

۱. مقدمه

پس از مشخص شدن نقش IL-1 در پاتوفیزیولوژی استئوآرتریت (OA)، محققین در اواسط دهه ۹۰ میلادی تلاش‌هایی برای یافتن ماده‌ای قابل تزریق که توانایی مهار IL-1 را داشته باشد آغاز کردند. این تلاش‌ها منجر به تولید Autologous Conditioned Serum (ACS) شد که حاوی مقادیر بالایی از سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ (IL-1Ra) است. مطالعات متعددی در زمینه اثربخشی این ترکیب در بهبود OA در مدل‌های حیوانی و سپس در انسان انجام شده است. یکی از عوامل کلیدی در تزریق ACS، تعداد دفعات تزریق آن (معمولاً بین ۳ تا ۵ جلسه) می‌باشد که بر اساس مطالعات تعیین شده است (۵-۱).

آرتروکاین، محصول نوین در درمان غیرتهاجمی مشکلات مفصلی، دیسک کمر و آسیب‌های عضلانی است که با استفاده از سرم تعدیل‌شده از خون خود بیمار تهیه می‌شود. این درمان به‌طور خاص برای کاهش درد و التهاب و بهبود عملکرد طراحی شده است و با بهره‌گیری از پروتئین‌های فعال بیولوژیک مانند IL-1Ra، به کاهش التهاب در بافت‌های آسیب‌دیده کمک می‌کند. آرتروکاین با کاهش عوارض جانبی و عدم نیاز به استفاده از مواد افزودنی خارجی یا سنتتیک، درمانی ایمن و مؤثر ارائه می‌دهد.

۲. بیشترین موارد مصرف و منع مصرف

امروزه ACS به‌عنوان یکی از روش‌های پیشرو در درمان غیرتهاجمی OA شناخته شده و کاربرد گسترده‌ای در کاهش درد و بهبود عملکرد در افراد مبتلا به بیماری‌های اسکلتی عضلانی دارد. این روش به‌ویژه برای افرادی که از OA زانو، مفصل ران، مچ پا و شانه رنج می‌برند، گزینه‌ای ایده‌آل محسوب می‌شود. همچنین، در کاهش دردهای ناشی از کمردرد مزمن به دلیل فتق دیسک مهره‌ها و تنگی کانال نخاعی تأثیر بسزایی داشته است. به دلیل خواص ضدالتهابی و تسکین درد، استفاده از آرتروکاین در درمان صدمات تاندون‌ها (مانند تاندونیت شانه و آرنج) و آسیب‌های عضلانی نیز بسیار مؤثر بوده و به بهبود فرایند بازسازی بافت کمک می‌کند.

هرچند موارد منع مصرف عمده‌ای ذکر نشده است، رعایت شرایط ذیل برای ایمنی و اثربخشی بیشتر ضروری است (۱-۴):

- وجود عفونت فعال در بدن یا محل تزریق.
- بیماری‌های حاد یا مزمن اختلالات انعقادی یا ترومبوسیتوپنی.
- مصرف داروهای ضد انعقاد قوی که ممکن است خطر خونریزی را افزایش دهد.
- حساسیت به مواد بیولوژیک تهیه‌شده از خون خود فرد.
- وجود عفونت حاد یا تب.
- سه روز پس از ابتلا به اسهال یا یک هفته پس از مصرف آنتی‌بیوتیک.
- واکسیناسیون در چهار هفته گذشته.

۳. معیارهای ورود به درمان

سن بالای ۳۰ سال: برای این درمان، بیماران باید سن بالای ۳۰ سال داشته باشند، چراکه آرتروز در این سنین معمولاً آغاز می‌شود و درمان‌های بیولوژیک مانند ACS تأثیر بهتری دارند.

تشخیص OA حداقل سه ماه قبل: این درمان برای بیماران که حداقل سه ماه از تشخیص OA گذشته باشد، مناسب است.

