

بررسی مطالعات کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت در تاندوپاتی شانه: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۴/۰۱

نیما باقری^۱، مهدیه قیائی^{۲*}، خلیل پسته‌ای^۲

۱- مرکز تحقیقات تعویض مفاصل، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم اعصاب، مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۹۰

E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

تاندونوپاتی روتاتور کاف یکی از علل شایع در بیماران است که عملکرد روزانه و کیفیت زندگی فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مشکلات تاندونوپاتی از شایعترین مشکلات افراد مراجعه‌کننده به مراکز درمانی است که در بعضی افراد بهبود به دلیل موقعیت شغلی آنها از اهمیت بسزایی برخوردار است. پلاسمای غنی از پلاکت به علت داشتن عوامل رشد دخیل در ترمیم بافت‌ها در بیماران تاندونوپاتی مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه‌ی مروری اثر بالینی تزریق پلاسمای غنی از پلاکت را در تاندونوپاتی روتاتور کاف و همچنین مطالعات دیگر را هم که به صورت مقایسه‌ای با کورتیکواستروئید بوده، بررسی نموده است. یک جستجوی متون در پایگاه‌های مختلف علمی برای دستیابی به مقالات تا سال ۲۰۲۲ با بررسی اثرات بالینی تزریق PRP بر روی تاندونوپاتی انجام پذیرفت. این مطالعه از فروردین ۱۴۰۲ تا فروردین ۱۴۰۳ انجام شده است. پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) یکی از فرآورده‌های مشتق شده از خون است که حاوی مقدار بیشتری از پلاکت فیزیولوژیکی است. این عوامل رشد به طور قابل توجهی به دنبال آسیب تاندون تنظیم می‌شوند و در مراحل مختلف فرآیند بهبود فعال هستند. PRP یک منبع اتولوگ فاکتورهای رشد است و برای درمان تاندونوپاتی و استئوآرتریت مفید است. تزریق PRP می‌تواند به عنوان یک روش مناسب و مطلوب در بیماران تاندونوپاتی و پارگی روتاتورکاف مخصوصاً در بزرگسالان توصیه شود و جایگزین کورتون قرار گیرد. PRP یک روش درمانی کم‌تهاجمی است که در درمان بیماری‌های عضلانی و آسیب‌های تاندون‌ها استفاده می‌شود.

کلمات کلیدی: پلاسمای غنی از پلاکت، درد شانه، تاندون، تاندونوپاتی.

اولیه نشان داده است که بروز آسیب‌شناسی روتاتور کاف ۱۵ تا ۵۰٪ است.^۱ روتاتور کاف (Rotator cuff, RC) از چهار عضله تشکیل شده است. این عضلات از یک طرف به استخوان کتف (اسکاپولا) متصل شده و از طرف دیگر به کمی پایین‌تر از سر استخوان بازو و در واقع به بالای این استخوان متصل می‌شوند. عملکرد اولیه RC این است که سر بازو را در حفره گلوئید کتف در طول حرکات مفصل گلهومرال نگه می‌دارد.^۲ روتاتورکاف سالم یک تاندون بدون درد و با ساختاری سازمان یافته که قادر به انجام وظایف عملکردی معمول است.^۳

درد شانه و اختلال عملکرد آن یکی از مهمترین علل ناراحتی‌های مراجعه‌کنندگان به مکان‌های درمانی گزارش می‌شود و مطالعات اپیدمیولوژیک شیوع گسترده‌ی این اختلالات را بین ۷ تا ۲۶٪ نشان داده است.^۱ براساس یک مطالعه جمعیتی بزرگ در بریتانیا، اختلالات شانه به‌عنوان سومین شکایت شایع سیستم اسکلتی عضلانی شناخته شده است.^۲ اختلالات شانه تأثیر عمده‌ای بر ظرفیت فرد برای انجام فعالیت‌های روزانه و کیفیت زندگی آنها دارد.^۳ در میان آسیب‌های شانه، تاندونوپاتی روتاتورکاف یکی از علل شایع شانه درد و نقص عملکردی آن می‌باشد. مطالعات در مراکز درمانی به جهت مراقبت

استفاده می‌شود.^{۱۸} با این حال، با وجود گزینه‌های درمانی متعدد، مدیریت تاندونوپاتی‌ها دشوار است. هنگامی که تاندون ضعیف می‌شود، خواص بیولوژیکی و بیومکانیکی بافت تاندون هرگز به‌طور کامل ترمیم نمی‌شود. همچنین زمان ترمیم در تاندونوپاتی‌های مزمن طولانی می‌شود زیرا تاندون‌ها نسبتاً کم عروق هستند و جریان خون موضعی به عضلات کمتر از حد تنظیم شده، می‌باشد. بنابراین، استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و پروتئین‌های اخیراً به‌عنوان یک روش درمانی برای تاندونوپاتی روتاتور کاف ظهور پیدا کرده است.^{۱۹} غلظت پلاکت فوق بیولوژیکی که می‌تواند پروتئین‌های فعال بیولوژیکی را آزاد کند که سبب تسهیل فراخوانی سلولی، رشد و تکثیر و تکامل فرآیند شکلی سلول می‌شود، فرضیه نهان استفاده از PRP می‌باشد. افزایش مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست، افزایش عروق بافتی و رسوب کلاژن برای تحریک بهبود تاندون نشان داده شده است.^{۲۰،۲۱}

معمولاً، درد و سفتی شانه در شب بدتر می‌شود، تا جایی که بیمار نمی‌تواند روی طرف آسیب دیده دراز بکشد. با پیشرفت بیماری، شدت درد و سفتی شانه افزایش می‌یابد، حتی فعالیت‌های ساده مانند نظافت مو یا لباس پوشیدن بیمار محدود می‌گردد. درمان‌های کانزرواتیو برای تاندونوپاتی RC شامل استراحت، اصلاح فعالیت، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، درمان فیزیوتراپی و تزریق‌های کورتیکواستروئید است. با این حال، هیچ‌کدام از درمان‌های موجود بهبود مداومی در نتایج عملکردی، بالینی و رادیولوژیکی را نشان می‌دهند و شواهد موجود نشان می‌دهد که مداخله موثر برای تاندونوزیس اولیه و پارگی کم درجه هنوز مبهم است.^{۱۷}

درمان فیزیوتراپی (درمان دستی و ورزش)، برای بهبودی زمان طولانی لازم دارد، این در حالی است که بیمار برای به‌دست آوردن حداکثر اثر نیاز به صرف وقت زیادی دارد.^۸ اگرچه درمان با NSAID و تزریق کورتیکواستروئید التهاب و درد شدید را کاهش می‌دهند اما باعث عوارض گوارشی پس از استفاده خوراکی طولانی مدت تجویز NSAID و همچنین مهار سنتز کلاژن و افزایش خطر شکست تاندون با تزریق مکرر کورتیکواستروئید می‌شود که از نگرانی‌های مهم می‌باشد.^{۱۳} از این رو، استفاده از فاکتورهای رشد باعث تسهیل روند بهبودی و ترمیم بازسازی تاندون در طول درمان شده است.^{۱۴}

سوپراسپیناتوس، اینفراسپیناتوس، مینورترس و تاندون‌های ساب اسکاپولاریس با هم روتاتور کاف را تشکیل می‌دهند، که پایداری مفصل شانه را با دامنه حرکتی کامل فراهم می‌کند.^۸ با این حال، حرکت بیش از حد، فشار، تحریک، و مکانیک ضعیف منجر به شرایط دردناک تاندون‌ها می‌شود که تاندونیت (Tendinitis) نامیده می‌شود.^۹ دژنراسیون تاندون را ضعیف می‌کند و سبب تشدید درد می‌شود که عنوان تاندینوزیس (Tendinosis) نامیده می‌شود.^{۹،۱۰} هر دو این تاندونیت و تاندونوزیس نشان‌دهنده مشکلات تاندونی می‌باشند و به‌طورکلی تاندونوپاتی نامیده می‌شود.^{۱۱} Neer معتقد بود که روند تاندونوپاتی شانه با تاندونیت شروع می‌شود و با تاندینوزیس پیشرفت می‌کند که همراه با دژنراسیون و پارگی جزئی است و در نهایت منجر به پارگی کامل می‌گردد.^{۱۲}

