

# Efektivitas Penggunaan Platelet-Rich Plasma (PRP) dalam Proses Penyembuhan Tulang pada Model Hewan Coba: Systematic Review

Noverial, Biomechy Oktomalia Putri

## Abstrak

Cedera pada tulang dapat mengakibatkan menurunnya produktivitas hingga menyebabkan kematian. Penelitian alternatif perawatan dikembangkan untuk mempercepat proses penyembuhan, salah satunya adalah menggunakan perawatan autologous seperti *Platelet-Rich Plasma* (PRP). **Tujuan:** Menilai efektivitas penggunaan PRP dalam proses penyembuhan tulang pada penelitian dengan model hewan coba. **Metode:** Penelitian ini merupakan *systematic review* yang penelusuran artikelnya dilakukan pada database seperti PubMed, ScienceDirect dan ProQuest pada artikel berbahasa Inggris yang dipublikasi dari tahun 2012-2022. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah ((*bone healing OR fracture healing OR bone defect*) AND (*platelet rich plasma OR prp*) AND (*animal models*)). **Hasil:** PRP terbukti efektif mempercepat regenerasi tulang pada setiap model hewan coba pada fase awal penyembuhan, namun tidak semua penelitian memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok yang menggunakan PRP dan tidak. **Simpulan:** PRP memiliki dampak yang positif dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang, namun efektivitas penggunaan PRP dapat berbeda pada setiap hasil penelitian, hal ini bergantung pada karakteristik model hewan coba yang digunakan pada penelitian dan ketepatan konsentrasi dalam pemberian PRP. **Kata kunci:** model hewan coba, penyembuhan tulang, platelet-rich plasma model

## Abstract

*Bone injury causes thus, reduced productivity and death in the sufferer. Alternative treatment research was developed to speed up the bone healing process, including autologous treatments such as Platelet-Rich Plasma (PRP). Objective: To assessed the effectiveness of PRP use in the bone healing process on studies with experimental animal models. Methods: This study was a systematic review research whose article searches through the databases such as PubMed, ScienceDirect and ProQuest on English-language articles published from 2012-2022. The keywords used were ((bone healing OR fracture healing OR bone defect) AND (platelet rich plasma OR prp) AND (animal models)). Results: PRP was effective in accelerating bone regeneration in every experimental animal model in the early phases of healing, but not all studies have significant differences between groups that used PRP and those who did not. Conclusion: PRP has a positive impact in increasing bone mineral density, but the effectiveness of using PRP may vary from study result to study result, depending on the characteristics of the experimental animal model used in the study and the accuracy of concentration in the administration of PRP. Keywords: animal models, bone healing, platelet-rich plasma*

**Affiliasi penulis:** Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

**Korespondensi:** Noverial, Email:noverial@hotmail.com

## PENDAHULUAN

Kerusakan pada tulang yang disebabkan oleh trauma, infeksi, dan kelainan merupakan masalah kesehatan secara global yang dapat menyebabkan

hilangnya produktivitas sehari-hari, hingga kematian. Hal tersebut dapat menyebabkan defek pada tulang, salah satunya adalah patah tulang. Secara global terdapat 178 juta kasus patah tulang di dunia pada tahun 2019.<sup>1</sup> Data Kementerian Kesehatan RI. (2018) menyatakan bahwa Indonesia merupakan negara dengan kejadian patah tulang terbanyak di Asia

Tenggara yaitu sebanyak 1,3 juta setiap tahunnya.<sup>2</sup> Besarnya kejadian patah tulang di Indonesia menjadikan patah tulang adalah penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung koroner dan tuberkulosis.<sup>3</sup>

Fraktur atau patah tulang adalah istilah hilangnya kontinuitas jaringan tulang, baik jaringan tulang atau tulang rawan.<sup>4</sup> Patah tulang dapat disebabkan oleh penyakit degeneratif seperti osteoporosis, keadaan patologis, dan kecelakaan seperti kecelakaan lalu lintas, olahraga, dan sebagainya.<sup>5</sup>

