

# Skor Patient Rated Wrist Examination (PRWE) dan Radius Union Scoring System (RUSS) lebih baik dengan pemberian Platelet Rich Plasma pada kasus fraktur distal radius dengan terapi konservatif



I Gusti Ngurah Paramartha Wijaya Putra<sup>1\*</sup>, I Ketut Siki Kawiyana<sup>2</sup>, I Wayan Suryanto Dusak<sup>2</sup>, Putu Astawa<sup>2</sup>, I Ketut Suyasa<sup>2</sup>, Ketut Gede Mulyadi Ridia<sup>2</sup>, I Gede Eka Wiratnaya<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Platelet Rich Plasma (PRP) is one of the supporting therapies that can increase the rate of tissue regeneration. In orthopedics, PRP is generally considered a therapy to accelerate bone regeneration, especially when combined with bone allografts. This study was conducted to determine whether the administration of platelet rich plasma (PRP) in conservative therapy of distal radius fractures resulted in a functional outcome (Patient Related Wrist Examination / PRWE score) and increased callus formation (Radius Union Scoring System / RUSS score) was better when compared to conservative therapy without PRP administration.

**Methods:** A total of 22 patients with distal radius fracture were divided into two groups, the intervention group who underwent closed reduction, immobilization with short arm cast and PRP injection at the fracture site, and the control group who received

a placebo injection of 0.9% NaCl. After 8 weeks, the evaluation was carried out with the PRWE form and radiologic examination to assess RUSS. The research data were then analyzed to determine the difference in mean scores between groups.

**Results:** The mean PRWE score was lower in the conservative + PRP treatment group ( $73.18 \pm 5.96$ ) than in the control group ( $79.55 \pm 3.30$ ),  $p$  value = 0.007. In addition, the mean RUSS score was higher in the conservative + PRP treatment group ( $5.27 \pm 1.10$ ) than in the control group ( $4.00 \pm 1.18$ ),  $p$  value = 0.017.

**Conclusion:** Administration of PRP in conservative therapy of distal radius fractures resulted in a lower PRWE score and a higher RUSS score at 8 weeks. It can be used as a basis for administering PRP in adjunct therapy to conservative therapy of distal radius fractures.

**Keywords:** Platelet rich plasma, PWRE, RUSS, distal radius fracture, conservative

**Cite This Article:** Putra, I.G.N.P.W., Kawiyana, I.K.S., Dusak, I.W.S., Astawa, P., Suyasa, I.K., Ridia, K.G.M., Wiratnaya, I.G.E. 2020. Skor Patient Rated Wrist Examination (PRWE) dan Radius Union Scoring System (RUSS) lebih baik dengan pemberian Platelet Rich Plasma pada kasus fraktur distal radius dengan terapi konservatif. *Intisari Sains Medis* 11 (3): 727-731. DOI: 10.15562/ism.v11i3.776

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Platelet Rich Plasma (PRP) merupakan salah satu terapi penunjang yang dapat meningkatkan kecepatan regenerasi jaringan. Dalam bidang orthopaedi, PRP umumnya dianggap sebagai terapi untuk mempercepat regenerasi tulang, terutama ketika dikombinasikan dengan allografts tulang. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan apakah pemberian platelet rich plasma (PRP) pada terapi konservatif fraktur distal radius menghasilkan luaran fungsional (skor Patient Related Wrist Examination / PRWE) dan peningkatan pembentukan kalus (skor Radius Union Scoring System / RUSS) yang lebih baik apabila dibandingkan dengan terapi konservatif tanpa pemberian PRP.

**Metode:** Sebanyak total 22 pasien dengan fraktur distal radius dibagi ke dalam dua kelompok, yakni kelompok intervensi yang menjalani reduksi tertutup, imobilisasi dengan *short arm cast* dan injeksi PRP di lokasi fraktur, serta kelompok kontrol yang mendapat

injeksi plasebo berupa NaCl 0,9%. Setelah 8 minggu, evaluasi dilakukan dengan formulir PRWE dan pemeriksaan radiologik untuk menilai RUSS. Data penelitian kemudian dianalisis untuk mengetahui perbedaan rerata skor antar kelompok.

**Hasil:** Didapatkan rerata skor PRWE yang lebih rendah pada kelompok perlakuan konservatif + PRP ( $73,18 \pm 5,96$ ) dibanding pada kelompok kontrol ( $79,55 \pm 3,30$ ) dengan nilai  $p < 0,05$ . Selain itu, didapatkan pula rerata skor RUSS yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan konservatif + PRP ( $5,27 \pm 1,10$ ) dibanding pada kelompok kontrol ( $4,00 \pm 1,18$ ) dengan nilai  $p < 0,05$ .