تاندونوپاتی به‌عنوان یک اختلالی است که با استفاده بیش از حد از عضله با درد در داخل و اطراف تاندون مشخص می‌شود که در پی آن اختلال در عملکرد تاندون رخ می‌دهد.^{۱۳،۱۴} نارضایتی بیماران از درد و اختلال در عملکرد عضو از ویژگی‌های تاندونوپاتی هستند. پرسشنامه از بیماران روشی برای اندازه‌گیری و پایش میزان درد، اختلال و پیشرفت بیماری است.^{۱۴} در تشخیص تاندونوپاتی RC، معاینه بالینی حساسیت متوسطی در حدود ۷۰٪ را نشان داد.^{۱۵} تصویربرداری رادیولوژیکی از جمله MRI شانه و سونوگرافی برای تشخیص ساختار و تغییرات تاندونوپاتیک حساس است. با این حال، از آنجایی که MRI پرهزینه است، سونوگرافی شانه به یک روش استاندارد برای تست یکپارچگی تاندون به‌ترتیب با حساسیت و ویژگی ۸۴٪ و ۸۹٪ تبدیل شده است.^{۱۶} گزینه‌های درمانی برای تاندونوپاتی RC از روش‌های کانزرواتیو (Conservative)، غیرتهاجمی تا روش‌های تهاجمی‌تر مانند تزریق شانه و جراحی شامل می‌شود.

ترکیبی از عوامل ذاتی (هایپرواسکولاریت تاندون، تغییر در ترکیب ماتریکس تاندون، و کاهش فعالیت سلولی) و همچنین عوامل بیرونی (میکروتروما تکراری، فشار ساختارهای آناتومیک، و برخورد)، باعث التهاب و به‌دنبال آن دژنراسیون پیشرونده روتاتور کاف می‌شود.^{۱۷،۱۸}

در مرحله التهابی اولیه بیماری تاندونی، اغلب عوامل ضدالتهابی، برنامه ورزشی-توانبخشی و روش‌های الکتروتراپی برای کنترل علائم

نامطلوب بی‌حرکتی دارد و به عملکرد کلاژن کمک می‌کند.^{۳۳} ورزش اثرات قابل توجهی بر کاهش درد و بهبود عملکرد دارد اما در دامنه حرکتی یا قدرتی تاثیرگذار نمی‌باشد. درمان دستی اثرات ورزش را افزایش می‌دهد، با این حال، اذعان شده است که ورزش تحت نظارت مربی با برنامه‌های ورزشی در خانه تفاوتی نشان نمی‌دهد.^{۲۴} در صورتی که پس از دو تا سه ماه، درد شانه تسکین قابل توجهی نداشته باشد سایر گزینه‌های درمانی در نظر گرفته خواهد شد. یک مطالعه متاآنالیز گزارش کرده است که NSAIDها نسبت به تزریق کورتیکواستروئیدها در بهبودی بیمار با درد شانه در چهار هفته یا شش هفته پس از درمان کمتر موثر هستند.^{۲۵} بنابراین، تزریق کورتیکواستروئید اغلب برای درمان درد شانه مرتبط با تاندونوپاتی روتاتور کاف استفاده می‌شود. بنابراین، تزریق کورتیکواستروئید اغلب برای درمان درد شانه مرتبط با تاندونوپاتی روتاتور کاف استفاده می‌شود. تزریق کورتیکواستروئید به دلیل داشتن اثر ضد التهابی، تجمع ماکروفاژها و لکوسیت‌ها را محدود می‌کند و سبب آزادسازی کینین‌های وازواکتیو می‌شود. همچنین تشکیل پروستاگلاندین را کاهش می‌دهد و به روش التهابی کمک می‌کند که ممکن است به تسکین درد و بهبود مکانیکی منجر شود.^{۳۶} چندین مطالعه در شرایط برون‌تنی نشان داد که کورتیکواستروئیدها تاثیر درمانی بر تاندون و بافت‌های همبند اطراف را به‌وسیله مهار کلاژن همراه با سرکوب التهاب فراهم می‌کنند.^{۳۷} چنین نتیجه درمانی مثبت از کورتیکواستروئیدها ممکن است فقط برای مدت کوتاهی دوام داشته باشند. زیرا تجویز مکرر آن ممکن است باعث کاهش بقا و تکثیر سلول و بدتر شدن قسمت‌هایی خاص از تاندون تریقی شده شود و آن را مستعد پارگی کند.^{۲۸} با این وجود، کارایی تزریق کورتیکواستروئید برای RCT هنوز سوال برانگیز است. در یک مطالعه مروری سیستماتیک، جراحان ارتوپدی در آمریکا کمترین اثربخشی را برای تزریق کورتیکواستروئید در درمان RCT نشان دادند.^{۲۹} با توجه به اثربخشی کم و عوارض تزریق کورتیکواستروئید، بیماران و متخصصان به دنبال گزینه‌های بهتری برای درمان هستند. همه شرکت‌کنندگان در این گروه نسبت به روش‌های محافظه‌کارانه سابق مقاوم بودند و به نظر می‌رسد PRP مزایای بیشتری را نشان داده است. PRP از پروتئین‌هایی تشکیل شده است که باعث تغییر در گیرنده‌های درد بیمار و کاهش احساس درد با اثر ضد التهابی آن بر روی

PRP، یکی از مشتقات خونی است که دارای محتوای زیادی از پلاکت می‌باشد و عوامل رشد موجود در آن مانند فاکتور رشد بتا (TGF-β)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) نقش مهمی در تکثیر سلولی، تمایز سلولی، کموتاکسی و رگزایی ایفا می‌کنند.^{۱۵} پلاکت‌های فعال شده باعث تحریک دگرانولاسیون و رهاسازی متوالی فاکتورهای تروفیک می‌گردند که باعث ترمیم زخم، رگزایی و رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی می‌شوند. همچنین پلاکت‌ها می‌توانند با جذب، ذخیره و انتقال مولکول‌های دخیل در تنظیم بازسازی و ترمیم سلولی، به این فرآیند کمک کنند.^{۲۲} استفاده از PRP در بهبود تاندون براساس این واقعیت است که تاندونوپاتی باعث کاهش تعداد سلول‌های بنیادی می‌شود. استفاده از پلاکت‌های اتولوگ می‌تواند رگزایی مجدد را در محل آسیب تاندونی ایجاد کند و باعث تسریع در بهبود آن و بهبود درد و محدودیت‌های عملکردی در آسیب‌های روتاتور کاف شود.^{۱۶}

PRP ترکیب سلولی پلاسما با غلظت پلاکت بالاتر (بیشتر از سطح پایه ml ۱,۵۰,۰۰۰ تا ml ۳,۰۰,۰۰۰ خون کامل) است که از سانتریفیوژ کردن خون کامل به دست می‌آید.^{۱۳} و^{۱۴} در مطالعه حاضر، با جستجو در پایگاه‌های نشریات علمی از جمله PubMed، Google Scholar، MEDLINE، SCOPUS و EMBASE و واژگان کلیدی پلاسما غنی از پلاکت، تاندونوپاتی، پارگی تاندون، درد شانه تا سال ۲۰۲۲ پرداخته شده است. نویسندگان به بررسی تطابق موضوعی مقالات پرداختند و مقالات مرتبط را انتخاب نمودند. تاندونوپاتی روتاتور کاف یکی از شایعترین علل درد و ناراحتی شانه است. هنوز بحث‌های زیادی در جامعه پزشکی در مورد NSAIDها، فیزیوتراپی یا تزریق کورتیکواستروئید وجود دارد. استراحت و یخ درمانی به عنوان خط اول راهکارهای درمانی پذیرفته شده‌اند. فیزیوتراپی اغلب در خط اول مدیریت (Rotator cuff (Rotator cuff tendinopathy, RCT) در نظر گرفته می‌شود. یک برنامه توانبخشی خوب برای عضلات RC و طیف وسیعی از تمرینات حرکتی، کششی، تقویت خارج از مرکز، تعادل تون عضلانی و تثبیت کتف را شامل می‌شود. تقویت خارج از مرکز می‌تواند بهبود تاندون را تسهیل کند و سبب کاهش درد در بیماران RCT مزمن شود.^{۲۱} درمان‌های ورزشی تأثیر مفیدی بر روی هموستاز تاندون، جلوگیری از اثرات

