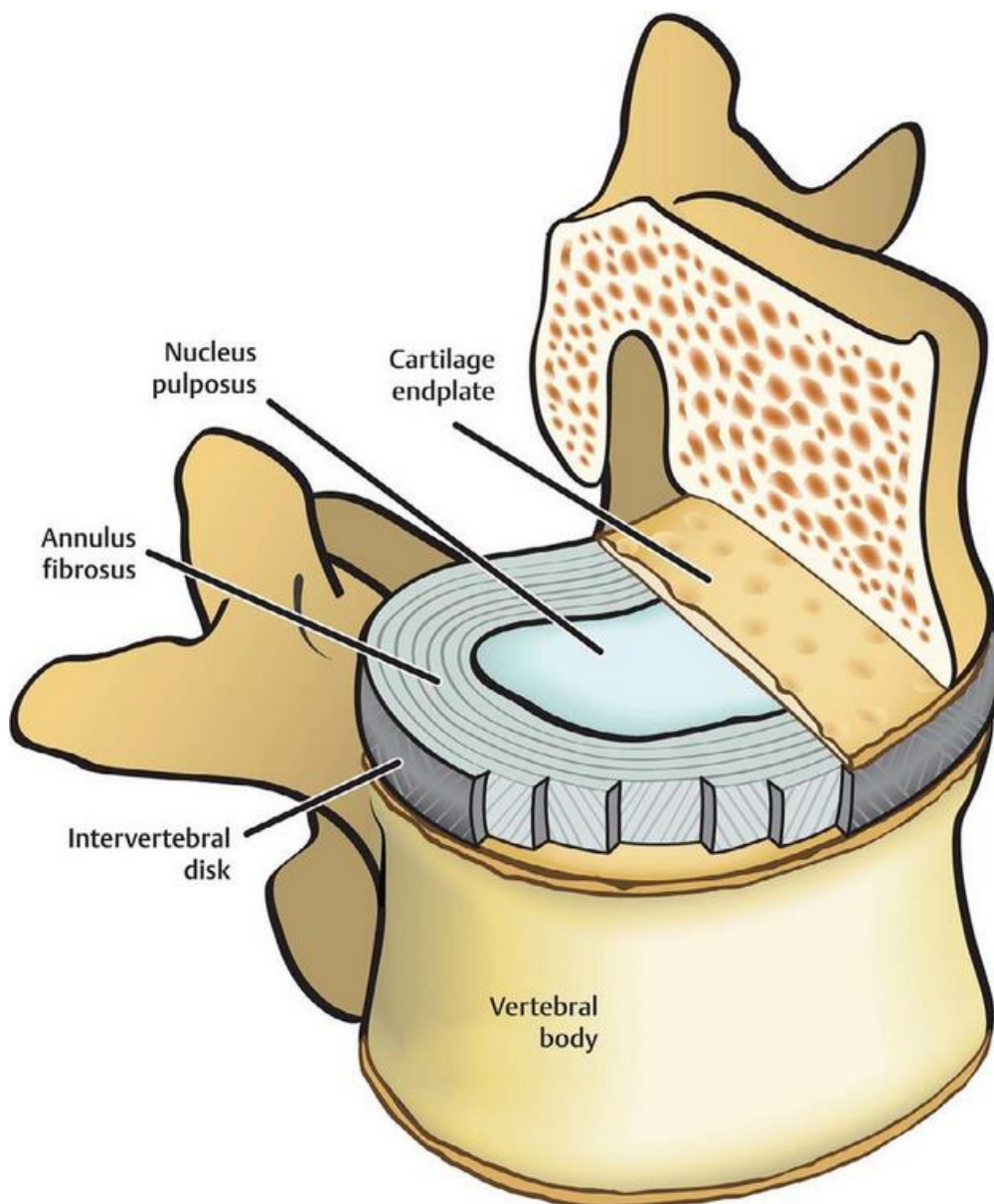
Η χρήση του PRP θεωρείται γενικά ασφαλής, καθώς χρησιμοποιεί αυτόλογα συστατικά αίματος και ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ανοσογονικών αντιδράσεων ή μετάδοσης ασθενειών. Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πόνος στο σημείο της ένεσης, τοπική φλεγμονή και παροδική έξαρση των συμπτωμάτων έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς [38-41].

1.2 Εκφύλιση μεσοσπονδύλιου δίσκου

Η εκφυλιστική νόσος του μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από δομικές αλλαγές και λειτουργική βλάβη των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Ενώ συνήθως συνδέεται με τη γήρανση, μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα τραυματισμού, επαναλαμβανόμενου στρες ή γενετικής προδιάθεσης [42-44].

1.2.1 Ανατομία

Οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι είναι μη αγγειομένες ινοχόνδρινες δομές που βρίσκονται μεταξύ γειτονικών σπονδύλων. Αποτελούνται από έναν πηκτοειδή πυρήνα που μοιάζει με γέλη που περιβάλλεται από ένα σκληρό ινώδες εξωτερικό στρώμα που ονομάζεται ινώδης δακτύλιος. Ο εξωτερικός ινώδης δακτύλιος αποτελείται από ινοχόνδρινα ελάσματα πλούσια σε κολλαγόνο I, ενώ ο εσωτερικός πηκτοειδής πυρήνας αποτελείται από μια μήτρα που μοιάζει με γέλη πλούσια σε πρωτεογλυκάνη με λιγότερο οργανωμένες ίνες κολλαγόνου τύπου II. Οι τελικές πλάκες αποτρέπουν τη σύγκρουση μεταξύ των μεσοσπονδύλιων δίσκων, ενώ παρέχουν επίσης θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στους μεσοσπονδύλιους δίσκους μέσω παθητικής διάχυσης. Οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι λειτουργούν ως αμορτισέρ, παρέχοντας δομική σταθερότητα και ευελιξία στη σπονδυλική στήλη (εικόνα 3) [45-46].



Εικόνα 3. Ανατομία μεσοσπονδύλιου δίσκου. Διακρίνονται ο ινώδης δακτύλιος, ο πηκτοειδής πυρήνας και οι τελικές πλάκες ^[46].

1.2.2 Παθοφυσιολογία

Η εκφυλιστική νόσος του μεσοσπονδύλιου δίσκου περιλαμβάνει μια πολυπαραγοντική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από προοδευτικές αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Αυτές οι αλλαγές

συμβαίνουν προοδευτικά με τη γήρανση, μπορεί να έχουν γενετική προδιάθεση και μπορεί να επιδεινωθούν από ασθένεια ή/και τραυματισμό [45].

Ως μέρος της διαδικασίας γήρανσης, οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι χάνουν την περιεκτικότητα σε νερό, γίνονται λιγότερο εύκαμπτοι και πιο επιρρεπείς σε βλάβες. Αυτή η αφυδάτωση και η απώλεια ελαστικότητας μειώνουν την ικανότητα του δίσκου να λειτουργεί ως μαξιλάρι μεταξύ των σπονδύλων. Με την ηλικία, οι δίσκοι συρρικνώνονται και χάνουν ύψος, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του χώρου μεταξύ των σπονδύλων και αυξημένη πίεση στις αρθρώσεις και τα νεύρα της σπονδυλικής στήλης. Η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της δομικής ακεραιότητας των δίσκων. Το οικογενειακό ιστορικό δισκοπάθειας μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης της πάθησης. Μερικά άτομα μπορεί να έχουν γενετική προδιάθεση για εκφύλιση του δίσκου λόγω κληρονομικών δομικών μεταβολών στο κολλαγόνο και σε άλλες πρωτεΐνες που συνθέτουν τη δομή του δίσκου [42, 47]. Οι επαναλαμβανόμενες δραστηριότητες που περιλαμβάνουν άρση βαρών, κάμψη, στροφή ή άλλες κινήσεις που ασκούν πίεση στη σπονδυλική στήλη μπορούν να επιταχύνουν τον εκφυλισμό των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Οξείες κακώσεις μπορεί να προκαλέσουν κήλη δίσκου ή βλάβες που οδηγούν σε ταχεία εκφύλιση του δίσκου με την πάροδο του χρόνου. Στους παχύσαρκους, το υπερβολικό σωματικό βάρος αυξάνει το μηχανικό φορτίο στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, οδηγώντας σε μεγαλύτερη φθορά. Η κακή στάση του σώματος και οι ακατάλληλες τεχνικές άρσης βαρών μπορούν να ασκήσουν πρόσθετη πίεση στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, συμβάλλοντας στη φθορά τους. Ο καθιστικός τρόπος ζωής μπορεί να αποδυναμώσει τους μύες που υποστηρίζουν τη σπονδυλική στήλη, οδηγώντας σε αυξημένη πίεση στους μεσοσπονδύλιους δίσκους [43].

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου μπορούν να περιλαμβάνουν απώλεια ύψους δίσκου, αφυδάτωση, ρήξεις ή ρωγμές στον ινώδη δακτύλιο και μετανάστευση του περιεχομένου του πηκτοειδούς πυρήνα στον ινώδη δακτύλιο. Αυτά τα περιεχόμενα περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών που ξεκινούν τη χημική ευαισθητοποίηση των αλγούποδοχέων που βρίσκονται στον εξωτερικό ινώδη δακτύλιο [48]. Άλλες

διεργασίες που συμβαίνουν κατά την εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου περιλαμβάνουν την απώλεια γλυκοζαμινογλυκανών, την αύξηση του κολλαγόνου τύπου II και την αύξηση των θραυσμάτων φιβρονεκτίνης. Με την πάροδο του χρόνου, αυτές οι εκφυλιστικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε αλλοιωμένη εμβιομηχανική, αστάθεια της σπονδυλικής στήλης και συμπίεση των κοντινών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού ^[47].

1.2.3 Κλινική εικόνα

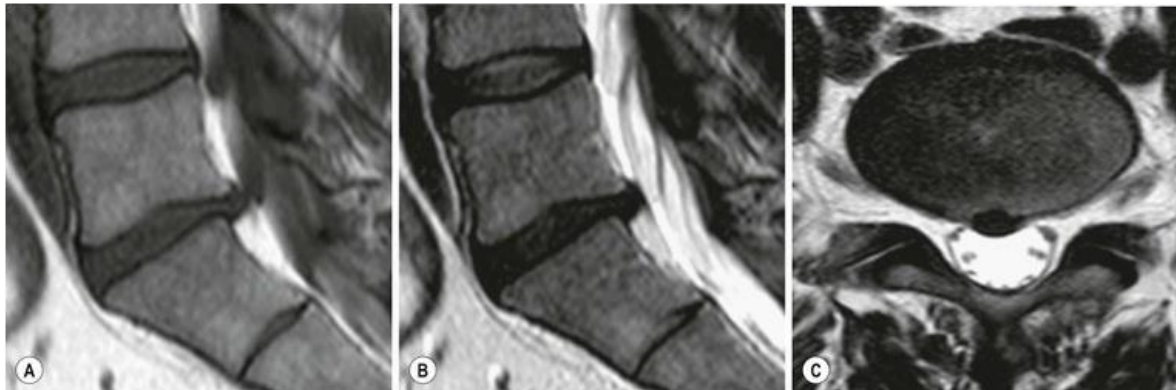
Το πιο κοινό σύμπτωμα της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι η χρόνια οσφυαλγία, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από δραστηριότητες που επιβαρύνουν τη σπονδυλική στήλη, όπως κάμψη, παρατεταμένη ορθοστασία ή καθιστή θέση. Εάν οι εκφυλιστικές αλλαγές οδηγήσουν σε συμπίεση των νωτιαίων ριζών, μπορεί να υπάρχουν ριζιτικά συμπτώματα, όπως πόνος, αιμωδίες ή μυϊκή αδυναμία. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί λειτουργική έκπτωση, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών στην κινητικότητα και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ^[49].

