



족부족관절 질환에서 히알루론산과 혈소판 풍부 혈장 주사치료

이건우, 강준규

전남대학교병원 정형외과

Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma Injections in Foot and Ankle Disorders

Gun-Woo Lee, Joonkyoo Kang

Department of Orthopedic Surgery, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Numerous nonoperative treatments have been used to reduce pain and improve the clinical outcomes of patients with foot and ankle disorders. Among these treatments, hyaluronic acid and platelet-rich plasma (PRP) injections have been used increasingly. This review analyzes the recent literature reporting the efficacy and indications for hyaluronic acid and PRP injections. Hyaluronic acid and PRP can be used safely as adjuncts. Hyaluronic acid injections have shown efficacy and have a promising role as an adjuvant treatment method. In addition, its indication has expanded to various foot and ankle diseases over osteoarthritis. On the other hand, the efficacy of PRP injection has not yet been clarified, and the lack of standardization of procedures for the preparation and administration of PRP makes it difficult to establish definitive treatment indications.

Key Words: Hyaluronic acid, Platelet-rich plasma, Injection, Foot, Ankle

서론

정형외과 영역에서 주사치료는 꾸준히 증가하고 있으며 특히 많은 관절과 복잡한 생역학적 구조를 가진 족부족관절 분야에서는 다양한 약제를 이용한 주사치료가 널리 시행되고 있다.¹⁻⁴⁾ 통상적으로 족부족관절 분야에서 주사치료는 진단을 위한 보조 수단과 비수술적 치료의 일환으로 사용되어 왔으나 최근에는 수술 후 재활 및 잔존 통증에 대한 치료 목적으로까지 사용되기도 한다.^{5,6)}

족부족관절 영역에서 시행되는 대표적인 주사치료 약제로는 코르티코스테로이드(corticosteroid), 히알루론산(hyaluronic acid), 혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma, PRP), 바이오 콜라겐(bio-

collagen), 폴리데옥시리보뉴클레오티드(polydeoxyribonucleotide), 프롤로 치료(prolotherapy) 등이 있다.³⁾ 하지만 이러한 약제를 이용한 주사치료에 대한 적응증, 용량 및 가이드라인은 아직까지 명확하지 않으며, 비수술적 치료를 선호하는 환자의 기대에 따라 무분별하게 시행되는 경우도 많다. 약제의 작용 기전과 이에 따른 합병증에 대한 명확한 이해 없이 사용할 경우 오히려 증상의 악화 및 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 더욱이 대부분의 선행 연구도 잘 디자인된 전향적 무작위 연구를 바탕으로 한 장기 추시 결과를 바탕으로 하지 않았다는 점에서 신중한 접근이 필요하다. 이에 저자들은 주사치료의 다양한 약제 중 히알루론산과 PRP의 작용 기전, 적응증, 효과 및 합병증에 대한 현재까지의 연구 결과를 고찰해 보고자 한다.

히알루론산

히알루론산은 *N*-아세틸글루코사민(*N*-acetylglucosamine)과 글루루론산(glucuronic acid)으로 구성된 고분자 다당류(high molecular weight polysaccharide)로서 활액막의 B형 활막세포에서 합성되어 활액과 세포 외 기질을 구성한다.^{7,8)} 정상 관절 내에는 1 mL

Received July 4, 2023 Revised July 17, 2023 Accepted July 19, 2023

Corresponding Author: Gun-Woo Lee

Department of Orthopedic Surgery, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: 82-62-220-6332, Fax: 82-62-220-6338, E-mail: gwleeos@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9155-6498>

Financial support: None.

Conflict of interest: None.

Copyright © 2023 Korean Foot and Ankle Society.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

당 약 2.5~4.0 mg의 고분자(5×10^6 cells/cm²) 히알루론산이 함유되어 있으며 그 외에도 연골, 피부, 유리체, 제대 등 다양한 곳에 존재한다.^{9,10} 인체 내에서 히알루론산은 hyaluronate synthase에 의해 합성되기에 관절염과 같은 병적 상태에서는 합성능의 저하와 더불어 분절(fragmentation)에 의해 그 양과 기능이 감소하게 된다.¹¹

히알루론산은 20세기 초 소 눈의 유리체에서 추출되었으며 상업적으로 사용된 것은 1942년 헝가리 의사 엔드레 벨라쉬(Endre Balazs)가 수탉 뱃에서 추출한 히알루론산을 제빵 과정에서 달걀 흰자 대용으로 사용하기 위해서였던 것으로 알려져 있다.¹² 의학분야에서는 1997년 미국식품의약청(U.S. Food and Drug Administration)에서 퇴행성 관절염에 히알루론산의 관절 내 주사 제품의 판매를 승인한 이후, 전 세계적으로 히알루론산을 이용한 점성 보충(viscosupplementation) 치료는 빠르게 증가하고 있다.⁸ 이러한 점성 보충 치료는 히알루론산의 점탄성(viscoelasticity)과 강력한 친수성(hydrophilicity)을 이용한 것이며 그 외에도 히알루론산의 높은 생체 적합성(biocompatibility)과 면역원성(immunogenicity)이 없는 특성은 다양한 의학분야에서의 사용을 가능케 한다.¹¹

현재 판매되는 제품들은 미생물 발효 또는 닭의 벼슬에서 추출하여 생산되며, 다양한 분자량의 제품이 판매되고 있다. 과거에는 주로 저분자량의 히알루론산을 사용하였지만 낮은 점탄성과 hyaluronidase에 의해 쉽게 분해되어 지속시간이 짧다는 한계가 있었다.¹³ 반면 최근 사용되는 고분자량 제품의 경우 이러한 단점을 극복할 수 있으며 더욱이 가교제(cross-linking agent)를 통해 합성된 cross-linked 히알루론산은 점탄성과 지속시간이 훨씬 향상되어 주사 횟수를 줄일 수 있다는 장점이 있다.^{9,14,15}

그러나 아직까지 국내에서 히알루론산 주사치료는 슬관절 골관절염과 견관절주위염 치료에 대해서만 허가되어 있다. 족부족관절 영역에서 사용하고자 할 경우 환자에게 효과 및 합병증에 대한 충분한 설명과 함께 허가초과 사용약제 사용 승인 등을 통한 추가적인 절차

가 필요하다.