تاندون‌های آسیب دیده می‌شود.^{۳۰} مطالعات نشان داد که تزریق PRP به‌طور قابل‌توجهی سبب بهبود درد، دامنه حرکتی مفصل و عملکرد شانه در بیماران با پارگی جزئی روتاتور کاف شده است.^{۱۲،۹۸} Deepak Chaudhary و Scarpone و همکاران نیز گزارش دادند که یک دوز تزریق PRP بی‌خطر و موثر در درمان RCT است. در طول درمان PRP هیچ عارضه‌ای به‌جز درد در محل تزریق که تنها ۱۰ دقیقه طول کشیده و به‌طور طبیعی تسکین‌یافته، مشاهده نشده است.^{۳۲،۳۱} علاوه‌براین، Scarpone و همکاران اذعان کردند که تزریق PRP به‌طور قابل‌توجهی سبب بهبود عملکرد و درد شانه و بررسی‌های رادیولوژیکی می‌شود. در یک RCT دوسوکور، Kesikburun و همکاران اثر یک دوز تزریق PRP را با دارونما مقایسه کردند که در آن PRP هیچ تأثیری نسبت به دارونما در بهبود درد، ناتوانی، کیفیت زندگی و دامنه حرکتی نداشت.^{۱۴} این مطالعه از فرمول PRP غنی از لکوسیت استفاده کرد که می‌توانست در اوایل مراحل بهبودی اثر مضر داشته باشد. Rha و همکاران، درمان PRP را با نیدلینگ (Needling) خشک مقایسه کردند، PRP باعث تسکین علائم و بهبود عملکردی بیشتری نسبت به نیدلینگ خشک می‌گردد.^{۱۳} نتایج نشان داد تزریق پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ منجر به کاهش تدریجی درد و ناتوانی در مقایسه با نیدلینگ خشک می‌شود. این مزیت مطمئناً تا شش ماه پس از درمان همچنان وجود دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که درمان با تزریق پلاسمای غنی از پلاکت برای بیماری روتاتور کاف بی‌خطر و مفید است. Finnoff و همکاران توصیه کردند که PRP خلاء ایجاد شده توسط درمان نیدلینگ خشک را پر می‌کند و بازسازی بافت را تحریک می‌کند که منجر به نتایج مطلوب‌تری می‌شود.^{۳۳}

بنابراین، PRP به‌عنوان یک مکمل برای تسریع التیام آسیب‌های بافت نرم و کاهش از دست دادن خون استفاده شده است. این کاربرد PRP نسبتاً جدید است و ثابت شده است که در سایر اشکال تاندونپاتی موثر می‌باشد (جدول ۱). مطابق با توصیه‌های کالج روماتولوژی آمریکا (American college of rheumatology, ACR) و لیگ اروپایی علیه روماتیسم (European league against rheumatism, EULAR)، درمان PRP با وجود داشتن نگرانی‌هایی مانند ناهمگونی و عدم استانداردسازی در آماده سازی، توصیه می‌شود. علاوه براین، معیارهای استفاده از درمان PRP براساس تجربیات بالینی کارشناسان قرار داشته است.^{۱۹} با توجه به اینکه PRP یک ماده با عوارض بسیار کم یا حتی بدون عارضه می‌باشد، می‌توان از آن به‌عنوان یک راهکار درمانی مطمئن و موثر در درمان بیماری‌های تاندونپاتی بکار برده شود.

Ilhanli و همکاران تزریق PRP را با فیزیوتراپی در درمان تاندونپاتی سوپراسپیناتوس مقایسه نمودند و نتیجه گرفتند که درمان PRP ممکن است به همان اندازه فیزیوتراپی موثر باشد.^{۳۴} Cai و همکاران نشان دادند PRP می‌تواند به‌عنوان یک درمان موثر در درمان (Partial-thickness rotator cuff tears, PTRCT) باشد و همچنین تزریق ترکیبی هیالورونات سدیم (Sodium hyaluronate, SH) و PRP نسبت به SH یا PRP به تنهایی عملکرد بالینی بهتری را به همراه خواهد داشت.^{۳۵} Niazi و همکاران گزارش دادند که PRP یک روش سرپایی ارزان، ایمن است و به‌راحتی تهیه می‌شود که نتایج