Penyembuhan tulang pada sekitar 10% pasien mengalami permasalahan hingga kegagalan prosedur perawatan sehingga dibutuhkan perawatan tambahan untuk hasil penyembuhan yang optimal seperti mengubah kebiasaan seperti; memakan makanan yang sehat, berhenti minum alkohol, tidak merokok atau mendapatkan perawatan autologous alternatif seperti penggunaan *platelet rich plasma* (PRP).<sup>6</sup>

Platelet-Rich Plasma (PRP) adalah konsentrat platelet dari autologous darah yang mengandung *growth factor* dan komponen dengan konsentrasi tinggi yang dapat mempercepat regenerasi pada tulang.<sup>7</sup> PRP memiliki konsentrasi trombosit di atas nilai normal, konsentrasi sel-sel dalam PRP terdiri dari 94% trombosit, 1% sel darah merah, dan 1% sel darah putih.<sup>8</sup>

*Growth factor* pada PRP diantaranya adalah *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Platelet Derived Angiogenesis Factor* (PDAF), *Platelet Derived Endothelial Growth Factor* (PDEGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ), *Insulin like Growth Factor* (IGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).<sup>9</sup>

*Growth factor* yang terkandung dalam PRP berperan penting dalam mempercepat regenerasi jaringan dan penyembuhan pada tulang.<sup>10</sup> Penggunaan PRP akan meningkatkan jumlah trombosit yang mengeluarkan *growth factor* pada sel yang rusak atau mati dengan cara memberikan sinyal pada stem sel untuk memperbaikinya. *Growth factor* bermanfaat untuk merangsang pertumbuhan sel baik proliferasi maupun diferensiasi.<sup>6</sup>

Penggunaan PRP telah dimulai sejak tahun 1980-an dan 1990-an yang terbukti menjadi sumber autologous yang efektif untuk mengatasi gangguan pembedahan.<sup>11</sup> Berdasarkan penelitian Hall *et al.* (2009), penggunaan PRP pada tulang menunjukkan efek penyembuhan tulang yang lebih cepat dan pematangan cangkang kulit.<sup>12</sup> PRP pada penyembuhan tulang meningkatkan pertumbuhan jaringan lunak, meningkatkan kepadatan tulang hingga 19-25% pada waktu 4-6 bulan. *Growth factor* dalam hal ini juga berperan mempercepat penyembuhan pembuluh darah setelah cedera.<sup>13</sup>

Beberapa penelitian menggunakan PRP pada penyembuhan tulang dilakukan untuk membuktikan efektivitas PRP terhadap penyembuhan tulang, baik menggunakan hewan coba ataupun dilakukan terhadap manusia. Penelitian penggunaan PRP paling banyak dilakukan pada pengobatan luka terutama luka pada pasien diabetes yang proses penyembuhannya banyak mengalami kegagalan dengan biaya perawatan yang tinggi sehingga PRP dilakukan untuk memberikan perawatan yang berkualitas.<sup>14</sup> Penggunaan PRP pada terapi medis baik itu untuk kecantikan, pengobatan gigi dan mulut, penyembuhan luka, dan penyembuhan tulang terus dikembangkan dan merupakan metode yang menjanjikan karena *growth factor* berperan penting dalam meregenerasi jaringan lunak dan keras.<sup>11</sup>

Penggunaan PRP pada penyembuhan tulang memiliki potensi yang besar untuk mengobati beberapa penyakit degeneratif dan memiliki peran untuk meningkatkan penyembuhan tulang. Studi *systematic review* ini diharapkan akan bermanfaat sebagai referensi pengembangan penelitian terhadap penggunaan PRP dalam penyembuhan tulang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas PRP dalam penyembuhan tulang yang dilakukan pada model hewan coba.