1. 골관절염(osteoarthritis)

정형외과 영역에서 히알루론산은 대부분 골관절염 환자에서 관절 내 주사 제제로써 사용되고 있다(Table 1).^{2,8,14-21} 이러한 관절 내 주사는 감소한 활액을 보충하여 휴식 시에는 관절을 윤활시키고 체중 부하 시에는 충격을 완화하는 역할을 하게 된다. 최근 연구에 따르면 이러한 물리적 특성 외에도 항염증(anti-inflammatory) 효과, 진통(analgesic) 효과, 동화작용(anabolic) 효과도 있으며 일부에서는 연골보호(chondroprotective) 효과도 있다는 보고가 있다.¹¹ 항염증 효과의 기전은 히알루론산이 포식 작용(phagocytosis)과 유착 작용(adherence)을 저해하고 활액 내 염증 매개체(inflammatory mediator)의 농도를 낮추며 더불어 내인성 히알루론산 생성을 촉진시키기 때문으로 알려져 있다.^{11,22} 특히 과거부터 자주 사용되고 있는 코르티코스테로이드와 비교하여 합병증의 발생 빈도가 낮고 추가적인 윤활 및 충격 완화 효과도 있기에 장점이 크다고 할 수 있다.^{8,23,24}

시판되고 있는 히알루론산은 1주 간격으로 총 5회 주사하는 저분자량 제품부터 3회 주사하는 고분자량 제품들이 있다. 최근에는 가교제를 통해 점탄성과 지속시간을 향상시킨 cross-linked 히알루론산이 개발되어 임상 결과의 향상과 1회 주사치료를 시행함으로써 환자의 순응도도 향상되었다.¹⁴ 하지만 족관절 골관절염에 대한 히알루론산 관절 내 주사치료는 아직까지 명확한 가이드라인이 없으며, 슬관절 골관절염에 비해 연구가 부족한 실정이다.

Lee 등²⁾은 37명의 퇴행성 족관절 골관절염 환자(Takakura 분류 2: 18명, 3: 19명)를 대상으로 총 3회 히알루론산 관절 내 주사 후 임상 결과 및 합병증에 대해 분석하였다. 3회 주사 완료 후 최소 6개월 이상 추시한 시점에서 임상결과는 유의한 향상을 보였으며 관절통(3예, 8.1%), 관절 종창(2예, 5.4%), 주사 부위 통증(2예, 5.4%) 외에

Table 1. Studies with Intra-Articular Hyaluronic Acid Injection in Ankle Osteoarthritis

Author, year	Patient (n)	Mean follow-up (mo)	OA grade	Hyaluronic acid*	Injection times (interval)	Clinical outcomes [†]	Complication (cases)
Luciani et al. ²⁰⁾ , 2008	21	18	K-L 2	Synvisc [®] , 2 mL, 6,000 kDa, 20 mg	3 (weekly)	AOS pain 44.5 → 34.4	Arthralgia (11)
Mei-Dan et al. ²¹⁾ , 2010	16	7	K-L 2-4	Adant [®] , 2.5 mL, 600~1,200 kDa, 25 mg	5 (weekly)	VAS 5.3 → 3.1	Arthralgia (1)
Sun et al. ¹⁹⁾ , 2011	46	6	K-L 2-3	Hyalgan [®] , 2 mL, 500~730 kDa, 20 mg	3 (weekly)	AOFAS 60.5 → 76.7 AOS 5.5 → 3.2	Arthralgia (3) Pruritis (1)
Murphy et al. ¹⁷⁾ , 2017	50	12	NR	Suplasyn [®] , 2 mL, 500~1,000 kDa, 20 mg	3 (2 weeks)	FAOS 48 → 78	None
Younger et al. ¹⁵⁾ , 2019	37	6.5	K-L 2-3	Durolane [®] , 1 mL, 10 ⁵ kDa, 20 mg	1 (single)	VAS 51.5 → 37.1	Arthralgia (3)
Lee et al. ²⁾ , 2022	37	13.8	Takakura 2-3	Hyruran Plus [®] , 2 mL, 3,000 kDa, 10 mg	3 (weekly)	AOS pain 32.9 → 27.1 AOFAS 73.0 → 83.0 VAS 4.0 → 3.0	Arthralgia (3) Ankle swelling (2) Pain or numbness (2)

OA: osteoarthritis, K-L: Kellgren-Lawrence, NR: not reported, AOS: ankle osteoarthritis scale, VAS: visual analog scale, AOFAS: American Orthopedic Foot and Ankle Society ankle-hindfoot score, FAOS: foot and ankle outcomes score.

*Product name, volume, molecular weight, amount of hyaluronic acid.

[†]Change of outcomes statistically significant.

감염 등의 주요한 합병증은 없었다고 보고하였다. 또한 가장 흔한 합병증인 관절통은 모두 3회 주사 이후 발생하였고 25명(67.6%)의 환자에서는 2회 주사 이후부터 유의한 임상 증상의 호전을 보고하였다는 점을 들어 슬관절에 비해 상대적으로 관절강내 용적이 작은 족관절의 경우에는 2회 주사 이후 증상이 호전을 보인다면 3회 주사는 불필요할 수 있다고 제시하였다. 반면 Witteveen 등⁸⁾은 총 240명의 족관절 골관절염 환자에 대한 6개의 무작위 대조 연구에 대한 메타 분석을 통해 아직까지 히알루론산 관절 내 주사의 효용성에 대해서는 연구가 부족하나 진통제에 반응하지 않는 골관절염 환자에게 조건부로 시행해 볼 수 있다고 제시하였다.

최근에는 cross-linked 히알루론산을 이용한 1회 주사치료에 대한 연구를 통해 의미 있는 증상 경감과 함께 높은 환자 순응도를 보고하고 있다.^{15,16)} 더 나아가 소염제를 결합한 히알루론산(diclofenac etalhyaluronate)에 대한 연구도 진행되고 있으며 현재 일본에서는 슬관절 골관절염 치료를 위해 사용되고 있다.^{25,26)} 이러한 방법은 해당 관절 내 약제 농도를 높이고 진전에 대한 약제의 노출을 줄임으로써 치료 효과를 극대화하고 합병증을 줄일 수 있다는 장점이 있다.

2. 거골 골연골 병변(osteochondral lesions of the talus)

거골 골연골 병변에서 히알루론산은 관절 내 주사로 사용되며 증상 개선을 위한 보조치료로써 이용되고 있다. 약제의 효과는 골관절염 환자에서와 마찬가지로 주로 히알루론산의 점성 보충에 따른 관절액의 점성도 증가와 기계적 장애에 의한 통증 수용기에 대한 직접적인 자극 감소에 의해 기인한다고 알려져 있다.¹⁸⁾ 그 외에도 최근 동물실험을 통해 히알루론산이 연골세포(chondrocyte)의 세포자멸사(apoptosis)를 억제하고 연골 손상의 회복에 도움이 된다는 보고도 있으나 아직까지 인체에 대해서는 보고되지 않았다.²⁷⁾

주된 적응증으로는 병변에 대한 비수술적 치료 또는 1차 수술적 치료 이후 잔존 통증에 대한 치료 목적으로 사용되고 있다.^{6,28-32)} Hwang 등³⁰⁾은 일차 골수자극술(bone marrow stimulation) 이후에 통증이 재발한 40명의 환자를 대상으로 히알루론산을 1주 간격으로 3회 주사하였다. 이를 통해 유의한 증상의 호전을 확인하였으며, 이를 통해 재수술의 필요성을 낮출 수 있다고 하였다. 더불어 일부 연구에서는 1차 수술적 치료 시 또는 직후 보조 제제로서 히알루론산 관절 내 주사의 효과 및 안정성에 대해 보고하고 있다.^{6,31)} Shang 등⁹⁾은 미세골절술(microfracture)과 함께 히알루론산 주사를 시행하였으며, 총 35명의 환자 중 주사를 시행한 군(18명)에서 술 후 통증 감소와 재생된 연골의 두께가 대조군에 비해 유의하게 향상된 것을 확인하였다. Doral 등³¹⁾도 미세골절술 후 3주째부터 총 3회에 걸쳐 히알루론산 관절 내 주사를 시행한 군과 대조군의 비교연구를 통해 효용성을 보고하였다.

3. 족저근막염(plantar fasciitis) 및 부착부 아킬레스건병증(insertional Achilles tendinopathy)

족부영역에서 관절 외 주사치료 중 최근 활발히 연구가 되고 있는 분야이다. 상기 질환에 대한 히알루론산 주사치료는 외상과염(lateral epicondylitis), 슬개 건염(patellar tendinopathy) 등과 같은 부착부 병증(enthesopathy)에서 히알루론산 주사 이후 만족스러운 임상결과를 보고한 것에 기인한다.^{33,34)} 아직까지 증상 호전에 대한 약제의 명확한 작용 기전은 알려져 있지 않으나, 주변 조직과의 유착을 방지하고 신생 혈관 및 신경의 성장을 억제하는 것과 관련이 있을 수 있다고 보고되고 있다.^{27,33,35)} Kumai 등³⁶⁾은 168명의 족저근막염 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 실험을 통해 1주 간격으로 5회의 히알루론산 주사치료를 시행 하였다. 그 결과, 중대한 합병증의 발생 없이 통증의 유의한 감소를 확인할 수 있었다. 부착부 아킬레스건염에서도 히알루론산 주사치료의 단기추시 결과가 보고되었으며, 총 15명의 환자에서 유의한 통증 경감 효과를 보고하였다.³⁴⁾ 하지만 아직까지 골관절염에 비해서는 연구가 부족한 실정이며 향후 추가적인 연구와 효용성에 대한 검증이 필요하다.

4. 족관절 염좌(ankle sprain)

족관절 염좌는 족부족관절 영역에서 흔히 발생하는 질환이다. 현재까지 초기 치료로 rest, ice, compression, and elevation (RICE)이 권장되나 최근 급성기 족관절 염좌에서 RICE와 함께 히알루론산 주사치료의 효용성에 대한 관심이 높아지고 있다.^{37,38)} 급성 인대 손상에서 히알루론산 주사치료는 진통 효과와 함께 손상된 인대의 유착을 방지하고 더불어 제 1형과 3형 콜라겐 합성 증가와 함께 세포자멸사를 억제할 수 있다고 연구되고 있다.^{27,37)}

Petrella 등³⁷⁾은 제 1기 또는 2기 급성 족관절 염좌가 발생한 158명의 운동선수를 대상으로 히알루론산 관절 외 주사의 전향적 이중맹검 연구를 시행하였다. 그 결과, 수상 후 48시간 이내에 히알루론산 주사치료 1회와 RICE를 시행한 실험군은 플라시보 주사를 투여하고 RICE 치료를 한 군에 비하여 24개월의 추시 결과상 유의한 통증 감소 및 운동으로 조기 복귀를 보고하였다. 또한 장기 추시 결과에서 실험군이 더 낮은 염좌의 재발률을 보인 점은 주사치료의 장기 추시 효용성을 시사한다.

5. 기타

족부족관절 분야에서 히알루론산은 상대적으로 합병증의 발생이 낮다는 장점으로 인해 다양한 질환에서 이용되고 있다. Lee 등³⁹⁾은 87명의 지간 신경종(interdigital neuroma) 환자에서 3회 히알루론산 주사치료를 통해 통증의 유의한 감소와 임상 결과의 향상을 보고하였다. 더욱이 히알루론산 주사치료 시 코르티코스테로이드 및 알코올 주사 시 발생할 수 있는 합병증이 발생하지 않는다는 점에서 안전하게 시행할 수 있는 방법이라 할 수 있다.

혈우병 관절증(hemophilic arthropathy)에 대한 히알루론산 관절 내 주사의 효용성에 대해서도 연구되고 있으며 주로 초기 및 중기 환자에 투여 시 증상의 호전과 관절증의 악화를 지연시킬 수 있는 치료법 중 하나로 보고된다.^{40,41)}

혈소판 풍부 혈장

PRP는 최근 주목받고 있는 '생물학적 치료'의 중심에 있는 제제이다.^{1,42-45)} 원래 PRP는 1970년 이후 연구되기 시작하였으며 의학적으로는 1987년 심장절개 수술 시 과도한 수혈을 막기 위해 최초로 사용되었다.⁴⁶⁾ 이후 구강악안면 수술 시 임플란트 삽입과 골 재생을 위한 보조적인 수단으로 사용되었으며⁴⁷⁾ 현재에는 정형외과, 신경외과, 안과, 비뇨기과 등 다양한 분야에서 활용되고 있다.⁴⁸⁾ 정형외과 영역에서는 미국 풋볼 선수인 Hines Ward가 슈퍼볼 게임 전 슬관절 내측측부인대 부상 치료를 위해 PRP 주사치료를 받은 사실이 알려지면서 주목받기 시작했다. 이후 세계적인 골프 선수인 Tiger Woods도 슬관절 전방 십자인대와 아킬레스건 손상의 회복을 위해 사용함으로써 PRP 치료는 대중들에게 널리 알려지게 되었다. 최근에는 스포츠 활동에 대한 관심이 증가하고 더불어 비수술적 치료를 선호하는 경향이 뚜렷해지면서 치유 촉진의 목적으로 활발히 사용되고 있다.⁴⁵⁾

PRP는 넓게는 혈소판의 농도가 정상 혈액보다 농축된 혈장을 말하지만, 일반적으로 혈소판이 약 4~5배 이상으로 농축되어 있는 혈장을 의미한다.⁴⁾ PRP는 자가 혈액의 원심 분리 과정을 통해 얻을 수 있으며 이를 주사하면 혈소판이 함유하고 있는 성장 인자(growth factor)를 통해 조직 손상 치유 과정을 도울 수 있다.⁴⁹⁾ 혈소판의 농도를 높게 농축할수록 혈소판의 알파 과립 내에 함유되어 있는 다양한 성장인자들의 농도가 비례하여 방출됨이 증명되었으며 이는 PRP의 임상적 사용 근거가 된다.⁵⁰⁾ 이러한 성장인자 중에는 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor), 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor), 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor), 변환 성장인자-β (transforming growth factor-β), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor)가 있다.⁵¹⁾ 이러한 성장인자들은 세포의 이동과 증식, 신생혈관 생성 및 섬유아세포의 활성화 등을 촉진함으로써 조직 손상 치유 과정을 빠르게 한다고 보고되고 있다.⁵²⁾

PRP 제조는 혈액을 원심 분리하여 중간층인 혈소판을 추출하며 순도를 높이기 위해 이러한 과정을 2회 반복한다. 통상적으로 채취한 혈액의 약 10% 정도에서 PRP가 만들어진다.⁴²⁾ PRP를 사용할 때 염두에 두어 할 점은 PRP는 모두 다르다는 것이다. 환자의 혈액 상태와 채취량, 제조 방법 등에 따라 매년 다른 PRP가 만들어질 수밖에 없다.⁴²⁾ 제조된 PRP는 무균 환경하에 병변 부위에 주입하게 되며 통증을 줄이기 위해 주사 부위에 국소 마취제를 함께 사용하기

도 한다. 일부에서는 겔(gel) 형태로 만들어 사용하기 위해 트롬빈(thrombin)이나 염화칼슘(calcium chloride)을 첨가하여 사용하기도 한다. PRP 주사치료는 자가 혈액을 이용하므로 면역 반응이나 질병 전파의 위험성이 없고 심한 빈혈 또는 혈소판 감소증 환자 외에는 특별한 금기증이 없다는 장점이 있다.^{4,45)} 단, 대부분의 성장인자가 주사 후 1시간 이내 분비되기에 만성 질환의 치유에도 유용한지에 대해서는 회의적인 시각도 있다.⁵³⁾

현재 PRP 주사치료는 다양한 족부족관절 질환에 있어 활발히 연구가 이루어지고 있다. 하지만 오랜 연구와 임상 결과의 축적에도 불구하고 아직까지 PRP 주사치료의 효용성에 대해서는 근거가 부족한 상황이다.^{1,44,54-57)} 또한 PRP가 갖는 주요 성장 인자들의 농도가 제조 방법, 환자의 상태 및 혈액 채취량 등 많은 변수의 영향을 받으며 동일한 질환에 대해서도 치료법이 서로 달라 아직까지 명확한 가이드라인이 없는 실정이다. 또한 현재 국내에서는 PRP 주사치료는 의학적인 근거가 부족하다는 이유로 신의료기술로서 인정받지 못하며 주관절 외상과염에 대해서만 제한적으로 사용되고 있다.

1. 아킬레스건병증 및 파열(rupture)

PRP는 동물실험을 통해 건세포(tenocyte)의 증식, 주변 혈관 형성을 촉진시키며 인장력을 향상시킨다고 보고되었다.⁵⁸⁾ 이러한 연구 결과는 건 손상에서 PRP 주사치료의 바탕이 된다. 이에 아킬레스건병증 치료의 하나로서 PRP 주사치료가 연구되어 왔으나 아직까지 유의한 효용성은 보고되지 않고 있다.⁵⁹⁻⁶²⁾ 최근 연구에서도 Kearney 등⁵⁶⁾은 240명의 비부착부 아킬레스건병증 환자를 대상으로 PRP 주사와 허위 주사(sham injection)를 시행하였고, PRP 주사치료군에서 유의한 임상 결과의 호전이 없었다고 보고하였다.

더불어 아킬레스건 파열 환자에서 PRP 주사치료에 대해서도 여러 연구가 보고되고 있으나 아직까지 유의할 만한 이점은 보고되지 않았다.^{63,64)} Boesen 등⁶⁵⁾은 40명의 급성 아킬레스건 파열 환자를 대상으로 한 연구에서 PRP 주사치료는 플라시보 주사와 비교하여 유의한 임상 결과의 향상은 없었다고 하였다. Keene 등¹⁾도 230명의 급성 아킬레스건 파열 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 연구를 시행하였으나, 최종 2년 이상 추시 결과 PRP 주사군과 플라시보 주사군 간에 Achilles Tendon Rupture Score 점수, 통증 및 재파열에서 유의한 차이는 없었다고 보고하였다.

2. 족저근막염

족저근막염의 치료는 주로 보존적 치료를 통해 이루어지나 질환의 이환 기간을 단축시키고 통증을 완화하려는 목적으로 다양한 주사치료가 시도되고 있다. 전통적으로 코르티코스테로이드 주사치료가 사용되었으나, 우수한 통증 경감효과에도 불구하고 약효의 지속기간이 짧다는 점과 간혹 족저근막 파열 또는 지방 위축과 같은 심각한 합병증이 발생할 수 있다는 점에서 사용이 제한되고 있다.²⁴⁾ 이에

다양한 성장인자와 사이토카인을 함유하고 있는 PRP 주사치료를 통해 족저근막 손상 부위의 치유를 촉진시키고자 노력하고 있다.^{57,66)}

Jain 등⁶⁶⁾은 총 80명의 근위부 족저근막염 환자를 두 군으로 분류하여 각각 코르티코스테로이드와 PRP 주사를 시행하였고 두 체계 모두 동등하게 효용성이 있는 것으로 보고하였다. 반면 Hohmann 등⁵⁷⁾은 메타분석을 통해 PRP 주사치료가 코르티코스테로이드 주사치료에 비하여 단기적으로 통증 완화에 더 효과적이라고 보고하였다. 단, 현재까지 대부분의 연구는 낮은 연구 근거, 상이한 PRP 제조 프로토콜 및 높은 편향 위험성 등으로 그 결과의 해석에 주의가 필요하다고 덧붙였다. 최근 연구를 통해 족저근막염에서 PRP 주사치료는 새로운 치료법으로서 가능성을 확인할 수 있으나, 향후 추가적인 연구를 통한 검증이 필요하다.

3. 족관절 염좌

족관절 염좌에서 PRP 주사치료는 초기에는 엘리트 스포츠 선수를 대상으로 시행되었으나 최근에는 급성 족관절 염좌를 가진 일반인에까지 확대되고 있다. Blanco-Rivera 등⁴⁴⁾은 급성 족관절 염좌 환자에서 전거비인대(anterior talofibular ligament) 부위에 PRP를 주사한 군이 단순히 고정(immobilization)만 한 군에 비하여 통증과 기능적 측면에서 우수한 결과를 보였다고 하였다. 단, 24주 이상 최종 추시 시에는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. Laver 등⁶⁷⁾은 16명의 엘리트 운동선수에 대한 연구를 통해, 급성 족관절 염좌에서 PRP 주사치료는 운동으로 빠른 복귀와 장기적으로 낮은 잔존 통증의 이점을 갖고 있다고 하였다. 하지만 현재까지 연구 결과에서 급성 족관절 염좌에서 PRP 사용은 유의한 효과가 없는 것으로 알려져있다.⁴⁾

4. 골관절염

족관절 골관절염에서 PRP 주사치료는 히알루론산 주사치료와 마찬가지로 수술적 치료 시기를 연장하고 통증을 완화하기 위한 목적으로 사용된다.³⁸⁾ 일부 연구에서 PRP 주사치료가 통증을 감소시키고 임상 결과를 향상시킨다고 보고하고 있다.^{38,68)} 단, 이러한 연구들은 후향적 또는 소규모 집단을 대상으로 하며 근거 수준이 낮다는 점에서 결과 해석에 주의가 필요하다.

최근 PRIMA (platelet-rich plasma injection management for ankle osteoarthritis) study group은 100명의 족관절 골관절염 환자를 대상으로 다기관 무작위 이중맹검 연구를 시행하였다.⁵⁹⁾ 실험군은 총 2회의 PRP 주사를 맞았고, 대조군은 생리식염수를 이용한 위약을 주사하였다. 최소 26주 이상 추시 결과 PRP 주사군에서 유의한 임상 결과의 호전은 관찰되지 않았으며 이에 아직까지 골관절염 치료를 위한 방법으로 PRP 주사는 권장되지 않는다고 하였다. 아직 족관절 골관절염은 슬관절에 비하여 연구가 부족한 실정으로 향후 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

5. 거골 골연골병변

PRP 주사는 거골 골연골병변 치료를 위한 보조적 수단으로도 활용되고 있으며 이는 골수자극술을 통해 형성된 연골의 장기 생존능을 향상시키고자 함이다.⁴⁵⁾ Guney 등⁶⁹⁾은 미세골절술 시 PRP 주사를 함께 사용할 경우 그렇지 않은 환자에 비해 American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) 점수, Foot and Ankle Ability Measure 및 통증 정도에서 모두 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. Görmeli 등⁷⁰⁾도 미세골절술 환자에 대한 무작위 대조군 연구를 진행하였으며 수술 후 2~3일 이내 히알루론산과 PRP 주사를 시행한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 향상된 임상 결과를 얻을 수 있었다. 또한 PRP 주사군에서 히알루론산 주사군에 비해 높은 임상 결과를 보여 향후 거골 골연골병변 수술 후 보조 치료로서 PRP 주사치료를 권장하였다. 이외에도 일부에서는 수술적 치료 대체 수단으로 PRP 주사를 사용하였으며, 최소 6개월 이상 추시 결과 히알루론산 주사치료에 비하여 유의한 통증 감소와 임상 결과의 호전을 보였다고 하였다.³²⁾

현재까지 보고된 연구들에서 보여준 임상 결과의 향상은 고무적이나 향후 골연골병변의 치료제로서 가이드라인을 확립하기 위해서는 장기 추시 결과 및 치유된 병변에 대한 조직학적 분석 등을 동반한 추가 연구가 필요하다.

6. 기타

PRP 주사치료는 근육 손상 치유를 위해 사용되고 있다. 동물실험을 통해 PRP가 손상된 근육의 재생을 촉진하는 것으로 보고되었으며, 이는 F-actin 형성이 촉진되고 단백질의 발현이 증가하는 것과 관련이 있는 것으로 보였다.⁵¹⁾ 하지만 건, 인대 손상에서와 같이 아직까지 근육 손상 치유를 위한 PRP 주사치료의 효용성을 뒷받침할 만한 연구는 부족한 실정이다.⁷¹⁾

이외에도 동물실험을 통해 급성 골절 치유 촉진을 위한 생물학적 보조제로서 PRP가 연구되고 있으나 인체에 대한 임상 결과는 부족한 실정이다.^{54,72)}

결론

족부족관절 영역에서 히알루론산과 PRP는 다양한 질환의 치유를 위한 생물학적 보조제로서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제이다. 히알루론산 주사치료는 기존의 골관절염을 넘어 다양한 질환에서 유의한 효용성을 보인다는 점은 고무적이며 향후 장기적인 질 높은 연구를 통한 추가적인 분석이 요구된다. PRP 주사치료는 잘 디자인된 전향적 연구가 적고 제조 및 치료법의 표준화가 이루어지지 않았다는 점에서 효용성에 대해서 결론을 내리기에 아직 과학적인 근거가 부족하다.

ORCID

Joonkyoo Kang, <https://orcid.org/0000-0003-4986-1680>

REFERENCES

- Keene DJ, Alsousou J, Harrison P, O'Connor HM, Wagland S, Dutton SJ, et al.; PATH-2 Trial group. Platelet-rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture : two-year follow-up of the PATH-2 randomized, placebo-controlled, superiority trial. *Bone Joint J.* 2022;104-B:1256-65. doi: 10.1302/0301-620X.104B11.BJJ-2022-0653.R1.
- Lee GW, Kwak WK, Lee KB. Effects and safety of intra-articular sodium hyaluronate injection for the treatment of ankle osteoarthritis: a prospective clinical trial. *J Foot Ankle Surg.* 2022;61:345-9. doi: 10.1053/j.jfas.2021.09.012.
- Song HH. How effective is the injection therapy in foot and ankle disorder? *J Korean Foot Ankle Soc.* 2021;25:10-6. doi: 10.14193/jkfas.2021.25.1.10.
- Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11:624-34. doi: 10.1007/s12178-018-9527-7.
- Padilla S, Sánchez M, Vaquerizo V, Malanga GA, Fiz N, Azofra J, et al. Platelet-rich plasma applications for Achilles tendon repair: a bridge between biology and surgery. *Int J Mol Sci.* 2021;22:824. doi: 10.3390/ijms22020824.
- Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:1243-9. doi: 10.1007/s00167-015-3575-y.
- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet.* 1997;350:503-8. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07226-7.
- Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
- Testa G, Giardina SMC, Culmone A, Vescio A, Turchetta M, Cannavò S, et al. Intra-articular injections in knee osteoarthritis: a review of literature. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021;6:15. doi: 10.3390/jfmk6010015.
- Chang WH, Liu PY, Lin MH, Lu CJ, Chou HY, Nian CY, et al. Applications of hyaluronic acid in ophthalmology and contact lenses. *Molecules.* 2021;26:2485. doi: 10.3390/molecules26092485.
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
- de Oliveira JD, Carvalho LS, Gomes AM, Queiroz LR, Magalhães BS, Parachin NS. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. *Microb Cell Fact.* 2016;15:119. doi: 10.1186/s12934-016-0517-4.
- Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, Niazi F, Rosen J. A comparison between rheological properties of intra-articular hyaluronic acid preparations and reported human synovial fluid. *Adv Ther.* 2018;35:523-30. doi: 10.1007/s12325-018-0688-y.
- Hummer CD, Angst F, Ngai W, Whittington C, Yoon SS, Duarte L, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21:702. doi: 10.1186/s12891-020-03729-w.
- Younger ASE, Penner M, Wing K, Veljkovic A, Nacht J, Wang Z, et al. Nonanimal hyaluronic acid for the treatment of ankle osteoarthritis: a prospective, single-arm cohort study. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58:514-8. doi: 10.1053/j.jfas.2018.10.003.
- Jantzen C, Ebskov LB, Andersen KH, Benyahia M, Rasmussen PB, Johansen JK. The effect of a single hyaluronic acid injection in ankle arthritis: a prospective cohort study. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59:961-3. doi: 10.1053/j.jfas.2020.03.015.
- Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, Thong G, Kearns SR. Prospective evaluation of intra-articular sodium hyaluronate injection in the ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56:327-31. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017.
- Cohen MM, Altman RD, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B. Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle. *Foot Ankle Int.* 2008;29:657-63. doi: 10.3113/FAL2008.0657.
- Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1720-6. doi: 10.2106/JBJS.J.00315.
- Luciani D, Cadossi M, Tesi F, Chiarello E, Giannini S. Viscosupplementation for grade II osteoarthritis of the ankle: a prospective study at 18 months' follow-up. *Chir Organi Mov.* 2008;92:155-60. doi: 10.1007/s12306-008-0066-z.
- Mei-Dan O, Kish B, Shabat S, Masarawa S, Shteren A, Mann G, et al. Treatment of osteoarthritis of the ankle by intra-articular injections of hyaluronic acid: a prospective study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100:93-100.
- Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld JP, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:231-46. doi: 10.1177/1759720X17729641. Erratum in: *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:295.
- Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1 Suppl):S101-8. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.027.
- Johnson JE, Klein SE, Putnam RM. Corticosteroid injections in the treatment of foot & ankle disorders: an AOFAS survey. *Foot Ankle Int.* 2011;32:394-9. doi: 10.3113/FAL2011.0394.
- Nishida Y, Kano K, Nobuoka Y, Seo T. Sustained-release diclofenac conjugated to hyaluronate (diclofenac etalhyaluronate) for knee osteoarthritis: a randomized phase 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:1435-44. doi: 10.1093/rheumatology/keaa605.
- Kubo T, Kumai T, Ikegami H, Kano K, Nishii M, Seo T. Diclofenac-hyaluronate conjugate (diclofenac etalhyaluronate) intra-articular injection for hip, ankle, shoulder, and elbow osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23:371. doi: 10.1186/s12891-022-05328-3.
- Osti L, Berardocco M, di Giacomo V, Di Bernardo G, Oliva F, Berardi AC. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and colla-

- gen type I expression in vitro: comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:284. doi: 10.1186/s12891-015-0735-7. Erratum in: *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:334.
28. Dilley JE, Everhart JS, Klitzman RG. Hyaluronic acid as an adjunct to microfracture in the treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23:313. doi: 10.1186/s12891-022-05236-6.
 29. Boffa A, Previtali D, Di Laura Frattura G, Vannini F, Candrian C, Filaro G. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2021;45:509-23. doi: 10.1007/s00264-020-04689-5.
 30. Hwang YG, Lee JW, Park KH, Hsienhao C, Han SH. Intra-articular injections of hyaluronic acid on osteochondral lesions of the talus after failed arthroscopic bone marrow stimulation. *Foot Ankle Int.* 2020;41:1376-82. doi: 10.1177/1071100720945944.
 31. Doral MN, Bilge O, Batmaz G, Donmez G, Turhan E, Demirel M, et al. Treatment of osteochondral lesions of the talus with microfracture technique and postoperative hyaluronan injection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:1398-403. doi: 10.1007/s00167-011-1856-7.
 32. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012;40:534-41. doi: 10.1177/0363546511431238.
 33. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, Frizziero A, Berardi AC, Maffulli N. The impact of hyaluronic acid on tendon physiology and its clinical application in tendinopathies. *Cells.* 2021;10:3081. doi: 10.3390/cells10113081.
 34. Kumai T, Muneta T, Tsuchiya A, Shiraishi M, Ishizaki Y, Sugimoto K, et al. The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study. *J Orthop Sci.* 2014;19:603-11. doi: 10.1007/s00776-014-0579-2.
 35. Sawaguchi N, Majima T, Iwasaki N, Funakoshi T, Shimode K, Onodera T, et al. Extracellular matrix modulates expression of cell-surface proteoglycan genes in fibroblasts. *Connect Tissue Res.* 2006;47:141-8. doi: 10.1080/03008200600685459.
 36. Kumai T, Samoto N, Hasegawa A, Noguchi H, Shiranita A, Shiraishi M, et al. Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26:903-11. doi: 10.1007/s00167-017-4467-0.
 37. Petrella MJ, Cogliano A, Petrella RJ. Original research: long-term efficacy and safety of periarticular hyaluronic acid in acute ankle sprain. *Phys Sportsmed.* 2009;37:64-70. doi: 10.3810/psm.2009.04.1684.
 38. Repetto I, Biti B, Cerruti P, Trentini R, Felli L. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? *J Foot Ankle Surg.* 2017;56:362-5. doi: 10.1053/jjfas.2016.11.015.
 39. Lee K, Hwang IY, Ryu CH, Lee JW, Kang SW. Ultrasound-guided hyaluronic acid injection for the management of Morton's neuroma. *Foot Ankle Int.* 2018;39:201-4. doi: 10.1177/1071100717739578.
 40. Carulli C, Civinini R, Martini C, Linari S, Morfini M, Tani M, et al. Viscosupplementation in haemophilic arthropathy: a long-term follow-up study. *Haemophilia.* 2012;18:e210-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02654.x.
 41. Taylor S, David J, Partington K, Pemberton S, Mangles S, Wells A, et al. A single centre, open label, pilot study evaluating the effect of intra-articular hyaluronic acid injection on pain and functionality when injected into the ankle (tibio-talar and sub-talar) joint in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2022;28:e181-8. doi: 10.1111/hae.14639.
 42. Yoon JY, Jo CH. Platelet-rich plasma injection. *J Korean Orthop Assoc.* 2018;53:381-92. doi: 10.4055/jkoa.2018.53.5.381.
 43. Sun SF, Hsu CW, Lin GC, Lin HS, Chou YJ, Wu SY, et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of platelet-rich plasma on pain and physical function in patients with ankle osteoarthritis-a prospective study. *J Foot Ankle Surg.* 2021;60:676-82. doi: 10.1053/jjfas.2020.12.003.
 44. Blanco-Rivera J, Elizondo-Rodríguez J, Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos F, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo C. Treatment of lateral ankle sprain with platelet-rich plasma: a randomized clinical study. *Foot Ankle Surg.* 2020;26:750-4. doi: 10.1016/j.fas.2019.09.004.
 45. Henning PR, Grear BJ. Platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11:616-23. doi: 10.1007/s12178-018-9522-z.
 46. 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;10:47-50. doi: 10.1177/039139888701000111.
 47. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529-35.
 48. Kawasumi M, Kitoh H, Siwicki KA, Ishiguro N. The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:966-72. doi: 10.1302/0301-620X.90B7.20235.
 49. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med.* 2008;42:314-20. doi: 10.1136/bjism.2007.040071.
 50. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016;11:242-7. doi: 10.1515/med-2016-0048.
 51. Tsai WC, Yu TY, Lin LP, Lin MS, Tsai TT, Pang JS. Platelet rich plasma promotes skeletal muscle cell migration in association with up-regulation of FAK, paxillin, and F-Actin formation. *J Orthop Res.* 2017;35:2506-12. doi: 10.1002/jor.23547.
 52. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15. doi: 10.1160/TH03-07-0440.
 53. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10:225-8. doi: 10.1097/00008505-200110000-00002.
 54. Guzel Y, Karalezli N, Bilge O, Kacira BK, Esen H, Karadag H, et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:1378-83. doi: 10.1007/s00167-013-2734-2.
 55. Paget LDA, Reurink G, de Vos RJ, Weir A, Moen MH, Bierma-Zeinstra SMA, et al.; PRIMA Study Group. Effect of platelet-rich plasma injec-

- tions vs placebo on ankle symptoms and function in patients with ankle osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1595-605. doi: 10.1001/jama.2021.16602.
56. Kearney RS, Ji C, Warwick J, Parsons N, Brown J, Harrison P, et al.; ATM Trial Collaborators. Effect of platelet-rich plasma injection vs sham injection on tendon dysfunction in patients with chronic mid-portion Achilles tendinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:137-44. doi: 10.1001/jama.2021.6986.
 57. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Platelet-rich plasma versus corticosteroids for the treatment of plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2021;49:1381-93. doi: 10.1177/0363546520937293.
 58. Dolkart O, Chechik O, Zarfati Y, Brosh T, Alhajjra F, Maman E. A single dose of platelet-rich plasma improves the organization and strength of a surgically repaired rotator cuff tendon in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134:1271-7. doi: 10.1007/s00402-014-2026-4.
 59. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, et al. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011;39:1623-9. doi: 10.1177/0363546511404877.
 60. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:144-9. doi: 10.1001/jama.2009.1986.
 61. Krogh TP, Ellingsen T, Christensen R, Jensen P, Fredberg U. Ultrasound-guided injection therapy of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma or saline: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2016;44:1990-7. doi: 10.1177/0363546516647958.
 62. Madhi MI, Yausep OE, Khamdan K, Trigkilidas D. The use of PRP in treatment of Achilles Tendinopathy: a systematic review of literature. Study design: systematic review of literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;55:320-6. doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.042.
 63. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. *Am J Sports Med*. 2011;39:38-47. doi: 10.1177/0363546510383515.
 64. Kaniki N, Willits K, Mohtadi NG, Fung V, Bryant D. A retrospective comparative study with historical control to determine the effectiveness of platelet-rich plasma as part of nonoperative treatment of acute achilles tendon rupture. *Arthroscopy*. 2014;30:1139-45. doi: 10.1016/j.arthro.2014.04.086.
 65. Boesen AP, Boesen MI, Hansen R, Barfod KW, Lenskjold A, Malliaras P, et al. Effect of platelet-rich plasma on nonsurgically treated acute Achilles tendon ruptures: a randomized, double-blinded prospective study. *Am J Sports Med*. 2020;48:2268-76. doi: 10.1177/0363546520922541.
 66. Jain SK, Suprshant K, Kumar S, Yadav A, Kearns SR. Comparison of plantar fasciitis injected with platelet-rich plasma vs corticosteroids. *Foot Ankle Int*. 2018;39:780-6. doi: 10.1177/1071100718762406.
 67. Laver L, Carmont MR, McConkey MO, Palmanovich E, Yaacobi E, Mann G, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23:3383-92. doi: 10.1007/s00167-014-3119-x.
 68. Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, Yamamoto Y, Akagi R, Sasho T. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis. *Foot Ankle Int*. 2017;38:596-604. doi: 10.1177/1071100717700377.
 69. Guney A, Akar M, Karaman I, Oner M, Guney B. Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23:2384-9. doi: 10.1007/s00167-013-2784-5.
 70. Görmeli G, Karakaplan M, Görmeli CA, Sarıkaya B, Elmali N, Ersoy Y. Clinical effects of platelet-rich plasma and hyaluronic acid as an additional therapy for talar osteochondral lesions treated with microfracture surgery: a prospective randomized clinical trial. *Foot Ankle Int*. 2015;36:891-900. doi: 10.1177/1071100715578435.
 71. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, Weir A, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM, et al.; Dutch Hamstring Injection Therapy (HIT) Study Investigators. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med*. 2014;370:2546-7. doi: 10.1056/NEJMc1402340.
 72. Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *Int Orthop*. 2017;41:221-37. doi: 10.1007/s00264-016-3342-9.