جدول ۱: دسته‌بندی مطالعات با روش‌های درمانی مختلف

نام نویسنده	نوع مطالعه	درمان	مشخصات بیماران	نتایج
Rha DW. و همکاران ^{۱۳}	آینده‌نگر، دوسوکور	PRP در مقابل نیدلینگ خشک (گاید)	۳۹ بیمار RCT با یک پارگی جزئی کمتر از ۰/۱ سانتی‌متر، شش ماه پیگیری	PRP اتولوگ بهبودی قابل توجهی را در مقایسه با نیدلینگ خشک نشان می‌دهد که همراه با کاهش درد و بدون عارضه شدید است.
Mohagheg S. و همکاران ^{۱۶}	و کارآزمایی بالینی تصادفی (سطح ۲)	PRP در مقابل تزریق کورتیکواستروئید (گاید MRI)	۳۵ بیمار تاندونوپاتی روتاتور کاف مزمن، در بیماران بیش از ۴۰ سال، پیگیری: در ماه‌های ۱، ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۶، ۴۲، ۴۸، ۵۴، ۶۰، ۶۶، ۷۲، ۷۸، ۸۴، ۹۰، ۹۶، ۱۰۲، ۱۰۸، ۱۱۴، ۱۲۰، ۱۲۶، ۱۳۲، ۱۳۸، ۱۴۴، ۱۵۰، ۱۵۶، ۱۶۲، ۱۶۸، ۱۷۴، ۱۸۰، ۱۸۶، ۱۹۲، ۱۹۸، ۲۰۴، ۲۱۰، ۲۱۶، ۲۲۲، ۲۲۸، ۲۳۴، ۲۴۰، ۲۴۶، ۲۵۲، ۲۵۸، ۲۶۴، ۲۷۰، ۲۷۶، ۲۸۲، ۲۸۸، ۲۹۴، ۳۰۰، ۳۰۶، ۳۱۲، ۳۱۸، ۳۲۴، ۳۳۰، ۳۳۶، ۳۴۲، ۳۴۸، ۳۵۴، ۳۶۰، ۳۶۶، ۳۷۲، ۳۷۸، ۳۸۴، ۳۹۰، ۳۹۶، ۴۰۲، ۴۰۸، ۴۱۴، ۴۲۰، ۴۲۶، ۴۳۲، ۴۳۸، ۴۴۴، ۴۵۰، ۴۵۶، ۴۶۲، ۴۶۸، ۴۷۴، ۴۸۰، ۴۸۶، ۴۹۲، ۴۹۸، ۵۰۴، ۵۱۰، ۵۱۶، ۵۲۲، ۵۲۸، ۵۳۴، ۵۴۰، ۵۴۶، ۵۵۲، ۵۵۸، ۵۶۴، ۵۷۰، ۵۷۶، ۵۸۲، ۵۸۸، ۵۹۴، ۶۰۰، ۶۰۶، ۶۱۲، ۶۱۸، ۶۲۴، ۶۳۰، ۶۳۶، ۶۴۲، ۶۴۸، ۶۵۴، ۶۶۰، ۶۶۶، ۶۷۲، ۶۷۸، ۶۸۴، ۶۹۰، ۶۹۶، ۷۰۲، ۷۰۸، ۷۱۴، ۷۲۰، ۷۲۶، ۷۳۲، ۷۳۸، ۷۴۴، ۷۵۰، ۷۵۶، ۷۶۲، ۷۶۸، ۷۷۴، ۷۸۰، ۷۸۶، ۷۹۲، ۷۹۸، ۸۰۴، ۸۱۰، ۸۱۶، ۸۲۲، ۸۲۸، ۸۳۴، ۸۴۰، ۸۴۶، ۸۵۲، ۸۵۸، ۸۶۴، ۸۷۰، ۸۷۶، ۸۸۲، ۸۸۸، ۸۹۴، ۹۰۰، ۹۰۶، ۹۱۲، ۹۱۸، ۹۲۴، ۹۳۰، ۹۳۶، ۹۴۲، ۹۴۸، ۹۵۴، ۹۶۰، ۹۶۶، ۹۷۲، ۹۷۸، ۹۸۴، ۹۹۰، ۹۹۶، ۱۰۰۲، ۱۰۰۸، ۱۰۱۴، ۱۰۲۰، ۱۰۲۶، ۱۰۳۲، ۱۰۳۸، ۱۰۴۴، ۱۰۵۰، ۱۰۵۶، ۱۰۶۲، ۱۰۶۸، ۱۰۷۴، ۱۰۸۰، ۱۰۸۶، ۱۰۹۲، ۱۰۹۸، ۱۱۰۴، ۱۱۱۰، ۱۱۱۶، ۱۱۲۲، ۱۱۲۸، ۱۱۳۴، ۱۱۴۰، ۱۱۴۶، ۱۱۵۲، ۱۱۵۸، ۱۱۶۴، ۱۱۷۰، ۱۱۷۶، ۱۱۸۲، ۱۱۸۸، ۱۱۹۴، ۱۲۰۰، ۱۲۰۶، ۱۲۱۲، ۱۲۱۸، ۱۲۲۴، ۱۲۳۰، ۱۲۳۶، ۱۲۴۲، ۱۲۴۸، ۱۲۵۴، ۱۲۶۰، ۱۲۶۶، ۱۲۷۲، ۱۲۷۸، ۱۲۸۴، ۱۲۹۰، ۱۲۹۶، ۱۳۰۲، ۱۳۰۸، ۱۳۱۴، ۱۳۲۰، ۱۳۲۶، ۱۳۳۲، ۱۳۳۸، ۱۳۴۴، ۱۳۵۰، ۱۳۵۶، ۱۳۶۲، ۱۳۶۸، ۱۳۷۴، ۱۳۸۰، ۱۳۸۶، ۱۳۹۲، ۱۳۹۸، ۱۴۰۴، ۱۴۱۰، ۱۴۱۶، ۱۴۲۲، ۱۴۲۸، ۱۴۳۴، ۱۴۴۰، ۱۴۴۶، ۱۴۵۲، ۱۴۵۸، ۱۴۶۴، ۱۴۷۰، ۱۴۷۶، ۱۴۸۲، ۱۴۸۸، ۱۴۹۴، ۱۵۰۰، ۱۵۰۶، ۱۵۱۲، ۱۵۱۸، ۱۵۲۴، ۱۵۳۰، ۱۵۳۶، ۱۵۴۲، ۱۵۴۸، ۱۵۵۴، ۱۵۶۰، ۱۵۶۶، ۱۵۷۲، ۱۵۷۸، ۱۵۸۴، ۱۵۹۰، ۱۵۹۶، ۱۶۰۲، ۱۶۰۸، ۱۶۱۴، ۱۶۲۰، ۱۶۲۶، ۱۶۳۲، ۱۶۳۸، ۱۶۴۴، ۱۶۵۰، ۱۶۵۶، ۱۶۶۲، ۱۶۶۸، ۱۶۷۴، ۱۶۸۰، ۱۶۸۶، ۱۶۹۲، ۱۶۹۸، ۱۷۰۴، ۱۷۱۰، ۱۷۱۶، ۱۷۲۲، ۱۷۲۸، ۱۷۳۴، ۱۷۴۰، ۱۷۴۶، ۱۷۵۲، ۱۷۵۸، ۱۷۶۴، ۱۷۷۰، ۱۷۷۶، ۱۷۸۲، ۱۷۸۸، ۱۷۹۴، ۱۸۰۰، ۱۸۰۶، ۱۸۱۲، ۱۸۱۸، ۱۸۲۴، ۱۸۳۰، ۱۸۳۶، ۱۸۴۲، ۱۸۴۸، ۱۸۵۴، ۱۸۶۰، ۱۸۶۶، ۱۸۷۲، ۱۸۷۸، ۱۸۸۴، ۱۸۹۰، ۱۸۹۶، ۱۹۰۲، ۱۹۰۸، ۱۹۱۴، ۱۹۲۰، ۱۹۲۶، ۱۹۳۲، ۱۹۳۸، ۱۹۴۴، ۱۹۵۰، ۱۹۵۶، ۱۹۶۲، ۱۹۶۸، ۱۹۷۴، ۱۹۸۰، ۱۹۸۶، ۱۹۹۲، ۱۹۹۸، ۲۰۰۴، ۲۰۱۰، ۲۰۱۶، ۲۰۲۲، ۲۰۲۸، ۲۰۳۴، ۲۰۴۰، ۲۰۴۶، ۲۰۵۲، ۲۰۵۸، ۲۰۶۴، ۲۰۷۰، ۲۰۷۶، ۲۰۸۲، ۲۰۸۸، ۲۰۹۴، ۲۱۰۰، ۲۱۰۶، ۲۱۱۲، ۲۱۱۸، ۲۱۲۴، ۲۱۳۰، ۲۱۳۶، ۲۱۴۲، ۲۱۴۸، ۲۱۵۴، ۲۱۶۰، ۲۱۶۶، ۲۱۷۲، ۲۱۷۸، ۲۱۸۴، ۲۱۹۰، ۲۱۹۶، ۲۲۰۲، ۲۲۰۸، ۲۲۱۴، ۲۲۲۰، ۲۲۲۶، ۲۲۳۲، ۲۲۳۸، ۲۲۴۴، ۲۲۵۰، ۲۲۵۶، ۲۲۶۲، ۲۲۶۸، ۲۲۷۴، ۲۲۸۰، ۲۲۸۶، ۲۲۹۲، ۲۲۹۸، ۲۳۰۴، ۲۳۱۰، ۲۳۱۶، ۲۳۲۲، ۲۳۲۸، ۲۳۳۴، ۲۳۴۰، ۲۳۴۶، ۲۳۵۲، ۲۳۵۸، ۲۳۶۴، ۲۳۷۰، ۲۳۷۶، ۲۳۸۲، ۲۳۸۸، ۲۳۹۴، ۲۴۰۰، ۲۴۰۶، ۲۴۱۲، ۲۴۱۸، ۲۴۲۴، ۲۴۳۰، ۲۴۳۶، ۲۴۴۲، ۲۴۴۸، ۲۴۵۴، ۲۴۶۰، ۲۴۶۶، ۲۴۷۲، ۲۴۷۸، ۲۴۸۴، ۲۴۹۰، ۲۴۹۶، ۲۵۰۲، ۲۵۰۸، ۲۵۱۴، ۲۵۲۰، ۲۵۲۶، ۲۵۳۲، ۲۵۳۸، ۲۵۴۴، ۲۵۵۰، ۲۵۵۶، ۲۵۶۲، ۲۵۶۸، ۲۵۷۴، ۲۵۸۰، ۲۵۸۶، ۲۵۹۲، ۲۵۹۸، ۲۶۰۴، ۲۶۱۰، ۲۶۱۶، ۲۶۲۲، ۲۶۲۸، ۲۶۳۴، ۲۶۴۰، ۲۶۴۶، ۲۶۵۲، ۲۶۵۸، ۲۶۶۴، ۲۶۷۰، ۲۶۷۶، ۲۶۸۲، ۲۶۸۸، ۲۶۹۴، ۲۷۰۰، ۲۷۰۶، ۲۷۱۲، ۲۷۱۸، ۲۷۲۴، ۲۷۳۰، ۲۷۳۶، ۲۷۴۲، ۲۷۴۸، ۲۷۵۴، ۲۷۶۰، ۲۷۶۶، ۲۷۷۲، ۲۷۷۸، ۲۷۸۴، ۲۷۹۰، ۲۷۹۶، ۲۸۰۲، ۲۸۰۸، ۲۸۱۴، ۲۸۲۰، ۲۸۲۶، ۲۸۳۲، ۲۸۳۸، ۲۸۴۴، ۲۸۵۰، ۲۸۵۶، ۲۸۶۲، ۲۸۶۸، ۲۸۷۴، ۲۸۸۰، ۲۸۸۶، ۲۸۹۲، ۲۸۹۸، ۲۹۰۴، ۲۹۱۰، ۲۹۱۶، ۲۹۲۲، ۲۹۲۸، ۲۹۳۴، ۲۹۴۰، ۲۹۴۶، ۲۹۵۲، ۲۹۵۸، ۲۹۶۴، ۲۹۷۰، ۲۹۷۶، ۲۹۸۲، ۲۹۸۸، ۲۹۹۴، ۳۰۰۰، ۳۰۰۶، ۳۰۱۲، ۳۰۱۸، ۳۰۲۴، ۳۰۳۰، ۳۰۳۶، ۳۰۴۲، ۳۰۴۸، ۳۰۵۴، ۳۰۶۰، ۳۰۶۶، ۳۰۷۲، ۳۰۷۸، ۳۰۸۴، ۳۰۹۰، ۳۰۹۶، ۳۱۰۲، ۳۱۰۸، ۳۱۱۴، ۳۱۲۰، ۳۱۲۶، ۳۱۳۲، ۳۱۳۸، ۳۱۴۴، ۳۱۵۰، ۳۱۵۶، ۳۱۶۲، ۳۱۶۸، ۳۱۷۴، ۳۱۸۰، ۳۱۸۶، ۳۱۹۲، ۳۱۹۸، ۳۲۰۴، ۳۲۱۰، ۳۲۱۶، ۳۲۲۲، ۳۲۲۸، ۳۲۳۴، ۳۲۴۰، ۳۲۴۶، ۳۲۵۲، ۳۲۵۸، ۳۲۶۴، ۳۲۷۰، ۳۲۷۶، ۳۲۸۲، ۳۲۸۸، ۳۲۹۴، ۳۳۰۰، ۳۳۰۶، ۳۳۱۲، ۳۳۱۸، ۳۳۲۴، ۳۳۳۰، ۳۳۳۶، ۳۳۴۲، ۳۳۴۸، ۳۳۵۴، ۳۳۶۰، ۳۳۶۶، ۳۳۷۲، ۳۳۷۸، ۳۳۸۴، ۳۳۹۰، ۳۳۹۶، ۳۴۰۲، ۳۴۰۸، ۳۴۱۴، ۳۴۲۰، ۳۴۲۶، ۳۴۳۲، ۳۴۳۸، ۳۴۴۴، ۳۴۵۰، ۳۴۵۶، ۳۴۶۲، ۳۴۶۸، ۳۴۷۴، ۳۴۸۰، ۳۴۸۶، ۳۴۹۲، ۳۴۹۸، ۳۵۰۴، ۳۵۱۰، ۳۵۱۶، ۳۵۲۲، ۳۵۲۸، ۳۵۳۴، ۳۵۴۰، ۳۵۴۶، ۳۵۵۲، ۳۵۵۸، ۳۵۶۴، ۳۵۷۰، ۳۵۷۶، ۳۵۸۲، ۳۵۸۸، ۳۵۹۴، ۳۶۰۰، ۳۶۰۶، ۳۶۱۲، ۳۶۱۸، ۳۶۲۴، ۳۶۳۰، ۳۶۳۶، ۳۶۴۲، ۳۶۴۸، ۳۶۵۴، ۳۶۶۰، ۳۶۶۶، ۳۶۷۲، ۳۶۷۸، ۳۶۸۴، ۳۶۹۰، ۳۶۹۶، ۳۷۰۲، ۳۷۰۸، ۳۷۱۴، ۳۷۲۰، ۳۷۲۶، ۳۷۳۲، ۳۷۳۸، ۳۷۴۴، ۳۷۵۰، ۳۷۵۶، ۳۷۶۲، ۳۷۶۸، ۳۷۷۴، ۳۷۸۰، ۳۷۸۶، ۳۷۹۲، ۳۷۹۸، ۳۸۰۴، ۳۸۱۰، ۳۸۱۶، ۳۸۲۲، ۳۸۲۸، ۳۸۳۴، ۳۸۴۰، ۳۸۴۶، ۳۸۵۲، ۳۸۵۸، ۳۸۶۴، ۳۸۷۰، ۳۸۷۶، ۳۸۸۲، ۳۸۸۸، ۳۸۹۴، ۳۹۰۰، ۳۹۰۶، ۳۹۱۲، ۳۹۱۸، ۳۹۲۴، ۳۹۳۰، ۳۹۳۶، ۳۹۴۲، ۳۹۴۸، ۳۹۵۴، ۳۹۶۰، ۳۹۶۶، ۳۹۷۲، ۳۹۷۸، ۳۹۸۴، ۳۹۹۰، ۳۹۹۶، ۴۰۰۲، ۴۰۰۸، ۴۰۱۴، ۴۰۲۰، ۴۰۲۶، ۴۰۳۲، ۴۰۳۸، ۴۰۴۴، ۴۰۵۰، ۴۰۵۶، ۴۰۶۲، ۴۰۶۸، ۴۰۷۴، ۴۰۸۰، ۴۰۸۶، ۴۰۹۲، ۴۰۹۸، ۴۱۰۴، ۴۱۱۰، ۴۱۱۶، ۴۱۲۲، ۴۱۲۸، ۴۱۳۴، ۴۱۴۰، ۴۱۴۶، ۴۱۵۲، ۴۱۵۸، ۴۱۶۴، ۴۱۷۰، ۴۱۷۶، ۴۱۸۲، ۴۱۸۸، ۴۱۹۴، ۴۲۰۰، ۴۲۰۶، ۴۲۱۲، ۴۲۱۸، ۴۲۲۴، ۴۲۳۰، ۴۲۳۶، ۴۲۴۲، ۴۲۴۸، ۴۲۵۴، ۴۲۶۰، ۴۲۶۶، ۴۲۷۲، ۴۲۷۸، ۴۲۸۴، ۴۲۹۰، ۴۲۹۶، ۴۳۰۲، ۴۳۰۸، ۴۳۱۴، ۴۳۲۰، ۴۳۲۶، ۴۳۳۲، ۴۳۳۸، ۴۳۴۴، ۴۳۵۰، ۴۳۵۶، ۴۳۶۲، ۴۳۶۸، ۴۳۷۴، ۴۳۸۰، ۴۳۸۶، ۴۳۹۲، ۴۳۹۸، ۴۴۰۴، ۴۴۱۰، ۴۴۱۶، ۴۴۲۲، ۴۴۲۸، ۴۴۳۴، ۴۴۴۰، ۴۴۴۶، ۴۴۵۲، ۴۴۵۸، ۴۴۶۴، ۴۴۷۰، ۴۴۷۶، ۴۴۸۲، ۴۴۸۸، ۴۴۹۴، ۴۵۰۰، ۴۵۰۶، ۴۵۱۲، ۴۵۱۸، ۴۵۲۴، ۴۵۳۰، ۴۵۳۶، ۴۵۴۲، ۴۵۴۸، ۴۵۵۴، ۴۵۶۰، ۴۵۶۶، ۴۵۷۲، ۴۵۷۸، ۴۵۸۴، ۴۵۹۰، ۴۵۹۶، ۴۶۰۲، ۴۶۰۸، ۴۶۱۴، ۴۶۲۰، ۴۶۲۶، ۴۶۳۲، ۴۶۳۸، ۴۶۴۴، ۴۶۵۰، ۴۶۵۶، ۴۶۶۲، ۴۶۶۸، ۴۶۷۴، ۴۶۸۰، ۴۶۸۶، ۴۶۹۲، ۴۶۹۸، ۴۷۰۴، ۴۷۱۰، ۴۷۱۶، ۴۷۲۲، ۴۷۲۸، ۴۷۳۴، ۴۷۴۰، ۴۷۴۶، ۴۷۵۲، ۴۷۵۸، ۴۷۶۴، ۴۷۷۰، ۴۷۷۶، ۴۷۸۲، ۴۷۸۸، ۴۷۹۴، ۴۸۰۰، ۴۸۰۶، ۴۸۱۲، ۴۸۱۸، ۴۸۲۴، ۴۸۳۰، ۴۸۳۶، ۴۸۴۲، ۴۸۴۸، ۴۸۵۴، ۴۸۶۰، ۴۸۶۶، ۴۸۷۲، ۴۸۷۸، ۴۸۸۴، ۴۸۹۰، ۴۸۹۶، ۴۹۰۲، ۴۹۰۸، ۴۹۱۴، ۴۹۲۰، ۴۹۲۶، ۴۹۳۲، ۴۹۳۸، ۴۹۴۴، ۴۹۵۰، ۴۹۵۶، ۴۹۶۲، ۴۹۶۸، ۴۹۷۴، ۴۹۸۰، ۴۹۸۶، ۴۹۹۲، ۴۹۹۸، ۵۰۰۴، ۵۰۱۰، ۵۰۱۶، ۵۰۲۲، ۵۰۲۸، ۵۰۳۴، ۵۰۴۰، ۵۰۴۶، ۵۰۵۲، ۵۰۵۸، ۵۰۶۴، ۵۰۷۰، ۵۰۷۶، ۵۰۸۲، ۵۰۸۸، ۵۰۹۴، ۵۱۰۰، ۵۱۰۶، ۵۱۱۲، ۵۱۱۸، ۵۱۲۴، ۵۱۳۰، ۵۱۳۶، ۵۱۴۲، ۵۱۴۸، ۵۱۵۴، ۵۱۶۰، ۵۱۶۶، ۵۱۷۲، ۵۱۷۸، ۵۱۸۴، ۵۱۹۰، ۵۱۹۶، ۵۲۰۲، ۵۲۰۸، ۵۲۱۴، ۵۲۲۰، ۵۲۲۶، ۵۲۳۲، ۵۲۳۸، ۵۲۴۴، ۵۲۵۰، ۵۲۵۶، ۵۲۶۲، ۵۲۶۸، ۵۲۷۴، ۵۲۸۰، ۵۲۸۶، ۵۲۹۲، ۵۲۹۸، ۵۳۰۴، ۵۳۱۰، ۵۳۱۶، ۵۳۲۲، ۵۳۲۸، ۵۳۳۴، ۵۳۴۰، ۵۳۴۶، ۵۳۵۲، ۵۳۵۸، ۵۳۶۴، ۵۳۷۰، ۵۳۷۶، ۵۳۸۲، ۵۳۸۸، ۵۳۹۴، ۵۴۰۰، ۵۴۰۶، ۵۴۱۲، ۵۴۱۸، ۵۴۲۴، ۵۴۳۰، ۵۴۳۶، ۵۴۴۲، ۵۴۴۸، ۵۴۵۴، ۵۴۶۰، ۵۴۶۶، ۵۴۷۲، ۵۴۷۸، ۵۴۸۴، ۵۴۹۰، ۵۴۹۶، ۵۵۰۲، ۵۵۰۸، ۵۵۱۴، ۵۵۲۰، ۵۵۲۶، ۵۵۳۲، ۵۵۳۸، ۵۵۴۴، ۵۵۵۰، ۵۵۵۶، ۵۵۶۲، ۵۵۶۸، ۵۵۷۴، ۵۵۸۰، ۵۵۸۶، ۵۵۹۲، ۵۵۹۸، ۵۶۰۴، ۵۶۱۰، ۵۶۱۶، ۵۶۲۲، ۵۶۲۸، ۵۶۳۴، ۵۶۴۰، ۵۶۴۶، ۵۶۵۲، ۵۶۵۸، ۵۶۶۴، ۵۶۷۰، ۵۶۷۶، ۵۶۸۲، ۵۶۸۸، ۵۶۹۴، ۵۷۰۰، ۵۷۰۶، ۵۷۱۲، ۵۷۱۸، ۵۷۲۴، ۵۷۳۰، ۵۷۳۶، ۵۷۴۲، ۵۷۴۸، ۵۷۵۴، ۵۷۶۰، ۵۷۶۶، ۵۷۷۲، ۵۷۷۸، ۵۷۸۴، ۵۷۹۰، ۵۷۹۶، ۵۸۰۲، ۵۸۰۸، ۵۸۱۴، ۵۸۲۰، ۵۸۲۶، ۵۸۳۲، ۵۸۳۸، ۵۸۴۴، ۵۸۵۰، ۵۸۵۶، ۵۸۶۲، ۵۸۶۸، ۵۸۷۴، ۵۸۸۰، ۵۸۸۶، ۵۸۹۲، ۵۸۹۸، ۵۹۰۴، ۵۹۱۰، ۵۹۱۶، ۵۹۲۲، ۵۹۲۸، ۵۹۳۴، ۵۹۴۰، ۵۹۴۶، ۵۹۵۲، ۵۹۵۸، ۵۹۶۴، ۵۹۷۰، ۵۹۷۶، ۵۹۸۲، ۵۹۸۸، ۵۹۹۴، ۶۰۰۰، ۶۰۰۶، ۶۰۱۲، ۶۰۱۸، ۶۰۲۴، ۶۰۳۰، ۶۰۳۶، ۶۰۴۲، ۶۰۴۸، ۶۰۵۴، ۶۰۶۰، ۶۰۶۶، ۶۰۷۲، ۶۰۷۸، ۶۰۸۴، ۶۰۹۰، ۶۰۹۶، ۶۱۰۲، ۶۱۰۸، ۶۱۱۴، ۶۱۲۰، ۶۱۲۶، ۶۱۳۲، ۶۱۳۸، ۶۱۴۴، ۶۱۵۰، ۶۱۵۶، ۶۱۶۲، ۶۱۶۸، ۶۱۷۴، ۶۱۸۰، ۶۱۸۶، ۶۱۹۲، ۶۱۹۸، ۶۲۰۴، ۶۲۱۰، ۶۲۱۶، ۶۲۲۲، ۶۲۲۸، ۶۲۳۴، ۶۲۴۰، ۶۲۴۶، ۶۲۵۲، ۶۲۵۸، ۶۲۶۴، ۶۲۷۰، ۶۲۷۶، ۶۲۸۲، ۶۲۸۸، ۶۲۹۴، ۶۳۰۰، ۶۳۰۶، ۶۳۱۲، ۶۳۱۸، ۶۳۲۴، ۶۳۳۰، ۶۳۳۶، ۶۳۴۲، ۶۳۴۸، ۶۳۵۴، ۶۳۶۰، ۶۳۶۶، ۶۳۷۲، ۶۳۷۸، ۶۳۸۴، ۶۳۹۰، ۶۳۹۶، ۶۴۰۲، ۶۴۰۸، ۶۴۱۴، ۶۴۲۰، ۶۴۲۶، ۶۴۳۲، ۶۴۳۸، ۶۴۴۴، ۶۴۵۰، ۶۴۵۶، ۶۴۶۲، ۶۴۶۸، ۶۴۷۴، ۶۴۸۰، ۶۴۸۶، ۶۴۹۲، ۶۴۹۸، ۶۵۰۴، ۶۵۱۰، ۶۵۱۶، ۶۵۲۲، ۶۵۲۸، ۶۵۳۴، ۶۵۴۰، ۶۵۴۶، ۶۵۵۲، ۶۵۵۸، ۶۵۶۴، ۶۵۷۰، ۶۵۷۶، ۶۵۸۲، ۶۵۸۸، ۶۵۹۴، ۶۶۰۰، ۶۶۰۶، ۶۶۱۲، ۶۶۱۸، ۶۶۲۴، ۶۶۳۰، ۶۶۳۶، ۶۶۴۲، ۶۶۴۸، ۶۶۵۴، ۶۶۶۰، ۶۶۶۶، ۶۶۷۲، ۶۶۷۸، ۶۶۸۴، ۶۶۹۰، ۶۶۹۶، ۶۷۰۲، ۶۷۰۸، ۶۷۱۴، ۶۷۲۰، ۶۷۲۶، ۶۷۳۲، ۶۷۳۸، ۶۷۴۴، ۶۷۵۰، ۶۷۵۶، ۶۷۶۲، ۶۷۶۸، ۶۷۷۴، ۶۷۸۰، ۶۷۸۶، ۶۷۹۲، ۶۷۹۸، ۶۸۰۴، ۶۸۱۰، ۶۸۱۶، ۶۸۲۲، ۶۸۲۸، ۶۸۳۴، ۶۸۴۰، ۶۸۴۶، ۶۸۵۲، ۶۸۵۸، ۶۸۶۴، ۶۸۷۰، ۶۸۷۶، ۶۸۸۲، ۶۸۸۸، ۶۸۹۴، ۶۹۰۰، ۶۹۰۶، ۶۹۱۲، ۶۹۱۸، ۶۹۲۴، ۶۹۳۰، ۶۹۳۶، ۶۹۴۲، ۶۹۴۸، ۶۹۵۴، ۶۹۶۰، ۶۹۶۶، ۶۹۷۲، ۶۹۷۸، ۶۹۸۴، ۶۹۹۰، ۶۹۹۶، ۷۰۰۲، ۷۰۰۸، ۷۰۱۴، ۷۰۲۰، ۷۰۲۶، ۷۰۳۲، ۷۰۳۸، ۷۰۴۴، ۷۰۵۰، ۷۰۵۶، ۷۰۶۲، ۷۰۶۸، ۷۰۷۴، ۷۰۸۰، ۷۰۸۶، ۷۰۹۲، ۷۰۹۸، ۷۱۰۴، ۷۱۱۰، ۷۱۱۶، ۷۱۲۲، ۷۱۲۸، ۷۱۳۴، ۷۱۴۰، ۷۱۴۶، ۷۱۵۲، ۷۱۵۸، ۷۱۶۴، ۷۱۷۰، ۷۱۷۶، ۷۱۸۲، ۷۱۸۸، ۷۱۹۴، ۷۲۰۰، ۷۲۰۶، ۷۲۱۲، ۷۲۱۸، ۷۲۲۴، ۷۲۳۰، ۷۲۳۶، ۷۲۴۲، ۷۲۴۸، ۷۲۵۴، ۷۲۶۰، ۷۲۶۶، ۷۲۷۲، ۷۲۷۸، ۷۲۸۴، ۷۲۹۰، ۷۲۹۶، ۷۳۰۲، ۷۳۰۸، ۷۳۱۴، ۷۳۲۰، ۷۳۲۶، ۷۳۳۲، ۷۳۳۸، ۷۳۴۴، ۷۳۵۰، ۷۳	