1.2.4 Απεικονιστικές εξετάσεις

Η διάγνωση της εκφυλιστικής νόσου του δίσκου βασίζεται συνήθως στην κλινική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου του λεπτομερούς ιστορικού και της φυσικής εξέτασης. Απεικονιστικές μελέτες, όπως ακτινογραφίες, μαγνητική τομογραφία (MRI) και αξονική τομογραφία (CT), μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να εκτιμηθεί η έκταση των εκφυλιστικών αλλαγών στη σπονδυλική στήλη (εικόνες 4 – 5) ^[49-51].



Εικόνα 4. Απεικόνιση εκφυλιστικής νόσου του O5-I1 μεσοσπονδύλιου δίσκου σε αξονική τομογραφία [52].



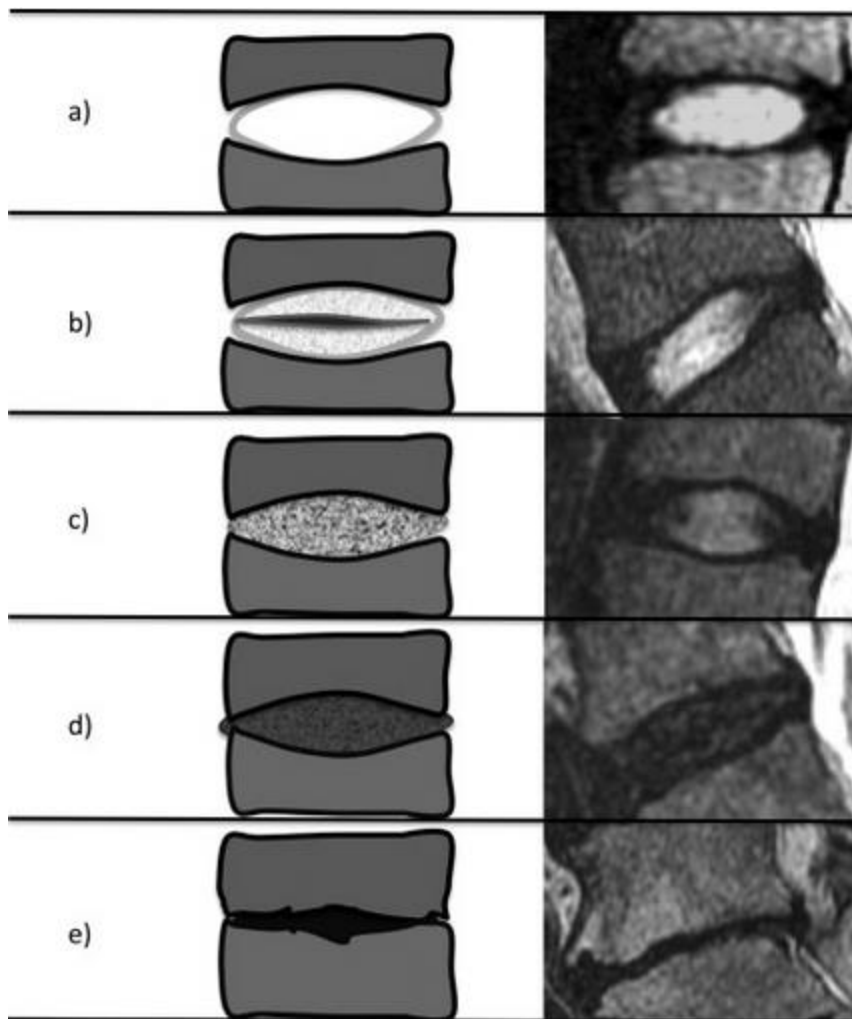
Εικόνα 5. Απεικόνιση δισκοκήλης O5-I1 σε μαγνητική τομογραφία [52].

1.2.5 Ταξινόμηση

Η κλίμακα βαθμολόγησης Pfirrmann είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης για την αξιολόγηση του βαθμού εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου με βάση τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας. Αναπτύχθηκε από τους Pfirrmann et al το 2001 και έκτοτε έχει υιοθετηθεί στην κλινική πρακτική για την αξιολόγηση της σοβαρότητας του εκφυλισμού του δίσκου. Η κλίμακα εκχωρεί έναν αριθμητικό βαθμό (που κυμαίνεται από το I έως το V) σε κάθε μεσοσπονδύλιο δίσκο με βάση την εμφάνισή του σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας T2 (πίνακας 1, εικόνα 6) [53].

ΣΤΑΔΙΟ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ MRI	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
I	Φυσιολογική δομή δίσκου με ομογενές σήμα αυξημένης έντασης του πηκτοειδούς πυρήνα και πλήρης διάκριση μεταξύ πηκτοειδούς πυρήνα και ινώδους δακτυλίου.	Καλά ενυδατωμένος πηκτοειδής πυρήνας, ακέραιος ινώδης δακτύλιος, ελάχιστες ως καθόλου εκφυλιστικές αλλαγές
II	Ελαφρώς μειωμένη ένταση σήματος του πηκτοειδούς πυρήνα, πλήρης διάκριση μεταξύ πηκτοειδούς πυρήνα και ινώδους δακτυλίου.	Ήπια μείωση ενυδάτωσης δίσκου, με ελάχιστες αλλαγές στο ύψος του δίσκου και στην ακεραιότητα του ινώδους δακτυλίου.
III	Ενδιάμεση ένταση σήματος του πηκτοειδούς πυρήνα, ασαφής διάκριση μεταξύ πηκτοειδούς πυρήνα και ινώδους δακτυλίου.	Μέτρια μείωση ενυδάτωσης δίσκου, πιθανά σημεία πρώιμης εκφύλισης του δίσκου (ρήξη ινώδους δακτυλίου)
IV	Χαμηλή ένταση σήματος του πηκτοειδούς πυρήνα, ελαττωμένη ή καθόλου διάκριση μεταξύ πηκτοειδούς πυρήνα και ινώδους δακτυλίου.	Μεγάλη μείωση ενυδάτωσης δίσκου, με ξεκάθαρες εκφυλιστικές μεταβολές του πηκτοειδούς πυρήνα και του ινώδους δακτυλίου (απώλεια ύψους δίσκου, bulging / κήλη δίσκου)
V	Πολύ χαμηλή ένταση σήματος του πηκτοειδούς πυρήνα, πλήρης κατάρρευση μεσάρθριου, καθόλου διάκριση μεταξύ πηκτοειδούς πυρήνα και ινώδους δακτυλίου.	Εκφυλιστικές αλλοιώσεις τελικού σταδίου, με πλήρη κατάρρευση του δίσκου και του μεσοσπονδύλιου διαστήματος, σχηματισμό οστεοφύτων και υποχόνδριας σκλήρυνσης.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση Pfirrmann της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου.



Εικόνα 6. Ταξινόμηση Pfirrmann της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου [54].

1.2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία της εκφυλιστικής δισκοπάθειας ξεκινά με συντηρητικά μέτρα, όπως φυσικοθεραπεία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αναλγητικά και ενέσεις κορτικοστεροειδών για την ανακούφιση του πόνου και τη βελτίωση της λειτουργίας [55-56].

Σε περιπτώσεις όπου τα συντηρητικά μέτρα αποτυγχάνουν να προσφέρουν ανακούφιση ή παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων, μπορεί να εφαρμοστούν χειρουργικές επεμβάσεις όπως δισκεκτομή, πεταλεκτομή, σπονδυλοδεσία ή αντικατάσταση δίσκου [55-56].

1.3 Σκοπός της μελέτης

Η εκφυλιστική νόσος του μεσοσπονδύλιου δίσκου μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική υγεία, τη συναισθηματική κατάσταση και τη συνολική ποιότητα ζωής ενός ατόμου. Η σοβαρότητα αυτών των επιπτώσεων μπορεί να ποικίλλει ευρέως ανάλογα με την έκταση της εκφύλισης του δίσκου, τη θέση των προσβεβλημένων δίσκων και τη συνολική υγεία και τον τρόπο ζωής του ατόμου. Οι συνεχείς ερευνητικές προσπάθειες για την αντιμετώπιση της νόσου επικεντρώνονται στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων και στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών που βασίζονται σε συγκεκριμένους για τον ασθενή παράγοντες, όπως γενετική προδιάθεση, εμβιομηχανικούς παράγοντες και μοριακούς βιοδείκτες. Η θεραπεία με PRP αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη, βιολογικά βασισμένη προσέγγιση για τη θεραπεία της εκφυλιστικής νόσου του δίσκου. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο του PRP στη διαχείριση της εκφυλιστικής νόσου του δίσκου σταδίου III και IV.

Κεφάλαιο 2. Υλικό και μέθοδος

2.1 Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας με βάση την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PUBMED και χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: ("PRP" OR "platelet-rich plasma") AND ("degenerative disk disease" OR "disk degeneration" OR "intradiscal injection" OR "discogenic pain" OR "intervertebral disc degeneration" OR "degenerative disk disease" OR "intervertebral disc disease").

2.2 Κριτήρια συμπερίληψης

Κριτήρια συμπερίληψης στην ανασκόπηση ήταν κλινικές μελέτες που αξιολογούσαν το ρόλο του PRP στην αντιμετώπιση της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου σταδίου III και IV.