درجه OA بر اساس معیارهای رادیولوژیک Kellgren-Lawrence در سطح ۲ یا ۳: بیماران با درجات متوسط تا شدید OA (Kellgren-Lawrence درجه ۲ یا ۳) به‌طور معمول برای درمان با ACS انتخاب می‌شوند، زیرا این درجات نشان‌دهنده التهاب و تخریب قابل توجه مفصل هستند.

در بیماران با Degenerative Joint Disease (DJD) درجه ۴: تصمیم‌گیری برای استفاده از ACS باید بر اساس نظر پزشک معالج و بررسی دقیق سایر گزینه‌های درمانی صورت گیرد. در این موارد، ACS ممکن است به‌عنوان یک گزینه تکمیلی یا در کنار درمان‌های دیگر مدنظر قرار گیرد.

نمره (VAS) Visual Analog Scale باید حداقل ۵۰ باشد: به این معنی که درد آن‌ها باید در سطح متوسط تا شدید باشد تا درمان با ACS مفید واقع شود.

در موارد سابقه جراحی زانوئی آسیب‌دیده: باید حداقل سه ماه از زمان جراحی گذشته باشد تا از بروز عوارض ناخواسته جلوگیری شود و درمان با ACS به‌طور مؤثر عمل کند.

۴. توضیحات، نکات و هشدارها

- نمونه‌گیری: باید توسط فرد ماهر و در تجربه انجام شود و در محیطی آرام و بدون استرس، در مدت ۳ تا ۵ دقیقه صورت گیرد. این امر به کاهش خطر آلودگی و آسیب به نمونه کمک می‌کند.
- پرهیز از حرکت اضافی: از هرگونه حرکت اضافی یا فشار که ممکن است باعث آسیب به گلبول‌های قرمز (RBC) و لیز شدن آن‌ها شود، باید پرهیز گردد.
- بالانس بودن سانتریفیوژ: قبل از شروع کار، بررسی و بالانس بودن سانتریفیوژ الزامی است تا از آسیب به نمونه و خطاهای احتمالی در فرایند جداسازی فازهای مختلف جلوگیری شود.
- استفاده از تجهیزات استریل: استفاده از دستکش و شان استریل در تمام مراحل فرایند الزامی است تا از آلودگی‌های محیطی و خطرات بهداشتی جلوگیری شود.
- کنشیدن سرم: سرم باید با استفاده از فیلتر مناسب و با سرعت ثابت و به‌آرامی کشیده شود تا از آسیب به سلول‌ها و افزایش احتمال آلودگی جلوگیری گردد.
- نگهداری محصول نهایی: پس از آماده‌سازی ACS، باید آن را در سرنگ‌های ۳ سی‌سی و با ذکر نام بیمار در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد برای مدت حداکثر دو ماه نگهداری کرد.
- عدم تعویض اجزا و وسایل: استفاده از کیت‌های مختلف برای فرایند ACS نباید باعث تعویض اجزا و وسایل شود تا از تغییرات غیرمنتظره در کیفیت محصول جلوگیری گردد.
- منوعیت استفاده از تجهیزات تشخیص طبی: هیچ‌گاه نباید از تجهیزات آزمایشگاهی که همزمان در تشخیص طبی هم استفاده می‌شوند، مانند آنکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد، برای فرآوری ACS استفاده کرد.
- زمان فرآوری: فرآوری ACS ممکن است ۱۸ تا ۲۴ ساعت طول بکشد، بنابراین باید از استفاده از محصولات منفرقه یا لوله‌های انتقال خون رایج پرهیز کرد که ممکن است برای این مدت مناسب نباشند.
- رعایت استریل بودن: دقت در رعایت استریل بودن تمامی مراحل فرآوری و آماده‌سازی ACS امری ضروری است. هرگونه آلودگی می‌تواند بر کیفیت و اثربخشی محصول نهایی تأثیر منفی بگذارد.

۵. محتویات کیت

- سرنگ (۳۵ سی‌سی): یک عدد سرنگ مخصوص با ظرفیت ۳۵ سی‌سی که به همراه Glass Coated Beads برای نمونه‌گیری از خون استفاده می‌شود.
- فیلتر (۰/۲ میکرونی): سه عدد فیلتر با منافذ ۰/۲ میکرونی جهت فیلتر کردن سرم در انتقال از سرنگ فرآوری آرتروکاین به سرنگ تزریق.
- اسکالپ وین (G21): یک عدد سوزن پروانه‌ای شکل (G21) جهت نمونه‌گیری از خون.
- قطعه اتصال (Connector): یک عدد جهت انتقال سرم از سرنگ فرآوری آرتروکاین به سرنگ تزریق.
- قطعه درپوش: سه عدد برای سرنگ‌های تزریق.

۶. وسایل مورد نیاز که در کیت موجود نمی‌باشند

- سانتریفیوژ با باکت مخصوص کیت
- سرنگ ۵ سی‌سی: سه عدد جهت انتقال سرم به سرنگ نهایی و آماده‌سازی آن برای استفاده در درمان.
- اسپری الکلی ۷۰٪، یک عدد گارو، یک عدد پد الکلی و یک عدد چسب.

۷. پایداری و شرایط نگهداری کیت آرتروکاین

- اجزای کیت تا پایان تاریخ انقضای درج شده روی برجسب هر جزء، در صورتی که بسته‌بندی سالم و بدون پارگی باشد، قابل استفاده هستند.
- شرایط دمایی نگهداری کیت ترجیحاً دمای اتاق (RT) یعنی ۸ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. در صورت ضرورت، بین ۲ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد نیز قابل قبول می‌باشد.
- مدت زمان نگهداری سرم فرآوری شده آرتروکاین با کیت مذکور، کوتاه مدت بوده و پس از انتقال به سرنگ‌های تزریق، حداکثر ۲ ماه در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد.

۸. روش کار کیت آرتروکاین

- خون‌گیری: از سرنگ مخصوص برای خون‌گیری تا حجم ۳۰ سی‌سی اقدام کنید.
- آنکواسیون: سرنگ حاوی نمونه خون را ۴ بار به صورت دورانی حرکت دهید. سپس آن را به مدت ۱۲ تا ۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد داخل آنکوباتور قرار دهید. (در این مرحله، پروتئین‌های فعال IL-1Ra توسط سلول‌های دفاعی طبیعی خون در اثر تماس با بیدهای شیشه‌ای پوشش‌دار تولید می‌شوند).
- سانتریفیوژ: پس از اتمام زمان آنکواسیون، سرنگ را به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ RPM سانتریفیوژ کنید.
- جداسازی سرم: سرم جدا شده را با استفاده از کانکتور و فیلتر از سرنگ آرتروکاین به سرنگ‌های تزریق منتقل کنید.
- آماده‌سازی نهایی: قبل از نگهداری سرنگ‌های ۵ سی‌سی حاوی ACS در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد، نام بیمار و مشخصات لازم را روی آن‌ها ثبت کنید.

برای استفاده از کیت آنالیز، ابتدا یکی از سرنگ‌های ۵ سی‌سی را در همان روز آماده‌سازی کرده و باقی نمونه‌ها به فواصل یک هفته‌ای توسط پزشک معالج تزریق می‌شوند. بیشتر مطالعات بر دوز تزریقی ۴ سی‌سی به تعداد ۳ بار تزریق موافق هستند. هرچند پروتکل‌های دیگری نیز موجود است. انتخاب دوز مناسب، فاصله زمانی تزریق و تعداد دفعات آن، به همراه وضعیت التهابی سیستمیک بیمار، از مهم‌ترین پارامترهای تاثیرگذار در اثربخشی درمان هستند.

۱۰. عوارض جانبی

پس از گذشتن بیش از ۱۵ سال استفاده از ACS، هیچ عارضه مهم یا تهدیدکننده‌ای گزارش نشده است. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که عوارض جانبی عمدتاً خفیف و محدود به موارد زیر هستند:

در خفیف تا متوسط، تورم، گرما یا خارش در محل تزریق که معمولاً ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت بدون مداخله برطرف می‌شود. بحسی خفیف در محل تزریق که حدود ۲ ساعت طول می‌کشد. تنها یک مورد آرتریت عفونی گزارش شده که احتمالاً ناشی از فرآیند تزریق بوده است، نه آلرژی سرم، زیرا ACS با فیلترهای ۰/۲ میکرونی تزریق می‌شود. توصیه می‌گردد از فعالیت‌های شدید فیزیکی تا ۴۸ ساعت پس از تزریق خودداری کنید. انتظار درد یا ناراحتی خفیف در ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق طبیعی است. هیچ شواهدی از تداخل منفی ACS با سایر داروها یا روش‌های درمانی گزارش نشده است، اما مشورت با پزشک توصیه می‌شود (۱۳-۱۱).

۱۱. شاخص‌های اجرایی و نتایج قابل انتظار

تعیین میزان IL-1 و IL-1Ra در آزمایشگاه‌ها و بخش‌های بالینی مرسوم نمی‌باشد. به همین دلیل در سال ۲۰۱۶، مطالعه‌ای به بررسی امکان استفاده از CRP به عنوان یک مارکر التهابی برای تعیین زمان جداسازی ACS از بیماران صورت پذیرفت. این مطالعه عواملی مانند عفونت، تروما، ایسکمی، عوامل آنتی ژنیک فعال کننده لنفوسیت‌های T، و سندرم‌ها را به عنوان افزایش دهنده‌های سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1 و TNF در نظر گرفت و پیشنهاد داد که در صورت وجود این شرایط جداسازی ACS به زمان دیگری موکول نگردد. این مطالعه حدود ۵ mg/dl CRP را به عنوان محدوده‌ی التهابی پیشنهاد داده و توصیه کرده است که در مقادیر بالاتر از این حد، ACS از بیمار گرفته نشود، چرا که میزان سایتوکین‌های التهابی موجود در آن بالا بوده و امکان کاهش تاثیر آن وجود دارد (۷). همانطور که در بالا گفته شد، در زمان خونگیری برای تهیه ACS نباید التهاب سیستمیک وجود داشته باشد اما از آنجا که همه‌ی درمان‌های ضد التهابی فقط برای بیماران استفاده می‌شوند که التهاب فعال در موضع مفصلی آسیب دیده را دارند لذا در یک مطالعه وجود ورم و التهاب غشاهای مفصلی، شاخصی برای شناسایی التهابی بودن ACS در نظر گرفته شد که اگر تزریق در این زمان منجر به نتایج بهتری خواهد گردید. اگرچه برخی از محققان توصیه می‌کنند که ACS باید فقط پس از تخلیه کامل آپیون‌های التهابی در مفاصل آسیب دیده تزریق گردد؛ اما در هیچ مطالعه‌ای اثرات تخلیه کامل آپیون‌های التهابی با عدم تخلیه آن بر میزان عملکرد مفصلی مقایسه نشده است. این حال، احتمال آن وجود دارد که مایکول‌های التهابی موجود در آپیون‌های مفصلی موجب خشن شدن عود سریع وجود ضدالتهابی موجود در ACS پس از تزریق به بیمار شوند (۶). شاخص التهاب مفصلی را می‌توان به صورت بصری مشاهده نمود و با عکس‌های رادیولوژیک تشخیص داد. در نهایت با توجه به اینکه التهاب مفاصل در بیماران مبتلا به OA موضعی و محدود به مفصل آسیب دیده می‌باشد، توان درصورت نبودن سایر شرایط ایجاد کننده‌ی التهاب سیستمیک، ACS را از بیماران جدا کرد. بنابراین، درصورتی که بیمار کاندید درمان با ACS است، بهتر است قبل از هرگونه تزریق یا جراحی، ACS را جدا کرد و در فریزر منهای ۲۰ درجه سانتیگراد تا زمان تزریق نگهداری نمود (۱۲-۱۱، ۱۳).

در مطالعات گذشته، استفاده از IL-1Ra نوترکیب در قالب دارو به صورت ویال آماده پس از تزریق را بررسی کرده‌اند. این مدل نوترکیب به سرعت موضع تزریق را در درون مفصل ترک کرده، به طوری که نیمه عمر آن در درون حلود ۵ ساعت می‌باشد. اما هم طبعی ACS دیرتر از فضای مفصلی خارج می‌گردد. البته این زمان کوتاه، اهمیت چندان در اثرات مناسب‌تر ACS نسبت به IL-1Ra نوترکیب ندارد. از این رو برخی از مطالعات به اهمیت سایر اجزاء موجود در ACS در افزایش کارایی آن اشاره کرده‌اند. فاکتورهای رشد موجود در ACS و همچنین ترکیبات غیر پروتئینی موجود در آن از اجزاء مهمی هستند که اثر بخشی آن‌ها در بهبود بافت‌های آسیب دیده ثابت شده است (۹).

به دلیل ماهیت اتولوگ این ترکیب، نیاز به رعایت کردن فازهایی مختلف تریال در مورد ACS نمی‌باشد. با این اوصاف، مطالعات کارآزمایی بالینی در زمینه استفاده از ACS برای درمان OA علامت دار زانو وجود دارد. در دو مطالعه کارآزمایی بالینی، روش تزریق ACS مشابه بوده و ۲ میلی لیتر ACS در قسمت Lateral Supero مفصل از طریق نیدل با گیج ۲۱ و فیلتر ۰/۲ میکرونی تزریق شد. در اولین مطالعه Baltzer و همکاران، ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به OA مفصل زانو را که بر اساس اندکس (Kellgren Lawrence) در مراحل ۱-۳ بودند تحت درمان با ACS قرار دادند. در این مطالعه، هر بیمار در طول سه تا چهار هفته، ۸-۶ دوز ACS دریافت کرد. سه ماه پس از پایان درمان، اندکس WOMAC برای همه‌ی بیماران سنجش شد و نشان داد که در بیش از ۷۰٪ بیماران بیشتر از ۵۰٪ بهبود نسبت به روز اول ایجاد شده است. این بهبود در بیشتر از ۳۵٪ بیماران جراحی پس از سه سال ونیم نیز پایدار بود. در این مطالعه هیچ گونه عارضه آرتریک و یا عفونی در بیماران

مشاهده نشد. با این حال در ۳/۵٪ از بیماران، بلافاصله بعد از تزریق، ورم مفصلی ایجاد شد که خود محدود شونده بود و بعد از چند ساعت برطرف شد. اولین مقایسه اثر درمانی ACS با هیالورونیک اسید و داروئاما در بیماران مبتلا به OA نیز توسط Baltzer و همکارانش انجام شد. در این مطالعه تمام بیماران که از اکتبر ۲۰۰۳ تا جولای ۲۰۰۴ به پنج کلینیک مربوطه مراجعه کرده بودند از نظر فاکتورهای ورود به مطالعه ارزیابی شدند. برای گروه ACS در سه هفته متوالی، هر هفته دو بار تزریق ACS درون مفصلی انجام شد. ارزیابی بیماران در روز صفر و هفته‌های ۷، ۱۲، و ۲۶ نشان داد که همه‌ی پارامترهای مورد بررسی در اندکس WOMAC در گروه ACS بهتر از HA و سایرین بود. جالب آنکه تفاوت این اندکس در گروه HA و سایرین معنادار نبود. از این مطالعه ۶ ماهه می‌توان نتیجه گرفت که ACS برای بهبود درد و عملکرد در بیماران که OA علامت دار زانو دارند مناسب می‌باشد. پس از گذشت دو سال از این مطالعه، ۳۱۰ نفر از بیماران مجدداً توسط یک پزشک که از نوع درمان پیشین غیر مطلع بود ارزیابی شدند. ۱۲۲ نفر از این بیماران در این مدت درمان‌های دیگری همچون جراحی، دارو و یا تزریق را امتحان کرده بودند. بعد از گذشت ۲ سال اختلاف معنادار مشاهده شده در پارامترهای که در ماه ششم ارزیابی شده بود پایدار مانده بود (۱۴-۱۱).

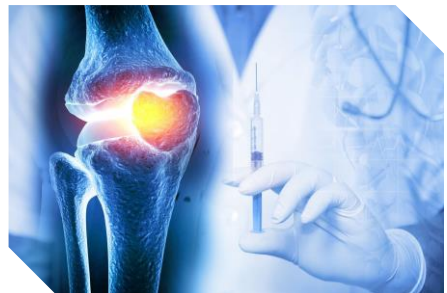
به نظر می‌رسد که تزریق پاسخ بیماران ACS در زمان ۶۰ درصد ACS باشد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که یک میزان آپیون‌های التهابی برای بیماران در مراحل مختلف OA می‌تواند نتایج بهبودی معنادار علائم را در همه‌ی گروه‌های مورد مطالعه نشان دهد. اگرچه این مطالعه از فیزیوتراپی سنگینی برای بیماران بهره گرفت، با این حال فیزیوتراپی به تنهایی به صورت محدودی، بهبود بالینی ایجاد می‌کند (۱۲). نتایج مطالعات مختلف به نفع اثربخشی این دارو در زمینه التهاب درد و بهبود التهاب به صورت سریع و پایدار آسیب هرچند مکانیسم مولکولی درگیر در بهبود و همچنین تاثیر ACS بر غضروف نواحی آسیب دیده، به صورت دقیق تعیین نشده است، اما ترکیبی از فعالیت‌های تعدیل ایمنی در ابتدا و متعاقباً جلوگیری از تخریب بیشتر و افزایش بازسازی سلولی بافتی از مهمترین دلایل اثر بخشی این ماده می‌باشد. مطالعات اخیر در نمونه‌های انسانی OA نشان داده‌اند که ACS می‌تواند نتایج مؤثرتری در کاهش التهاب و درد در مقایسه با PRP داشته باشد. در این راستا، تزریق ACS ۲۰ نمونه دارای زانو نواسته است نتایج بهتر ACS را در بهبود درد در مقایسه با PRP داشته باشد. در مورد اسکوئرها ACS، WOMAC، VAS، Rating Score و (KSCRS)، نشان داده شده است که در موارد اولیه زانو، ACS می‌تواند نتایج بالینی بهتری را در مقایسه با تزریق استروئیدها، HA و PRP نشان دهد (۱۱-۱۰). به طور کلی، بدیهی است که بررسی سیستمیک‌های ضد التهابی بیشتر و فاکتورهای ترمیمی کمتری دارد. بدیهی است خواص ضد التهابی در ACS بیشتر بوده و در شروع درمان با نتایج بهتری همراه خواهد شد. اما پس از کنترل فاز التهابی و گذراندن دوره مذکور، برای افزایش بازسازی، PRP مزایای بیشتری دارد. لذا، شروع درمان با آنالیز و نگهداشت درمان با PRP توصیه می‌شود. در یک بررسی سیستمیک‌های ضد التهابی در سال ۲۰۲۴ به چاپ رسید، نشان داده شد که درمان به طریق ACS در بیماران مبتلا به امراض ستون فقرات، نتایج بسیار بهتری را نسبت به درمان به روش تزریق استروئید اپیدورال کمرب (lumbar) به دنبال دارد. بیشترین مواردی که تحت درمان با ACS قرار گرفتند بیماران دارای رادیکولوپاتی کمرب، دیسک دژنراتیو و یا تنگی نخاعی بودند (۲۱).

به طور کلی می‌توان گفت که ACS یک روش درمانی ایمن و موثر برای کاهش درد و التهاب در بیماران مبتلا به OA، به‌ویژه در زانو و ستون فقرات، است. با رعایت شرایط مناسب خونگیری و تزریق، این روش می‌تواند نتایج بالینی پایدار را به همراه داشته باشد. تزریق ACS با PRP و فیزیوتراپی می‌تواند رویکردی جامع برای مدیریت OA ارائه دهد.

۱۲. منابع

1. Frisbie DD, Kawcak CE, Werpny NM, Park RD, McIlwraith CW. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*. 2007;68(3):290-6.
2. Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell H, Meijer H, Wehling P, Mir L. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. *International Journal of Sports Medicine*. 2004;25(08):582-7.
3. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflammation Research*. 2003;52:404-7.
4. Tassara M, De Ponti A, Barzizza L, Zambelli M, Parisi C, Milani R, Santoleri L. Autologous conditioned serum (ACS) for intra-articular treatment in osteoarthritis: retrospective report of 28 cases. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018;57(4):573-7.
5. Damjanov N, Barac B, Colic J, Stevanovic V, Zekovic A, Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Medical Ultrasonography*. 2018;20(3):335-41.
6. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ, Creemers LB. Response to: cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection-arthro's reply. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12:1-2.
7. Grogan KA, Bicanic G, Delimar D. Elevated CRP level could herald less efficient autologous conditioned serum (ACS) treatment. *Medical Hypotheses*.

8. Fox BA, Stephens MM. Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine®-derived autologous conditioned serum. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010;6(3):335-45.
9. Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(7):400-10.
10. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18001.
11. Yang KA, Rajmakers N, Van Arkel E, Caron J, Rijk P, Willems W, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(4):498-505.
12. Baselga García-Escudero J, Miguel Hernández Trillos P. Treatment of osteoarthritis of the knee with a combination of autologous conditioned serum and physiotherapy: a two-year observational study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145551.
13. Zarrinang D, Bekkers JE, Saris DB. Long-term effect of injection treatment for osteoarthritis in the knee by Orthokin autologous conditioned serum. *Cartilage*. 2018;9(2):140-5.
14. Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Seidel F, Granrath M. A new treatment for hip osteoarthritis: clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum. *Orthopedic Reviews*. 2013;5(2).
15. Baltzer A, Moser C, Jansen S, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17(2):152-60.
16. Baltzer A, Drever R, Granrath M, Godde G, Klein W, Wehling P. Intraarticular treatment of osteoarthritis using autologous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) conditioned serum. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2003;54(6):209-11.
17. Cheng PG, Yang KD, Huang LG, Wang CH, Ko WS. Comparisons of Cytokines, Growth Factors and Clinical Efficacy between Platelet-Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum for Knee Osteoarthritis Management. *Biomolecules*. 2023;13(3).
18. Khurana A, Goyal A, Kirubakaran P, Akhand G, Gupta R, Goel N. Efficacy of Autologous Conditioned Serum (ACS), Platelet-Rich Plasma (PRP), Hyaluronic Acid (HA) and Steroid for Early Osteoarthritis Knee: A Comparative Analysis. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2021;55(Suppl 1):217-27.
19. Coşkun HS, Yurtbay A, Say F. Platelet Rich Plasma Versus Autologous Conditioned Serum in Osteoarthritis of the Knee: Clinical Results of a Five-Year Retrospective Study. *Cureus*. 2022;14(4):e24500.
20. Vitali M, Ometti M, Pironti P, Salvato D, Sandrucci A, Leone O, Salini V. Clinical and functional evaluation of bone marrow aspirate concentrate vs autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Biomed*. 2022;93(5):e2022222.
21. Rajkovic CJ, Merckling ML, Lee AW, Subah G, Malhotra A, Thomas ZD, et al. Conservative management of spinal pathology with autologous conditioned serum: A systematic review of the literature. *World Journal of Orthopedics*. 2024;15(9):870-81.



Unit 1, Paya Fanavari Kian Company,
Clinical Technology Growth Center,
Arabi Street, Daneshjoo Boulevard,
Velenjak, Tehran, Iran (198717450)



021 22 43 25 20



Info@payafanavari.com



www.payafanavari.com



paya_lab



PAYA FANAVARI KIAN Co.

Regen[®]