<p>بیماران دریافت‌کننده PRP بهبودی درد (VAS) و ناتوانی (DASH) و پاتولوژی تاندون، بر خلاف گروه دارونما نشان دادند.</p> <p>تزریق PRP عامل بهبودی در درد، عملکرد و پاتولوژی تاندون می‌باشد.</p>	<p>۹ بیمار با تاندونپاتی پارگی جزئی مزمن در MRI ارزیابی ۱۲ ماهه</p>	<p>PRP در مقابل دارونما، ۴ ml سالین، گاید سونو، سه ماه ورزش روزانه خانگی</p>	<p>آزمایش کنترل شده تصادفی / مشاهده‌ای</p>	<p>Kuhn JE. و همکاران^{۲۴}</p>
<p>دامنه حرکتی بهبود یافته در گروه درمان فیزیکی دیده شد در حالی که به‌طور معناداری معیار DASH در گروه PRP بیشتر است.</p> <p>PRP یک روش خوب و قابل تحمل خواهد بود.</p>	<p>۷۰ بیمار با تاندونپاتی روتاتور کاف با پارگی جزئی مزمن در MRI ارزیابی ۱۲ ماهه</p>	<p>PRP در مقابل درمان‌های فیزیکی، ۶ میلی‌لیتر PRP استخراج شده از ۱۵ ml خون فعال شده با کلرید کلسیم</p>	<p>آزمایش کنترل شده تصادفی</p>	<p>Zheng XQ. و همکاران^{۲۵}</p>
<p>بهبودی قابل توجهی در گروه PRP و گروه PRP+SH در اندازه پارگی، ثبات، معیارهای ASES و VAS دیده شد. PRP بهترین درمان در PTRCT کوچک تا متوسط است. نتیجه بهتر در تزریق ترکیبی PRP +SH از PRP یا SH به تنهایی گزارش شد.</p>	<p>۹۲ بیمار با تاندونپاتی با ضخامت جزئی (PTRCT) مشخص شده با MRI</p>	<p>PRP در مقابل SH، آماده‌سازی PRP، ۴ میلی‌لیتر PRP استخراج شده با سانتریفیوژ از ۲۰ میلی‌لیتر خون</p>	<p>یک دوسوکور، آزمایش کنترل شده تصادفی</p>	<p>Hong JY. و همکاران^{۲۶}</p>
<p>هر دو گروه تزریق، نتایج بهبودی قابل توجهی را نسبت به قبل از تزریق نشان دادند. بهبودی معنادار آماری در گروه PRP در معیارهای VAS، ASES، CMS و SST در مقایسه با گروه استروئید گزارش کردند. MRI بهبود غیرمعنادار کمی را در تاندونپاتی و پارگی در هر دو گروه نشان داد، اگرچه تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشد. PRP نتایج بهتری در مقایسه با کورتیکواستروئیدها داشت و می‌تواند یک روش جایگزین کورتیکواستروئید در نظر گرفته شود.</p>	<p>۲۰/۲۰ بیمار با تاندونپاتی روتاتور کاف با پارگی جزئی مشخص شده توسط MRI</p>	<p>PRP در مقابل کورتیکواستروئید، ۲/۵ میلی‌لیتر PRP استخراج شده با سانتریفیوژ از ۱۰ ml میلی‌لیتر خون (لکوسیت کاهش یافته)</p>	<p>آزمایش کنترل شده / تصادفی سطح ۱</p>	<p>Paavola M. و همکاران^{۲۷}</p>

References

- Littlewood C, May S, Walters S. Epidemiology of rotator cuff tendinopathy: a systematic review. *Shoulder & Elbow* 2013; 5:256-65.
- Urwin M, Symmons D, Allison T et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1998; 57:649-655.
- Abidin NZ, Rohani JM, Nordin AN, Zein RM. Financial Impact and Causes of Chronic Musculoskeletal Disease Cases in Malaysia Based on Social Security Organization of Malaysia Claims Record. *International Journal of Engineering & Technology* 2018; 7:23-7.
- Minagawa H, Yamamoto N, Abe H, Fukuda M, Seki N, Kikuchi K, Kijima H, Itoi E. Prevalence of symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears in the general population: from mass-screening in one village. *Journal of Orthopaedics* 2013; 10:8-12.
- Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2014; 23:1913-21.
- Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. *Wolters kluwer india Pvt Ltd* 2018.
- Lewis J, McCreesh K, Roy J-S, Ginn K. Rotator cuff tendinopathy: navigating the diagnosis-management conundrum. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2015; 45:923-37.
- Singh SKK, Ojha A. Platelet-rich plasma for the improvement in shoulder function in rotator cuff disorders. *International Journal of Research in Orthopaedics* 2019; 5(1), 156-161.
- Obaid H, Connell D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence? *The American Journal of Sports Medicine* 2010; 38(10), 2123-2132.
- Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Medicine* 1999; 27(6), 393-408.
- Seitz AL, McClure PW, Finucane S, Boardman ND 3rd, Michener LA. Mechanisms of rotator cuff tendinopathy: intrinsic, extrinsic, or both? *Clinical Biomechanics* 2011; 26(1), 1-12.
- Neer, C.S. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1972; 54(1), 41-50.

13. Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomised controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2013; 27, 113–122.
14. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yaşar E, Yazıcıoğlu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: A randomized controlled trial with 1-year follow-up. *American Journal of Sports Medicine* 2013; 41: 2609.
15. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews* 2003; 83, 835–870.
16. Mohaghegh S, Emam MM, Gachkar L. Comparative evaluation of platelet rich plasma(prp) and corticosteroid injection in chronic rotator cuff tendinopathy. *Journal of Orthopedic Research and Therapy* 2017; 174.
17. Phadke A, Singh B, Bakti N. Role of platelet rich plasma in rotator cuff tendinopathy- clinical application and review of literature. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2019;10, 244c247.
18. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis & rheumatology* 2020;72(2):220-33.
19. Ibrahim DH, El-Gazzar NM, El-Saadany HM, El-Khouly Radwa M. Ultrasound-guided injection of platelet rich plasma versus corticosteroid for treatment of rotator cuff tendinopathy: Effect on shoulder pain, disability, range of motion and ultrasonographic findings. The Egyptian. *Rheumatologist* 2019 41, 157–161.
20. Jonsson P, Wahlström P, Öhberg L, Alfredson H. Eccentric training in chronic painful impingement syndrome of the shoulder: results of a pilot study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2006;14:76-81.
21. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Journal of Dentistry* 2001; 10(4), 225-228.
22. Sheykhasan M, Mohammadi S, Nikbakht M, Ghiasi M. The use of platelet-rich plasma in intervertebral disc regeneration: a review of preclinical studies and clinical experiments. *Razi Journal of Medical Sciences* 2017; 24 (156) :72-92.
23. Spargoli G. Treatment of rotator cuff tendinopathy as a contractile dysfunction. a clinical commentary. *The International Journal of Sports Physical Therapy* 2019;14, 148-158.
24. Kuhn JE. Exercise in the treatment of rotator cuff impingement: a systematic review and a synthesized evidence-based rehabilitation protocol. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2009; 18(1), 138–160.
25. Zheng XQ, Li K, Wei YD, Tie HT, Yi XY, Huang W. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; 95(10), 1824–1831.
26. Hong JY, Yoon SH, Moon DJ, Kwack KS, Joen B, Lee HY. Comparison of high- and low-dose corticosteroid in subacromial injection for periarticular shoulder disorder: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2011; 92, 1951–1960.
27. Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, Järvinen TL, Józsa L, Järvinen M. Treatment of tendon disorders. Is there a rôle for corticosteroid injection? *Foot and Ankle Clinics* 2002; 7, 501–513.
28. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, Rombach I, Morrey ME, Carr AJ.. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43, 570-576.
29. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2016; 26, 837–842.
30. Zhang J, Wang JH. PRP treatment effects on degenerative tendinopathy—an in vitro model study. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2014; J.4, 10–7.
31. Deepak Chaudhary, Kumar Rohit, RajeshwarKalla. Functional outcome and results of platelet rich plasma (PRP) in rotator cuff tendinopathy. *International Journal of Science and Research* 2016; 5(1), 2277–8179.
32. Scarpone M, Rabago D, Snell E, Demeo P, Ruppert K, Pritchard P, Arbogast G, Wilson JJ, Balzano JF. Effectiveness of platelet-rich plasma injection for rotator cuff tendinopathy: a prospective open-label study. *Global Advances in Health and Medicine* 2013; 2(2), 26–31.
33. Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, Santrach PJ, Willis EA, Sayeed YA, Smith J. Treatment of chronic tendinopathy with ultrasound-guided needle tenotomy and platelet-rich plasma injection. *PM&R* 2011;3(10):900-11.
34. Ilhanli I, Guder N, Gul M. Platelet-rich plasma treatment with physical therapy in chronic partial supraspinatus tears. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2015; 17(9), e23732.
35. Cai YU, Sun Z, Liao B, Song Z, Xiao T, Zhu P. Sodium hyaluronate and platelet-rich plasma for partial-thickness rotator cuff tears. *Medicine and science in sports and exercise* 2018;51(2):227.
36. Niazi GE, Hassan MS, Elfawy DM. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma (PRP) in rotator cuff tendinopathy: effect on patients' symptoms and supraspinatus tendon thickness. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2020; 51, 111.

Assessment of studies on the use of platelet-rich plasma in shoulder tendinopathy: a review article

Nima Bagheri M.D.¹
Mahdieh Ghiasi Ph.D.^{2*}
Khalil Pestehei M.D.²

1- Joint Reconstruction Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Brain and Spinal Cord Injury
Research Center, Neuroscience
Institute, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Brain and Spinal
Cord Injury Research Center,
Neuroscience Institute, Tehran
University of Medical Sciences, Tehran,
Iran.
Tel: +98-21-66581690
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

Abstract

Received: 20 Apr. 2024 Revised: 27 Apr. 2024 Accepted: 12 Jun. 2024 Available online: 21 Jun. 2024

Tendon ruptures may occur as a result of acute injuries or degenerative changes in the tendons caused by aging, excessive and long-term use of the shoulders, and sudden wear and tear. This tear may be partial or completely separate the tendon from its attachment to the bone. Rotator cuff tendinopathy of the shoulder is one of the common causes in patients that affect the daily performance and quality of life. Tendinopathy problems are one of the most common problems of people who refer to medical centers, and in some people, improvement is very important because of their job position. Platelet-rich plasma has received attention due to having growth factors involved in tissue repair in tendinopathy patients. This review study examined the clinical effect of platelet-rich plasma injection in rotator cuff tendinopathy, as well as other studies comparing it with corticosteroids. A literature search was conducted in various scientific databases to obtain articles up to 2022 examining the clinical effects of PRP injection on tendinopathy. Platelet-rich plasma (PRP) is one of the products derived from blood that contains a greater number of physiological platelets. PRP contains a large amount of growth factors such as TGF- β , platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF), which play an important role in cell proliferation, cell differentiation, chemotaxis and angiogenesis. These growth factors are significantly upregulated following tendon injury and are active at different stages of the healing process. Platelet-rich plasma is an autologous source of growth factors and has been shown to be beneficial in the treatment of tendinopathy and osteoarthritis. PRP injection can be recommended as a suitable and desirable method in tendinopathy and rotator cuff tear patients, especially in adults, and can be substituted for corticosteroids. PRP is a minimally invasive treatment method that is used to treat muscle diseases and tendon injuries. In this method, blood is taken from the person, and after that, the components of the blood are separated during a process, and the platelet-enriched plasma is re-injected into the muscles and tendons of the shoulder.

Keywords: platelet rich plasma, shoulder pain, tendon, tendinopathy.