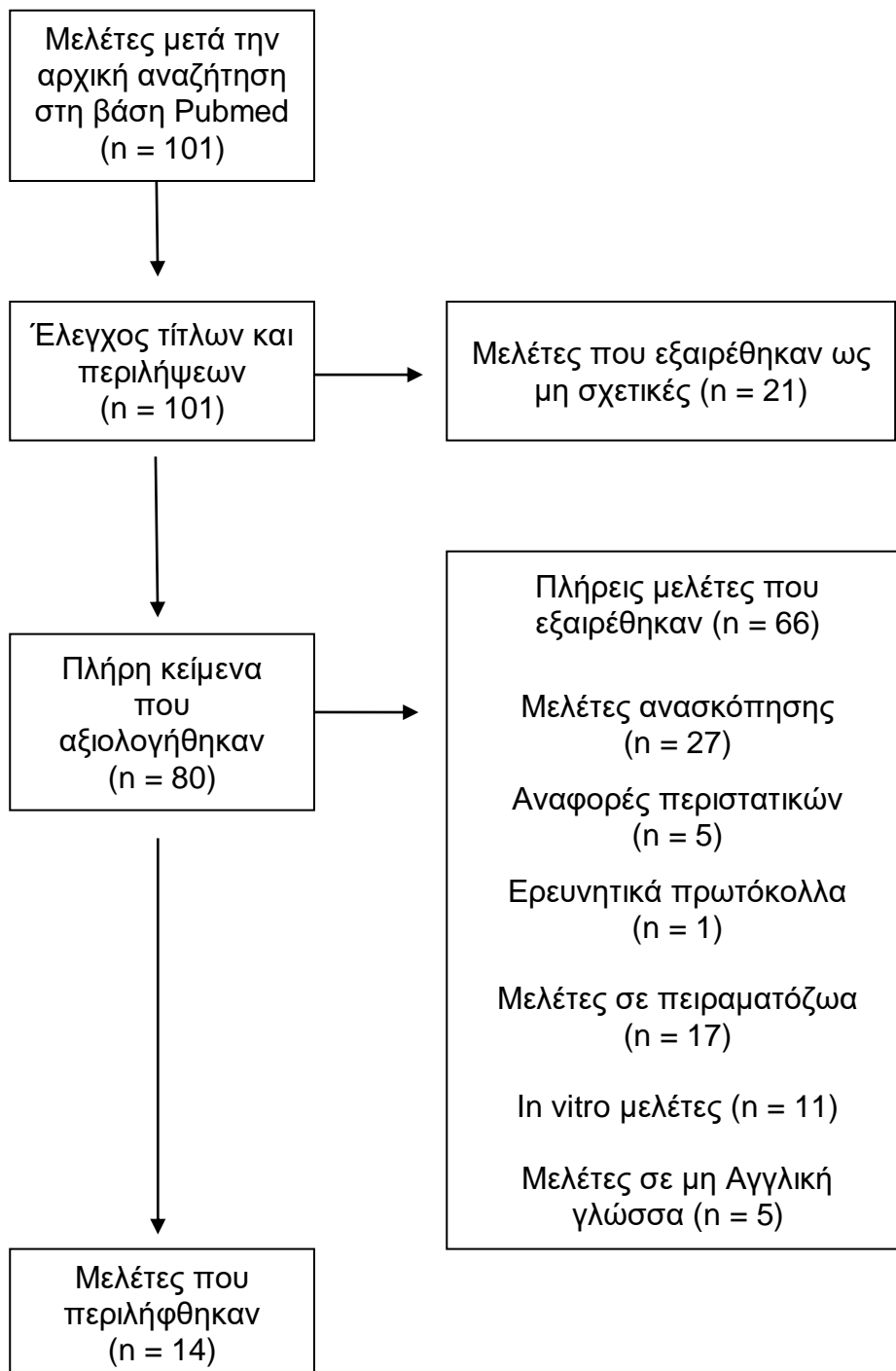
2.3 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι αναφορές περιπτώσεων, οι *in vitro* μελέτες, οι μελέτες σε πειραματόζωα και οι μελέτες σε μη αγγλική γλώσσα αποκλείστηκαν.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Η αναζήτηση κατέληξε σε 101 μελέτες. Μετά από έλεγχο τίτλων και περιλήψεων, 21 άρθρα απορρίφθηκαν ως μη σχετικά με το θέμα. Από τις 80 δημοσιεύσεις που παρέμειναν για αξιολόγηση, οι 66 απορρίφθηκαν για διάφορους λόγους (διάγραμμα 1). Τελικά, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν 14 μελέτες (διάγραμμα 1) ^[57-70].

Τα τελευταία χρόνια, το PRP έχει αναδειχθεί ως μια σχετικά μη επεμβατική θεραπευτική επιλογή για την εκφυλιστική δισκοπάθεια, μετά την αποτυχία της συντηρητικής αντιμετώπισης ^[71]. Το PRP έχει βρεθεί ότι δρα παρέχοντας υψηλή συγκέντρωση κυτοκινών, χημειοκινών, αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των TGF-β, IGF, PDGF, EGF, FGF και VEGF, οι οποίοι ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αγγειωμένων κυττάρων ^[72]. Αυτή η πιθανότητα αγγειογένεσης υποδηλώνει ότι η χορήγηση PRP μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιοχές όπου η αγγείωση διατηρείται σχετικά, συμπεριλαμβανομένων των συνδέσμων, των τενόντων και των μυών ^[73-74]. Από την άλλη πλευρά, η αγγειακή παροχή στους μεσοσπονδύλιους δίσκους είναι αρκετά περιορισμένη καθώς η θρέψη των μεσοσπονδύλιων δίσκων βασίζονται στη διάχυση από παρακείμενους αγγειούμενους ιστούς για την παροχή θρεπτικών ουσιών και την απομάκρυνση των παραπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού ^[75-77]. Έτσι, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι το PRP μπορεί να έχει ελάχιστη επίδραση στους εκφυλισμένους δίσκους. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι το PRP έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στο σημείο της ένεσης κυρίως μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης του ρυθμιστή της φλεγμονής, NF-κΒ, και μέσω της αναστολής των φλεγμονωδών ενζύμων COX-2 και COX-4 και των MMPs ^[75-77]. Αυτές οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του PRP το καθιστούν μια πιθανή ενέσιμη επιλογή για τη διαχείριση του δισκογενούς πόνου σε εκφυλιστική νόσο του δίσκου.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής

Η χρήση του PRP στη θεραπεία της εκφυλιστικής νόσου του μεσοσπονδύλιου δίσκου περιλαμβάνει ορισμένα οφέλη. Καθώς η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου και συμβάλλει στον πόνο και τη βλάβη των ιστών, τα αντιφλεγμονώδη συστατικά του PRP μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της φλεγμονής στους προσβεβλημένους δίσκους, ανακουφίζοντας έτσι τα συμπτώματα που σχετίζονται με την εκφυλιστική νόσο. Οι αυξητικοί παράγοντες που περιέχονται στο PRP, έχουν τη δυνατότητα να διεγείρουν την επισκευή και την αναγέννηση των ιστών. Με την προώθηση της ανάπτυξης νέων κυττάρων και συστατικών εξωκυττάριας ουσίας, το PRP μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση της ακεραιότητας και της λειτουργίας των εκφυλισμένων δίσκων [78-80]. Τέλος, το PRP φαίνεται ότι μπορεί να συμμετάσχει στη ρύθμιση της εκφυλιστικής διαδικασίας στους μεσοσπονδύλιους δίσκους προάγοντας τις αναβολικές διεργασίες και αναστέλλοντας τις καταβολικές διεργασίες. Αυτή η τροποποίηση μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της εκφυλιστικής διαδικασίας της δισκοπάθειας και ενδεχομένως να βελτιώσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για τους ασθενείς [81-83].

3.1 Τεχνική

Γίνεται αιμοληψία περιφερικού φλεβικού αίματος και το αίμα που συλλέγεται υποβάλλεται σε φυγοκέντρηση σε μια φυγόκεντρο, όπου τα αιμοπετάλια συγκεντρώνονται στο πλάσμα, σχηματίζοντας το PRP. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένας ενεργοποιητής όπως το CaCl_2 ή η θρομβίνη μπορεί να προστεθεί στο PRP για να ξεκινήσει η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τα αιμοπετάλια [58, 61]. Με τον ασθενή σε πρηνή θέση, η περιοχή που θα γίνει η ένεση καθαρίζεται και αποστειρώνεται και εφαρμόζεται τοπική αναισθησία. Υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση, μια λεπτή βελόνα (22G) εισάγεται στο κέντρο του στοχευόμενου μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η βελόνα προωθείται μέσω του δέρματος, των μυών και των συνδέσμων μέχρι να φτάσει στον πηκτοειδή πυρήνα. Η διήθηση πραγματοποιείται με λοξή γωνία $25^\circ - 35^\circ$ στο πλάγιο χείλος της άνω αρθρικής

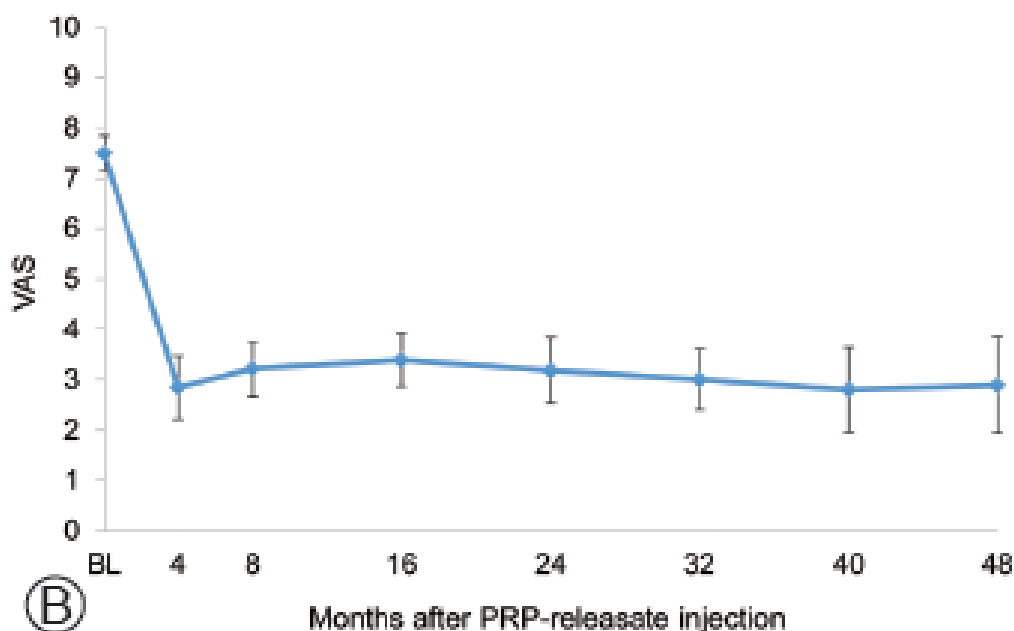
απόφυσης του κάτω σπονδύλου, μεταξύ της κάτω τελικής πλάκας του άνω σπονδύλου και της άνω τελικής πλάκας του κάτω σπονδύλου και πάντα πλάγια προς το μεσοσπονδύλιο τμήμα για την προστασία της νευρικής ρίζας (εικόνα 7). Μόλις η βελόνα τοποθετηθεί σωστά, το PRP εγχέεται στον πηκτοειδή πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Μετά την ένεση, ο ασθενής μπορεί να παρακολουθείται για σύντομο χρονικό διάστημα για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες [58-59].



Εικόνα 7. Ακτινοσκοπική εικόνα τοποθέτησης της βελόνης και έγχυσης PRP στους μεσοσπονδύλιους δίσκους O4-O5 και O5-I1 [69].

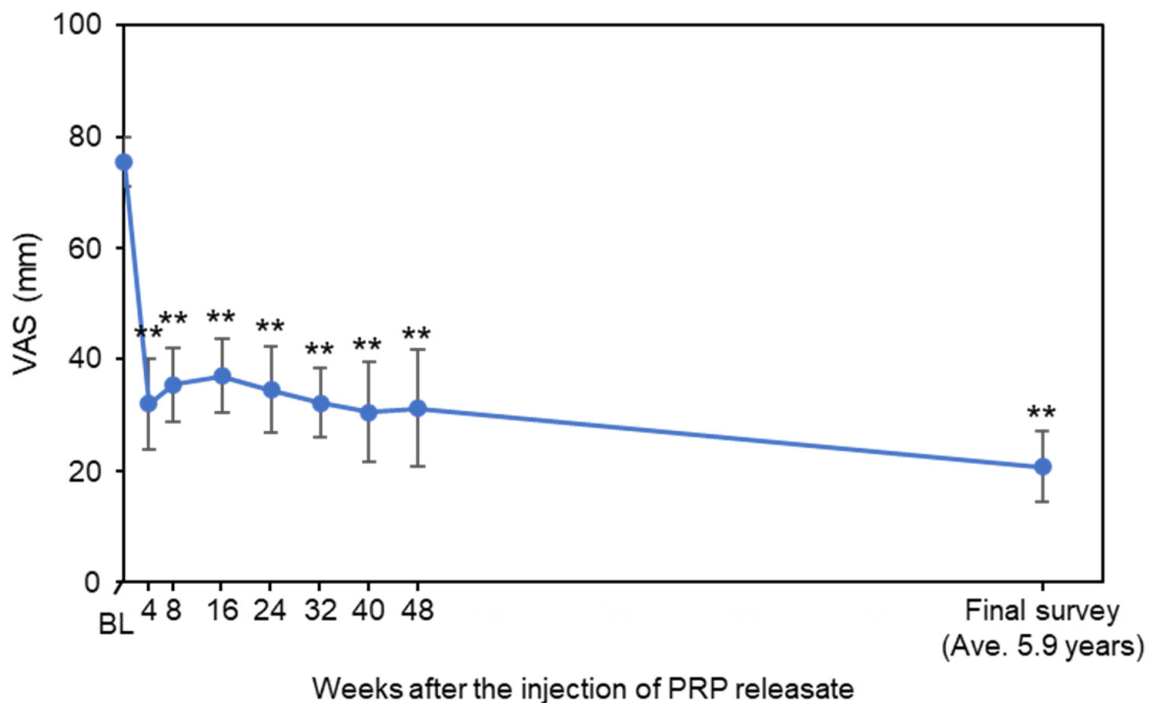
3.2 Κλινικά αποτελέσματα

Το 2017, μια προκαταρκτική κλινική δοκιμή από τους Akeda et al συμπεριέλαβε 14 ασθενείς (8 άνδρες, 6 γυναίκες, μέση ηλικία 34 ετών) με χρόνια οσφυαλγία και ενδείξεις εκφύλισης σε έναν ή περισσότερους οσφυϊκούς δίσκους, που υποβλήθηκαν σε ενδοδισκική ένεση PRP. Όλοι οι ασθενείς ήταν βαθμού > 3 στο σύστημα ταξινόμησης Pfirrmann. Ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων του PRP ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του πλήρους αίματος. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 10 μηνών, οι μέσες βαθμολογίες πόνου μειώθηκαν σημαντικά στους 1, 6 και 12 μήνες (διάγραμμα 2). Περισσότερο από 50% μείωση της οσφυαλγίας παρατηρήθηκε στο 71% των ασθενών εντός 1 μήνα μετά την ένεση με PRP. Το 79% των ασθενών εμφάνισε μείωση περισσότερο από 50% στις βαθμολογίες σωματικής αναπηρίας ένα μήνα μετά την ένεση PRP. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές ακτινογραφικές αλλαγές. Οι μέσες τιμές T2 στη μαγνητική τομογραφία δεν άλλαξαν σημαντικά μετά τη θεραπεία [58].



Διάγραμμα 2. Μείωση μέσου VAS score μετά την έγχυση PRP [58].

Το 2022, οι Akeda et al δημοσίευσαν μια μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της προηγούμενης προοπτικής κλινικής μελέτης. Έντεκα ασθενείς παρέμειναν για μακροχρόνια αξιολόγηση. Βελτιώσεις στην ένταση του πόνου και στη σωματική αναπηρία διατηρήθηκαν κατά μέσο όρο 5,9 χρόνια μετά την ενδοδισκική ένεση PRP (διάγραμμα 3). Στο 91% των ασθενών, εντοπίστηκε βελτίωση της έντασης του πόνου και της σωματικής αναπηρίας περισσότερο από 30%. Μια μείωση 14% του ύψους του δίσκου σε σύγκριση με την αρχική τιμή καταγράφηκε στα 5,9 χρόνια [59].



Διάγραμμα 3. Μείωση μέσου VAS score ως και 5,9 έτη μετά την έγχυση PRP [60].

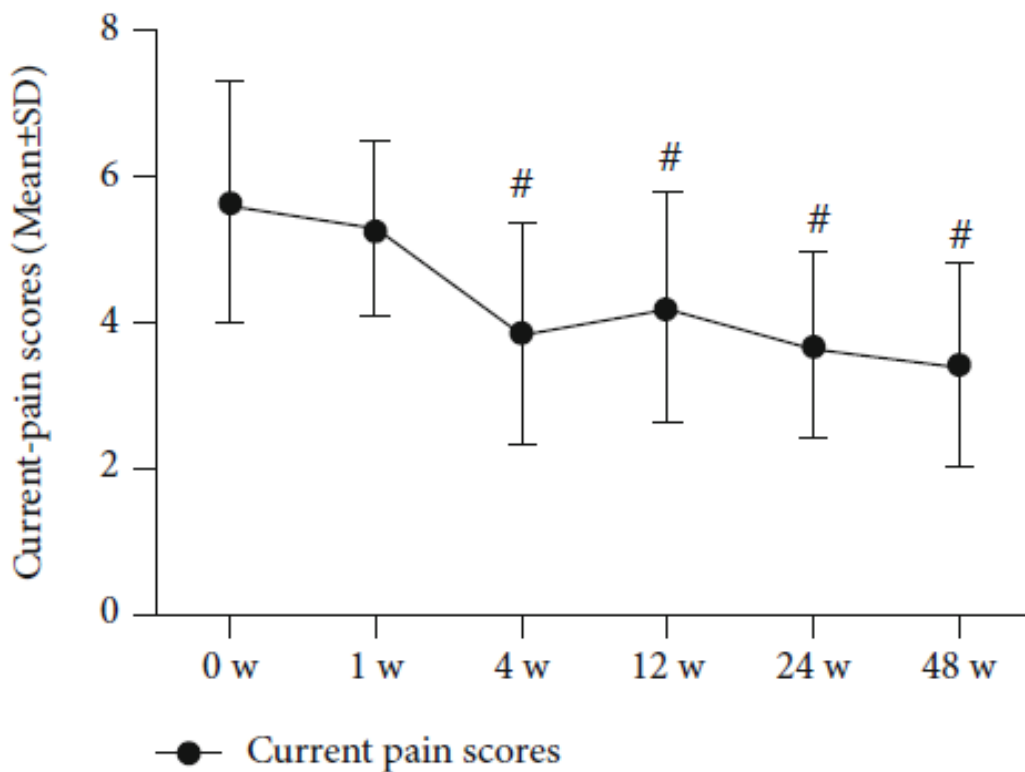
Σε μια προοπτική δοκιμή των Levi et al, 22 ασθενείς (10 άνδρες, 12 γυναίκες, διάμεση ηλικία 47 ετών) με δισκογενή οσφυαλγία υποβλήθηκαν σε ενδοδισκική ένεση PRP. Παρατηρήθηκε 50% βελτίωση στην ένταση του πόνου και μείωση 30% στον Δείκτη Αναπηρίας Oswestry στο 14% των ασθενών στον 1

μήνα, στο 32% των ασθενών στους 2 μήνες και στο 47% των ασθενών στους 6 μήνες μετά την ένεση [66].

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης από τους Anitua et al συμπεριέλαβε 32 ασθενείς (19 άνδρες, 13 γυναίκες, μέση ηλικία 55 ετών) με χρόνιο πόνο στην αυχενική μοίρα και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης λόγω εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου (59 εμπλεκόμενοι δίσκοι). Το 61% των ασθενών ταξινομήθηκαν ως βαθμού 3 και 4 στην ταξινόμηση Pfirrmann. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 2 – 3 ενδοδισκικές και επισκληρίδιες ενέσεις PRP, υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση, με 2 εβδομάδες μεσοδιάστημα μεταξύ κάθε ένεσης. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν 1, 3 και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Η ένταση του πόνου και η αναπηρία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στους 1, 3 και 6 μήνες μετά τις ενέσεις ($p < 0,001$). Μείωση του πόνου περισσότερο από 30% παρατηρήθηκε στο 78% των ασθενών στον 1 μήνα μετά τη θεραπεία και στο 87% των ασθενών στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία [61].

Ο Cheng et al διεξήγαγε μια μελέτη παρακολούθησης μιας προηγούμενης τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης, αξιολογώντας τα αποτελέσματα των ενδοδισκικών ενέσεων PRP σε ένα υποσύνολο ασθενών, στα 5 – 9 έτη μετά την έγχυση PRP. Δεκαεννέα ασθενείς (μέση ηλικία 41 ετών) με χρόνια οσφυαλγία και εκφύλιση μεσοσπονδύλιου δίσκου βαθμού 3 – 4 έλαβαν ενδοδισκικές ενέσεις PRP. Οι συγγραφείς παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον πόνο και τη λειτουργικότητα ($p < 0,001$) στα 5 – 9 χρόνια μετά τις ενέσεις PRP. Το 58% των ασθενών ήταν ικανοποιημένοι από την ένεση PRP [62].