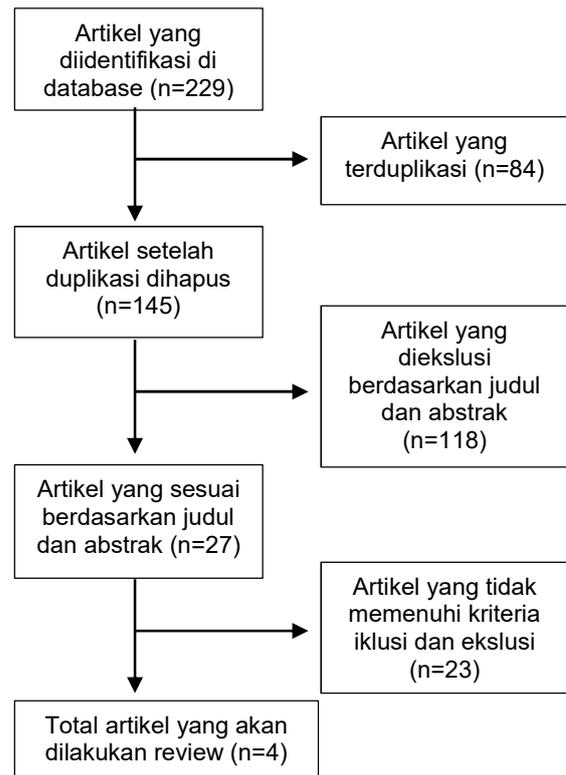
## METODE

Penelitian ini merupakan studi *systematic review* yang sumber datanya berasal dari artikel yang dipublikasi melalui database PubMed, Sciencedirect, dan ProQuest menggunakan kata bantu DAN/ATAU

untuk menggabungkan kata kunci yang digunakan pada pencarian artikel. Kata kunci dalam pencarian artikel pada studi ini adalah ((*bone healing* OR *fracture healing* OR *bone defect*) AND (*platelet rich plasma* OR *prp*) AND (*animal models*)). Artikel yang didapatkan akan dilakukan penyaringan untuk menemukan artikel yang sesuai kriteria. Artikel yang dimaksud adalah artikel yang bertujuan menilai efektivitas PRP pada penyembuhan tulang dengan menggunakan hewan coba.

Strategi yang digunakan dalam penelusuran artikel jurnal pada penelitian ini ialah menggunakan PICO. P (*Problem/population*) dalam penelitian ini adalah jurnal internasional dengan topik penggunaan PRP pada proses penyembuhan tulang yang menggunakan model hewan coba. I (*Intervention*) yaitu pemberian PRP untuk dianalisis pengaruhnya pada penyembuhan tulang, C (*Comparison*) yaitu apakah kelompok yang diberi PRP lebih cepat dalam penyembuhan tulang daripada yang tidak diberi PRP, dan O (*Outcome*) efektivitas penggunaan PRP untuk penyembuhan tulang pada model hewan coba.

Kriteria inklusi artikel yang akan di review meliputi: 1) artikel yang diterbitkan pada tahun 2012-2022, 2) artikel yang tersedia *free full text*, 3) artikel berbahasa inggris, dan 4) artikel yang merupakan penelitian eksperimen. Artikel yang digunakan dibatasi beberapa kriteria seperti : 1) artikel yang penelitiannya dilakukan pada manusia, 2) artikel yang menambahkan terapi kombinasi selain PRP, dan 3) artikel yang terduplikasi.



**Gambar 1.** Flowchart seleksi studi

Hasil pencarian di database didapatkan sebanyak 229 artikel yang terbit pada 10 terakhir dan terdapat 84 artikel duplikasi yang dihapus. Artikel kemudian dilakukan *screening* berdasarkan judul dan abstrak sehingga didapatkan 27 artikel yang sesuai. Artikel ini ditelaah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga terdapat 23 artikel yang dikeluarkan karena metode penelitian yang tidak sesuai, penelitian dilakukan pada manusia dan artikel ditulis menggunakan bahasa selain bahasa inggris. Hanya empat artikel yang akan di review lebih lanjut.