**Simpulan:** Pemberian PRP pada terapi konservatif fraktur distal radius menghasilkan skor PRWE yang lebih rendah dan skor RUSS yang lebih tinggi dalam waktu 8 minggu. Hal ini dapat digunakan sebagai dasar pemberian PRP dalam terapi tambahan pada terapi konservatif fraktur distal radius.

**Kata kunci:** Platelet rich plasma, PWRE, RUSS, fraktur distal radius, konservatif

**Sitasi Artikel ini:** Putra, I.G.N.P.W., Kawiyana, I.K.S., Dusak, I.W.S., Astawa, P., Suyasa, I.K., Ridia, K.G.M., Wiratnaya, I.G.E. 2020. Skor Patient Rated Wrist Examination (PRWE) dan Radius Union Scoring System (RUSS) lebih baik dengan pemberian Platelet Rich Plasma pada kasus fraktur distal radius dengan terapi konservatif. *Intisari Sains Medis* 11 (3): 727-731. DOI: 10.15562/ism.v11i3.776

<sup>1</sup>Residen, Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Konsultan, Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

\*Korespondensi:

I Gusti Ngurah Paramartha Wijaya Putra; Residen, Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia; ign.paramartha.wijayaputra@gmail.com

Diterima: 02-07-2020  
Disetujui: 28-11-2020  
Diterbitkan: 01-12-2020

## PENDAHULUAN

Kasus fraktur distal radius merupakan salah satu masalah di bidang orthopaedi yang sering ditemukan dengan rentang umur penderita yang luas. Tatalaksana konservatif sering menjadi pilihan dalam menangani kasus ini. Hanya 20% dari kasus fraktur distal radius ditangani dengan operasi, sehingga proses penyembuhan sepenuhnya bergantung pada reduksi yang baik, kemampuan alami tulang untuk beregenerasi dan dengan imobilisasi yang baik.<sup>1-3</sup>

*Platelet Rich Plasma* (PRP) merupakan salah satu terapi penunjang yang dapat meningkatkan kecepatan pemulihan fraktur. Dalam bidang orthopaedi, PRP umumnya dianggap sebagai terapi untuk mempercepat regenerasi tulang, terutama ketika dikombinasikan dengan *allografts* tulang. Aplikasi lain dari PRP dalam bidang ortopedi menyangkut penggunaannya untuk perbaikan tulang rawan, tendon dan ligamen.<sup>3-8</sup>

Melihat karakteristik dari PRP yang mampu membantu proses penyembuhan fraktur, maka penggunaan PRP sebagai tambahan dalam tatalaksana konservatif dari fraktur radius distal mungkin akan memberikan keluaran yang positif, baik dari segi fungsi yang diukur melalui skor *Patient Related Wrist Examination* (PRWE) maupun dalam hal pertumbuhan kalus yang dievaluasi secara radiologis dengan menggunakan skor *Radius Union Scoring System* (RUSS). Selain itu, penggunaan PRP dalam tatalaksana konservatif fraktur distal radius ini mungkin akan menjadi salah satu alternatif yang non-invasif dan efektif biaya. Penelitian ini dilaksanakan untuk melihat pengaruh penggunaan PRP sebagai strategi baru dalam penatalaksanaan fraktur distal radius yang digambarkan melalui perbaikan luaran klinis (dilihat dari skor PRWE) dan peningkatan formasi kalus secara radiologik (dilihat dengan skor RUSS).

## METODE

Penelitian menggunakan rancangan penelitian eksperimental murni secara *stratified randomized post-test only group design* dengan kelompok *sham control* menggunakan plasebo. Penelitian ini melibatkan sebanyak total 22 orang pasien dengan fraktur distal radius sebagai subjek penelitian. Sampel penelitian didapatkan secara *consecutive sampling*. Penelitian ini telah ditinjau dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan Surat Keterangan Laik Etik nomor 2408 /UN14.2.2.VII.14/ LP/ 2019 serta Ijin Penelitian nomor LB.02.01/ XIV.2.2.1/ 41086/ 2019.