Μια προοπτική δοκιμή από τους Zhang et al περιελάμβανε 31 ασθενείς (12 άνδρες, 19 γυναίκες, μέση ηλικία 31 ετών) με ανθεκτική δισκογενή οσφυαλγία, οι οποίοι έλαβαν μία μόνο ενδοδισκική ένεση PRP. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ένεση PRP συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στην ένταση του πόνου και στη λειτουργικότητα, στις 4, 12, 24 και 48 εβδομάδες μετά την έγχυση PRP (διάγραμμα 4) [69].



Διάγραμμα 4. Μέσα scores πόνου στις 1 – 48 εβδομάδες μετά την ενδοδισκική ένεση PRP
[69].

Σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Zielinski et al αξιολόγησαν την επίδραση της ενδοδισκικής ένεσης PRP σε ασθενείς με χρόνια δισκογενή πόνο. Συνολικά 26 ασθενείς (12 άνδρες, 14 γυναίκες) με διάγνωση χρόνιου οσφυϊκού δισκογενούς πόνου, ταξινομημένοι ως βαθμού > 3 στο σύστημα ταξινόμησης Pfirrmann τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενδοδισκική ένεση PRP (n = 18) ή φυσιολογικό ορό (n = 8). Τα αποτελέσματα της μελέτης απέτυχαν να καταδείξουν κάποια σημαντική υπεροχή των ενέσεων PRP όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο ή τη βελτίωση της λειτουργικότητας [70].

3.2.1 Σύγκριση με έγχυση κορτικοστεροειδών

Οι ενέσεις κορτικοστεροειδών είναι μια κοινή θεραπεία για τη διαχείριση του πόνου και της φλεγμονής που σχετίζονται με την εκφυλιστική νόσο του δίσκου. Αυτές οι ενέσεις παρέχουν ισχυρό αντιφλεγμονώδες φάρμακο απευθείας στην πληγείσα περιοχή, παρέχοντας ανακούφιση από τα συμπτώματα ^[84].

Τα κορτικοστεροειδή είναι συνθετικά φάρμακα που μιμούνται τις επιδράσεις της κορτιζόλης. Αναστέλλουν την παραγωγή φλεγμονωδών χημικών ουσιών στο σώμα, γεγονός που βοηθά στη μείωση του οιδήματος και του ερεθισμού στην πληγείσα περιοχή. Με τη μείωση της φλεγμονής, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να ανακουφίσουν σημαντικά τον πόνο που σχετίζεται με τον ερεθισμό των νεύρων ή τη συμπίεση που προκαλείται από εκφυλισμένους δίσκους ^[85].

Οι ενδείξεις ενέσεων κορτικοστεροειδών στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου είναι οι εξής ^[86]:

- Μη ανταπόκριση σε συντηρητικές θεραπείες όπως φυσικοθεραπεία, φάρμακα και αλλαγές στον τρόπο ζωής.
- Σημαντικός πόνος που επηρεάζει την ικανότητά εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων.
- Καθυστέρηση ή αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης

Στην εκφυλιστική νόσο του μεσοσπονδύλιου δίσκου, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να εγχυθούν με τους εξής τρόπους:

- Επισκληρίδιες ενέσεις: Τα στεροειδή εγχέονται στον επισκληρίδιο χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τις νευρικές ρίζες. Χρησιμοποιούνται συνήθως για άλγος ριζιτικού τύπου ^[86].
- Ενδοδισκικές ενέσεις: Τα στεροειδή εγχέονται στον πηκτοειδή πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου ^[87-88].

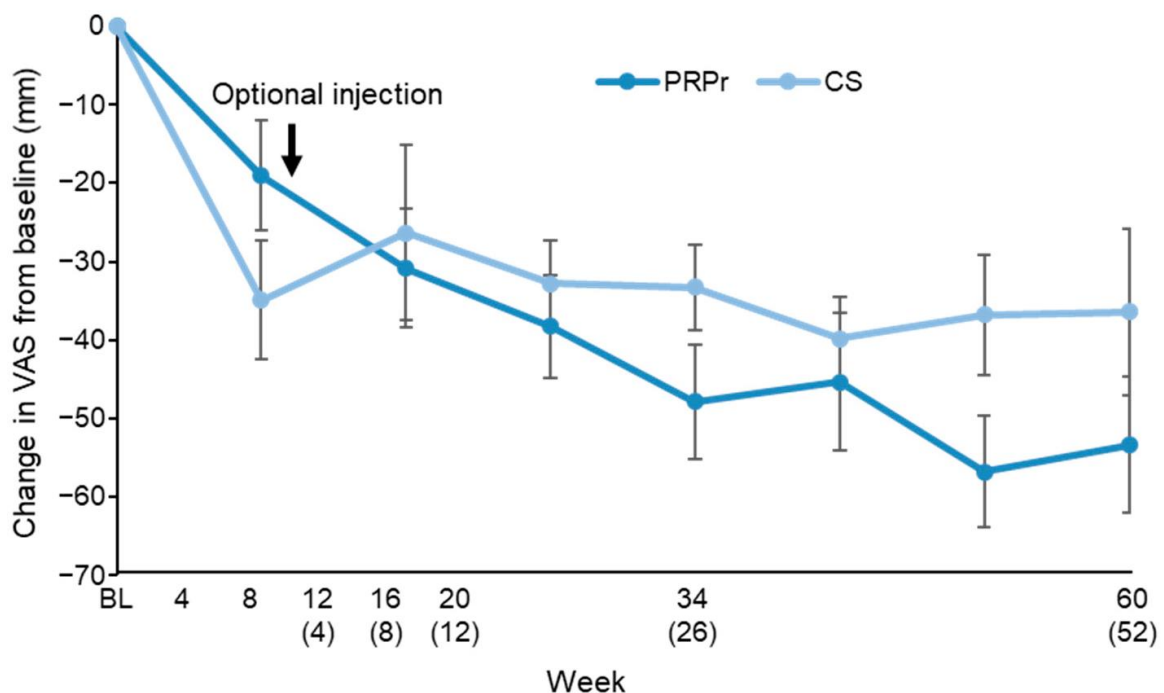
- Ενέσεις στις ζυγοαποφυσιακές αρθρώσεις (facet joints): Τα στεροειδή εγχέονται στις facet joints που μπορεί να φλεγμαίνουν στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου.
- Επιλεκτικοί αποκλεισμοί νευρικών ριζών: Η ένεση στεροειδών γίνεται κοντά σε μια συγκεκριμένη νευρική ρίζα που προκαλεί πόνο. Βοηθά στον εντοπισμό της ακριβούς πηγής του πόνου και παρέχει στοχευμένη ανακούφιση.

Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση που επιτρέπει την πρόσβαση στο σημείο της ένεσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία ή μέθη. Υπό απεικονιστική καθοδήγηση, καθοδηγείται η βελόνα στη σωστή θέση και γίνεται έγχυση συνδυασμού κορτικοστεροειδούς και τοπικού αναισθητικού στην στοχευόμενη περιοχή ^[89].

Στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου, η έγχυση κορτικοστεροειδών μπορεί να προσφέρει σημαντική ανακούφιση από τον πόνο, συχνά εντός λίγων ημερών από την ένεση. Βοηθά στη μείωση της φλεγμονής στην πληγείσα περιοχή, η οποία μπορεί να βελτιώσει την κινητικότητα και τη λειτουργία. Μειώνοντας τον πόνο, οι ενέσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να επιστρέψουν στις καθημερινές δραστηριότητες και στη φυσικοθεραπεία ^[90].

Τα αποτελέσματα των ενέσεων κορτικοστεροειδών είναι συνήθως προσωρινά και διαρκούν από μερικές εβδομάδες έως αρκετούς μήνες. Μπορεί να χρειαστούν επαναλαμβανόμενες ενέσεις. Δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς εξίσου στις ενέσεις κορτικοστεροειδών. Κάποιοι μπορεί να βιώσουν σημαντική ανακούφιση, ενώ άλλοι μπορεί να έχουν ελάχιστη έως καθόλου βελτίωση ^[91-92]. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λοίμωξη, αιμορραγία, αυξημένο πόνο, νευρική βλάβη και παρενέργειες από το ίδιο το κορτικοστεροειδές (π.χ. αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ειδικά σε διαβητικούς) ^[93]. Λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, υπάρχει ένα όριο στο πόσο συχνά μπορούν να χορηγηθούν οι ενέσεις κορτικοστεροειδών, συνήθως όχι περισσότερες από τρεις έως τέσσερις φορές το χρόνο ^[88, 94].

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη από τους Akeda et al δημοσιεύθηκε το 2022. Δεκαέξι ασθενείς (11 άνδρες, 5 γυναίκες, μέση ηλικία 32 ετών) με δισκογενή οσφυαλγία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ενδοδισκική ένεση PRP (n = 9) ή ένεση κορτικοστεροειδούς (n = 7). Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως βαθμού 4 στην ταξινόμηση Pfirrmann. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, η ένταση του πόνου μειώθηκε σημαντικά, αλλά η βελτίωση δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων, στους 2 μήνες (διάγραμμα 5). Σε σύγκριση με την ομάδα κορτικοστεροειδών, η ομάδα PRP είχε σημαντικά βελτιωμένη βαθμολογία αναπηρίας στις 26 εβδομάδες και βαθμολογίες ικανότητας βάδισης στους 1 και 2 μήνες. Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στο ύψος του δίσκου και στη βαθμολογία της MRI. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές παρενέργειες [59].



Διάγραμμα 5. Σύγκριση του VAS score μεταξύ των ασθενών που έλαβαν PRP ή κορτικοστεροειδή

Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανάλυση της προηγούμενης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης από τους Akeda et al, σε 15 ασθενείς με δισκογενή οσφυαλγία και μαγνητική τομογραφία με ένδειξη εκφυλιστικής νόσου μεσοσπονδύλιου δίσκου. Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως βαθμού 4 στην ταξινόμηση Pfirrmann. Εννέα ασθενείς έλαβαν ένεση PRP και 6 ασθενείς έλαβαν ενέσεις κορτικοστεροειδών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις ακτινογραφικές παραμέτρους (τμηματική γωνίωση ή οσφυϊκή λόρδωση) ή στον φαινότυπο της MRI. Η ενδοδισκική ένεση PRP βελτίωσε σημαντικά τον πόνο στη μέση και την αναπηρία που σχετίζεται με τον πόνο στη μέση ένα χρόνο μετά την ένεση. Ωστόσο, ο αριθμός των στοχευμένων δίσκων και η παρουσία οπίσθιων ζωνών υψηλής έντασης κατά την έναρξη συσχετίστηκαν αρνητικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας [57].

Μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη από τους Jayasooriya et al συμπεριέλαβε 64 ασθενείς με πρόπτωση οσφυϊκού μεσοσπονδύλιου δίσκου και οσφυαλγία διάρκειας τουλάχιστον ενός μήνα. Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες: η ομάδα A (n = 32) υποβλήθηκε σε μία μόνο επισκληρίδιο ένεση με μεθυλπρεδνιζολόνη και η ομάδα B (n = 32) υποβλήθηκε σε μία μόνο επισκληρίδιο ένεση PRP. Στην ομάδα B, η ένταση του πόνου μειώθηκε σε σύγκριση με την ομάδα A, μετά από 1 ώρα και 3 μήνες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «το PRP είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση στην επισκληρίδιο διήθηση στεροειδών στη διαχείριση της χρόνιας δισκογενούς οσφυαλγίας» [65].

3.2.2 Σύγκριση με έγχυση συμπυκνώματος μυελού των οστών

Οι ενέσεις συμπυκνώματος μυελού των οστών (bone marrow concentrate, BMC) είναι μια σύγχρονη αναγεννητική θεραπευτική επιλογή για την εκφυλιστική νόσο του δίσκου. Το BMC περιλαμβάνει τη χρήση του μυελού των οστών του ίδιου του ασθενούς, ο οποίος είναι πλούσιος σε βλαστοκύτταρα και αυξητικούς παράγοντες, για την προώθηση της επούλωσης και της αναγέννησης των εκφυλισμένων δίσκων. Το συμπύκνωμα μυελού των οστών προέρχεται από το

μυελό των οστών, που συνήθως συλλέγεται από την λαγόνια ακρολοφία. Ο μυελός υποβάλλεται σε επεξεργασία για τη συγκέντρωση των βλαστοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και άλλων αυξητικών παραγόντων, τα οποία στη συνέχεια εγχέονται στον εκφυλισμένο δίσκο ή στη γύρω περιοχή [95-97].

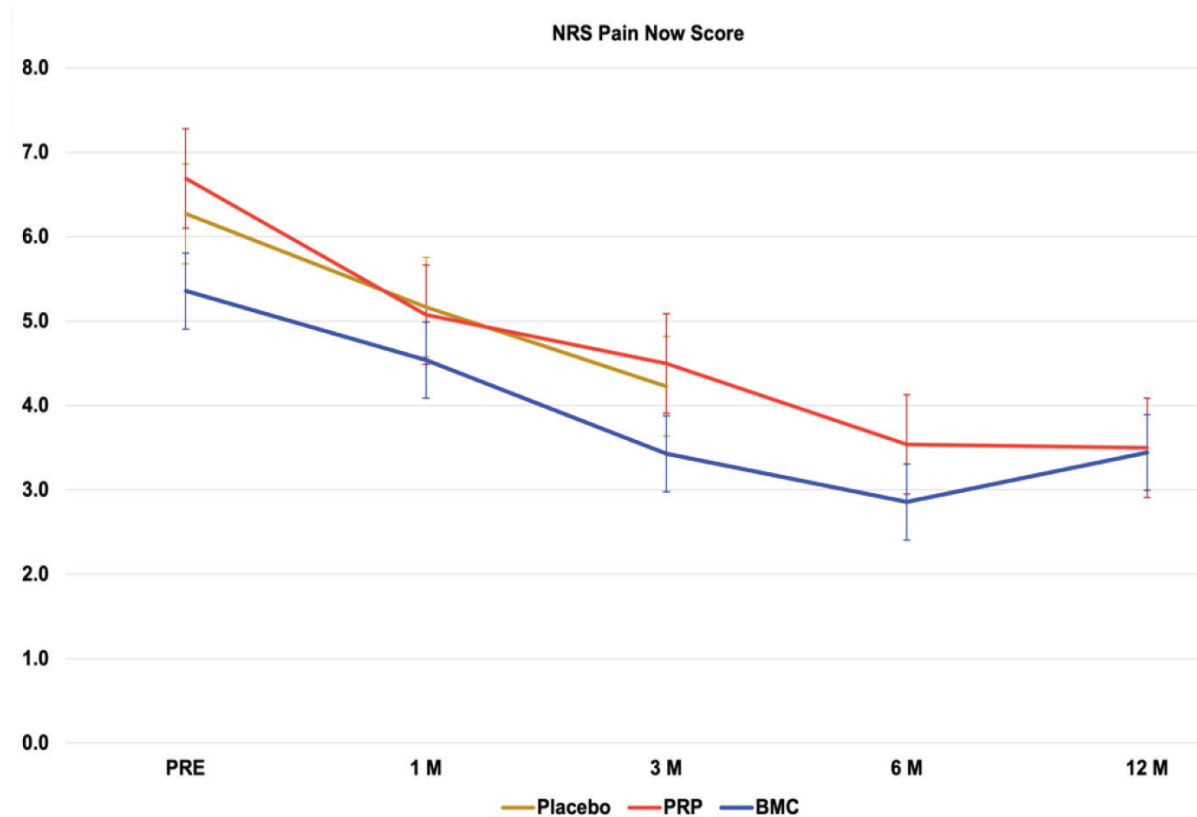
Ο μυελός των οστών περιέχει μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούνται για την επιδιόρθωση και την αναγέννηση του ιστού του δίσκου. Επίσης, ο μυελός των οστών περιέχει αυξητικούς παράγοντες που υποστηρίζουν την ανάπτυξη των κυττάρων, την επούλωση και την επισκευή των ιστών. Τα MSCs και οι αυξητικοί παράγοντες συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής, η οποία είναι μια κύρια πηγή πόνου στην εκφυλιστική νόσο του δίσκου [95, 98].

Ο μυελός των οστών εξάγεται από τη λαγόνια ακρολοφία με χρήση βελόνας και σύριγγας υπό τοπική αναισθησία. Ο μυελός των οστών επεξεργάζεται σε φυγόκεντρο για να συγκεντρωθούν τα βλαστοκύτταρα και οι αυξητικοί παράγοντες. Το συμπυκνωμένο BMC εγχέεται στον προσβεβλημένο δίσκο ή στους περιβάλλοντες ιστούς, συνήθως υπό απεικονιστική καθοδήγηση [99].

Οι ενέσεις BMC μπορούν να μειώσουν τον πόνο μειώνοντας τη φλεγμονή και προάγοντας την επούλωση του κατεστραμμένου ιστού του δίσκου. Τα βλαστοκύτταρα στο BMC έχουν τη δυνατότητα να βοηθήσουν την αναγέννηση του κατεστραμμένου δισκικού ιστού, αποκαθιστώντας ενδεχομένως κάποια λειτουργία και δομή του δίσκου. Για ορισμένους ασθενείς, οι ενέσεις BMC μπορεί να καθυστερήσουν ή να εξαλείψουν την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Με την ανακούφιση του πόνου και την προώθηση της ιστικής επιδιόρθωσης, το BMC μπορεί να βελτιώσει τη συνολική λειτουργία και την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης [95-98].

Μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη από τους Navani et al περιελάμβαναν 40 ασθενείς με εκφυλιστική δισκοπάθεια και σχετικά ευρήματα MRI, που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ένεση φυσιολογικού ορού (n = 12), ενδοδισκική ένεση PRP (n = 13) ή ενδοδισκική ένεση

συμπυκνώματος μυελού των οστών (n = 15). Τόσο το PRP όσο και το συμπύκνωμα μυελού των οστών συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική βελτίωση στον πόνο και τη λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διάγραμμα 6). Δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [68].



Διάγραμμα 6. Μέσα scores πόνου για την ένεση placebo, PRP ή BMC ως και 12 μήνες μετά [68].

3.2.3 Συνδυασμός PRP με στρωματικό αγγειακό κλάσμα (stromal vascular fraction)

Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα είναι ένα μείγμα κυττάρων και διαφόρων συστατικών που προέρχονται από κύτταρα που απομονώνονται από τον λιπώδη ιστό μέσω της διαδικασίας λιποαναρρόφησης. Περιέχει μια ποικιλία τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSCs),

των βλαστοκυττάρων που προέρχονται από λιπώδη ιστό (ADSCs), των ενδοθηλιακών κυττάρων, των περικυττάρων και των ανοσοκυττάρων όπως τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα μαζί με αυξητικούς παράγοντες. Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα λαμβάνεται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ενζυματική πέψη και φυγοκέντρηση του λιπώδους ιστού. Μόλις απομονωθεί, το στρωματικό αγγειακό κλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάφορους σκοπούς στην αναγεννητική ιατρική και την ιστική μηχανική λόγω της δυνατότητάς του να διαφοροποιείται σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και της ικανότητάς του να προάγει την ιστική επισκευή και αναγέννηση. Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα έχει διερευνηθεί για τις θεραπευτικές του δυνατότητες στη θεραπεία καταστάσεων όπως η οστεοαρθρίτιδα, η επούλωση τραυμάτων και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταξύ άλλων [63].

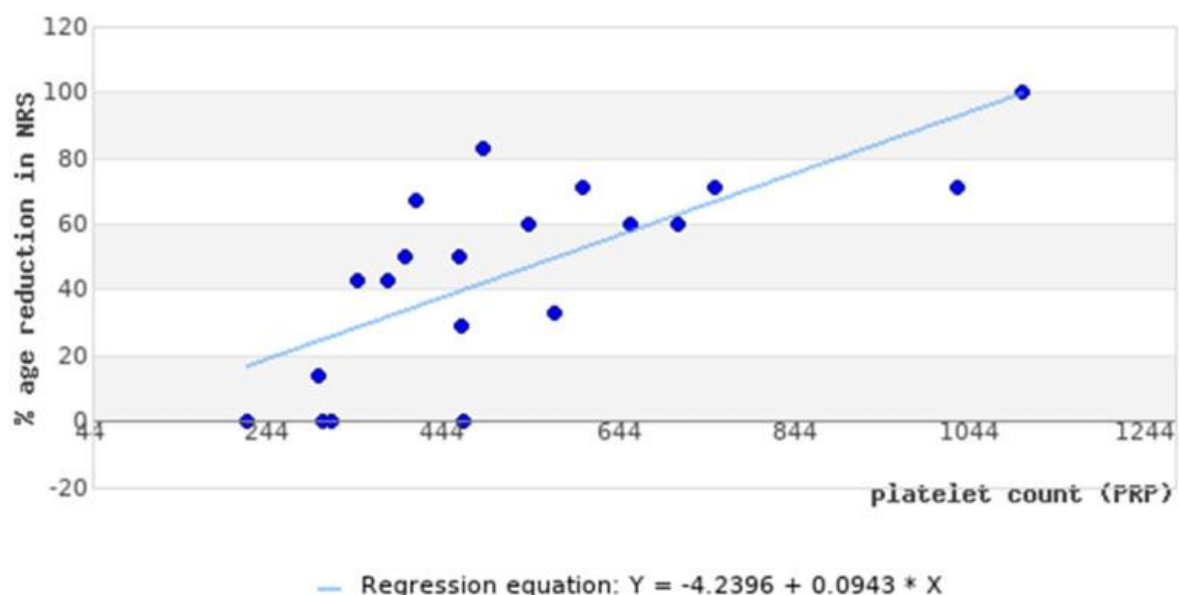
Οι Comella et al αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής χορήγησης του στρωματικού αγγειακού κλάσματος και PRP ενδοδισκικά σε 15 ασθενείς με εκφυλιστική δισκοπάθεια. Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα προήλθε από τοπική λιποαναρρόφηση που αφαίρεσε 60 ml λιπώδους ιστού. Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα συλλέχθηκε ως σφαιρίδιο, το οποίο επαναιωρήθηκε σε 1 – 3 ml PRP. Το στρωματικό αγγειακό κλάσμα / εναιώρημα PRP εγχύθηκε ενδοδισκικά. Μετά από παρακολούθηση ενός έτους, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες. Η ένταση του πόνου, η κάμψη της σπονδυλικής στήλης και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις βαθμολογίες αναπηρίας και κατάθλιψης [63].

3.2.4 Ρόλος της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PRP εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο πλάσμα. Υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σημαίνει υψηλότερη συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών. Αυτό ενισχύει τη βιολογική δραστηριότητα στο σημείο του

τραυματισμού, προάγοντας ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ιστική επισκευή και αναγέννηση. Τα υψηλότερα επίπεδα αυξητικών παραγόντων μπορούν να προσελκύσουν περισσότερα επανορθωτικά κύτταρα στο σημείο του τραυματισμού, βελτιώνοντας τη συνολική διαδικασία επούλωσης. Τα αυξημένα επίπεδα VEGF και άλλων αγγειογενετικών παραγόντων από συγκεντρωμένα αιμοπετάλια διεγείρουν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, βελτιώνοντας την παροχή αίματος στον κατεστραμμένο ιστό και υποστηρίζοντας την επούλωση [100-101].

Σε μια προοπτική μελέτη από τους Jain et al, 20 ασθενείς (12 άνδρες, 8 γυναίκες, μέση ηλικία 35 ετών) με δισκογενή πόνο έλαβαν ένεση PRP σε ένα ή πολλαπλά επίπεδα δίσκου. Τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας κάθε ασθενή περιελάμβαναν ζώνη υψηλής έντασης, μειωμένη ένταση σήματος στους μεσοσπονδύλιους δίσκους στην απεικόνιση T2, bulging μεσοσπονδύλιου δίσκου, απώλεια ύψους μεσοσπονδύλιου δίσκου και αλλαγές στην τελική πλάκα. Μετρήθηκαν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων των ασθενών και τα δείγματα PRP. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι, σε παρακολούθηση 3 μηνών και 6 μηνών, η βελτίωση των βαθμολογιών πόνου και αναπηρίας συσχετίστηκε θετικά με τις συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων στο δείγμα PRP (διάγραμμα 7) [64].



Διάγραμμα 7. Συσχέτιση της μείωσης της βαθμολογίας πόνου με τον αριθμό των αιμοπεταλίων του PRP [64].

Μια αναδρομική μελέτη από τους Lutz et al συμπεριέλαβε 37 ασθενείς, με χρόνια δισκογενή οσφυαλγία, οι οποίοι έλαβαν ενδοδισκικές ενέσεις υψηλότερης συγκέντρωσης (> 10 ×) PRP. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με μια ιστορική κοόρτη 29 ασθενών που έλαβαν ενδοδισκικές ενέσεις < 5X PRP. Ο πόνος, η λειτουργικότητα και η ικανοποίηση βελτιώθηκαν σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή συγκέντρωση PRP. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «τα κλινικά αποτελέσματα μπορούν να βελτιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας σκευάσματα PRP που περιέχουν υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων» [67].

Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα

Η θεραπεία με PRP αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την ιστική επούλωση και αναγέννηση σε διάφορες παθήσεις. Έχει βρεθεί ότι το PRP προάγει την ιστική αναγέννηση στην εκφυλιστική νόσο του μεσοσπονδύλιου δίσκου και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση στους εκφυλισμένους δίσκους. Το PRP μπορεί να χορηγηθεί κυρίως ενδοδισκικά, αλλά και επισκληρίδια. Τα οφέλη της χρήσης PRP περιλαμβάνουν μείωση του πόνου, βελτίωση της λειτουργικότητας και χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επίδραση των ενδοδισκικών ενέσεων PRP είναι παρόμοια με τις ενέσεις στεροειδών. Η υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων του PRP σχετίζεται με καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα. Ενώ τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του είναι ενθαρρυντικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί δράσης του, να βελτιστοποιηθούν τα πρωτόκολλα θεραπείας και να επεκταθούν οι κλινικές εφαρμογές του.

Βιβλιογραφία

1. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):242-7.
2. <https://www.surecell.com.au/platelet-rich-plasma-prp-2>.
3. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987 Jan;10(1):47-50.
4. Kaux JF, Crielaard JM. Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies. *Acta Orthop Belg*. 2013 Feb;79(1):10-5.
5. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun;85(6):638-46.
6. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio BC, Scioli MG, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:760709.
7. Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Jan-Feb;80(1):5-14.
8. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg*. 2012 Jul;38(7 Pt 1):1040-6.
9. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Res Ther*. 2012 Aug 8;14(4):219.
10. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012 Mar;28(3):429-39.

11. Carr BJ. Platelet-Rich Plasma as an Orthobiologic: Clinically Relevant Considerations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2022 Jul;52(4):977-95.
12. Nikolovska B, Miladinova D, Pejкова S, Trajkova A, Georgieva G, Jovanoski T, et al. Platelet-Rich Plasma - Review of Literature. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2021 Apr 23;42(1):127-39.
13. Sheehan AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-Rich Plasma: Fundamentals and Clinical Applications. *Arthroscopy.* 2021 Sep;37(9):2732-4.
14. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: combinational treatment modalities for musculoskeletal conditions. *Front Med.* 2018 Apr;12(2):139-52.
15. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol.* 2021 Jan;14(1):97-108.
16. Arnoczky SP, Sheibani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013 Dec;21(4):180-5.
17. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol.* 2014 Aug;40(4):511-21.
18. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *J Oral Implantol.* 2014 Aug;40(4):500-10.
19. <https://mostsportsmedicine.com/wp-content/uploads/2023/11/PRP.png>.
20. Cohn CS, Lockhart E. Autologous platelet-rich plasma: evidence for clinical use. *Curr Opin Hematol.* 2015 Nov;22(6):527-32.
21. Abate M, Di Carlo L, Salini V. Platelet-Rich Plasma Diffusion in Achilles Tendon: Relationship with Therapeutic Outcomes. *Med Princ Pract.* 2019;28(4):367-72.
22. de Vos RJ. Does Platelet-Rich Plasma Increase Tendon Metabolism? *Adv Exp Med Biol.* 2016;920:263-73.

23. Kaux JF, Emonds-Alt T. The use of platelet-rich plasma to treat chronic tendinopathies: A technical analysis. *Platelets*. 2018 May;29(3):213-27.
24. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y, et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020 Dec;26(6):571-85.
25. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2016 Jan;83(1):31-6.
26. Borrione P, Fagnani F, Di Gianfrancesco A, Mancini A, Pigozzi F, Pitsiladis Y. The Role of Platelet-Rich Plasma in Muscle Healing. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Nov/Dec;16(6):459-63.
27. Peng GL. Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Aug;27(3):405-11.
28. Samadi P, Sheykhasan M, Khoshinani HM. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Jun;43(3):803-14.
29. Fan Y, Perez K, Dym H. Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent Clin North Am*. 2020 Apr;64(2):291-303.
30. Mohan SP, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan SS. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 May;11(Suppl 2):S126-S30.
31. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J*. 2020 Jun;65(2):131-42.
32. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review: Platelet-Rich Plasma Use in Facial Rejuvenation. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Jul 1;152(1):72e-82e.
33. Chai J, Ge J, Zou J. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel on Skin Flap Survival. *Med Sci Monit*. 2019 Mar 2;25:1611-20.
34. Annacontini L, Verdura V, Di Pace B, Parisi D, Portincasa A. Platelet-Rich Plasma: Evolving Role in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Feb 1;149(2):347e-9e.

35. Bolton L. Platelet-Rich Plasma: Optimal Use in Surgical Wounds. *Wounds*. 2021 Aug;33(8):219-21.
36. Özlük İ, Yüksel B, Küsbeci T. Comparison of autologous serum and platelet-rich plasma in the treatment of severe dry eye and persistent epithelial defects. *Cont Lens Anterior Eye*. 2024 Jun 3:102247.
37. Orban YA, Soliman MA, Hegab YH, Alkilany MM. Autologous platelet-rich plasma vs conventional dressing in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Wounds*. 2022 Feb;33(2):36-42.
38. Egierska D, Perszke M, Mazur M, Duś-Ilńska I. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in oral surgery: A narrative review. *Dent Med Probl*. 2023 Jan-Mar;60(1):177-86.
39. Everts PA, van Erp A, DeSimone A, Cohen DS, Gardner RD. Platelet Rich Plasma in Orthopedic Surgical Medicine. *Platelets*. 2021 Feb 17;32(2):163-74.
40. Justicz N, Derakhshan A, Chen JX, Lee LN. Platelet-Rich Plasma for Hair Restoration. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020 May;28(2):181-7.
41. Mehrabani D, Seghatchian J, Acker JP. Platelet rich plasma in treatment of musculoskeletal pathologies. *Transfus Apher Sci*. 2019 Dec;58(6):102675.
42. Hemanta D, Jiang XX, Feng ZZ, Chen ZX, Cao YW. Etiology for Degenerative Disc Disease. *Chin Med Sci J*. 2016 Sep 20;31(3):185-91.
43. Hoffeld K, Lenz M, Egenolf P, Weber M, Heck V, Eysel P, et al. Patient-related risk factors and lifestyle factors for lumbar degenerative disc disease: a systematic review. *Neurochirurgie*. 2023 Sep;69(5):101482.
44. Ou-Yang DC, Kleck CJ, Ackert-Bicknell CL. Genetics of Intervertebral Disc Degeneration. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Feb;21(1):56-64.
45. Kirnaz S, Capadona C, Wong T, Goldberg JL, Medary B, Sommer F, et al. Fundamentals of Intervertebral Disc Degeneration. *World Neurosurg*. 2022 Jan;157:264-73.
46. Kirnaz S, Capadona C, Lintz M, Kim B, Yerden R, Goldberg J, et al. Pathomechanism and Biomechanics of Degenerative Disc Disease: Features of

Healthy and Degenerated Discs. *International Journal of Spine Surgery*. 2021;15:8052.

47. Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Med Arch*. 2019 Dec;73(6):421-4.

48. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jan;10(1):44-56.

49. Wu PH, Kim HS, Jang IT. Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 20;21(6).

50. Cheung JPY, Luk KDK. The relevance of high-intensity zones in degenerative disc disease. *Int Orthop*. 2019 Apr;43(4):861-7.

51. Farshad-Amacker NA, Farshad M, Winklehner A, Andreisek G. MR imaging of degenerative disc disease. *Eur J Radiol*. 2015 Sep;84(9):1768-76.

52. <https://radiologykey.com/degenerative-disease-of-the-spine/>.

53. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Sep 1;26(17):1873-8.

54. Farshad-Amacker NA, Farshad M, Winklehner A, Andreisek G. MR imaging of degenerative disc disease. *European Journal of Radiology*. 2015 2015/09/01;84(9):1768-76.

55. Ding F, Jia Z, Zhao Z, Xie L, Gao X, Ma D, et al. Total disc replacement versus fusion for lumbar degenerative disc disease: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Eur Spine J*. 2017 Mar;26(3):806-15.

56. Karppinen J, Shen FH, Luk KD, Andersson GB, Cheung KM, Samartzis D. Management of degenerative disk disease and chronic low back pain. *Orthop Clin North Am*. 2011 Oct;42(4):513-28, viii.

57. Akeda K, Fujiwara T, Takegami N, Yamada J, Sudo A. Retrospective Analysis of Factors Associated with the Treatment Outcomes of Intradiscal Platelet-Rich Plasma-Release Injection Therapy for Patients with Discogenic Low Back Pain. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 23;59(4).

58. Akeda K, Ohishi K, Masuda K, Bae WC, Takegami N, Yamada J, et al. Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Releasate to Treat Discogenic Low Back Pain: A Preliminary Clinical Trial. *Asian Spine J.* 2017 Jun;11(3):380-9.
59. Akeda K, Ohishi K, Takegami N, Sudo T, Yamada J, Fujiwara T, et al. Platelet-Rich Plasma Releasate versus Corticosteroid for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022 Jan 7;11(2).
60. Akeda K, Takegami N, Yamada J, Fujiwara T, Ohishi K, Tamaru S, et al. Platelet-Rich Plasma-Releasate (PRPr) for the Treatment of Discogenic Low Back Pain Patients: Long-Term Follow-Up Survey. *Medicina (Kaunas).* 2022 Mar 16;58(3).
61. Anitua E, Milani I, Martinez A, Cabello F, Prado R, Padilla S, et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in the Treatment of Patients With Chronic Cervical and Lumbar Pain: A Prospective Observational Clinical Study. *Pain Physician.* 2023 Oct;26(6):E725-E36.
62. Cheng J, Santiago KA, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Treatment of symptomatic degenerative intervertebral discs with autologous platelet-rich plasma: follow-up at 5-9 years. *Regen Med.* 2019 Sep;14(9):831-40.
63. Comella K, Silbert R, Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Transl Med.* 2017 Jan 13;15(1):12.
64. Jain D, Goyal T, Verma N, Paswan AK, Dubey RK. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain and Correlation with Platelet Concentration: A Prospective Clinical Trial. *Pain Med.* 2020 Nov 1;21(11):2719-25.
65. Jayasoorya A, Samal N, Pisulkar G, Salwan A, Kawde K. Revolutionizing Back Pain Management: Is Epidural Platelet-Rich Plasma the Superior Choice Over Steroids? *Cureus.* 2024 Mar;16(3):e55423.
66. Levi D, Horn S, Tyszko S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. *Pain Med.* 2016 Jun;17(6):1010-22.

67. Lutz C, Cheng J, Prysak M, Zukofsky T, Rothman R, Lutz G. Clinical outcomes following intradiscal injections of higher-concentration platelet-rich plasma in patients with chronic lumbar discogenic pain. *Int Orthop*. 2022 Jun;46(6):1381-5.
68. Navani A, Ambach M, Calodney A, Rosenthal R, Li G, Mahoney CB, et al. The Safety and Effectiveness of Orthobiologic Injections for Discogenic Chronic Low Back Pain: A Multicenter Prospective, Crossover, Randomized Controlled Trial with 12 Months Follow-up. *Pain Physician*. 2024 Jan;27(1):E65-E77.
69. Zhang J, Liu D, Gong Q, Chen J, Wan L. Intradiscal Autologous Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain: A Clinical Trial. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9563693.
70. Zielinski MA, Evans NE, Bae H, Kamrava E, Calodney A, Remley K, et al. Safety and Efficacy of Platelet Rich Plasma for Treatment of Lumbar Discogenic Pain: A Prospective, Multicenter, Randomized, Double-blind Study. *Pain Physician*. 2022 Jan;25(1):29-34.
71. Basso M, Cavagnaro L, Zanirato A, Divano S, Formica C, Formica M, et al. What is the clinical evidence on regenerative medicine in intervertebral disc degeneration? *Musculoskelet Surg*. 2017 Aug;101(2):93-104.
72. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009 Nov;37(11):2259-72.
73. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol*. 2008 Jun;215(3):837-45.
74. Kasemkijwattana C, Menetrey J, Bosch P, Somogyi G, Moreland MS, Fu FH, et al. Use of growth factors to improve muscle healing after strain injury. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Jan(370):272-85.
75. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol*. 2010 Nov;225(3):757-66.

76. Kabiri A, Esfandiari E, Esmaeili A, Hashemibeni B, Pourazar A, Mardani M. Platelet-rich plasma application in chondrogenesis. *Adv Biomed Res.* 2014;3:138.
77. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Apr;88 Suppl 2:10-4.
78. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res.* 2019;12:753-67.
79. Apostolakis S, Kapetanakis S. Platelet-Rich Plasma for Degenerative Spine Disease: A Brief Overview. *Spine Surg Relat Res.* 2024 Jan 27;8(1):10-21.
80. Daste C, Laclau S, Boisson M, Segretin F, Feydy A, Lefèvre-Colau MM, et al. Intervertebral disc therapies for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211028001.
81. Hirase T, Jack li RA, Sochacki KR, Harris JD, Weiner BK. Systemic Review: Is an Intradiscal Injection of Platelet-Rich Plasma for Lumbar Disc Degeneration Effective? *Cureus.* 2020 Jun 25;12(6):e8831.
82. Kawabata S, Akeda K, Yamada J, Takegami N, Fujiwara T, Fujita N, et al. Advances in Platelet-Rich Plasma Treatment for Spinal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 21;24(8).
83. Khalaf K, Nikkhoo M, Ya-Wen K, Yu-Chun H, Parnianpour M, Campbell-Kyureghyan N, et al. Recovering the mechanical properties of denatured intervertebral discs through Platelet-Rich Plasma therapy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015 Aug;2015:933-6.
84. Bensler S, Walde M, Fischer MA, Pfirrmann CW, Peterson CK, Sutter R. Comparison of treatment outcomes in lumbar disc herniation patients treated with epidural steroid injections: interlaminar versus transforaminal approach. *Acta Radiol.* 2020 Mar;61(3):361-9.
85. Zhao W, Wang Y, Wu J, Gao X, Wei Q, Lai X, et al. Long-Term Outcomes of Epidurals with Lidocaine With or Without Steroids for Lumbar Disc Herniation and Spinal Stenosis: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2020 Jul;23(4):365-74.

86. Koltsov JCB, Smuck MW, Zagel A, Alamin TF, Wood KB, Cheng I, et al. Lumbar epidural steroid injections for herniation and stenosis: incidence and risk factors of subsequent surgery. *Spine J.* 2019 Feb;19(2):199-205.
87. Beaudreuil J. Intradiskal Treatments for Active Degenerative Disk Disease. *Joint Bone Spine.* 2020 May;87(3):215-9.
88. Marcus JL, Westerhaus BD, Fleming J, Beall DP, Sweeney I, Lewis M, et al. Intradiscal Steroid Injections for Degenerative Disc Disease With Modic Changes: A Retrospective Study of Therapeutic and Diagnostic Features. *Cureus.* 2024 Apr;16(4):e58333.
89. Shamov T, Al-Hashel JY, Rousseff RT. Fluoroscopic Epidural Steroid Injection: Pain Relief in Discogenic Sciatica Versus Lumbar Spinal Stenosis. A Study on Middle Eastern Patients. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2020;63(2):73-8.
90. Joswig H, Neff A, Ruppert C, Hildebrandt G, Stienen MN. The value of short-term pain relief in predicting the long-term outcome of 'indirect' cervical epidural steroid injections. *Acta Neurochir (Wien).* 2018 May;160(5):935-43.
91. Fang Z, Yuan C, Cheng L, Yao Q, Zhang C, Wang X, et al. Comparison of Clinical Efficacy of Epidural Injection With or Without Steroids in the Treatment of Degenerative Disc Disease: Meta-analysis. *Pain Physician.* 2022 Mar;25(2):145-60.
92. Lee JH, Kim DH, Shin KH, Park SJ, Lee GJ, Lee CH, et al. Comparison of Clinical Efficacy of Epidural Injection With or Without Steroid in Lumbosacral Disc Herniation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2018 Sep;21(5):449-68.
93. Cohen SP, Greuber E, Vought K, Lissin D. Safety of Epidural Steroid Injections for Lumbosacral Radicular Pain: Unmet Medical Need. *Clin J Pain.* 2021 Sep 1;37(9):707-17.
94. Pennington Z, Swanson MA, Lubelski D, Mehta V, Alvin MD, Fuhrman H, et al. Comparing the short-term cost-effectiveness of epidural steroid injections and medical management alone for discogenic lumbar radiculopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Apr;191:105675.

95. Pettine KA, Murphy MB, Suzuki RK, Sand TT. Percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate cells significantly reduces lumbar discogenic pain through 12 months. *Stem Cells*. 2015 Jan;33(1):146-56.
96. Pettine KA, Suzuki RK, Sand TT, Murphy MB. Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up. *Int Orthop*. 2017 Oct;41(10):2097-103.
97. Wolff M, Shillington JM, Rathbone C, Piasecki SK, Barnes B. Injections of concentrated bone marrow aspirate as treatment for Discogenic pain: a retrospective analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Feb 28;21(1):135.
98. Pettine K, Suzuki R, Sand T, Murphy M. Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up. *Int Orthop*. 2016 Jan;40(1):135-40.
99. Atluri S, Murphy MB, Dragella R, Herrera J, Boachie-Adjei K, Bhati S, et al. Evaluation of the Effectiveness of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Chronic Low Back Pain Due to Severe Lumbar Spinal Degeneration: A 12-Month, Open-Label, Prospective Controlled Trial. *Pain Physician*. 2022 Mar;25(2):193-207.
100. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. 2004 Apr;34(4):665-71.
101. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001 Sep-Oct;16(5):693-9.