## HASIL

**Tabel 1.** Artikel yang memenuhi seleksi studi

Penulis	Metode Penelitian	Hasil
Skwarcz <i>et al.</i> (2019) <sup>15</sup>	12 kelinci dinagi menjadi dua kelompok dengan kelompok kedua diberi 0,7 ml PRP.	Secara pengukuran makroskopik terjadi peningkatan signifikan pada area defect tulang yang diberi PRP. Penilaian <i>x-ray</i> menunjukkan pembentukan jaringan tulang pada area cacat tulang. PRP merangsang pembentukan tulang dan meningkatkan volume jaringan pada area cacat tulang.
Karakayalı <i>et al.</i> (2021) <sup>16</sup>	12 Kelinci dengan berat 1600-2000g dibagi acak menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang diberi PRP dan kelompok kontrol. PRP disuntikkan dan dinilai pada hari ke 7, 14, dan 21 pasca operasi.	Kelompok yang diberi PRP pada minggu kedua mengalami peningkatan kepadatan tulang ( $p < 0,001$ ). Hasil penelitian menunjukkan injeksi PRP meningkatkan regenerasi ulang dan kepadatan mineral tulang selama proses penyembuhan osteogenesis.
Franklin <i>et al.</i> (2017) <sup>17</sup>	64 ekor anjing diacak menjadi 2 kelompok yang diberi PRP dan kelompok kontrol. Penilaian dilakukan pada hari ke 28, 49, dan hari ke 70 setelah operasi dengan radiografi dan ultrasonografi, dan dengan MRI pada hari ke 28.	Semua anjing menunjukkan progress penyembuhan yang baik. Tidak ada efek yang signifikan dari pengobatan PRP saat dinilai secara radiografi, ultrasonografi, atau dengan MRI.
Oktaş <i>et al.</i> (2021) <sup>18</sup>	54 ekor tikus dibagi menjadi tiga kelompok dengan kelompok pertama tidak ada perlakuan tambahan, kelompok kedua dijahit untuk menutupi cacat, dan kelompok ketiga diberi tambahan PRP. Semua kelompok dibandingkan pada minggu ke-4 dan ke-6.	Pada empat minggu pertama, kelompok yang diberi PRP mengalami penyembuhan signifikan dan terbentuk tulang baru. Namun secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kedua dan ketiga pada akhir minggu ke enam dalam analisis biomekanik meskipun kedua kelompok lebih unggul daripada kelompok pertama. Pemberian PRP mempercepat penyembuhan fraktur pada periode awal penyembuhan.

## PEMBAHASAN

Keempat artikel membahas penggunaan PRP pada penyembuhan tulang yang penelitiannya tanpa kombinasi apapun dan dilakukan pada model hewan coba di mana dua artikel menggunakan kelinci, satu

artikel menggunakan anjing, dan satu artikel melakukan penelitian pada tikus. Hasil yang didapatkan adalah terdapat dua artikel yang menggunakan hewan percobaan kelinci didapatkan hasil penggunaan PRP

dalam penyembuhan tulang dapat mempercepat proses penyembuhan tulang yang dibuktikan dengan meningkatnya volume jaringan tulang baru pada area cacat tulang. Dua artikel lain menyatakan bahwa penggunaan PRP memang dapat mempercepat regenerasi tulang, namun perbedaannya tidak terlalu signifikan dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan PRP.

Artikel pertama menggunakan hewan percobaan kelinci dengan hasil terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada percobaan yang diberikan PRP, hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan volume total jaringan baru selama proses penyembuhan tulang. Penelitian ini menggunakan P-PRP (*pure PRP*).<sup>15</sup>

Pada artikel lain yang juga menggunakan hewan percobaan kelinci mendapatkan hasil yang sejalan dengan artikel sebelumnya, yaitu didapatkan regenerasi tulang yang lebih cepat dan kepadatan mineral tulang yang lebih tinggi pada kelompok yang diberikan PRP. Hasil penelitian ini secara statistik signifikan ( $p = 0,000$ ).<sup>16</sup> Kedua penelitian ini mendapatkan hasil yang sejalan didukung dengan penggunaan hewan coba yang sama, selain itu tidak ada penambahan selain PRP sesuai standar dan konsentrasi yang tidak terlalu tinggi.