Kriteria inklusi mencakup semua pasien dengan fraktur distal radius (terkonfirmasi melalui pemeriksaan foto polos pergelangan tangan proyeksi antero-posterior dan lateral) yang diputuskan untuk menjalani terapi konservatif di Instalasi Gawat Darurat atau Instalasi Bedah Sentral RSUP Sanglah selama periode September hingga Desember 2019 baik yang menjalani pembiusan lokal maupun pembiusan umum, berusia 20-70 tahun, serta setuju untuk menjadi subjek penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan tertulis (*informed consent*). Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain adalah pasien dengan riwayat peradangan sendi, penyakit peradangan atau autoimun sistemik, serta keganasan / kanker. Selain itu, pasien yang tidak masuk kriteria *acceptable* untuk terapi konservatif, menolak tindakan konservatif dan memilih untuk tindakan operatif juga tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Seluruh subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan merupakan pasien yang mendapatkan terapi konservatif fraktur distal radius berupa reduksi tertutup dilanjutkan dengan imobilisasi menggunakan *long arm cast* maupun *short arm cast* ditambah dengan penyuntikan PRP pada lokasi fraktur, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan tindakan reduksi tertutup dan imobilisasi dengan cara yang sama tanpa injeksi PRP (mendapat injeksi plasebo berupa NaCl 0,9%). Pengukuran nilai PRWE dan RUSS (beserta pemeriksaan radiologik berupa foto polos pergelangan tangan proyeksi antero-posterior dan lateral) dilakukan pada masing-masing kelompok pada saat kontrol 8 minggu pasca tindakan. Randomisasi dilakukan menggunakan aplikasi *online Research Randomizer* (*randomizer.org*) untuk menentukan sampel yang masuk ke dalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol *sham*. Pada kedua kelompok kemudian dilakukan uji statistik yang mencakup penjabaran deskriptif, uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk test*, uji homogenitas dengan *Levene's test*, serta uji-T tidak berpasangan untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan dari rerata skor PRWE dan RUSS antara kedua kelompok. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program perangkat lunak *SPSS for Windows* (Versi 22; IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## HASIL

Jumlah subjek penelitian yang dilibatkan dalam penelitian ini total berjumlah 22 orang yang terdiri dari 11 orang sebagai kelompok perlakuan, dan 11 orang lainnya sebagai kelompok kontrol. Dari 22

**Tabel 1. Distribusi karakteristik subjek penelitian masing-masing kelompok**

	Kelompok	Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin	Konservatif	Laki-laki	4	36,37%
		Perempuan	7	63,63%
	Konservatif PRP	+Laki-laki	4	36,37%
		Perempuan	7	63,63%
Usia	Konservatif	>60 tahun	3	27,27%
		<60 tahun	8	72,73%
	Konservatif PRP	+>60 tahun	4	36,36%
		<60 tahun	7	63,64%

PRP: *platelet rich plasma*

**Tabel 2. Rerata skor PRWE dan RUSS pada kedua kelompok**

	Konservatif	Konservatif + PRP	Nilai P*
<b>Skor PRWE</b> (Rerata ± SB)	79,55±3,30)	73,18±5,96	0,007
<b>Skor RUSS</b> (Rerata ± SB)	4,00±1,18	5,27±1,10	0,017

PRP: *platelet rich plasma*; PRWE: *Patient Related Wrist Examination*; SB: standar baku. \* Nilai P hasil uji T tidak berpasangan.

sampel, 14 orang adalah perempuan, dan 8 orang laki-laki. Rata-rata usia pasien adalah 63,71 tahun, dengan rentang 21-68 tahun. Adapun karakteristik umum dari subjek penelitian dapat dilihat dalam [Tabel 1](#). Pada kedua kelompok kemudian dilakukan pengukuran skor PRWE dan RUSS pada minggu kedelapan pasca tindakan ketika subjek penelitian melakukan kontrol di poliklinik.

Untuk nilai skor PRWE dan RUSS, hasil uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk test* menunjukkan data berdistribusi normal, baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol, sedangkan uji homogenitas data dengan menggunakan *Levene's test* menunjukkan kedua kelompok memiliki varian data yang homogen. Berdasarkan uji-T tidak berpasangan, didapatkan rerata skor PRWE pada kelompok perlakuan ( $73,18 \pm 5,96$ ) lebih rendah secara bermakna dibandingkan rerata skor PRWE kelompok kontrol ( $79,55 \pm 3,30$ ) dengan nilai  $p = 0,007$ . Sebaliknya, rerata skor RUSS pada kelompok perlakuan ( $5,27 \pm 1,104$ ) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan rerata skor RUSS kelompok kontrol ( $4,00 \pm 1,183$ ) dengan nilai  $p = 0,017$  sebagai mana dapat dilihat pada [Tabel 2](#).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai rerata skor PRWE pada minggu kedelapan pasca tindakan pada kelompok perlakuan lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada sebuah penelitian serupa, analisis mengungkapkan peningkatan yang signifikan dalam reduksi skor

nyeri dan skor aktivitas spesifik setelah injeksi PRP pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol. Akan tetapi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dalam gerakan pergelangan tangan termasuk deviasi radial, deviasi ulnar, supinasi, pronasi, fleksi, dan ekstensi pada follow-up 6 bulan pasca reduksi kecuali, beberapa perbaikan pada fleksi dan ekstensi pada follow-up 3 bulan.<sup>9</sup>