Penelitian pada hewan percobaan berupa 64 ekor anjing dengan berbagai karakteristik menunjukkan hasil regenerasi tulang yang lebih baik pada minggu ke-7 dan 10 pada kelompok yang diberi PRP. Perbedaan yang signifikan terdapat pada faktor usia, yaitu regenerasi tulang yang lebih baik pada usia yang muda. Secara keseluruhan didapatkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam pemberian PRP pada proses penyembuhan tulang diantara kelompok yang diberikan terapi PRP dan tidak. Hasil penelitian ini didapatkan dari sampel yang heterogen dari faktor usia, jenis kelamin, dan BMI. Penelitian ini juga menggunakan konsentrasi trombosit yang tinggi, akibatnya pengobatan dapat terhambat akibat pemberian konsentrasi yang tidak tepat.<sup>17</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian Diesen dan Lawson (2008) yang menyatakan konsentrasi trombosit yang tinggi tidak selalu memberikan manfaat yang lebih baik, malah dapat menghambat proses penyembuhan tulang dan tendon.<sup>19</sup>

Penelitian pada 54 ekor hewan percobaan tikus didapatkan pada kelompok yang diberikan PRP terdapat jaringan tulang baru pada 4 minggu pertama periode

penyembuhan. Pemberian PRP memberikan efek yang positif pada awal fase penyembuhan tulang, namun hasil akhir didapatkan tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok yang dilakukan penutupan jahitan bekas operasi dengan kelompok yang diberi PRP setelah operasi.<sup>18</sup>

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa ada banyak faktor yang dapat memengaruhi efektivitas penggunaan PRP dalam penyembuhan tulang. Jumlah trombosit dalam PRP pada beberapa penelitian merupakan hal yang penting, memberikan konsentrasi yang terlalu tinggi malah dapat menghambat proses penyembuhan. Menurut Mazocca *et al.* (2012), memberikan PRP dengan konsentrasi yang terlalu tinggi tidak efektif dalam penyembuhan, hal ini malah dapat memberikan permasalahan dalam proses penyembuhan tulang.<sup>20</sup> Ketepatan waktu dalam pemberian PRP, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Cinci *et al.* (2016) yang menggunakan hewan coba tikus pada penyembuhan tendon memberikan hasil yang lebih baik pada kelompok yang diberikan PRP pada tingkat awal cedera.<sup>21</sup> Faktor lain yang dapat membedakan hasil penelitian adalah penggunaan hewan coba yang berbeda akan menghasilkan penelitian yang berbeda.

Penggunaan PRP pada praktik klinis merupakan cara yang aman dan lebih hemat biaya untuk mempercepat proses penyembuhan pasca operasi atau cedera. PRP diharapkan dapat mempercepat proses regenerasi tulang, menekan pendarahan, dan penyembuhan jaringan termasuk penyembuhan luka. PRP menjadi perawatan yang efektif dikarenakan semakin cepat proses penyembuhan maka akan mengurangi masa perawatan dan menurunkan morbiditas pasien. Penggunaan PRP juga mengurangi kekhawatiran akan penularan penyakit karena telah melewati pemeriksaan dan darah yang digunakan merupakan darah pasien sendiri.<sup>11</sup>

PRP terbukti dapat membantu mempercepat regenerasi tulang dan meningkatkan kepadatan mineral tulang. Efektif atau tidaknya penggunaan terapi PRP pada penyembuhan tulang bergantung pada tindakan yang dilakukan pada proses penelitian. Hasil yang berbeda dapat terjadi pada model penelitian yang berbeda seperti menggunakan hewan coba yang berbeda, model penelitian dengan karakteristik yang

berbeda, konsentrasi yang berbeda, pemberian perlakuan eksperimen yang berbeda seperti menambahkan terapi kombinasi seperti penambahan *demineralised bone matrix*, *nano-CHA*, dan kombinasi lainnya pada penelitian. Penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan PRP yang efektif dalam penyembuhan tulang masih diperlukan untuk menentukan metode yang paling optimal dalam pemberian PRP.

## SIMPULAN

Platelet-rich plasma (PRP) memberikan dampak positif pada penyembuhan tulang dengan membantu merangsang pembentukan tulang dan meningkatkan volume jaringan tulang baru. Pemberian PRP tidak selalu memberikan hasil yang signifikan, perbedaan objek penelitian dan perlakuan yang diberikan akan memberikan hasil yang berbeda pula. Berdasarkan penelitian ini, pemberian PRP pada setiap hewan coba memberikan dampak positif yaitu meningkatkan jaringan tulang baru pada fase awal penyembuhan terutama pada hewan coba kelinci, di mana pemberian PRP dapat meningkatkan kecepatan regenerasi tulang dan meningkatkan kepadatan mineral tulang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wu AM, Bisignano C, James SL, Abady GG, Abedi A, Abu-Gharbieh E, *et al.* Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(9):e580–92.
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset Dasar Kesehatan (Risikesdas) 2018 . Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI; 2018 [diakses 5 April 2021]. Tersedia dari: [http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi\\_rakorpop\\_2018/Hasil%20Risikesdas%202018.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Risikesdas%202018.pdf)
3. Ropyanto CB, Sitorus R, Eryando T. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan status fungsional paska open reduction internal fixation (ORIF) fraktur ekstremitas. *Jurnal Keperawatan Medikal Bedah.* 2013;1(2).
4. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):45–54.
5. Triono P, Murinto. Aplikasi pengolahan citra untuk mendeteksi fraktur tulang dengan metode deteksi tepi canny. *Jurnal Informatika Ahmad Dahlan.* 2015; 9(2):103842.
6. van Lieshout EMM, den Hartog D. Effect of platelet-rich plasma on fracture healing. *Injury.* 2021; 52: S58–66.
7. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(1):50-4.
8. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225–8.
9. Civinini R, Macera A, Nistri L, Redl B, Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(1):25-31.
10. Hardhani PR, Lastianny SP, Herawati D. Pengaruh penambahan platelet rich plasma pada bovine porous bone mineral terhadap penyembuhan jaringan periodontal pada terapi poket infraboni. *Jurnal Kedokteran Gigi.* 2014;5(4):342–8.
11. 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;40(4):500–10.
12. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: Current concepts and application in sports medicine. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2009;17(10):602–8.
13. Hoffbrand AV, Moss PAH. Kapita selekta hematologi (terjemahan). Edisi ke-6 Jakarta: EGC. 2013;
14. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(6):68-70.
15. Skwarcz S, Bryzek I, Gregosiewicz A, Warda E, Gawęda K, Tarczyńska M, *et al.* Autologous activated platelet-rich plasma (PRP) in bone tissue healing—does it work? Assessment of PRP effect on bone defect healing in animal models. *Pol J Vet Sci.* 2019;22(1):109-15.

16. Karakayalı M, Alpay Y, Sarısözen B. Effect of platelet-rich plasma on bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis: An experimental study in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2021; 56(1):8-13.
17. Franklin SP, Burke EE, Holmes SP. The effect of platelet-rich plasma on osseous healing in dogs undergoing high tibial osteotomy. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177597.
18. Oktaş B, Çırpar M, Şanlı E, Canbeyli İD, Bozdoğan Ö. The effect of the platelet-rich plasma on osteogenic potential of the periosteum in an animal bone defect model. *Jt Dis Relat Surg.* 2021;32(3):668-75.
19. Diesen DL, Lawson JH. Bovine thrombin: History, use, and risk in the surgical patient. *Vascular.* 2008;16(suppl 1):S29–36.
20. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowaniec DM, Dugdale EM, Hansen D, Cote MP, *et al.* The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med.* 2012;40(8):1742–9.
21. Cerci E, Akman YE, Sukur E, Bozkurt ER, Tuzuner T, Ozturkmen Y. Impact of platelet-rich plasma injection timing on healing of Achilles tendon injury in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(3):366–72.