Dalam penelitian ini, rasa nyeri dan fungsi dinilai menggunakan PRWE. Suatu studi yang dilakukan oleh MacDermid *et al* menunjukkan bahwa PRWE memberikan ukuran singkat, andal, dan valid yang dikembangkan untuk menilai nyeri dan fungsi pada individu dengan fraktur di daerah pergelangan tangan. Apabila dilakukan analisis spesifik untuk menilai nyeri, pada studi ini pun didapatkan bahwa pemberian PRP memberikan pengaruh positif pada fraktur distal radius yang ditangani secara konservatif.<sup>10</sup> Efek positif ini kemungkinan besar terkait efek imunomodulatorik dari PRP. PRP yang mengandung antagonis reseptor IL-1 tingkat tinggi, secara efektif menghambat IL-1 (agen proinflamasi). Selain itu, PRP mengandung faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) yang tinggi, yang juga menurunkan produksi Cox-1, Cox-2, PGE2 (agen yang berperan mempengaruhi nyeri) melalui gangguan faktor transkripsi pensinyalan NF-kb.<sup>4</sup>

Demikian pula halnya dengan fungsi untuk melakukan aktivitas spesifik dan umum, pemberian PRP menghasilkan pengaruh positif yang bermakna. Hal ini kemungkinan besar terkait dengan berkurangnya inflamasi serta nyeri pasca pemberian PRP sehingga pasien merasa lebih nyaman dalam menjalankan aktivitas.<sup>11,12</sup> Selain itu, secara biomolekuler, peran regulasi yang signifikan dari faktor pertumbuhan pada migrasi sel, proliferasi, diferensiasi, dan pematangan serta produksi matriks dan *remodelling* dapat secara efektif mempengaruhi penyembuhan tulang.<sup>9</sup>

Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa nilai rerata skor RUSS pada minggu kedelapan pasca tindakan pada kelompok perlakuan adalah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian Namazi *et al* yang menunjukkan bahwa PRP telah digunakan secara luas untuk meningkatkan penyatuan fraktur, PRP memodulasi peradangan dan angiogenesis terutama karena kemampuannya menghasilkan tingkat faktor pertumbuhan dan kemokin yang tinggi, dianggap sebagai alat untuk mempromosikan perbaikan tulang. Dalam bidang ortopedi, PRP diberikan melalui injeksi di lokasi fraktur untuk pengobatan *delayed union* atau *non-union*. Penjelasan yang mungkin tentang efek PRP

dikaitkan dengan efek angiogenesisnya.<sup>9</sup>

Angiogenesis memainkan peran kunci dalam perkembangan normal, penyembuhan luka, pemulihan dari penyakit iskemik, dan regenerasi organ. Telah diketahui bahwa kombinasi berbagai faktor angiogenik dalam rasio fisiologis yang tepat sangat penting untuk pembentukan pembuluh darah fungsional jangka panjang. Dalam penelitian ini ekstrak PRP yang larut dalam tikus, yang meliputi angiopoetin-1 (Ang1) yang melimpah dan faktor-faktor angiogenik lainnya, merangsang pertumbuhan sel endotel, migrasi dan diferensiasi pada sel endotel mikrovaskuler dermal kulit manusia secara *in vitro* dan tikus neonatal angiogenesis retina *in vivo*. Karena ekstrak PRP manusia dapat dibuat dari darah perifer autologus, temuan ini dapat mengarah pada pengembangan intervensi terapeutik baru untuk berbagai penyakit terkait angiogenesis serta peningkatan strategi teknik jaringan dan regenerasi organ.<sup>13</sup>

Meskipun potensinya menjanjikan, harus diakui bahwa penggunaan PRP dalam penyembuhan tulang masih kurang. Studi tentang efek PRP pada penyembuhan tulang tidak semuanya positif, hasil yang beragam dilaporkan. Aghaloo *et al* tidak mengamati efek aditif positif dari PRP untuk penyembuhan tulang pada model hewan kelinci prospektif.<sup>14</sup> Kanthan *et al* menunjukkan bahwa penggunaan PRP saja (tanpa *bone graft*) tidak secara signifikan meningkatkan tingkat penyembuhan tulang dan memberikan keuntungan terbatas dibandingkan placebo.<sup>15</sup> Juga, Say *et al* menyuntikkan PRP pada 20 pasien dengan fraktur ekstremitas bawah dan menyatakan bahwa penyembuhan yang memadai tidak ditemukan dalam pengobatan nonunion dengan injeksi PRP.<sup>16</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, salah satunya adalah besar sampel yang rendah. Dengan demikian, diharapkan ke depannya dapat dilaksanakan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar. Selain itu, ke depannya diharapkan dapat dilakukan penelitian dengan waktu *follow-up* lebih lama, mengingat bahwa beberapa parameter hasil pengukuran fraktur pergelangan tangan dapat terus berubah hingga dan setelah 1 tahun pasca cedera. Di sisi lain, kekuatan dari penelitian ini adalah bahwa tidak ada studi serupa yang telah meneliti penggunaan PRP dalam pengelolaan konservatif fraktur distal radius.

## SIMPULAN

Pemberian PRP pada terapi konservatif fraktur distal radius menghasilkan skor PRWE yang lebih rendah dan skor RUSS yang lebih tinggi dalam waktu 8 minggu. Hal ini dapat digunakan sebagai dasar pemberian PRP dalam terapi tambahan pada

terapi konservatif fraktur distal radius. Namun, masih diperlukan penelitian dengan sampel yang lebih besar dan waktu *follow-up* yang lebih panjang untuk mendapatkan hasil yang lebih konklusif.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait dengan materi yang dibahas dalam naskah.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan studi ini tanpa melibatkan pihak sponsor, gratifikasi, maupun berbagai sumber pendanaan lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

I Gusti Ngurah Paramartha Wijaya Putra bertanggung jawab dalam perancangan konsep penelitian, pencarian subjek penelitian, pemberian perlakuan, pemeriksaan penunjang, pencatatan dan analisis data, penyusunan laporan, serta pengerjaan revisi. I Ketut Siki Kawiyana, I Wayan Suryanto Dusak, Putu Astawa, I Ketut Suyasa, Ketut Gede Mulyadi Ridia, dan I Gede Eka Wiratnaya, bertindak selaku pembimbing dalam penelitian ini, bertanggung jawab dalam perancangan konsep penelitian, revisi serta persetujuan akhir sebelum publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Handoll HHG, Huntley JS, Madhok R. External fixation versus conservative treatment for distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD006194.
2. Jaremko JL, Lambert RGW, Rowe BH, Johnson JA, Majumdar SR. Do radiographic indices of distal radius fracture reduction predict outcomes in older adults receiving conservative treatment? *Clin Radiol.* 2007;62(1):65–72.
3. Diaz-Garcia RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *J Hand Surg Am.* 2011;36(5):824–835.e2.
4. Huang S, Wang Z. Influence of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic differentiation of skeletal muscle satellite cells: An *in vitro* study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(4):453–62.
5. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. Vol. 37, *American Journal of Sports Medicine.* 2009. p. 2259–72.
6. Schnabel L V., Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, *et al*. Platelet Rich Plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2007;25(2):230–40.
7. Simman R, Hoffmann A, Bohinc RJ, Peterson WC, Russ AJ. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann Plast Surg.* 2008;61(3):337–44.

8. Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. Effects of platelet rich plasma on healing rate of long bone nonunion fractures: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Bull Emerg Trauma*. 2016;4(3):134–40.
9. Namazi H, Mehbudi A. Investigating the effect of intra-articular PRP injection on pain and function improvement in patients with distal radius fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(1):47–52.
10. MacDermid JC, Turgeon T, Richards RS, Beadle M, Roth JH. Patient Rating of Wrist Pain and Disability: A Reliable and Valid Measurement Tool. *J Orthop Trauma*. 1998;12(8):577–86.
11. Li W, Sabsovich I, Guo TZ, Zhao R, Kingery WS, Clark JD. The role of enhanced cutaneous IL-1 $\beta$  signaling in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009;144(3):303–13.
12. Zhang J, Middleton KK, Fu FH, Im HJ, Wang JHC. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One*. 2013;8(6):e67303.
13. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiotensin1-Tie2 pathway. *Microvasc Res*. 2013;89(Sep):15–24.
14. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium: A pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(2):250–7.
15. Kanthan SR, Kavitha G, Addi S, Choon DSK, Kamarul T. Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models. *Injury*. 2011;42(8):782–9.
16. Say F, Türkeli E, Bülbül M. PRP Is platelet-rich plasma injection an effective choice in cases of delayed union or non-union? *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2014;81(5):340–5.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution