

Uloga matičnih stanica u prevenciji i tretmanu sportskih ozljeda

Davidović, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:886520>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Davidović

**Uloga matičnih stanica u prevenciji i tretmanu
sportskih ozljeda**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju, medicinu rada i sporta Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Milana Miloševića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

KRATICE

ACL – anterior cruciate ligament

AD-MSC – adipose derived mesenchymal stem cells

BM-MSC – bone marrow mesenchymal stem cells

DASH - Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand

EGF – epidermal growth factor

FGF – fibroblast growth factor

ITM – indeks tjelesne mase

MDSC – muscle derived stem cells

MSCs – synovial mesenchymal stem cells

NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs

PBSC – peripheal blood stem cells

PDGF – platelet-derived growth factor

PRP – platelet-rich plasma

TGF- β – transforming growth factor beta

UCL – ulnar collateral ligament

VAS – vizualno-analogna skala

VEGF – vascular endothelial growth factor

WHO – World Health Organization

SADRŽAJ

SAŽETAK	1
SUMMARY	2
UVOD	3
FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA SUSTAVA ZA POKRETANJE	4
PODJELA SPORTSKIH OZLJEDA	7
METODE LIJEČENJA SPORTSKIH OZLJEDA	10
• Tradicionalne metode liječenja	10
• Nove metode liječenja	14
• Metoda liječenja matičnim stanicama	15
CILJEVI I METODE	17
SPORTSKE OZLJEDE	19
• Epidemiologija sportskih ozljeda	20
MATIČNE STANICE	22
PRIMJENA MATIČNIH STANICA U LIJEČENJU SPORTSKIH OZLJEDA	24
• Mišići	24
• Tetive	26
• Ligamenti	29
• Menisk	31
• Hrskavica	33
• Kostí	35
REGENERATIVNA MEDICINA	38
ZAKLJUČAK	43
ZAHVALE	45
LITERATURA	46
ŽIVOTOPIS	56

„ULOGA MATIČNIH STANICA U PREVENCIJI I TRETMANU SPORTSKIH OZLJEDA“

SAŽETAK

Liječenje sportskih ozljeda iznimno je zahtjevno područje u medicinskoj praksi. Njegova kompleksnost proizlazi iz niza čimbenika, među kojima se ističu stvaranje prikladnog programa terapije nakon kojega se oštećeno tkivo mora vratiti u prvobitan oblik ne samo po pitanju strukture, nego i funkcionalnosti, pritisak ljudi iz neposrednog okruženja ozlijeđenog sportaša, poput sponzora, medija, pa i samog sportaša koji se želi vratiti natjecateljskom sportu u najkraćem roku, često ne razmišljajući o posljedicama, te relativna ograničenost po pitanju izbora terapijskih metoda koje će se primjenjivati u liječenju. Sportska medicina je, kao i medicina u globalu, iznimno napredovala po pitanju prevencije i dijagnostike ozljeda, ali po pitanju terapije već dugo vremena nema većih promjena, te se i danas, kao i prije nekoliko desetljeća, u liječenju primjenjuju praktički isti algoritmi, poput PRICE (*Protect, Rest, Ice, Compression, Elevation*) protokola u liječenju akutnih ozljeda mekih tkiva, zatim upotrebe klasičnih nesteroidnih antiupalnih lijekova i kortikosteroida, te upotrebe struje, magneta, lasera i ultrazvuka u programu fizikalne rehabilitacije nakon inicijalnog zbrinjavanja ozljede. Iako se ne može poreći određena efikasnost tih metoda, ozljede liječene na taj način često prelaze u kroničan oblik, a zbog manjkavosti prirodnih mehanizama popravka oštećenog tkiva, često dolazi do stvaranja fibroze na mjestu ozljede, a samim time i do povećanog rizika za nastanak recidiva. Iz tog razloga, moderna sportska medicina zahtjeva otkriće i primjenu novih metoda u liječenju ovakve vrste ozljeda. Kako stvari stoje, u bliskoj budućnosti moglo bi doći upravo do takvih promjena. Uvođenjem bioloških tretmana u medicinu, poput primjene autologne kondicionirane plazme ili mezenhimalnih matičnih stanica, moglo bi doći do revolucije u liječenju sportskih ozljeda po pitanju trajanja oporavka, kvalitete i funkcionalnosti tkiva nakon završenog liječenja te čak i prevencije budućih, sličnih ozljeda. Mezenhimalne matične stanice mogu biti izolirane iz niza različitih tkiva u ljudskom tijelu, uključujući koštano srž, masno tkivo, sinoviju, perifernu krv i perinatalna tkiva, ali se jednako tako različiti tipovi razlikuju s obzirom na potencijal proliferacije i diferencijacije u druga tkiva. U ovom sustavnom pregledu literature izvršena je evaluacija trenutno dostupnih podataka na temu regenerativne medicine, tkivnog inženjeringa i primjene matičnih stanica u liječenju različitih tkivnih defekata. Kratki zaključak ovog istraživanja je kako uistinu postoje iznimno obećavajući podaci vezani uz upotrebu matičnih stanica u sportskoj medicini, ali i da je potrebno provesti još veliki broj studija na tu temu, kako bi se sa sigurnošću utvrdile sve prednosti i eventualni nedostaci primjene ovakvog tipa liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: sportske ozljede, regenerativna medicina, mezenhimalne matične stanice, tkivni inženjering

„THE ROLE OF STEM CELLS IN PREVENTION AND TREATMENT OF SPORTS INJURIES“

SUMMARY

Treatment of sports injuries is an extremely demanding area in medical practice. Its complexity stems from a number of factors among which the creation of an appropriate therapy program stands out, after which the damaged tissue must return to its original shape not only in terms of structure but also functionality, as well as pressure from people in the immediate environment of the injured athlete, such as sponsors, media and even the athlete himself who wants to return to sports as soon as possible, often not thinking about the consequences, and in the end, limitation in the choice of therapeutic methods to be used in treatment.

Sports medicine, like medicine in general, has made great progress in terms of prevention and diagnosis of injuries, but at the same time, in terms of therapies, for a long time there have not been any major changes. Today still, just like a few decades ago, practically the same algorithms are applied in treatment, such as PRICE (*Protect, Rest, Ice, Compression, Elevation*) protocol in the treatment of acute soft tissue injuries, use of classic nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids, use of electricity, magnets, lasers, and ultrasound in a physical rehabilitation program after the initial care of the injury. Although the effectiveness of these methods cannot be denied, injuries treated that way often turn into a chronic form, and due to the lack of natural mechanisms for repairing damaged tissues, fibrosis often occurs on the site of the injury, and thus there is an increased risk of recurrence. For this reason, modern sports medicine requires the discovery and application of new methods in the treatment of this type of injuries. As things stand, such changes may occur in the near future. By introducing biological treatments into medical practice, such as platelet-rich plasma or mesenchymal stem cells, it is possible to revolutionize the treatment of sports injuries in terms of seeking recovery, quality and functionality of tissues after treatment and even prevention of future similar injuries. Mesenchymal stem cells can be isolated from a number of different tissues in the human body, including bone marrow, adipose tissue, synovium, peripheral blood and perinatal tissue, but in the same way, different types differ in terms of potential for proliferation and differentiation into other tissues. In this systematic review of literature, the evaluation of currently available data on the subject of regenerative medicine, tissue engineering and stem cell application in the treatment of various tissue defects was performed. The short conclusion of this research is that there truly do exist extremely promising data related to the use of stem cells in sports medicine, but also that a large number of studies regarding that topic yet need to be conducted, to determine with certainty all advantages and potential shortcomings of this type of treatment.

KEY WORDS: sports injuries, regenerative medicine, mesenchymal stem cells, tissue engineering

UVOD

U modernom, ubrzanom načinu života, svaka situacija koja nije predviđena prije nego što se dogodi, za posljedicu nosi gubitak vremena, a samim time i gubitak novca. U takvom svijetu, gdje je vrijeme novac, a svako odudaranje od najviše razine efikasnosti neprihvatljiva anomalija, svaki čovjek teži prilagodbi na visoke zahtjeve koji se od njega traže. Slično vrijedi i za postulate modernog sporta, gdje cijeli niz stručnjaka na dnevnoj bazi pokušava otkriti nove čimbenike koji bi sportašima omogućili da treniraju jače, brže i efikasnije, a samim time i da razinu svoje izvedbe dovedu do maksimalne razine, a nerijetko i da je premaše.

Svaki profesionalni sportaš teži da njegova izvedba bude na maksimalnoj razini, a da bi do toga došao, nerijetko se optereti do razine koju njegov organizam nije u mogućnosti izdržati ni kompenzirati. Ovdje dolazimo do važnog dijela života modernog sportaša – ozljeda. Uz sportske ozljede vežemo niz različitih pitanja na koja ćemo pokušati odgovoriti u odlomcima koji slijede. Neka od njih su, između ostalih, možemo li ozljede prevenirati, ako možemo, na koji način ih možemo prevenirati, te mogu li matične stanice, kao relativno nova, a samim time i neistražena metoda liječenja, imati ulogu u prevenciji sportskih ozljeda.

Nadalje, za ozljede koje su se već dogodile, glavna su pitanja ona o vrsti ozljede, mehanizmu njenog nastanka, potencijalnim posljedicama po zdravlje sportaša i konačno, za sportaša uvijek ključna pitanja, koje je vrijeme potrebno za kvalitetan oporavak te kako to vrijeme skratiti na sam minimum. U odlomcima koji slijede ćemo dodatno, na temelju dostupne literature, pokušati utvrditi da li i po pitanju sanacije ozljeda primjena mezenhimalnih matičnih stanica može imati određenu ulogu u modernoj sportskoj medicini.

FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA SUSTAVA ZA POKRETANJE

Lokomotorni sustav ljudskog organizma sastoji se od nekoliko osnovnih tkivnih struktura, od kojih je za potrebe ovog teksta najvažnija njihova podjela na ligamente, tetive, hrskavice, mišiće te koštano tkivo koje služi kao fizički potporanj navedenim mekotkivnim strukturama.

Ligamente ubrajamo u tkivne strukture koje podupiru i pasivno stabiliziraju zglobove. Građeni su od kolagenih vlakana te ne posjeduju svojstvo elastičnosti, a takva građa daje im veliku čvrstinu i otpornost na djelovanje vanjskih sila. Dijelimo ih prema veličini, obliku, orijentaciji i lokaciji. Mjesto na kojem se ligament veže na kost naziva se insercijsko mjesto. Ligamenti često posjeduju „epiligament“, sloj vaskularnog tkiva koji prekriva njihovu površinu i koji je važna karika u liječenju ozljeda ligamenata (1). Nadalje, radi se o izrazito dobro inerviranom tkivu, zbog čega imaju jako važnu ulogu u smislu osjeta položaja i pokreta (propriocepcija i kinestezija). Iako je ligament izuzetno čvrsta i otporna struktura, iznenadne sile koje djeluju na nepripremljeni zglob mogu dovesti do njegovog rastezanja (distenzija), uslijed čega izostaje stabilizacijska reakcija ligamenta na zglob, što za posljedicu ima bol, a nerijetko i djelomičnu odnosno potpunu rupturu ligamenta, što je jedna od najčešćih sportskih ozljeda.

Ozljede ligamenata dijele se u tri stupnja s obzirom na razinu strukturalnog oštećenja kolagenskih vlakana koja ga sačinjavaju. Prvi stupanj oštećenja ligamenata označava razinu malih trauma ligamenta na razini mikrooštećenja njegove strukture. Djelomična ruptura ligamenta u kojoj je zglob i dalje relativno stabilan, ali uz bolnost i limitiranost pokreta, spada u drugi stupanj oštećenja, dok potpunu rupturu ligamenta u kojoj zglob u potpunosti gubi stabilnost koju mu pruža ligamentarni aparat svrstavamo u treći stupanj oštećenja (2).

Slično ligamentima, i tetive su mekotkivne strukture građene od kolagenih vlakana, no za razliku od djelomično ukriženo postavljenih vlakana kod ligamenata, u tetivama su kolagena vlakna postavljena paralelno, što im daje svojstvo elastičnosti koja mišiću omogućuje kretanje, tj. njegovo istezanje i skraćivanje, te ih to čini pogodnima za spajanje mišića na kost (3). Ozljede tetiva najčešće se razvijaju kao sindromi kroničnog prenaprezanja koje nazivamo tendinopatijama, a nastaju uslijed izostanka uobičajenog regeneracijskog odgovora tetivnog tkiva na mikrotraume,

bilo zbog prevelikog oštećenja samog tkiva, bilo zbog njegovog smanjenog kapaciteta za samoobnovu (4).

Hrskavica je vrsta vezivnog tkiva građena od čvrste međustanične tvari i hrskavičnih stanica – hondrocita. Važan podatak kada govorimo o hrskavičnom tkivu, osobito u kontekstu liječenja matičnim stanicama, jest činjenica da hrskavično tkivo nije vaskularizirano. Međustanična tvar sastoji se od velike količine proteoglikana, koji omogućuju zadržavanje vode u hrskavičnom tkivu, čime se, u nedostatku vaskularizacije, omogućuje prehranjivanje hondrocita. Hrskavične ozljede se, slično gruboj podjeli sportskih ozljeda, također dijele na akutne i kronične (degenerativne) ozljede, pri čemu su akutne ozljede lokalizirane i najčešće nešto jednostavnije za liječenje, dok degenerativne ozljede hrskavice difuzno zahvaćaju njenu cijelu površinu.

Mišići su aktivni pokretači ljudskog tijela i čine čak i do 45% mase organizma. S obzirom na duljinu mišića prilikom proizvodnje sile kojom pokreće pasivni dio lokomotornog sustava, razlikujemo tri načina mišićne kontrakcije – izometričnu kontrakciju (bez promjene duljine mišića), koncentričnu kontrakciju (skraćenje duljine mišića) i ekscentričnu kontrakciju (produljenje duljine mišića). Ozljede koje se događaju u mišićnom tkivu najčešće su posljedica ekscentričnih kontrakcija i direktnih udaraca u mišićno tkivo. U potencijalne uzroke ruptur mišića prilikom ekscentričnih kontrakcija najčešće ubrajamo manjak odmora, pretreniranost, prevelika opterećenja, smanjenu fleksibilnost, nedovoljno zaliječene ranije ozljede te neadekvatno zagrijavanje prije izvođenja aktivnosti. Mišići donjih ekstremiteta najpodložniji su rupturama, a među njima se osobito ističu fleksori koljena (mišići stražnje lože). Ozljede ove skupine mišića prema istraživanju krovne europske nogometne organizacije UEFA-e, provedenom u periodu od 2001. do 2013., čine čak 34% svih ozljeda skeletnih mišića (5).

Simptomatologija svih mišićnih ozljeda uvelike je slična te predstavlja olakšavajući faktor u dijagnostici mišićnih ozljeda. Tipičan simptom je jaka, neočekivana, sijekajuća bol na mjestu ozljede. Intenzitet boli i stupanj oštećenja mišićnog tkiva tipično su u proporcionalnom odnosu. Na mjestu ozljede dolazi do krvarenja i pojave hematoma, a nerijetko se javlja i promjena boja kože na mjestu ozljede te vrlo jaka bol na palpaciju ozlijeđenog područja. Ubrzo nastanka ozljede, dolazi do spazma okolnog mišićnog tkiva, što pojačava osjet boli. Spazam je popraćen i gubitkom funkcije mišića, a preostala razina funkcionalnosti u obrnuto je proporcionalnom odnosu sa stupnjem tkivnog oštećenja. U dijagnostici mišićnih ozljeda osobito valja obratiti pozornost na

potencijalno hitno stanje – compartment sindrom. On se javlja u slučajevima većih oštećenja mišića gdje dolazi do masivnog krvarenja u tkivu, paralelno uz očuvanu mišićnu fasciju, Budući da je fascija očuvana, ta krv nema gdje otići te se nakuplja u samom tkivu, što dovodi do povećanja intrafascijalnog tlaka i prekida vaskularne opskrbe mišića, pri čemu se kao posljedica razvija ishemija, a zatim i nekroza mišićnog tkiva. Nепреpoznati i nepravilno liječeni compartment sindrom može dovesti do masivnih oštećenja i biti po život opasno stanje (6).

Naposlijetku, koštano tkivo daje potporu aktivnom dijelu lokomotornog aparata, a služi i kao čvrsti okvir ljudskog tijela. Kosti su strukture koje su izuzetno ovisne o zdravom načinu života koji uključuje pravilnu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost. Većina metaboličkih poremećaja u sportaša najprije će se ogledati na kostima i njihovoj gustoći i jakosti. Kad govorimo o ozljedama kostiju, najvažnije su frakture. Slično podjeli svih sportskih ozljeda, i frakture dijelimo na akutne i stres frakture, koje možemo promatrati kao kroničnu ozljedu kosti. Akutne frakture posljedica su djelovanja sila većih od apsorpcijskog kapaciteta neke kosti. Stres frakture su pak, posljedica ponavljanoг neadekvatnog opterećenja cijele kosti ili nekog njenog dijela, zbog čega na tim dijelovima nastaju brojne mikrotraume koje se tijekom vremena akumuliraju i u konačnici dovode do frakture kosti (7).

PODJELA SPORTSKIH OZLJEDA

Sportske ozljede najčešće zahvaćaju sustav za pokretanje. Čak i do 80% ih je posljedica traumatskog zbivanja (8). Sportske ozljede mogu biti opisane kroz nekoliko kriterija, među kojima se ističu priroda same ozljede, trajanje terapijskih postupaka, vrijeme izostanka s terena, nastanak potencijalno trajnog oštećenja, te cijena liječenja i izostanka sportaša iz natjecateljskih aktivnosti (9). Svaki od navedenih kriterija predmetom je intenzivnih istraživanja moderne sportske medicine s ciljem njihove maksimalne redukcije.

Podjela ozljeda mišićno – koštanog sustava u sportaša s obzirom na prirodu ozljede vrši se u dvije kategorije – akutne ozljede s jasno definiranim uzrokom i mehanizmom nastanka ozljede, te kronične ozljede, gdje se obično radi o različitim oblicima sindroma prenaprezanja, s nejasno definiranom etiologijom ozljede (10).

Akutne ozljede su po svojoj prirodi posljedica naglog preopterećenja tkiva, do kojeg dolazi uslijed djelovanja jasnog uzroka u nekom kratkom fragmentu vremena (11). Do njih najčešće dolazi u kontaktnim individualnim i momčadskim sportovima, poput borilačkih sportova, nogometa, rukometa, hokeja i košarke. U akutne sportske ozljede ubrajamo prijelome (puknuće ili prekid kontinuiteta kosti), kontuzije (oteklina ili krvarenje u mišiću ili nekom drugom dijelu tijela uzrokovano izravnim udarcem), istegnuća, napuknuća ili puknuća (mišići i tetive), uganuća i iščašenja (zglobovi), te ogrebotine ili razderotine (pri čemu dublje ozljede zahtijevaju kirurško zbrinjavanje u vidu šivanja) (12).

Nasuprot njima, kronične ozljede, odnosno sindromi prenaprezanja, posljedica su dugotrajnog neadekvatnog opterećenja tkiva, u kojem pod utjecajem faktora opterećenja dolazi do brojnih mikrooštećenja tkiva, koja se s vremenom akumuliraju i dovode do većih i kompleksnijih oštećenja (13). Problematika u dijagnostici ovakvih ozljeda dolazi iz nekoliko različitih kutova, prije svega iz činjenice da su te ozljede najčešće asimptomatske sve do dosezanja nekog kritičnog praga oštećenja u kojem je tkivo već značajno degenerirano, zatim činjenica da su ovakve ozljede često multifaktorijalne prirode te su izravna posljedica nekoliko različitih čimbenika koje nije jednostavno identificirati, te naposljetku, činjenica da, zbog većeg stupnja degeneracije tkiva, oporavak od ovakvih ozljeda često traje puno duže nego što je to slučaj kod akutnih ozljeda.

Da bi se neka ozljeda liječila na adekvatan način, od najvećeg je značaja poznavanje etioloških faktora koji su do ozljede doveli. Iako je ponekad simplifikacija mehanizma ozljede od koristi u njenom liječenju, u puno većem broju slučajeva će poznavanje svih faktora koji su doveli do ozljede, ali njihovog međudjelovanja, omogućiti ciljano liječenje ozljede i, još važnije, omogućiti pravilnu prevenciju budućih ozljeda slične naravi. Primjerice, pri rendgenski dokazanom prijelomu kosti u nogometaša važno je u obzir uzeti niz različitih faktora, ma koliko banalno oni izgledali, poput, primjerice, rezultata utakmice pri kojem je do ozljede došlo. U situacijama gdje ekipa ima negativan rezultat, igrači su skloniji ulasku u rizičnije situacije te postoji negativan utjecaj motivacije i agresivnosti na stopu ozljeđivanja (14). Nadalje, ta ista ozljeda može biti dovedena u korelaciju s različitim metaboličkim poremećajima, poput, primjerice, osteoporoze zbog nepravilne prehrane ili poremećaja metabolizma vitamina D, koja može dovesti do pojačane lomljivosti kostiju, što bitno mijenja pristup liječenju tog sportaša u vidu prevencije budućih ozljeda.

U pristupu liječenju takvih, multifaktorijalnih ozljeda, od velike koristi nam je model kojeg je stvorio doktor Willem Meeuwisse (15). Ovaj model faktore rizika dijeli na unutrašnje i vanjske. U unutrašnje faktore rizika se, prema ovom modelu, ubrajaju dob, spol, rasa, genetika, antropometrija i sastav tijela (ITM, postotak masnog tkiva), opseg pokreta, mehanička ili funkcionalna nestabilnost zglobova, prethodna ozljeda, mišićna jakost i snaga, ravnoteža između mišićnih grupa, dinamična neuromišićna stabilizacija, aerobni i anaerobni kapacitet, postura, tehnika, stereotipi pokreta, osteoporoza te psihološki čimbenici. U vanjske faktore rizika ubrajaju se sportska podloga (tvrdoća, trenje), vremenski uvjeti (hladnoća, vrućina), sportska oprema, suigrači, protivnici, sudac i pravila, zaštitna oprema te trening (frekvencija, intenzitet, trajanje, promjene).



Slika 1. Međudjelovanje unutrašnjih i vanjskih faktora rizika na nastanak ozljede. Model po doktoru Willemu Meeuwisseu. (slika preuzeta 11.7.2020. sa službene web stranice Hrvatskog društva za sportsku medicinu <https://www.sportskamedicina.hr/sportska-medicina/misicno-kostane-ozljede/>)

Kada govorimo o potencijalnom riziku od ozljeđivanja, važno je dovesti u korelaciju njegov porast s povećanjem stope sudjelovanja, intenziteta i zahtjeva sporta, kao i s produženjem trajanja trenažnog procesa na svim razinama sportske aktivnosti, od one rekreativne pa sve do profesionalne (14).

METODE LIJEČENJA SPORTSKIH OZLJEDA

1. Tradicionalne metode liječenja

Tradicionalne metode liječenja sportskih ozljeda provjereno su korisne metode sanacije takvih vrsta ozljeda i kao takve se primjenjuju već desetljećima praktički bez iznimke. Radi se o neinvazivnim metodama čijom se primjenom ne može napraviti nikakva šteta, a mogu donijeti značajne benefite u vidu smanjenja opsega ozljede i skraćivanja vremena potrebnog za potpuni oporavak.

Sve metode baziraju se na činjenici da su sportske ozljede lokomotornog sustava najčešće popraćene krvarenjem ili oštećenjem tkiva u kojem se razvija upalni proces koji će za posljedicu imati nastanak edema ozlijeđenog tkiva. Primarni cilj liječenja takvih ozljeda je u najkraćem mogućem vremenu sanirati uzrok krvarenja ili izvor upalnog procesa, kako bi se maksimalno smanjio edem tkiva i na taj način pružilo priliku tkivu za potpuni oporavak.

Prvi postupak u tom procesu je trenutačni prekid sportske aktivnosti, s obzirom na činjenicu da daljnji nastavak aktivnosti može dovesti do većeg obujma oštećenja tkiva, a samim time i do snažnijih simptoma i produljenja vremena oporavka. Daljnji postupci sanacije obuhvaćeni su akronimom „RICE“ (*Rest, Ice, Compression, Elevation*). Kombinacija ovih procedura dokazana je u brojnim istraživanjima i znanstvenim radovima, pa je njihova upotreba postala svojevrsni aksiom u akutnom liječenju sportskih ozljeda, pogotovo kada govorimo o ozljedama mekih tkiva (16). Dodatno se ponekad ovom akronimu pridodaje slovo P na početku kao kratica za izraz *Protection*.

Zaštita (*protection*) odnosi se na imobilizaciju ozlijeđenog mjesta u smislu njegove zaštite od pogoršanja postojeće ozljede. Budući da u vrijeme napora kroz mišiće cirkulira nekoliko puta veća količina krvi nego što je to slučaj u mirovanju, rizik za masivno krvarenje u mišić u slučaju oštećenja neke krvne žile proporcionalno raste te je važno smanjiti razinu krvne opskrbe prekidom opterećenja oštećenog mišića.

Poštedita (*rest*) je postupak koji se preporuča u liječenju svih sportskih ozljeda praćenih strukturalnim oštećenjem tkiva. Tkivu je neophodno dati vremena kako bi se oporavilo i vratilo u prvobitno stanje i zbog toga je ova uputa rutinski dio konzervativnog liječenja sportskih ozljeda.

Led (*ice*), odnosno hlađenje, primjenjuje se u svrhu smanjenja otekline na mjestu ozljede, ali uz veliku razinu opreza. Led se ne smije primjenjivati direktno na kožu jer postoji visoki rizik od nastanka smrztotina, a potrebno je i obratiti pažnju na trajanje njegove primjene. Učinak leda ostvaruje se putem analgezije ozlijeđenog područja, ali i kroz njegov učinak na krvne žile okolnog područja, u kojem dolazi do vazokonstrikcije i smanjenog dotoka krvi, što će direktno smanjiti potencijalni hematoma na mjestu ozljede.

Elastični zavoj (*compression*) je od velike koristi budući da se njegovom primjenom povećava tlak u tkivu te se na taj način smanjuje krvna opskrba tkiva. Nakon postavljanja komprese, važno je kontrolirati kožu distalno od mjesta primjene zavoja, kako bi se izbjegla ishemija neozlijeđenog tkiva. Svaka pojava hladnoće i blijedila kože, parestezija ili odsutnosti pulsa distalno od postavljenog zavoja, znak je da zavoj treba popustiti.

Dizanje ekstremiteta (*elevation*) marginalan je dio ove procedure, ali se ne može poreći njegova korisnost u slučaju pravilne primjene. Ekstremitet mora biti barem 30cm iznad razine srca, kako bi gravitacija smanjila dotok krvi u ozlijeđeno područje (10).

Trenutno je u akutnom liječenju sportskih ozljeda aktualan i tzv. „POLICE“ protokol (Protection, Optimal Load, Ice, Compression, Elevation). Termin „*optimal load*“ odnosi se na opterećenje kojem se ozlijeđeno tkivo izlaže, a primjenjuje ga se u kombinaciji s mehanoterapijom kako bi se ubrzao proces cijeljenja. Važno je optimalno procijeniti koje opterećenje tkivo može podnijeti, s jedne strane kako ne bi došlo do pogoršanja postojeće ozljede, a s druge strane kako se oporavak ne bi nepotrebno odužio uslijed pojave komplikacija poput kontraktura, koje su direktan plod neadekvatne terapije (17).

U konzervativnom liječenju upalnih procesa proizašlih iz sportskih traumatskih ozljeda često se koriste „blokade“. Blokada je kombinacija kortikosteroida kao dugodjelujućeg immunosupresora koji izravno djeluje na sastavnice upalne reakcije utišavajući njen tijek te

kratkodjelujućeg lokalnog anestetika. Djelovanje lokalnog anestetika na bol važno je samo u prvih nekoliko sati nakon primjene blokade, jer se nakon toga počinje kristalizirati djelovanje kortikosteroida, koji svoj potpuni učinak najčešće ostvaruje nekoliko dana nakon primjene blokade. Nakon što kortikosteroid započne svoje djelovanje, smanjivanje boli temelji se na utišavanju upalnog procesa umjesto na blokiranju živčanih receptora za bol.

Ciljana fizikalna terapija u dugoročnom liječenju najvažniji je dio konzervativnog liječenja sportskih ozljeda. Danas su u primjeni liječenje elektrostimulacijom, ultrazvučnim valovima, laserskom svjetlošću te magnetoterapija, zajedno u kombinaciji s vježbama jačanja, istezanja i vježbama za povećanje opsega pokreta u zglobovima. Svim ovim metodama zajedničko je to što se primjenjuju u procesu rehabilitacije nakon inicijalnog zbrinjavanja ozljede te im je cilj smanjenje boli i upalnog procesa koji se razvija nakon oštećenja tkiva te vraćanje prvobitne anatomske strukture i funkcije ozlijeđenog tkiva.

Primjena struje u procesu rehabilitacije zasniva se na interakciji struje i živčanih završetaka koji prenose bol, tako da možemo reći da je primarni cilj njene primjene analgezija oštećenog tkiva. Primjenjuju se istosmjerne i izmjenične struje različitih frekvencija, a poseban tip rehabilitacije strujom jest elektrostimulacija mišića, gdje se uz pomoć električnih podražaja izaziva mišićna kontrakcija, čime se sprječava atrofija mišića.



Slika 2. Uređaj za elektrostimulaciju mišića

Ultrazvuk se u terapijske svrhe upotrebljava u svrhu smanjivanja oticanja, povećanja protoka krvi, analgezije te smanjenja ukočenosti i grčeva.

Laserska svjetlost u fizikalnoj terapiji koristi se u svrhu analgezije, regeneracije tkiva i smanjenja upalnog procesa i posljedičnog edema tkiva. Koriste se laseri male snage, za koje je važno da nemaju efekt zagrijavanja na tkivo. Na taj način ostvaruju maksimalni učinak. Prednost lasera je u značajnom smanjenju vremena liječenja i pozitivnog učinka na regeneraciju tkiva, a njegova primjena poželjna je u liječenju svih vrsta sportskih ozljeda.

Cilj magnetoterapije je smanjenje boli i upale preko djelovanja na protok krvi u kapilarama. Povećanjem tog protoka, povećava se i otplavlivanje mliječne kiseline i sličnih otpadnih produkata koji pojačavaju efekt upalnog procesa na tkivo i djeluju na razinu boli. Povećanjem protoka krvi u kapilarama omogućuje se i bolja opskrba oštećenog tkiva kisikom i hranjivim tvarima, što za posljedicu ima brže i potpunije cijeljenje ozljede. Magnetoterapija je od 2006.

godine na WHO službenoj listi preporučenih metoda liječenja ozljeda mekih i tvrdih tkiva, a djelotvornost ove terapije zabilježena je u brojnim studijama i kliničkim testovima diljem svijeta.

U slučajevima teških sportskih ozljeda mekih i tvrdih tkiva, indicirano je operativno liječenje. Osobito se to odnosi na komplicirane otvorene prijelome, puknuća križnih ligamenata koljena, oštećenja vezivne hrskavice velikih zglobova te oštećenja tetiva velikih mišića.

2. Nove metode liječenja

Moderna medicina traži odgovor na brojna pitanja, a između ostalih, tu je i pitanje maksimalnog skraćivanja vremena potrebnog za kvalitetan oporavak od ozljede. U moru brojnih eksperimentalnih metoda liječenja sportskih ozljeda, ističu se primjena autologne kondicionirane plazme (*Platelet – rich plasma*, PRP) te primjena matičnih stanica, što je i tema ovog pregleda literature.

PRP se koristio još u sedamdesetim godinama prošloga stoljeća u svrhu liječenja bolesnika s manjkom trombocita. Njegova primjena u ortopediji započinje sredinom prošlog desetljeća, gdje se prvotno upotrebljavao u svrhu liječenja lateralnog epikondilitisa (teniskog lakta). Prve primjene bile su kod sportaša kod kojih je zamijećen brži povratak u sportsku aktivnost nakon liječenja PRP-om (18).

PRP je pripravak krvi koji se primjenjuje u svrhu liječenja ozljeda koje ne reagiraju na primjenu tradicionalnih metoda liječenja. Radi se o derivatu krvi koji nastaje centrifugiranjem venske krvi pacijenta. Nakon centrifugiranja u specijalnom uređaju, na dnu epruvete zaostaje krvni hematokrit, dok se na vrhu izdvaja pripravak ljudske plazme bogat trombocitima. Trombociti, osim što su ključna karika u kaskadi zgrušavanja krvi, ujedno su i izuzetno bogati različitim vrstama faktora rasta, između ostalih, ističu se PDGF, FGF, VEGF, EGF i TGF- β . Izuzev faktora rasta, autologna kondicionirana plazma bogata je i adhezivnim proteinima, poput fibrinogena, kemokina, integralnih membranskih proteina te medijatora imunosti, što joj u konačnici daje izuzetno visok potencijal za regeneraciju tkiva (19).

Još jedan važan aspekt u djelovanju autologne kondicionirane plazme jest i koncentracija leukocita u pripravku. Pripravak bogat leukocitima ima potencijal pospješiti proces cijeljenja onemogućavanjem potencijalnog nastanka infekcije, kao i stimulacijom otpuštanja faktora rasta.

Međutim, važno je napomenuti da previsoka koncentracija leukocita može imati inhibitorni efekt. Učinak autologne kondicionirane plazme nije ovisan samo o koncentraciji trombocita.

3. *Metoda liječenja matičnim stanicama*

Matične stanice nespecifične su stanice sposobne za transformaciju u bilo koji tip stanica u organizmu. Ta sposobnost čini ih izuzetno vrijednima, budući da mogu nadomjestiti bilo koji drugi tip stanice oštećen ili uništen u procesu starenja, traume i sl.

Liječenje matičnim stanicama u upotrebi je više od 30 godina. Početna primjena matičnih stanica bila je u svrhu liječenja leukemija i limfoma. Upotreba matičnih stanica u ortopediji započela je krajem prošlog i početkom novog tisućljeća. Značajnija primjena započinje otprilike početkom drugog desetljeća ovog milenija, kada zemlje sa slabijom medicinskom regulativom u sklopu medicinskog turizma počinju nuditi uslugu liječenja različitih poremećaja matičnim stanicama (20).

Liječenje sportskih ozljeda matičnim stanicama može biti samostalno ili u kombinaciji s nekim operacijskim procedurama kao dodatna terapija. Često se koristi u kombinaciji s procedurama u kojima se nastoji olakšati tegobe ne samo sportašima, već i svim bolesnicima s blažim ili umjerenim stupnjem oštećenja zgloba.

Ono što se može očekivati od ovakvog načina liječenja je postupno smanjivanje bolova, povećanje opsega pokreta zgloba i općenito osjećaj određenog uspjeha liječenja. Kako se radi o autolognim pripravcima, rizik od alergijskih reakcija ili ozbiljnijih nuspojava je praktički nepostojeći.

Primjena matičnih stanica procedura je koja se odvija u operacijskoj sali. Pod kontrolom anesteziologa, matične stanice uzimaju se iz unaprijed određenog izvora. To mogu biti kosti zdjelice, masno tkivo trbuha ili, u novije vrijeme često primjenjivani izvor matičnih stanica, hrskavica uške. Nakon uzimanja uzorka, on se obrađuje u specijalnom uređaju, nakon čega se dobiva nekoliko mililitara pripravka matičnih stanica, koji se onda u obliku injekcije primjenjuje na ciljano mjesto, često u kombinaciji s pripravkom autologne kondicionirane plazme.

Trenutno je u svijetu najaktualnija primjena matičnih stanica dobivenih iz masnog tkiva. Procedura njihove ekstrakcije uključuje liposukciju, najčešće na području prednjeg dijela abdomena, nakon čega se matične stanice „pročišćavaju“ upotrebom fiziološke otopine u

specijalno za tu svrhu dizajniranom uređaju. Nakon što se u tom uređaju razdvoje matične stanice od suvišnog staničnog detritusa, u istom aktu se apliciraju na mjesto oštećenog tkiva i to pod kontrolom ultrazvuka. Zbog jednostavnosti postupaka ekstrakcije i aplikacije, sama procedura obavlja se u istom aktu, pod lokalnom anestezijom te traje iznimno kratko, a pacijenta se već nakon nekoliko sati promatranja i oporavka otpušta na kućnu njegu.

CILJEVI I METODE

Cilj ovog teksta je napraviti sustavni pregled literature u kojem bismo saželi sve dosad prikupljene dokaze o učinku matičnih stanica u prevenciji i tretmanu sportskih ozljeda. S obzirom na činjenicu da se radi o relativno novoj i neistraženoj metodi liječenja, važno je pratiti sve nove informacije koje pristižu iz znanstvenih studija na ovu temu diljem svijeta. Jednako tako, od najveće je važnosti pravilno procijeniti kvalitetu provedenog istraživanja i njegovu važnost u stvaranju ukupne slike o pojmovima autologne kondicionirane plazme i matičnih stanica te njihovoj ulozi u modernoj medicini.

Ukupno 109 radova objavljenih do srpnja 2020. u kojima se razmatrala mogućnost liječenja različitih ozljeda i degenerativnih stanja u sportaša pomoću matičnih stanica retrospektivno je evaluirano. U pretraživanje su uključene dvije internetske tražilice, PubMed i Embase. Ključne riječi po kojima se istraživanje provodilo bile su „*stem cells*“, „*regenerative medicine*“, „*sport*“, „*prevention*“ te „*therapy*“.

Osnovni kriterij po kojima su studije uvrštavane u ovaj sustavni pregled literature je tematika iste koja je morala uključivati upotrebu znanja regenerativne medicine i matičnih stanica u svrhu regeneracije tkiva u ozlijeđenih sportaša. Od evaluiranih 109 studija u konačan izbor za ovaj sustavni pregled literature ušlo je ukupno 67 znanstvenih studija s tematikom epidemiologije sportskih ozljeda, potencijala matičnih stanica u općoj medicini te njihove upotrebe u liječenju različitih vrsta tkiva u sportaša.

Od 67 znanstvenih studija uvrštenih u ovaj sustavni pregled literature, u četiri je već izvršena sistematizacija i evaluacija trenutnih dokaza i prognoza budućnosti liječenja sportskih ozljeda matičnim stanicama te će stoga one biti pod posebnim povećalom. Preostale 63 studije evaluirano je i strukturirano na temelju vrste tkiva čijim se liječenjem studija bavila. Od njih 63:

- četiri se odnose na opću epidemiologiju sportskih ozljeda,
- deset ih se odnosi na liječenje isključivo ozljeda mišića,
- devet na liječenje isključivo tetivnih ozljeda,
- sedam na liječenje isključivo ligamenata,
- dvije su na temu istovremenog zajedničkog liječenja ligamenata i tetiva,
- sedam ih je na temu liječenja ozljeda meniska,

- sedam ih je na temu liječenja hrskavičnog tkiva,
- pet ih otpada na liječenje isključivo kostiju
- dvanaest ih se odnosi na liječenje autolognom kondicioniranom plazmom (PRP)

SPORTSKE OZLJEDE

1980. godine u Finskoj provedena je jednogodišnja studija s ciljem epidemiološke analize i sveobuhvatne procjene incidencije sportskih ozljeda. Za razliku od prethodnih studija koje su se koncentrirale na točno određene aspekte sportskih ozljeda (poput, primjerice, vrste ozljede, dobi sportaša, sporta u kojem je ozljeda nastala), ova studija za cilj je imala isključivo određivanje točne incidencije ozljeda povezanih sa sportskom aktivnošću. Iako je istraživanje provedeno na razini cijele zemlje, autori navedene studije koncentrirali su se samo na šire područje grada Helsinkija koje je u to vrijeme brojalo oko 600,000 stanovnika. U jednogodišnjem periodu, na tom području zabilježeno je oko 40,380 sportskih ozljeda s incidencijom od $600 \pm 121/10,000$ stanovnika. Ozljede su većinom bile blage simptomatologije, dok je otprilike 9% ozljeda svrstano u kategoriju teških ozljeda. Čak 65% ozljeda uključivalo je distorziju gležnja, dok je najčešće primjenjivano liječenje bilo bandažiranje mjesta ozljede. Više od polovine zabilježenih ozljeda, njih 57%, zahtijevalo je liječničku intervenciju samo u akutnoj fazi ozljede. Ponovnom evaluacijom pacijenata dvije godine nakon inicijalne traume, u 11% slučajeva zabilježene su kronične posljedice, najčešće nakon nekog oblika uganuća gležnja (11).

Na primjeru ove studije jasno vidimo koliko su sport i potencijalne ozljede koje proizlaze iz bavljenja sportom bile prisutne već u tom razdoblju ljudske povijesti, kada je bavljenje sportom u najvećem broju slučajeva bilo tek usputna rekreacija, a benefiti sportskog života nedovoljno istraženi. U tih četrdesetak godina, ljudski život značajno se ubrzao, a biti bolji, brži i jači od konkurencije više nije samo pitanje prestiža nego i, u modernom profesionalnom sportu, pitanje egzistencije.

U moderno vrijeme, bavljenje nekim oblikom sporta, osobito u dječjoj i adolescentskoj dobi, gotovo da postaje pravilo, a ne iznimka kao što je to nekada bilo. Sportska aktivnost ima pozitivan učinak na psihofizičko, kardiorespiratorno, neuromuskularno i mentalno zdravlje u djece i adolescenata (21). Gotovo 30 milijuna djece i adolescenata samo u SAD-u sudjeluje u nekom obliku organiziranog sportskog natjecanja (22). Jedna je studija došla do zaključka kako je sportska aktivnost vodeći uzrok ozljeda u djece i adolescenata, što se slaže s podatkom o velikom udjelu djece i adolescenata koji se bave nekim oblikom sporta (23).

Koliko je sport kao pojam važan dio suvremenog života vidimo i na primjeru najpopularnijeg momčadskog sporta na svijetu, nogometa. Naime, krovna svjetska nogometna

organizacija, FIFA, 2006. godine objavila je podatak da 270 milijuna ljudi diljem svijeta participira u različitim oblicima nogometnog natjecanja (24). Kada te brojke dovedemo u korelaciju s činjenicom da je na različite projekte povezane s nogometom u razdoblju između 2016. i 2018. godine potrošeno preko 270 milijardi američkih dolara (25), nije teško doći do zaključka da je moderni sport prerastao okvire obične usputne rekreacije. Slijedom toga, svaki faktor koji remeti uobičajeni ritam života jednog sportaša, osobito onih profesionalnih, a ozljede su ponajveći takav faktor, postaje izrazito nepoželjan i predmetom intenzivnog istraživanja s ciljem prevencije i adekvatnog liječenja.

- *Epidemiologija sportskih ozljeda*

Na temelju studije koju su na Sveučilištu u Rochesteru u New Yorku proveli Dehaven i Lintner, pobliže ćemo promotriti neke osnovne značajke sportskih ozljeda – spol i dob sportaša, vrstu pretrpljene ozljede te sport kojim se bavi (26). S obzirom na rezultate studije, možemo, s medicinskog gledišta, donijeti određene zaključke po pitanju prevencije sportskih ozljeda te njihovog adekvatnog liječenja, kao i upotrebe matičnih stanica u svrhu brže i kvalitetnije regeneracije nakon pretrpljene ozljede.

Podatci o ispitanicima prikupljeni su tijekom razdoblja od sedam godina. Stupanj sportske aktivnosti razlikovao se od pacijenta do pacijenta, tako da su u studiji sudjelovali profesionalni sportaši, sveučilišni sportaši, srednjoškolci te sportaši iz neregistriranih sportskih natjecanja u neposrednom okruženju Sveučilišta. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 4,551 pacijenata, dok je kompletna dokumentacija koja je uključivala podatke o dobi, spolu, vrsti sporta i pretrpljene ozljede, bila dostupna za njih 3,431.

Prosječna starost sportaša bila je 21.6 godina, što je očekivano s obzirom na činjenicu da su većinu pacijenata činili studenti i srednjoškolci. Nešto više od 80% ozljeda događale su se kod sportaša muškog spola, dok su najčešća sjela ozljeda bili koljeno i gležanj kao posljedica izvrtanja i uguuća tih zglobova. Taj podatak korelira s rezultatima studije koju su proveli Hunt i suradnici, a u kojoj su došli do zaključka da se 77% sportskih ozljeda odnosi na ozljede donjeg dijela noge, gležnja i stopala (22). Sportovi u kojima je najčešće dolazilo do ozljeda su kontaktni sportovi, a dominirao je američki nogomet sa stopom ozljeda čak 12 puta većom od prvih sljedećih sportova na popisu, košarke i nogometa, dok se na četvrtom mjestu po incidenciji ozljeda našlo trčanje (26).

Na temelju ovog uzorka, iako malenog, mogu se donijeti neki zaključci po pitanju epidemiologije sportskih ozljeda. U prvom redu, to je zaključak da bavljenje kontaktnim sportom predstavlja značajan faktor rizika u nastanku ozljeda. Što se tiče spolne raznolikosti, tu i dalje dominiraju muškarci, budući da je i dalje postotak muškaraca koji se bave sportom veći od žena, iako ta razlika varira od sporta do sporta. Naime, profesionalnih nogometaša na svijetu ima nešto više od 137,000, dok profesionalnih nogometašica ima tek nešto više od 1200, dok je, primjerice, u tenisu, ta razlika uvelike manja, s 1,966 profesionalnih tenisača i 1,235 profesionalnih tenisačica (27). Nadalje, kako je spomenuto u prethodnom odlomku, najčešće su ozljede donjih ekstremiteta i to distorzije gležnja te različite kontuzijske ozljede.

MATIČNE STANICE

Kada govorimo o matičnim stanicama, govorimo o nediferenciranoj, pluripotentnoj liniji stanica sa sposobnošću transformacije i diferencijacije u različite tipove stanica i tkiva, uključujući neuralno, mišićno, koštano i mnoga druga tkiva (28). Istraživanje i primjena matičnih stanica u liječenju različitih tkivnih oštećenja potencijalni su sveti gral suvremene medicine. Zbog svoje jedinstvene sposobnosti diferencijacije u različite vrste tkiva, njihovim proučavanjem moguće je, između ostalog, otkriti mehanizme kojima tijelo prepoznaje oštećene stanice i zamjenjuje ih zdravim stanicama te otkriti na koji se način ljudsko tijelo razvija iz jedne jedine stanice (29). Kako posjeduju visok kapacitet po pitanju samoobnove kao i izniman potencijal za diferencijaciju u različite vrste tkiva, matične stanice igraju esencijalnu ulogu u svim fazama razvoja ljudskog organizma (30). Zbog svog praktički neograničenog potencijala za proliferaciju i samoobnovu smatra ih se besmrtnima. Diferenciraju se u različite tipove stanica i tkiva putem mitotičke diobe (31).

Matične stanice podijeljene su u tri osnovne vrste: embrionalne matične stanice, matične stanice pupčane vrpce te odrasle matične stanice. Embrionalne matične stanice prisutne su u organizmu u prvim tjednima njegovog rasta i razvoja. Embrij se u ranoj fazi razvoja sastoji isključivo od ovih stanica (32). Matične stanice pupčane vrpce nalazimo ih u pupčanim venama, a svojim karakteristikama nalikuju embrionalnim matičnim stanicama. Radi se o pluripotentnim stanicama koje imaju nešto slabiji potencijal za transformaciju u različite vrste tkiva od embrionalnih matičnih stanica. Naposljetku, odrasle matične stanice su vrsta matičnih stanica koje je moguće izolirati iz različitih vrsta tkiva nakon rođenja. Takve su stanice hematopoetske stanice koštane srži, a između ostalih, nalazimo ih i u mozgu te jetri (29).

Matične stanice nastaju u nekoliko organa, a najvažniji među njima su koštana srž, pupčana vrpca te posteljica. Suvremena medicina osobiti naglasak stavlja na matične stanice proizvedene u pupčanoj vrpci zbog visokog potencijala diferencijacije tih stanica u različite vrste tkiva te relativno jednostavnog postupka njihove ekstrakcije i čuvanja. Matične stanice nastale u koštanoj srži također imaju visok potencijal za diferencijaciju (33).

Primjena matičnih stanica doživjela je značajnu ekspanziju od svog otkrića. Zbog već spomenutih karakteristika, matične stanice su osnova tkivnog inženjeringa i regenerativne medicine. Osobito je značajna njihova primjena u obliku takozvanih ko-kultura, gdje matične

stanice u suradnji s ciljnim tkivom građenim od terminalno diferenciranih stanica mogu funkcionirati na više različitih načina, ovisno o potrebama i stupnju oštećenja tkiva. Naime, kada su primijenjene na ovaj način, matične stanice mogu promovirati rast, razvoj i popravak oštećenog tkiva direktno, kao izvršne stanice, pri čemu se one same diferenciraju u vrstu stanica koje sačinjava tkivo, te indirektno, na način da asistiraju već postojećim terminalno diferenciranim stanicama poboljšavajući njihove postojeće karakteristike (primjerice, produžuju životni vijek tih stanica, potiču njihovu proliferaciju, mijenjaju fenotip stanica, utječu na organizaciju stanica unutar ciljanog tkiva). Nadalje, terminalno diferencirane stanice ciljanog tkiva ispunjavaju sve potrebe matičnih stanica, čime se ostvaruje potpuni simbiotski odnos između te dvije vrste stanica te nastaje snažna kohabitacija koja ima potencijal donijeti pravu revoluciju u regenerativnoj medicini (34).

PRIMJENA MATIČNIH STANICA U LIJEČENJU SPORTSKIH OZLJEDA

Do ovog trenutka u svijetu je objavljeno preko 30 studija na temu regeneracije oštećenog tkiva primjenom matičnih stanica. Kako je već spomenuto u prethodnim redcima, moderan sportaš teško se nosi s ozljedama koje mu na duži period vremena onemogućuju bavljenje sportom. Takvo razmišljanje odlika je i profesionalnih i amaterskih i rekreativnih sportaša, uz razliku u motivaciji između tih grupa sportaša. Naime, profesionalni sportaš najčešće se želi što prije vratiti u natjecateljski ritam jer mu svaka duža pauza u pitanje dovodi karijeru, a samim time i egzistenciju. Istovremeno, dodatan pritisak stvaraju i mediji, sponzori te vlasnici klubova koji gube novac ukoliko najbolji sportaši nisu u mogućnosti sudjelovati u natjecanju. Taj pritisak često je usmjeren ne samo na medicinske djelatnike koji brinu o ozlijeđenom sportašu, nego i na same sportaše, koji nerijetko počinju sami sebe kriviti za ozljedu te se u najkraćem roku žele vratiti natjecanju ne razmišljajući o potencijalnim dugoročnim posljedicama. Iz tog razloga, primjena matičnih stanica u liječenju različitih vrsta sportskih ozljeda posljednjih godina doživljava veliku ekspanziju, budući da postoje dokazi da njihova primjena ne samo da ubrzava oporavak od različitih vrsta ozljeda, nego omogućuje i da taj oporavak bude kvalitetniji, čime se istovremeno s liječenjem ozljede vrši i prevencija njihovog ponovnog nastanka.

- **MIŠIĆI**

Ozljede skeletnih mišića spadaju među najčešće ozljede povezane sa sportom i sportskom aktivnošću. Ujedno se radi i o skupini ozljeda koje često rezultiraju dugotrajnim oporavkom i izbivanjem iz natjecateljskog sporta. Nadalje, uz činjenicu da se radi o ozljedama koje su neugodne same po sebi, dodatna opasnost leži i u njihovom neadekvatnom liječenju, odnosno nedovoljno dugom vremenu mirovanja nakon ozljede, što je čest slučaj među sportašima zbog njihove nestrpljivosti i želje za što bržim povratkom treningu. Naime, pri svakoj ozljedi mišića dolazi do reorganizacije terminalno diferenciranih stanica koje taj mišić izgrađuju, a na samom mjestu ozljede često nastaje fibrozno ožiljkasto tkivo koje, ukoliko je neprepoznato i neadekvatno sanirano, predstavlja značajan faktor rizika za pojavu recidiva (35).

Istraživanja provedena u nekoliko različitih sportova pokazuju da su ozljede mišića najčešća vrsta ozljeda pretrpljenih prilikom prakticiranja sporta i čine između 23% i 46% svih

sportskih ozljeda (36). Čak 95% ozljeda mišića sijelo ima u donjem ekstremitetu, a najčešće su zahvaćeni mišići stražnje lože, aduktori, kvadricepsi i listovi (5).

Liječenje ozljeda mišića matičnim stanicama tema je nekoliko znanstvenih studija, evaluiranih u nastavku teksta. Ciljevi takvih studija su utvrđivanje kriterija za primjenu matičnih stanica (u kojim će se okolnostima takva terapija primjenjivati i kod kakvih ozljeda), određivanje optimalnog vremenskog perioda nakon nastanka ozljede u kojem će učinak matičnih stanica biti najjači, određivanje vremenskih intervala u kojima će se terapija primjenjivati (ukoliko se terapija primjenjuje u više navrata), vrsta matičnih stanica koje će se primjenjivati, utvrđivanje mehanizma njihova djelovanja na oštećeno tkivo te evaluacija učinka koje njihova primjena donosi.

Mezenhimalne matične stanice koštane srži (BM-MSC) dugo su vremena bile atraktivna meta istraživanja regenerativne medicine. Njihov potencijal istražitelji su odredili na temelju poznavanja mehanizma njihovog djelovanja, a koji uključuje migraciju na mjesto oštećenja mišića i diferencijaciju u mišićnu stanicu. Jedno takvo istraživanje provedeno je u Italiji 1998., a uključivalo je aplikaciju BM-MSC-a u genetički obrađene miševe. Istražitelji su došli do zaključka kako direktnom aktivnošću ovih stanica (njihovom diferencijacijom u miocite) nema značajnijeg učinka na oštećeno mišićno tkivo (37).

Nasuprot tome, jedno istraživanje došlo je do zaključka kako nesatelitske, nemiogene matične stanice, koje se nalaze u samom mišiću, na svojoj površini mogu sadržavati markere specifične upravo za BM-MSC i da se poticanjem ekspresije tih stanica može ostvariti značajan učinak na reparaciju oštećenog tkiva, ponajviše poticanjem proliferacije i produživanjem životnog vijeka okolnih terminalno diferenciranih miocita (38). Rezultati istraživanja provedenog 2002. godine u SAD-u ukazuju na značajan indirektni učinak kojeg BM-MSC mogu imati (39). Naime, ranije je spomenuto kako učinak mezenhimalnih matičnih stanica na oštećeno tkivo može biti direktan (diferencijacija u ciljano tkivo) i indirektna (poticanje lokalnih multipotentnih matičnih stanica na diferencijaciju i poticanje terminalno diferenciranih stanica u neposrednoj okolini na proliferaciju te produživanje njihovog životnog vijeka) (34). Čini se kako se upravo na indirektnom učinku spomenutih matičnih stanica može temeljiti njihova buduća primjena.

Postoje indicije kako su mezenhimalne matične stanice derivirane iz masnog tkiva (AD- MSC) učinkovitije u odnosu na one derivirane iz koštane srži (BM-MSC). U prilog toj činjenici govori istraživanje provedeno 2012. godine u Kanadi, gdje je primjenom tih stanica kod tri pacijenta s različitim oblicima miopatija postignuto poboljšanje njihove kliničke slike (40).

Matične stanice derivirane iz samih mišića (MDSC) također pokazuju određeni potencijal za buduću primjenu u liječenju sportskih ozljeda. 2011. godine objavljena je studija u kojoj su istražitelji aplicirali MDSC u oštećeni m.tibialis anterior kod genetski obrađenih miševa. Miševi su zatim podijeljeni u nekoliko skupina, pri čemu su neki dobili injekciju MDSC već prvi dan nakon ozljede, neki četiri dana nakon, neki sedam dana nakon, a neki u sva tri navedena dana. Miševima kojima su MDSC aplicirane četiri dana nakon ozljede izmjerena je povišena koncentracija faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF), dok su miševi koji su injekcije MDSC dobili i četvrti i sedmi dan nakon ozljede pokazivali i znakove smanjene fibroze oštećenog dijela mišića. Ovi podaci govore u prilog činjenici da MDSC potiču angiogenezu i smanjuju fibrozu ozlijeđenog dijela mišića, čime se smanjuje mogućnost recidiva (41).

Hwang i suradnici u svojoj su studiji objavljenoj 2013. godine dokazali pozitivan učinak matičnih stanica deriviranih iz masnog tkiva (ADSC). Primjenom ADSC-a postigli su potpuno zacjeljivanje rupture ozlijeđenog mišića, čime je dokazan njihov funkcionalni, neovaskularni i neuromuskularni regeneracijski učinak na oštećeni mišić, što u konačnici sugerira da bi terapija ovim stanicama mogla biti obećavajući prospekt za liječenje sportskih ozljeda u bliskoj budućnosti (42).

Naposlijetku, studija objavljena 2015. godine pokazala je, nakon primjene BM-MSC, prisutnost zrelih mišićnih vlakana u prethodno oštećenom mišiću samo 28 dana nakon inicijalne traume. Histološkom analizom tkiva ustanovljeno je kako su se primijenjene BM-MSC u potpunosti integrirale u mišićno tkivo, što u konačnici sugerira kako transplantacija matičnih stanica na mjesto oštećenja tkiva značajno ubrzava povratak potpune mišićne funkcije (43).

- **TETIVE**

Gotovo 30% svih liječničkih konzultacija vezanih uz lokomotorni sustav otpada na ozljede tetiva i ligamenata. 4 milijuna novih slučajeva godišnje koje vežemo uz ova dva entiteta predstavljaju značajan teret društvu, zdravstvenom sustavu te svjetskoj ekonomiji (44). Konvencionalne metode liječenja najčešće uključuju kirurško zbrinjavanje ozljeda različitim tehnikama, ali uz česte recidive.

Zacjeljivanje tetive nakon ozljede odvija se u četiri faze: upalna faza, proliferativna faza, faza remodeliranja i faza konačnog modeliranja (45). Upalna faza započinje migracijom eritrocita i neutrofila na mjesto ozljede. Odmah nakon njih, povećava se razina monocita i makrofaga, koji izlučivanjem citokina i drugih upalnih medijatora uzrokuju upalnu reakciju na mjestu ozljede. Paralelno s time, započinje lučenje faktora rasta, u prvom redu faktora rasta koji započinju angiogenezu te sintezu kolagena tipa III. U proliferativnoj fazi na mjestu ozljede nakupljaju se fibroblasti, koji svojim djelovanjem stvaraju fibrozno, ožiljkasto tkivo, čime se ponovno stječe kontinuitet tkiva. Faza remodeliranja obilježena je nakupljanjem visokih razina kolagena tipa III, vode i glikozaminoglikana. U posljednjoj, četvrtoj fazi, fazi konačnog modeliranja, koja započinje najčešće oko šest tjedana nakon ozljede, tkivo se preoblikuje u oblik kakav je imalo prije oštećenja.

Međutim, iako se radi o procesu iznimne kompleksnosti i trajanja, novoformirana tetiva ni izbliza nema snagu kakvu je imala prije svog oštećenja. Jedno istraživanje iz 2000. godine pokazalo je da novoformirana tetiva ima samo 56.7% tenzilne snage kakvu je imala prije rupture, odnosno da je za re-rupturu potrebna sila u iznosu od samo 56.7% sile potrebne za puknuće zdrave, neoštećene tetive (46). Dodatno, novoformirana tetiva ima manju snagu (80% zdrave), labavija je (80% zdrave) te joj modul elastičnosti iznosi samo 40% zdrave tetive (47).

Kirurške tehnike koje se upotrebljavaju u modernoj medicini temelje se na ligaciji oštećene tetive ili ligamenta te imobilizaciji zgloba u neposrednoj blizini u trajanju od nekoliko tjedana. Budući da se radi o dugotrajnom procesu koji iziskuje upornost i strpljenje u liječenju, javlja se potreba ne samo bržeg, nego i kvalitetnijeg načina zbrinjavanja ovakvih ozljeda. U istraživanju koje su proveli Randelli i suradnici analizirano je 56 studija na temu kirurškog zbrinjavanja ruptura različitih tetiva, pri čemu su utvrdili da su u njih 41 prijavljene komplikacije u vidu re-rupture. Prevedeno u postotke, ovisno o studiji, ta se brojka kreće od 11.4 do čak 94% (48). Stopa re-rupture kod operacije Ahilove tetive varira između 1.7 i 5.6% (49), dok se kod rekonstrukcije tetive distalnog dijela nadlaktičnog bicepsa zadržava na ipak prihvatljivih 1.6% (50).

Navedeni podaci uzrokom su povećanog interesa regenerativne medicine u smjeru pronalaska novog načina zbrinjavanja ovakvih ozljeda. Jedan od njih je i terapija matičnim stanicama. Osobito u posljednjem desetljeću, značajno se povećao broj studija na ovu temu, pa ćemo u ovom pregledu literature pokušati prikazati one najvažnije.

Slično kao i kod mišića, istraživanja su se koncentrirala na potencijalni učinak mezenhimalnih matičnih stanica koštane srži (BM-MSC) na brzinu i kvalitetu cijeljenja oštećenog

tetivnog tkiva. 2007. godine provedeno je istraživanje u kojem je skupini laboratorijskih zečeva u Ahilovu tetivu aplicirana posebna vrsta fibrinskog gela koji je u sebi sadržavao BM-MSc. Paralelno s time, druga skupina zečeva injicirana je samo fibrinskim gelom koji nije sadržavao BM-MSc. Na kontrolnom pregledu tri tjedna nakon aplikacije, u grupi zečeva kojima su aplicirane BM-MSc primijećen je porast modula elastičnosti Ahilove tetive od 32%, a istovremeno je u tetivnom tkivu tih zečeva porasla i količina kolagenih vlakana tipa I. Kontrolni pregledi izvršeni su i 6 te 12 tjedana nakon aplikacije, ali u to vrijeme nisu primijećene značajnije promjene u građi tetive. Zaključak je ove studije kako matične stanice koštane srži mogu odigrati značajnu ulogu u ranoj reparaciji tetivnog tkiva (51).

U jednoj drugoj studiji provedenoj 2003. godine, skupini zečeva s oštećenom Ahilovom tetivom presađen je posebni kolagenski nosač koji je u sebi sadržavao kulturu BM-MSc. Istovremeno je druga skupina zečeva dobila samo jednostavni kolagenski nosač koji na sebi nije sadržavao BM-MSc. Na kontrolnom pregledu je u zečeva koji su dobili nosač sa BM-MSc ustanovljena razina modula elastičnosti tetive od 62.6% izvorne vrijednosti, dok je tenzilna snaga tetive iznosila 87% originalne vrijednosti. Rezultati ove studije sugeriraju da BM-MSc mogu imati dugoročan učinak na strukturu i funkcionalnost tetive, kao i na regeneraciju i reparaciju njenih oštećenih dijelova (52).

Proučavanjem učinka mezenhimalnih matičnih stanica na regeneraciju tetiva površinskih fleksora prstiju, utvrđeno je da se one mogu primjenjivati i na čovjeku (53).

Međutim, i dalje ne postoji dovoljan broj izvora koji bi sa sigurnošću utvrdili postoje li rizici u primjeni ovakve vrste terapije na čovjeku. Činjenica da je u nekoliko pokusa provedenih na životinjama utvrđena efikasnost ove terapije u ovako ranoj fazi njenog razvoja može predstavljati samo ohrabrenje za daljnja istraživanja, ali nikako i za njenu svekoliku primjenu. Do sličnog su zaključka došli Pas i suradnici 2017. godine. Oni su u svom pregledu literature upozorili da još uvijek nije pravo vrijeme za primjenu terapije matičnim stanicama u kliničkoj praksi (54). Iako ova vrsta terapije pokazuje obećavajuće rezultate, ipak su potrebna daljnja istraživanja i prilagodba BM-MSc, kako bi se maksimalno iskoristio njihov potencijal (44).

Ipak, na pitanje prilagodbe BM-MSc možda već sada imamo odgovor. Naime, u studiji objavljenoj 2017. godine, proučavano je međudjelovanje BM-MSc-a i makrofaga koji su odgovorni za upalni odgovor na mjestu oštećenja tetiva. Poznato je da su upravo te stanice odgovorne za neadekvatno cijeljenje oštećenog tkiva, budući da potiču stvaranje obilnog fibroznog

tkiva koje ni približno nije kvalitete izvornog, neoštećenog tkiva.

Istraživači su svoju ideju temeljili na postojanju druge vrste makrofaga, takozvanih M2 makrofaga, koji, za razliku od proupalnih M1 makrofaga, imaju snažno antiupalno djelovanje. Dokazano je kako BM-MSK mogu modulirati količine ovih dviju vrsta makrofaga. Istraživači su laboratorijskim štakorima u Ahilovu tetivu aplicirali dvije vrste BM-MSK – u prvom navratu nekondicioniranu verziju (verzija BM-MSK koja nije obrađena s ciljem utjecaja na M2 makrofage već je aplicirana u neprerađenom obliku), nakon koje je, pri niskim dozama, zabilježen niži broj M1 makrofaga te smanjeni upalni odgovor, dok su u drugom navratu štakorima aplicirali prekondicioniranu verziju BM-MSK, odnosno verziju koja je prethodno pripremljena ciljano u svrhu povećanja količine M2 makrofaga. Prekondicionirane BM-MSK značajno su smanjile upalni proces u tkivu povećavajući koncentraciju M2 makrofaga te istovremeno smanjujući koncentraciju njihovih antagonista, M1 makrofaga. Još važnije, aplikacija prekondicioniranog BM-MSK dovela je do potpune regeneracije tkiva, pri čemu je njegova kvaliteta bila gotovo istovjetna onoj prije nastanka oštećenja (55).

- **LIGAMENTI**

Do ozljeda ligamenata u najvećem broju slučajeva dolazi uslijed djelovanja nagle i iznenadne sile na neki zglob. S obzirom na stupanj ozljede, može se raditi o distenziji ligamenta, pri čemu je kontinuitet ligamenta očuvan, ali uz određeni gubitak njegove funkcije zbog njegova rastezanja (ligamenti su gotovo nerastezljivo tkivo), zatim o parcijalnoj rupturi, pri čemu je kontinuitet strukture ligamenta djelomično narušen, ali ligament i dalje u određenoj količini služi svojoj svrsi, te naposljetku, o totalnoj rupturi, pri čemu se u potpunosti prekida kontinuitet strukture ligamenta te on u potpunosti gubi svoju funkciju stabilizatora zgloba. Postoji još jedan tip ozljede ligamenta, avulzija, pri čemu dolazi do oštećenja dijela kosti na insercijskom mjestu ligamenta, ali se zbog praktičnosti i sličnosti zbrinjavanja taj tip ozljede ubraja u totalne ruptуре ligamenta.

Liječenje ozljeda ligamenata ovisi o stupnju njegova oštećenja. Navedene tri vrste ozljeda ligamenta ujedno predstavljaju i tri stupnja po kojima rangiramo težinu ozljede, pri čemu je distenzija ligamenta najlakši, a totalna ruptura najteži stupanj ozljede ligamenta (2). Ligamenti zacjeljuju u četiri faze na način istovjetan onom opisanom u odlomku o tetivama (upalna faza,

proliferativna faza, faza remodeliranja, faza konačnog modeliranja). Što se tiče funkcionalnosti ligamenta liječenog konzervativnim liječenjem, brojke su također vrlo slične onima kod tetiva te je dokazano da su kvaliteta, tenzilna snaga i funkcionalnost ligamenta ozbiljno narušeni u odnosu na zdravi, neoštećeni ligament.

Totalna ruptura, pa čak i neke djelomične rupture, ovisno o lokalizaciji zahvaćenog ligamenta, može zahtijevati i kirurško zbrinjavanje. Ipak, operativno liječenje ne predstavlja uvijek i konačno rješenje problema, ponajviše zbog visokog postotka recidiva. Primjerice, stopa re-rupture kod operacije prednjeg križnog ligamenta (ACL) kreće se blizu 7% (56), dok kod ozljeda ligamenata gležnja nastalih lateralnim uganućem (prednji talofibularni ligament, kalkaneofibularni ligament, stražnji talofibularni ligament) stopa re-rupture iznosi prilično visokih 18.6% (57).

Zbog konstantnog opterećenja pod kojim se nalaze, visoke stope degeneracije i niskog potencijala za samoobnovu, ligamenti su, u teoriji, gotovo idealan kandidat za liječenje matičnim stanicama. Studije provedene na tu temu pokazale su različite rezultate, od onih koji ukazuju da je učinak matičnih stanica na obnavljanje ligamenta minimalan, do onih koje ukazuju da ovakav način liječenja posjeduje potencijal za potpunu obnovu oštećenog ligamenta i povratak funkcionalnosti gotovo na razinu istovjetnu onoj kakvu je imao prije nastanka oštećenja.

Studija koju su na 18 laboratorijskih štakora proveli Kanaya i suradnici 2007. godine pokazala je da mezenhimalne matične stanice (MSC) mogu do određene mjere imati učinak i biti iskorištene u svrhu obnove prednjeg križnog ligamenta (ACL) (58). Jedna studija iz 2012. godine došla je do zaključka da, iako su potrebna daljnja istraživanja, primjena mezenhimalnih matičnih stanica u kombinaciji s faktorima rasta u liječenju ruptura prednjeg križnog ligamenta (ACL) definitivno izgleda kao obećavajuća opcija u budućnosti. Osobiti naglasak stavljen je na benefite koje donosi primjena MSC u vidu činjenice da se u liječenju upotrebljava vlastito tkivo pacijenta (autologno tkivo), potencijala MSC za diferencijaciju u fibroblaste te relativno jednostavne primjene terapije (59).

Figuroa i suradnici 2014. godine proveli su studiju u kojoj su došli do zaključka kako primjena mezenhimalnih matičnih stanica u kombinaciji s nosačima koji sadržavaju kolagen tip I ubrzava oporavak kod ozljeda prednjeg križnog ligamenta (ACL) (60). Iste godine provedena je studija u kojoj je na temelju iskustva s 43 nasumično izabrana pacijenta zaključeno kako mezenhimalne matične stanice koštane srži (BM-MSC) imaju ograničeno djelovanje u obnavljanju prednjeg križnog ligamenta u odraslih (61).

2015. godine objavljen je *case report* na temu liječenja rupture ulnarnog kolateralnog ligamenta (UCL) kod profesionalnog igrača bejzbola primjenom kombinacije dermalnog alografta, autologne kondicionirane plazme (PRP) te mezenhimalnih matičnih stanica (MSC). Ovakav tip ozljede kod profesionalnog igrača bejzbola prije nekoliko godina značio bi njegov oproštaj od natjecateljskog sporta. Istražitelji su, na temelju ranije dokazane djelotvornosti ovakve terapije u liječenju ruptura rotatorne manšete (62), postavili hipotezu da se sličan učinak može postići i kod ovakvog tipa ozljede. Nakon provedenog liječenja, pacijent se u potpunosti oporavio te povratio razinu izvedbe na razinu istovjetnu onoj prije ozljede (63).

Uz ranije opisanu studiju provedenu 2017. (55) o učinku kondicioniranja mezenhimalnih matičnih stanica na njihovu funkciju, valja još spomenuti i studiju koju su iste godine proveli Lee i suradnici, a u kojoj je istraživan učinak matičnih stanica deriviranih iz samog ligamenta (LDSC). Zaključak te studije upućuje na potencijalni terapijski učinak ovih stanica na ozljede i oštećenja ligamentarnog aparata, ali potiče i na daljnja istraživanja u svrhu boljeg razumijevanja mehanizama kojima se to postiže (64).

- **MENISK**

Meniskusi se definiraju kao fibrohrskavične tvorbe čija je primarna uloga amortizacija sila koje djeluju u koljenu pri pokretanju tijela i povećanje površine dodira zglobnih tijela u koljenu, što koljenskom zglobu omogućuje adekvatan opseg pokreta te mu daje neophodnu stabilnost. Oblika su polumjeseca, a pretežito su sastavljeni od paralelno, okomito i koso organiziranih vlakana kolagena tipa I i vode, koja čini i do tri četvrtine njegovog sastava. Tijekom rasta i razvoja meniska, hranjive tvari i kisik transportiraju se iz perifernog dijela meniska po cijeloj njegovoj površini. Otprilike devet mjeseci nakon rođenja, samo unutarnja trećina meniska je avaskularizirana. Daljnjim tijekom vremena i razvojem meniska, avaskularna zona se povećava sve dok samo 10 do 30% perifernog dijela meniska ne ostane vaskularizirana (65). Taj je podatak od iznimne važnosti u liječenju ozljeda meniska i predstavlja temelj za liječenje ozljeda meniska matičnim stanicama.

Do ruptore meniska najčešće dolazi u situacijama gdje pri flektiranom koljenu i stopalu koje je čvrsto uprto o podlogu dolazi do iznenadne i silovite kretnje u vidu rotacije ili izokretanja koljena. Prema istraživanju H. Zippela, nešto više od dvije trećine ozljeda meniska uzrokovanih

sportskom aktivnošću otpada na nogomet, što je i razumljivo s obzirom na kretanje koje u nogometu dominiraju (skokovi, brze i nagle promjene smjera kretanja, duel-igra). Od ostalih sportova u kojima ozljede meniska nisu rijetkost, spominju se i rukomet, atletika, skijanje i gimnastika (66).

Ozljede meniska mogu biti kategorizirane s obzirom na njihov tip i lokaciju. S obzirom na tip ozljede, razlikujemo horizontalne rupture, radijalne rupture, kompleksne rupture, „*bucket handle*“ rupture, rupture korijena meniska, itd. Kada govorimo o lokaciji rupture, razlikujemo periferne rupture, „crveno-crvene“, „crveno-bijele“ te „bijelo-bijele“ rupture. Boje kojima se opisuje lokalizacija upućuju na to da li se ruptura dogodila na vaskulariziranom (crvena) ili avaskularnom (bijela) dijelu meniska (65).

Studije s tematikom liječenja rupture meniska matičnim stanicama sve su brojnije i većina ih ukazuje na pozitivan učinak takve vrste liječenja. Radi se većinom o eksperimentalnim studijama, a među njima se ističe i jedna miješana, eksperimentalno-klinička studija, koju su 2017. proveli Whitehouse i suradnici. U eksperimentalnom dijelu studije koji je trajao 13 tjedana pokusi su vršeni na ovcama, dok je klinički dio studije trajao dvije godine. Pet pacijenata s radiološki potvrđenom dijagnozom rupture avaskularnog dijela meniska sudjelovalo je u istraživanju. Metoda kojom su se istraživači koristili bila je primjena nediferenciranih, autoloških mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) u područje oštećenog meniska. Sustavnim praćenjem pacijenata tijekom dvije godine nisu pronađene nikakve nuspojave ovakve vrste liječenja, čime su istraživači došli do zaključka da metoda primjene MSC u budućnosti može predstavljati bezopasan način za regeneraciju avaskularnog dijela meniska (67).

Niz eksperimentalnih studija bavio se učinkom mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) na regeneraciju oštećenog meniska, dok je jedna studija iz 2017. proučavala potencijalni učinak matičnih stanica deriviranih iz masnog tkiva (ADSC). Studija provedena na zečevima trajala je sedam mjeseci nakon čega je donesen zaključak kako ovaj tip matičnih stanica može imati značajan učinak na regeneraciju rupturiranog meniska (68).

Od ostalih studija provedenih na ovu temu, ističu se studija koje su proveli Katagiri i suradnici, gdje je dokazano da su mezenhimalne matične stanice (MSC) kudikamo učinkovitije u liječenju oštećenja meniska u odnosu na intraartikularno aplicirane sinovijalne matične stanice (MSCs) (69), zatim studija koju su proveli Hatsushika i suradnici, u kojoj je dokazan pozitivan učinak sinovijalnih matičnih stanica (MSCs) ne samo na regeneraciju oštećenog meniska nego i na prevenciju daljnjih ozljeda (70), te studija koju su proveli Nakagawa i suradnici, u kojoj je na

životinjskom modelu također ispitivana i kasnije potvrđena učinkovitost intraartikularne primjene sinovijalnih matičnih stanica (MSCs) (71).

- **HRSKAVICA**

Zglobna hrskavica visoko je specijalizirano tkivo s mnogobrojnim ulogama, među kojima se ističu neutralizacija sila kojima kosti međudjeluju u zglobu te neutralizacija trenja između zglobnih tijela, čime se sprječava njihovo prekomjerno trošenje i degeneracija. Zbog specifičnosti u svojoj građi i izostanka vaskularizacije, inervacije i limfne cirkulacije, oštećenja nastala na hrskavici imaju izrazito ograničen potencijal za popravak (72).

Neka od trenutno dostupnih rješenja za popravak oštećene hrskavice uključuju artroskopsko čišćenje zgloba (73), tehnike stimulacije koštane srži (74), implantaciju stanica koje stvaraju hrskavično tkivo, hondrocita (75), implantaciju osteohondralnih autografta (76), i u konačnici, pri nastanku osteoartritisa i nakon iscrpljivanja svih ostalih dostupnih opcija, ugradnja zamjenskog zgloba (77).

Najčešće primjenjivana metoda stimulacije koštane srži je uzrokovanje mikrofrakture na dijelu kosti koji sadržava oštećenu hrskavicu, a upotrebljava se pri manjim lezijama hrskavice praćenih tipičnim simptomima. Međutim, fibrohrskavično tkivo koje se formira ovim postupkom kudikamo je lošije kvalitete od izvorne, hijaline hrskavice, te se puno brže troši u usporedbi s njom, što predstavlja nedostatak ovog tipa liječenja (78). Implantacija autolognih osteohondralnih graftova i kasnije razvijene verzije tog postupka ponudile su vrlo dobru perspektivu u liječenju ovakvih ozljeda, pri čemu je 80% pacijenata pokazivalo znakove dobrog ili odličnog oporavka u periodu praćenja od 10 godina (79), ali je uz to zabilježen i priličan broj komplikacija poput odbacivanja grafta, periostalne hipertrofije i delaminacije okolnog tkiva.

Usljed činjenice da praktički sve vrste terapija koje se trenutno koriste imaju neku fundamentalnu manu zbog koje je njihova primjena poželjna gotovo samo kao nužno zlo, medicinska zajednica pokazuje rastući interes u smjeru razvoja regenerativne medicine, odnosno u smjeru liječenja hrskavičnih defekata pomoću matičnih stanica. To se može ostvariti na dva načina; izravnom staničnom terapijom, pri čemu su stanice implementirane direktno u krvotok ili ciljano tkivo, te tkivnim inženjeringom, gdje se kombiniraju različite vrste kolagenskih nosača i

matičnih stanica u svrhu popravka deformiranog tkiva (80).

U posljednjih 30 godina, tkivni inženjering na polju liječenja hrskavičnih defekata evoluirao je s razine na kojoj je bilo moguće liječiti samo fokalne lezije hrskavice na današnju razinu u kojoj se stvaraju strategije za zaustavljanje razvoja osteoartritisisa (81). Jedan od ponajvećih problema s kojima se suočavaju istraživači na ovom polju je velika diskrepanca između broja pretkliničkih i kliničkih studija koje se bave ovom tematikom. Naime, kako su to u svom pregledu literature primijetili Goldberg i suradnici, trenutno je u svijetu u tijeku iznimno veliki broj kliničkih studija, dok je broj pretkliničkih studija u odnosu na njih praktički zanemariv. Goldberg ukazuje na probleme podcjenjivanja dragocjenih podataka koje pružaju pretklinička istraživanja i ukazuje kako preskakanje u koracima može donijeti samo kratkotrajni napredak, ali da polju regenerativne medicine hrskavice dugoročno prijete stagnacija zbog nedostatka bazičnih podataka (80).

Nejadnik i suradnici su 2010. godine proveli opservacijsko kohortno istraživanje u trajanju od dvije godine u kojem su uspoređivali pacijente koji su tretirani implantacijom autoložnih hondrocita i pacijente koji su tretirani presađivanjem autoložnih mezenhimalnih matičnih stanica koštane srži (BM-MSC). U zaključku studije autori iznose kako se BM-MSC moraju uzeti u razmatranje kao potencijalna terapija u liječenju hrskavičnih defekata (82). Nakamura i suradnici 2013. godine proveli su pretkliničku studiju u kojoj su aplicirali mezenhimalne matične stanice (MSC) u svinjski model, nakon čega su tijekom 12 tjedana promatrali stanje liječene hrskavice i došli do zaključka kako MSC pokazuju učinkovitost u liječenju hrskavičnih defekata (83).

Klinička studija provedena iste godine uključivala je 55 pacijenata sa rupturom hrskavice trećeg i četvrtog stupnja. Pacijenti su tretirani matičnim stanicama deriviranim iz periferne krvi (PBSC) te su sustavno promatrani tijekom šest mjeseci. Zaključak studije je da primjena ove vrste matičnih stanica rezultira poboljšanjem kontinuiteta, kvalitete i funkcionalnosti zglobove hrskavice (84). Gobbi i suradnici su u kohortnoj studiji koja je uključivala 50 pacijenata zaključili kako primjena mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) ima značajnu ulogu u ranoj i srednjoj fazi cijeljenja hrskavičnih defekata neovisno o njihovoj lokaciji, veličini i godinama pacijenta (85).

Iz sustavnog pregleda literature na tematiku liječenja hrskavičnih defekata kojeg su proveli Vinatier i Guicheux, nameće se zaključak kako je, iako postoje jasne indikacije o učinkovitosti liječenja hrskavice matičnim stanicama, i dalje potrebno uložiti veliku količinu vremena te provesti veliki broj pretkliničkih i kliničkih testiranja na ovom polju, prvenstveno zbog, u ovom trenutku, premale količine dokaza koji bi sa sigurnošću upućivali na opravdanost i učinkovitost primjene

ovakve vrste terapije (81). Dokaz da je znanstvena zajednica prepoznala njihov zaključak dolazi iz studije koju su proveli Wang i suradnici, u kojoj su zaključili da u medicinskoj zajednici ubrzano raste znanje o ovakvoj vrsti liječenja te su identificirali postojanje nekoliko različitih strategija čija je svrha daljnje povećanje znanja i razumijevanja ovog dijela medicine (86).

- **KOSTI**

Koštano tkivo je rigidno, ali visoko dinamično tkivo, koje gradi okvir koji definira konstituciju ljudskog tijela. Međutim, uloga koštanog tkiva ogleda se i u sudjelovanju u održavanju homeostaze, produkciji različitih loza krvnih stanica poput eritrocita i leukocita, sudjelovanju u održavanju razina kalcija i fosfora u krvi, i mnogih drugih. Svaka kost sastoji se od dvije vrste tkiva – čvrstog kortikalnog tkiva, koje se još naziva i kompaktna kost te čini i do 80% njene mase, te trabekularnog ili spužvastog tkiva, koje smanjuje masu kosti istovremeno ne utječući na njenu čvrstoću (87). I kortikalni i trabekularni dio kosti podložni su koštanom remodeliranju, procesu u kojem se međudjelovanjem osteoblasta i osteoklasta održava stanje homeostaze, normalna vrijednost koštane mase te koncentracija minerala u referentnim vrijednostima, prije svega kalcija (88).

Poremećaji koštanog tkiva predstavljaju jedan od najčešćih kliničkih entiteta na dnevnoj bazi. Procjenjuje se da oko 20 milijuna ljudi godišnje oboli od neke vrste bolesti koštanog tkiva (89). Jedan od najčešćih poremećaja koštanog tkiva ne samo u općoj populaciji, nego i kod sportaša, predstavljaju koštane frakture. Oporavak kosti nakon frakture iznimno je kompleksan proces koji završava formacijom novog koštanog tkiva uz međudjelovanje različitih staničnih i molekularnih procesa na lokalnoj i sistemskej razini (90). Ipak, iako se radi o iznimno efikasnom procesu, otprilike 10% svih fraktura će, zbog različitih razloga, zacijeliti nepravilno (91).

Trenutno su u primjeni različite kirurške tehnike koje se koriste u svrhu liječenja poremećaja cijeljenja kostiju. Najčešće su u upotrebi različiti koštani presadci, a koriste se autologni graftovi, alograftovi te ksenograftovi. Presađivanje autolognog tkiva predstavlja najčešće primjenjivanu metodu liječenja, budući da su oštećeno i presađeno tkivo savršeno histokompatibilni (92). Nedostatak ove metode je ograničen izvor koštanog tkiva koje se može presaditi s jednog mjesta na drugo, a potencijalno može doći i do nastanka drugih morbiditeta. Primjena alografta i ksenografta neće dovesti do nastanka ovih komplikacija, ali njihovom

upotrebom riskiraju se druge nuspojave, zbog čega se ova metoda često izbjegava u kliničkoj praksi.

Analizom trenutno dostupnih metoda liječenja poremećaja koštanog tkiva nije teško doći do zaključka da postoji potreba za novom, efikasnijom metodom liječenja. Tkivni inženjering svakako se nameće kao jedna od njih. Upotreba mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) u kombinaciji s različitim faktorima rasta i kolagenskim nosačima može predstavljati revoluciju u regenerativnoj medicini koštanog tkiva (93). MSC posjeduju različite karakteristike, poput neograničenog potencijala za samoobnovu i diobu, multipotentnost te učinak na koncentraciju upalnih medijatora, koje ih čine idealnim kandidatom za potencijalnu primjenu u liječenju poremećaja koštanog tkiva. U upotrebi se nalaze već dvadesetak godina, ali je njihov učinak na reparaciju kosti još uvijek nedovoljno istražen (94).

U kliničkoj praksi najčešće se koriste u nekoliko navrata spomenute matične stanice derivirane iz koštane srži (BM-MSC) i matične stanice derivirane iz masnog tkiva (ADSC) (95). Ono na što posebno treba obratiti pažnju pri transplantaciji ovih stanica jesu karakteristike donora, poput njegove dobi i tjelesne težine. Maredziak i suradnici su u svojoj studiji iz 2016. dokazali učinak ovih karakteristika donora na kvalitetu i kvantitetu doniranih matičnih stanica (96). Nadalje, neke su studije pokazale kako specifično dob ima utjecaj na kvalitetu i kvantitetu matičnih stanica, ali gotovo isključivo na količinu i potencijal proliferacije BM-MSC, ali ne i ADSC (96, 97).

Traumatski događaji mogu na koštano tkivo ostaviti trajne posljedice. Grayson i suradnici 2015. godine sproveli su studiju u kojoj su dokazali pozitivan učinak MSC na cijeljenje kosti oštećene nekim traumatskim događajem, što implicira potencijalnu primjenu te metode u liječenju akutnih i kroničnih koštanih sportskih ozljeda (98).

MSC se mogu primjenjivati na nekoliko načina, poput direktne aplikacije samih stanica, ili u obliku implantacije s nosačem (biomaterijal). Ponajveći faktor ograničenja kliničkih studija provedenih na ovu temu je manjak objavljenih publikacija. Nastavno na tu činjenicu, mnoga istraživanja pružaju neadekvatne informacije o protokolu, ciljevima i metodama upotrijebljenih u istraživanju, što onemogućuje pravilnu recenziju istraživanja zbog nemogućnosti njegovog ponavljanja u drugim medicinskim centrima (93).

Najvažnija studija u kontekstu liječenja sportskih ozljeda koštanog tkiva matičnim stanicama provedena je 2017. Vannini i suradnici u svojoj su kliničkoj studiji tretirali 140 sportaša

s ozljedama talusa mezenhimalnim matičnim stanicama (MSC). Svi tretirani sportaši vratili su se natjecateljskom sportu prije očekivanja bez primjetnih nuspojava (99).

Jedno drugo kliničko istraživanje razvilo je protokol primjene mezenhimalnih matičnih stanica u pacijenata s metastazama na kostima. Ova studija pruža konkretne dokaze o opravdanosti primjene kombinacije koncentriranog pripravka krvi i aspirata koštane srži u ovakvih pacijenata, ponajviše zbog jednostavnosti primjene i male šanse za nastankom nuspojava (100). Taiani i suradnici u svojoj su eksperimentalnoj studiji dokazali učinkovitost matičnih stanica na kosti koja je oštećena osteoporozom, što bi u kontekstu liječenja sportskih ozljeda također mogao biti važan podatak u vidu primjene u ženskom sportu i to u žena koje preuranjeno uđu u menopauzu te im se uslijed deficijencije estrogena smanjuje gustoća kostiju (101).

Sve u svemu, mezenhimalne matične stanice (MSC) predstavljaju izuzetno dobar prospekt u budućem liječenju akutnih i kroničnih poremećaja koštanog tkiva. Dokazano djeluju na oštećeno tkivo, moduliraju upalnu reakciju na mjestu oštećenja i omogućuju stvaranje uvjeta za potpuni oporavak kosti i povratak njene funkcije na razinu prije oštećenja. Međutim, i dalje je uputno provođenje brojnih eksperimentalnih i kliničkih studija kako bi se točno odredile prednosti i eventualni nedostaci korištenja ove metode liječenja.

REGENERATIVNA MEDICINA

Uz pojam regenerativne medicine ne vežemo samo ideju tkivnog inženjeringa nego svaku metodu liječenja kojoj je cilj strukturalni i funkcionalni oporavak oštećenog tkiva. U njenim samim začecima su se čak i različite invazivne, kirurške tehnike, također svrstavale pod okrilje regenerativne medicine, budući da je osnovni cilj njihove primjene bio pokušaj da se tkivo povрати u stanje u kojem je bilo prije ozljede. Razvojem tehnologije te revolucionarnim idejama i otkrićima, malo pomalo počele su se kristalizirati neke metode i rješenja koja definiraju postulate regenerativne medicine na kojima ona i danas počiva. Nekima od tih metoda posvetit ćemo iduće retke, a radi se prvenstveno o primjeni autologne kondicionirane plazme, te primjeni matičnih stanica o kojima je već bilo riječi, pa ćemo u ovom dijelu teksta samo sažeti ono što je već objašnjeno.

Autologna kondicionirana plazma (PRP) derivat je vlastite krvi pacijenta. Njena osobitost ogleda se u povišenoj koncentraciji krvnih pločica, trombocita, koji sadržavaju granule koje sadržavaju različite faktore rasta, medijatore rasta i cijeljenja tkiva. Ovaj derivat nastaje centrifugiranjem venske krvi pacijenta, obično ekstrahirane iz kubitalnih vena, nakon čega se iz njega uklanjaju sedimentirani eritrociti kao čestice najveće mase. Nakon njihova uklanjanja, u epruveti preostaje pripravak krvne plazme obogaćen trombocitima, a samim time i faktorima rasta. Faktori rasta prisutni u krvnoj plazmi su mnogobrojni, a osobito se ističu transformirajući faktor rasta, TGF β , faktor rasta vaskularnog endotela, VEGF, trombocitni faktor rasta, PDGF, faktori rasta slični inzulinu, IGF I i II, faktor rasta fibroblasta, FGF, te epidermalni faktor rasta, EGF (102).

Učinak PRP-a na liječenje oštećenja različitih vrsta tkiva opisan je u mnogobrojnim studijama novijeg datuma. Hammond i suradnici usporedili su učinak pripravka plazme bogatog trombocitima (PRP) i pripravka plazme osiromašenog trombocitima na oštećenom mišićnom tkivu. Studija je pokazala značajan porast miogeneze u pacijenata tretiranih PRP-om, a ujedno je porastao i broj centralno smještenih mišićnih vlakana (103). Prisutnost TGF- β 1 u mišićnom tkivu (radi se o citokinu koji potiče fibrozu) može predstavljati određenu prepreku u djelovanju PRP-a na oštećenja mišićnog tkiva. Tome su odlučili doskočiti Terada i suradnici u svojoj eksperimentalnoj studiji, gdje su primjenom PRP-a u kombinaciji s losartanom, koji je antagonist TGF- β 1, potaknuli cijeljenje mišićnog tkiva uz minimalno stvaranje ožiljkastog fibrotičnog tkiva

(104). Međutim, unatoč tim obećavajućim otkrićima, potrebna su daljnja istraživanja na temu učinka PRP-a na mišićno tkivo (105).

Jedna retrospektivna studija u trajanju od 14 mjeseci provedena na temu učinka aplikacije PRP-a u kombinaciji s ultrazvukom vođenom tenotomijom pokazala je poboljšanje funkcionalnosti tetive u prosjeku od 68% po pacijentu, a usporedno s time je i razina bolnog podražaja pala u prosjeku za 58% za svakog od pacijenata uključenih u studiju (106). Mautner i suradnici proveli su studiju u kojoj su ispitali subjektivno poboljšanje tegoba u pacijenata s različitim oblicima tendinopatija, a koji su liječeni PRP-om. U zaključku je navedeno kako je zamijećena redukcija boli na vizualno-analognj skali (VAS) u prosjeku od 74% za svakog od pacijenata. Čak 85% pacijenata iskazalo je zadovoljstvo provedenom terapijom u razdoblju od 15 mjeseci nakon primjene terapije (107).

Kon i suradnici proveli su studiju serija slučajeva na dvadeset sportaša s tendinozom patelarne tetive. Svaki od ispitanika tretiran je s ukupno tri injekcije PRP-a s razmakom od 15 dana između svake aplikacije. Svi ispitanici pokazali su signifikantno poboljšanje u funkcionalnosti koljena, boli i psihofizičkom zdravlju (108). Ishida i suradnici dokazali su potencijalno regeneracijsko djelovanje PRP-a u kombinaciji s hidrogelom u svojoj eksperimentalnoj studiji provedenoj na zečevima (109).

Ipak, zaključci različitih studija na temu učinka PRP-a na oštećenja različitih tkiva nisu jedinstveni. Ta diskrepanca najbolje je primjetna u studijama provedenim na temu učinka PRP-a na oštećenje Ahilove tetive. Klinička studija koju su proveli de Vos i suradnici nije pokazala benefite primjene PRP-a u odnosu na primjenu obične fiziološke otopine. Naime, u ovoj dvostruko-slijepoj studiji, istraživači su htjeli vidjeti postoji li razlika u učinku PRP-a i obične fiziološke otopine na oštećenu Ahilovu tetivu. Nakon provedene terapije, nisu uočene bitnije razlike u kvaliteti i brzini oporavka između dviju skupina ispitanika (110). Za razliku od te studije, u studiji koju su proveli Sanchez i suradnici dokazano je da se pacijenti kojima je u procesu oporavka od kirurške intervencije na Ahilovoj tetivi apliciran trombocitima obogaćen fibrinski gel brže i uspješnije oporavljaju u odnosu na očekivano. Ta skupina pacijenata u prosjeku se vraćala laganoj sportskoj aktivnosti samo 14 tjedana nakon ozljede, što je u 8 tjedana ranije od očekivanog trajanja oporavka (111).

Uspjeh u liječenju rupture ularnog kolateralnog ligamenta (UCL) prijavila je studija koju su 2013. godine proveli Podesta i suradnici. U studiji serije slučajeva provedenoj na 34 aktivna

sportaša s parcijalnom rupturom UCL dokazan je učinak PRP-a na brzinu i kvalitetu oporavka od ovakve vrste ozljede. Sportaši su tijekom oporavka nakon ozljede evaluirani po nekoliko kriterija, uključujući DASH skor (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) i Kerlan-Jobe ortopedski klinički skor, te su vrijednosti tih testova više od godinu dana nakon primjene PRP-a bile zadovoljavajuće. Sportaši su se vratili punoj sportskoj aktivnosti u prosjeku samo 12 tjedana nakon ozljede (112).

U studiji koju su proveli Creaney i suradnici analiziran je učinak PRP-a i injekcije autologne krvi u liječenju teniskog lakta, prethodno bezuspješno liječenog drugim konzervativnim metodama. Obje primijenjene tehnike liječenja pokazale su određeni uspjeh, međutim, dugoročno gledano, injekcija PRP-a se ipak pokazala kao uspješnija metoda sa značajnim poboljšanjem stanja pacijenta na VAS skali otprilike šest tjedana nakon primjene (113).

Naposlijetku, jedna je studija provedena na temu usporedbe učinka primjene PRP-a i injekcija kortikosteroida, koje se često primjenjuju u kombinaciji s kratkodjelujućim anestheticima u obliku takozvanih „blokada“. Svrha primjene blokade je smanjivanje subjektivnog osjećaja boli i utišavanje upalne reakcije koja se razvija na mjestu oštećenja tkiva. Pacijenti su rangirani prema VAS i DASH skorovima. Uspjeh u liječenju definiran je kao poboljšanje od najmanje 25% na bilo kojem od skorova. Pacijenti su evaluirani u intervalima od mjesec dana. Nakon četiri tjedna, pacijenti tretirani injekcijama kortikosteroida pokazali su značajnije poboljšanje u odnosu na pacijente tretirane PRP-om. Međutim, situacija se mijenjala kako je vrijeme protjecalo, pa je tako na kontrolnom pregledu šest mjeseci nakon tretmana ozljede, skupina pacijenata liječena PRP-om pokazivala veće poboljšanje u odnosu na drugu skupinu. Jednaki trend nastavio se i na kontrolnom pregledu godinu dana nakon primjene terapije, što je istražitelje navelo na zaključak kako je primjena kortikosteroida učinkovitija kratkoročna metoda liječenja, dok je na duge staze primjena PRP-a ipak opravdanija i učinkovitija (114).

Tkivni inženjering u sklopu regenerativne medicine svoj fokus stavlja na kreaciju živog tkiva u svrhu popravka, zamjene ili poboljšavanja oštećenog tkiva. Glavni cilj tkivnog inženjeringa je konstrukcija biomaterijala sposobnog za integraciju matičnih stanica s bioaktivnim molekulama poput faktora rasta. Tkiva mogu biti sintetizirana i *in vitro* i *in vivo* tehnikama te mogu nalikovati komponentama bilo kojeg organa u ljudskom tijelu. Bez obzira na primijenjenu tehniku, tkivni inženjering sastoji se od četiri komponente (115):

- Produkcije matičnih stanica kao prekursora za razvoj ciljanog tkiva
- Stvaranja matriksa ili nosača koji bi omogućili pričvršćivanje kreiranog materijala u ciljano tkivo i njegov rast i razvoj
- Indukcije tkivnog odgovora putem signalnih proteina, citokina i faktora rasta u svrhu stimulacije stanične proliferacije i diferencijacije
- Biomehaničke stimulacije tkiva koja pomaže aklimatizaciji kreiranog biomaterijala u ciljano tkivo

Matične stanice su ključna komponenta oporavka oštećenog tkiva, osobito u ranoj fazi, budući da svojim biokemijskim i biomehaničkim djelovanjem pokreću čitavu kaskadu događaja, koja će za posljedicu konačno imati diferencijaciju samih matičnih stanica u ciljano tkivo kao i proliferaciju i produženi životnih vijek okolnih terminalno diferenciranih stanica.

U trenutku pisanja ovog pregleda literature, unatoč brojnim navedenim referencama, i dalje postoji značajan nedostatak konkretnih bazičnih znanja i podataka. Najveća količina znanja o ovoj temi dolazi iz eksperimentalnih studija, studija slučajeva te kohortnih studija (116).

U svijetu se trenutno najčešće primjenjuje metoda liječenja matičnim stanicama deriviranim iz masnog tkiva (ADSC). Praktičnost upotrebe ove vrste matičnih stanica leži u jednostavnosti njegove ekstrakcije, dok su određene manjkavosti ipak zamjetnije - u odnosu na embrionalne matične stanice ili matične stanice pupčane vrste imaju manji potencijal za diferencijaciju u različita tkiva, te su potencijalno osjetljiviji na različite faktore poput lokalizacije masnog tkiva iz kojeg se stanice deriviraju, spola i dobi donora (odnosno samog pacijenta ako se radi o autolognoj transplantaciji) te eventualnih komorbiditeta od kojih pacijent pati (117).

Regenexx, udruženje svjetski priznatih liječnika na polju regenerativne medicine, posjeduje poseban registar podataka prikupljenih iz svojih brojnih centara diljem SAD-a. Pacijenti u njihovim ustanovama liječeni su matičnim stanicama, a najčešće pate od poremećaja poput osteoartritisa ramena, kuka i koljena, rupture meniska, avaskularne nekroze kuka te ruptura rotatorne manšete, Ahilove tetive i prednjeg križnog ligamenta. Na temelju podataka prikupljenih prilikom liječenja takvih pacijenata i nakon izvršene stratifikacije, pacijenti su evaluirani na temelju različitih statističkih faktora. Najvažniji podatak je da je više od 90% pacijenata koji su dio njihovog registra osjetilo barem nekakav oblik poboljšanja svog stanja.

Regeneracija oštećenog tkiva delikatan je i nadasve kompleksan proces. Nije dovoljno samo implantirati matične stanice u velikoj količini na mjesto oštećenja i pretpostaviti da će

priroda sama odraditi svoje. Upravo iz tog razloga se u ovom i većini drugih sustavnih pregleda literature na tu temu konstantno naglašava važnost provođenja novih, eksperimentalnih i kliničkih studija, budući da svaka nova studija iznese neku novu činjenicu koja će drugim istraživačima biti od velike koristi. Za postizanje glavnog cilja, a to je kreacija funkcionalnih tkiva i organa, na neka se područja mora postaviti apsolutni prioritet. Za početak, potrebno je potpuno razumijevanje procesa stanične proliferacije i kontrolnih mehanizama koji utječu na nju. Nadalje, postoji potreba za razvojem metoda kojima bi se određene stanične populacije sposobne za dijeljenje i proliferaciju mogle identificirati i pratiti tijekom vremena, zatim identifikacije markera stanične proliferacije umjesto trenutno upotrebljavane metode praćenja aktivnosti na razini stanice, te naposljetku, potreba analize i razumijevanja procesa kojima se ciljano tkivo koristi pri diferencijaciji, replikaciji, migraciji i sazrijevanju.

ZAKLJUČAK

Polje regenerativne medicine jedno je od najbrže rastućih područja medicine 21. stoljeća. Teško je i pobrojati brojne studije na ovu temu koje se upravo u ovim trenucima provode diljem svijeta. Znatiželja i natjecateljski duh dva su pokretača ljudskog duha koji čovjeka tjeraju da u svemu želi biti prvi, najbolji. Sličan uzorak primjećujemo i na ovom području medicine, gdje se, kako je u prethodnim odlomcima spomenuto, vrlo često preskaču neki osnovni koraci važni za identifikaciju i otkrivanje elementarnih znanja neophodnih za stjecanje novih, kompleksnijih znanja, a sve zbog želje za što bržim i što jednostavnijim pronalaskom nekog rješenja koje će unijeti revoluciju u ovo polje medicine.

Profesionalni sport više se nego ikad oslanja na medicinu, koja za svoj cilj uzima poboljšanje kvalitete života prosječnog sportaša, prevenciju ozljeda, redukciju vremena oporavka ukoliko do njih dođe te produživanje profesionalne karijere modernog sportaša. Procedure koje su se nekada koristile u liječenju sportskih ozljeda, bilo konzervativne, bilo invazivne, danas su u većoj ili manjoj mjeri zastarjele te ih se tek nekoliko i dalje dogmatski primjenjuje u praktičnom liječenju.

Upotreba različitih tipova matičnih stanica u liječenju različitih tipova tkivnog oštećenja predstavlja budućnost medicine te ćemo uskoro svjedočiti primjeni tih metoda u svakodnevnoj praksi. Terapija matičnim stanicama relativno je siguran i bezbolan način liječenja različitih bolesti i oštećenja povezanih s lokomotornim sustavom. Mezenhimalne matične stanice mogu biti izolirane iz niza različitih tkiva u ljudskom tijelu, uključujući koštanu srž, masno tkivo, sinoviju, perifernu krv i perinatalna tkiva, ali se jednako tako razlikuju s obzirom na potencijal proliferacije i diferencijacije u druga tkiva. Iz tog razloga valja pažljivo istražiti sve potencijalne prednosti i nedostatke različitih tipova matičnih stanica, budući da neki tip matičnih stanica može biti prikladniji u liječenju jedne vrste ozljeda u odnosu na drugi tip, ali istovremeno i ne imati učinak na neku drugu vrstu ozljeda.

U ovom sustavnom pregledu literature imali smo priliku vidjeti i usporediti učinak matičnih stanica i autologne kondicionirane plazme na različita tkiva. Matične stanice pokazale su obećavajući potencijal u liječenju svih vrsta ozljeda i poremećaja lokomotornog sustava, s naglaskom na liječenje koštanih ozljeda i defekata hrskavice, dok je PRP pokazao nešto veću učinkovitost u tretiranju ozljeda mekih tkiva, osobito ligamenata i mišića.

Zbog potencijalne perspektive koja se nudi razvojem ove metode liječenja te općenito razvojem regenerativne medicine, na globalnoj razini stvorena su golema očekivanja. U istraživačkom svijetu pokrenuta je svojevrсна utrka u kojoj je cilj što prije pronaći krunski dokaz o učinkovitosti i još važnije, sigurnosti i opravdanosti korištenja ove metode liječenja.

Ono što ponajviše intrigira razvojem ove metode liječenja je potencijalno izbacivanje iz upotrebe različitih vrsta „blokada“ i antiupalnih lijekova, koji često mogu donijeti više štete nego koristi. Dokazi o štetnosti dugotrajne primjene kortikosteroida, pa čak i u malim količinama, mnogobrojni su. Iz tog razloga liječenje vlastitim, autolognim tkivom, stručnjacima na polju regenerativne medicine izgleda kao izuzetno atraktivna opcija.

Ovaj sustavni pregled literature ni u kojem se slučaju ne može promatrati kao pregled cijele dostupne literature. Postoji još cijeli niz studija koje zbog inih razloga nisu ušle u ovaj tekst, a imaju svoje mjesto u razvoju regenerativne medicine.

Iako se radi o iznimno obećavajućoj opciji liječenja koja će sigurno u budućnosti naći svoje mjesto u svakodnevnoj praksi, valja istaknuti važnost nastavka objavljivanja različitih eksperimentalnih i kliničkih studija, kao i važnost postavljanja kriterija na temelju kojih neka studija može dobiti status visoko kvalitetne studije. Samo provođenje visokokvalitetnih i rigoroznih studija može promijeniti duboko ukorijenjene stare pristupe liječenja sportskih ozljeda. Prava vrijednost regenerativne medicine, osobito u liječenju sportskih ozljeda, spoznat će se tek objavom većeg broja kvalitetnih studija.

Ipak, visoki troškovi provođenja u kombinaciji s rigoroznim zakonima o istraživačkim studijama često tjeraju istraživače na traženje „rupa u zakonu“ te zaobilaznje mandatornih protokola, što za posljedicu ima nekompletne i često nevaljane rezultate.

Naposlijetku, tkivni inženjering predstavlja budućnost ne samo sportske medicine nego i medicine kao takve, stoga je od najveće važnosti postaviti temelje njegovog razvoja na pravi način, jer samo na zdravom temelju može počivati svijetla i uspješna budućnost.

ZAHVALE

Postoji jako puno ljudi kojima u ovom trenutku želim zahvaliti te ću po svojoj prilici nekoga zaboraviti, ali bez loše namjere.

Na početku, zahvaljujem mom mentoru dr. Milanu Miloševiću na savjetima vezanim uz odabir teme i pisanje o njoj.

Hvala i članovima povjerenstva na strpljivosti i ocjenama koje su mi dodijelili.

Najveću zahvalu želim uputiti svojoj obitelji; svojoj majci Ana-Mariji koja je sa mnom prošla sito i rešetno i bez koje ne bih bio ni četvrtina čovjeka kakav jesam; svom ocu Miroslavu, mom najboljem prijatelju i savjetniku, što me poučio pravim vrijednostima i stvorio od mene čovjeka na kojeg, nadam se, može biti ponosan, te svojim mlađim sestrama, Lani i Niki, što su me uveseljavale i bile uz mene tijekom cijelog mog školovanja.

Zahvaljujem se svojim prijateljima, kojih ima stvarno puno i koje ne bih mogao poimence nabrojati ni na puno većem prostoru od ovog dostupnog; hvala im što su me pratili na mom putu do ovdje.

Posebno hvala mojim dečkima iz Futsal MEF-a koji su mi obilježili ne samo studij, nego cijeli moj život. Nadam se da je naše zajedničko putovanje tek počelo.

Na samom kraju, imam se potrebu zahvaliti i Bogu. Bilo je teško, ali svaki puta kad je osobito zagustilo, vjera i Tvoja ljubav bile su uz mene. Hvala Ti!

LITERATURA

1. C. B. Frank. Normal ligament structure and physiology. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2004;4(2):199–201.
2. Robi K, Jakob N, Matevz K, Matjaz V. The Physiology of Sports Injuries and Repair Processes. *Curr Issues Sport Exerc Med.* 2013;
3. Thorpe CT, Screen HRC. Tendon structure and composition. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016 [pristupljeno 18.8.2020.];920:3–10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535244/>
4. D'Addona A, Maffulli N, Formisano S, Rosa D. Inflammation in tendinopathy. Vol. 15, *Surgeon.* Elsevier Ltd; 2017. p. 297–302.
5. Hallén A, Ekstrand J. Return to play following muscle injuries in professional footballers. *J Sports Sci* [Internet]. 2014;32(13):1229–36. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2014.905695>
6. Via AG, Oliva F, Spoliti M, Maffulli N. Acute compartment syndrome. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2015;5(1):18–22.
7. Saunier J, Chapurlat R. Stress fracture in athletes [Internet]. Vol. 85, *Joint Bone Spine.* Elsevier Masson SAS; 2018 [pristupljeno 18.8.2020.]. p. 307–10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28512006/>
8. Brzić D. Uzroci i prevencija ozljeda u profesionalnom i rekreativnom sportu. Diplom rad. 2012; [pristupljeno 19.7.2020.]. p. 307–10. Dostupno na: https://bib.irb.hr/datoteka/611287.Uzroci_i_prevencija_ozljeda_u_profesionalnom_i_rekreativnom_sportu_FINAL.pdf
9. van Mechelen W, Hlobil H, Kemper HCG. Incidence, Severity, Aetiology and Prevention of Sports Injuries: A Review of Concepts [Internet]. Vol. 14, *Sports Medicine: An International Journal of Applied Medicine and Science in Sport and Exercise.* Springer; 1992 [pristupljeno 18.8.2020.]. p. 82–99. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-199214020-00002>
10. Mišićno-koštane ozljede – Hrvatsko društvo za sportsku medicinu [Internet]. [pristupljeno 10.7.2020.]. Dostupno na: <https://www.sportskamedicina.hr/sportska-medicina/misicno-kostane-ozljede/>
11. Sandelin J, Santavirta S, Lattila R, Vuolle P, Sarna S. Sports injuries in a large urban population: Occurrence and epidemiological aspects. *Int J Sports Med* [Internet]. 1988 Feb 14 [pristupljeno 18.8.2020.];9(1):61–6. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1024980>
12. Assessment of Acute Traumatic Injuries - PubMed [Internet]. [pristupljeno 18.8.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931492/>
13. Grønhaug G, Norberg M. First overview on chronic injuries in sport climbing: proposal for a change in reporting of injuries in climbing. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000083.

14. Ostojić S, Jukić I, Milanović D, Šimek S. Epidemiologija sportskih ozljeda; Učestalost, karakter i značaj ozljeda u nogometu. In: Zbornik radova 4.godišnja međunarodna konferencija «Kondicijska priprema sportaša». Zagreb: Kineziološki fakultet sveučilišta u Zagrebu & Udruga kondicijskih trenera HR; p. 23–9.
15. Meeuwisse WH, WH M. Meeuwisse_1994_Assessing causation in sport injury A multifactorial model. Clin J Sport Med [Internet]. 1994 Jul [pristupljeno 18.8.2020.];4(3):166–70. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00042752-199407000-00004>
16. Järvinen Tlntah, Kääriäinen M, Äärimaa V, Vaittinen S, Kalimo H, et al. Muscle injuries: optimising recovery. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2007 Apr [pristupljeno 18.8.2020.];21(2):317–31. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512485/>
17. Bleakley CM, Glasgow P, MacAuley DC. PRICE needs updating, should we call the POLICE? [Internet]. Vol. 46, British Journal of Sports Medicine. BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine; 2012 [pristupljeno 6.9.2020.]. p. 220–1. Dostupno na: <http://bjsm.bmj.com/>
18. Lim WB, Park SH, Moon YL. Platelet-rich Plasma: Applications in Sports Medicine. Sport Orthop Traumatol [Internet]. 2015 Aug 1 [pristupljeno 18.8.2020.];31(3):206–14. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.orthtr.2015.07.003>
19. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: A short overview of certain bioactive components. Open Med. 2016;11(1):242–7.
20. Operativna ortopedija | Hrvatska | Naslovna [Internet]. [pristupljeno 25.7.2020.]. Dostupno na: <https://operativnaortopedija.wixsite.com/info>
21. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Loprinzi KL, Lee H. Benefits and environmental determinants of physical activity in children and adolescents. Obes Facts. 2012;5(4):597–610.
22. Hunt KJ, Hurwit D, Robell K, Gatewood C, Botser IB, Matheson G. Incidence and Epidemiology of Foot and Ankle Injuries in Elite Collegiate Athletes. Am J Sports Med. 2017;45(2):426–33.
23. Conn JM, Annest JL, Gilchrist J. Sports and recreation related injury episodes in the US population, 1997-99. Inj Prev. 2003;9(2):117–23.
24. FIFA Big Count 2006: 270 million people active in football. 2007. [pristupljeno 19.8.2020.]. Dostupno na: <https://resources.fifa.com/image/upload/big-count-estadisticas-520058.pdf?cloudid=mzid0qmguixkcmruvema>
25. FIFA Activity Report 2018 2018 FIFA World Cup Russia™. [pristupljeno 19.8.2020.]. Dostupno na: <https://resources.fifa.com/image/upload/yjibhdqzfwz5onqsz0.pdf>
26. Dehaven KE, Lintner DM. Athletic injuries: Comparison by age, sport, and gender. Am J Sports Med. 1986;14(3):218–24.
27. Women vs Men in Sports: The Difference [Results are Shocking!] [Internet]. [pristupljeno 19.8.2020.]. Dostupno na: <https://www.soccerbetting365.com/female-and-male-athletes-compared/>

28. Nae S, Bordeianu I, Stăncioiu AT, Antohi N. Human adipose-derived stem cells: definition, isolation, tissue-engineering applications. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2013 [pristupljeno 19.8.2020.];54(4):919–24. Dostupno na: <http://www.rjme.ro/>
29. Rahim S, Rahim F, Shirbandi K, Haghighi BB, Arjmand B. Sports Injuries: Diagnosis, Prevention, Stem Cell Therapy, and Medical Sport Strategy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1084:129–44.
30. Daley GQ. Stem cells and the evolving notion of cellular identity. Vol. 370, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society of London; 2015.
31. Altaner C, Altanero V, Cihova M, Hunakova L, Kaiserova K, Klepanec A, et al. Characterization of Mesenchymal Stem Cells of “No-Options” Patients with Critical Limb Ischemia Treated by Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells. Shi X-M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 12 [pristupljeno 19.8.2020.];8(9):e73722. Dostupno na: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0073722>
32. Shroff G, Titus JD, Shroff R. A review of the emerging potential therapy for neurological disorders: Human embryonic stem cell therapy [Internet]. Vol. 6, *American Journal of Stem Cells*. E-Century Publishing Corporation; 2017 [pristupljeno 20.8.2020.]. p. 1–12. Dostupno na: www.AJSC.us/
33. Markoulaki S, Meissner A, Jaenisch R. Somatic cell nuclear transfer and derivation of embryonic stem cells in the mouse. *Methods* [Internet]. 2008 Jun [pristupljeno 20.8.2020.];45(2):101–14. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1046202308000728>
34. Paschos NK, Brown WE, Eswaramoorthy R, Hu JC, Athanasiou KA. *Advances in tissue engineering through stem cell-based co-culture*. 2014;
35. Wong S, Ning A, Lee C, Feeley BT. Return to sport after muscle injury. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(2):168–75.
36. Feeley BT, Kennelly S, Barnes RP, Muller MS, Kelly BT, Rodeo SA, et al. Epidemiology of national football league training camp injuries from 1998 to 2007. *Am J Sports Med*. 2008;36(8):1597–603.
37. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* (80-) [Internet]. 1998 Mar 6 [pristupljeno 20.8.2020.];279(5356):1528–30. Dostupno na: <https://science.sciencemag.org/content/279/5356/1528>
38. Boppart MD, Lisio M De, Zou K, Huntsman HD. Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Front Physiol*. 2013;4 NOV(November):1–7.
39. LaBarge MA, Blau HM. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury. *Cell*. 2002;111(4):589–601.
40. de la Garza-Rodea AS, van der Velde-van Dijke I, Boersma H, Gonçalves MAFV, van Bekkum DW, de Vries AAF, et al. Myogenic properties of human mesenchymal stem

- cells derived from three different sources. *Cell Transplant*. 2012;21(1):153–73.
41. Ota S, Uehara K, Nozaki M, Kobayashi T, Terada S, Tobita K, et al. Intramuscular transplantation of muscle-derived stem cells accelerates skeletal muscle healing after contusion injury via enhancement of angiogenesis. *Am J Sports Med*. 2011;39(9):1912–22.
 42. Hwang JH, Kim IG, Piao S, Jung AR, Lee JY, Park KD, et al. Combination therapy of human adipose-derived stem cells and basic fibroblast growth factor hydrogel in muscle regeneration. *Biomaterials* [Internet]. 2013;34(25):6037–45. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.04.049>
 43. Andrade BM, Baldanza MR, Ribeiro KC, Porto A, Peçanha R, Fortes FSA, et al. Bone marrow mesenchymal cells improve muscle function in a skeletal muscle re-injury model. *PLoS One*. 2015;10(6):1–13.
 44. Lee W, Ling L, Liao L, Hwei M, Shiplu N, Chowdhury R. Current Progress in Tendon and Ligament Tissue Engineering. *Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2019; Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s13770-019-00196-w>
 45. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: Biology, Biomechanics, Repair, Growth Factors, and Evolving Treatment Options. *J Hand Surg Am*. 2008;33(1):102–12.
 46. Bruns J, Kampen J, Kahrs J, Plitz W. Achilles tendon rupture: Experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2000;8(6):364–9.
 47. Geremia JM, Bobbert MF, Casa Nova M, Ott RD, De Aguiar Lemos F, De Oliveira Lupion R, et al. The structural and mechanical properties of the Achilles tendon 2 years after surgical repair. *Clin Biomech* [Internet]. 2015;30(5):485–92. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.03.005>
 48. Randelli P, Spennacchio P, Ragone V, Arrigoni P, Casella A, Cabitza P. Complications associated with arthroscopic rotator cuff repair: A literature review. *Musculoskelet Surg*. 2012;96(1):9–16.
 49. Hanada M, Takahashi M, Matsuyama Y. Open re-rupture of the Achilles tendon after surgical treatment. *Clin Pract*. 2011;1(4):299–301.
 50. Hinchey JW, Aronowitz JG, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Re-rupture rate of primarily repaired distal biceps tendon injuries. *J Shoulder Elb Surg* [Internet]. 2014;23(6):850–4. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2014.02.006>
 51. Alphonsus Chong BK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Hin Lee E, et al. copyright © 2007 by the Journal of bone and joint surgery, incorporated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Influence Early Tendon-Healing in a Rabbit Achilles Tendon Model. 2007;74–81.
 52. Ouyang HW, Goh JCH, Thambyah A, Teoh SH, Lee EH. Knitted poly-lactide-co-glycolide scaffold loaded with bone marrow stromal cells in repair and regeneration of rabbit achilles tendon. *Tissue Eng*. 2003;9(3):431–9.

53. Godwin EE, Young NJ, Dudhia J, Beamish IC, Smith RKW. Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. *Equine Vet J.* 2012;44(1):25–32.
54. Pas Himfl, Moen MH, Haisma HJ, Winters M. No evidence for the use of stem cell therapy for tendon disorders: A systematic review. *Br J Sports Med.* 2017;51(13):996–1004.
55. Chamberlain CS, Saether EE, Vanderby R, Aktas E. Mesenchymal Stem Cell Therapy on Tendon/Ligament Healing. *J Cytokine Biol.* 2017;02(01):1–7.
56. Schilaty ND, Nagelli C, Bates NA, Sanders TL, Krych AJ, Stuart MJ, et al. Incidence of second anterior cruciate ligament tears and identification of associated risk factors from 2001 to 2010 using a geographic database. *Orthop J Sport Med.* 2017;5(8):1–8.
57. Kemler E, Thijs KM, Badenbroek I, van de Port IGL, Hoes AW, Backx FJG. Long-term prognosis of acute lateral ankle ligamentous sprains: High incidence of recurrences and residual symptoms. *Fam Pract.* 2016;33(6):596–600.
58. Kanaya A, Deie M, Adachi N, Nishimori M, Yanada S, Ochi M. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stromal Cells in Partially Torn Anterior Cruciate Ligaments in a Rat Model. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2007;23(6):610–7.
59. Rizzello G, Longo UG, Petrillo S, Lamberti A, Khan WS, Maffulli N, et al. Growth Factors and Stem Cells for the Management of Anterior Cruciate Ligament Tears. Vol. 6. 2012.
60. Figueroa D, Espinosa M, Calvo R, Scheu M, Vaisman A, Gallegos M, et al. Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and collagen type I scaffold in a rabbit model. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2014;22(5):1196–202.
61. Silva A, Sampaio R, Fernandes R, Pinto E. Is there a role for adult non-cultivated bone marrow stem cells in ACL reconstruction? *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2014;22(1):66–71.
62. Protzman NM, Stopyra GA, Hoffman JK. Biologically enhanced healing of the human rotator cuff: 8-month postoperative histological evaluation. *Orthopedics [Internet].* 2013 Jan [pristupljeno 21.8.2020.];36(1):38–41. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276334/>
63. Hoffman JK, Protzman NM, Malhotra AD. Biologic Augmentation of the Ulnar Collateral Ligament in the Elbow of a Professional Baseball Pitcher. *Case Rep Orthop.* 2015;2015:1–5.
64. Lee KJ, Clegg PD, Comerford EJ, Canty-Laird EG. Ligament-Derived Stem Cells: Identification, Characterisation, and Therapeutic Application. *Stem Cells Int.* 2017;2017.
65. Chambers HG, Chambers RC. The Natural History of Meniscus Tears. *J Pediatr Orthop [Internet].* 2019 Jul 1 [pristupljeno 21.8.2020.];39(6):S53–5. Dostupno na: www.pedorthopaedics.com
66. Zippel H. Meniskusverletzungen. *Zentralbl Chir [Internet].* 1977 [pristupljeno:

- 21.8.2020.];102(15):924–34. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/579015/>
67. Kingdom U, Centre O, Hospital S, Kingdom U, Unit O, Hospital O, et al. Repair of Torn Avascular Meniscal Cartilage Using Undifferentiated Autologous Mesenchymal Stem Cells : From In Vitro Optimization to a First-in-Human Study. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6:1237–48.
 68. Moradi L, Vasei M, Dehghan MM, Majidi M, Farzad Mohajeri S, Bonakdar S. Regeneration of meniscus tissue using adipose mesenchymal stem cells-chondrocytes co-culture on a hybrid scaffold: In vivo study. *Biomaterials* [Internet]. 2017;126:18–30. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.02.022>
 69. Katagiri H, Muneta T, Tsuji K, Horie M, Koga H, Ozeki N, et al. Transplantation of aggregates of synovial mesenchymal stem cells regenerates meniscus more effectively in a rat massive meniscal defect. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013;435(4):603–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.026>
 70. Hatsushika D, Muneta T, Nakamura T, Horie M, Koga H, Nakagawa Y, et al. Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2014;22(7):941–50. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.04.028>
 71. Nakagawa Y, Muneta T, Kondo S, Mizuno M, Takakuda K, Ichinose S, et al. Synovial mesenchymal stem cells promote healing after meniscal repair in microminipigs. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2015;23(6):1007–17. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.008>
 72. Oldershaw RA. Cell sources for the regeneration of articular cartilage: The past, the horizon and the future. *Int J Exp Pathol.* 2012;93(6):389–400.
 73. Badri A, Burkhardt J. Arthroscopic Debridement of Unicompartmental Arthritis. Fact or Fiction? [Internet]. Vol. 33, *Clinics in Sports Medicine*. Elsevier; 2014 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 23–41. Dostupno na: <http://www.sportsmed.theclinics.com/article/S0278591913001063/fulltext>
 74. Steinwachs MR, Guggi T, Kreuz PC. Marrow stimulation techniques. *Injury* [Internet]. 2008 Apr 1 [pristupljeno: 21.8.2020.];39(1 SUPPL.):26–31. Dostupno na: <http://www.injuryjournal.com/article/S0020138308000600/fulltext>
 75. Jones DG, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation. In: *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* [Internet]. *Journal of Bone and Joint Surgery Inc.*; 2006 [pristupljeno 21.8.2020.]. p. 2502–20. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17115530/>
 76. Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy* [Internet]. 1993 [pristupljeno 21.8.2020.];9(3):318–21. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8323618/>
 77. Gossec L, Paternotte S, Maillefert JF, Combescure C, Conaghan PG, Davis AM, et al. The role of pain and functional impairment in the decision to recommend total joint

- replacement in hip and knee osteoarthritis: An international cross-sectional study of 1909 patients. Report of the Oarsi-Omeract Task Force on total joint replacement. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2011 Feb 1 [pristupljeno 21.8.2020.];19(2):147–54. Dostupno na: <http://www.oarsijournal.com/article/S1063458410003675/fulltext>
78. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Jt Surg - Ser A* [Internet]. 1993 [pristupljeno 21.8.2020.];75(4):532–53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8478382/>
 79. Bentley G, Bhamra JS, Gikas PD, Skinner JA, Carrington R, Briggs TW. Repair of osteochondral defects in joints-How to achieve success. *Injury* [Internet]. 2013 Jan 1 [pristupljeno 21.8.2020.];44(SUPPL.1):S3. Dostupno na: <http://www.injuryjournal.com/article/S0020138313700032/fulltext>
 80. Goldberg A, Mitchell K, Soans J, Kim L, Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: A systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):1–30.
 81. Vinatier C, Guicheux J. ScienceDirect Cartilage tissue engineering : From biomaterials and stem cells to osteoarthritis treatments. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2016;2–7. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.002>
 82. Nejadnik H, Hui JH, Choong EPF, Tai BC, Eng Hin Lee. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: An observational cohort study. *Am J Sports Med*. 2010;38(6):1110–6.
 83. Nakamura T, Seniya I, Muneta T, Kobayashi E. Articular cartilage regenerative therapy with synovial mesenchymal stem cells in a pig model. *Clin Calcium* [Internet]. 2013 Dec 1 [pristupljeno: 20.8.2020.];23(12):1741–9. Dostupno na <https://europepmc.org/article/med/24292528>
 84. Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, Merican S, Ching-Soong Ng R, Roohi SA, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: A randomized controlled trial. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2013;29(4):684–94. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2012.12.008>
 85. Gobbi A, Whyte GP. One-Stage Cartilage Repair Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold with Activated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Compared with Microfracture. *Am J Sports Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [pristupljeno: 20.8.2020.];44(11):2846–54. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546516656179>
 86. Wang M, Yuan Z, Ma N, Hao C, Guo W, Zou G, et al. Advances and Prospects in Stem Cells for Cartilage Regeneration [Internet]. Vol. 2017, *Stem Cells International*. Hindawi Limited; 2017 [pristupljeno: 21.8.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246531/>
 87. Vico L, van Rietbergen B, Vilayphiou N, Linossier MT, Locrelle H, Normand M, et al. Cortical and Trabecular Bone Microstructure Did Not Recover at Weight-Bearing Skeletal Sites and Progressively Deteriorated at Non-Weight-Bearing Sites During the Year

- Following International Space Station Missions. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [pristupljeno: 21.8.2020.];32(10):2010–21. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.3188>
88. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Mechanisms of disease osteopetrosis [Internet]. Vol. 351, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society ; 2004 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 2839–49. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra040952>
 89. Habibovic P. Strategic directions in osteoinduction and biomimetics [Internet]. Vol. 23, *Tissue Engineering - Part A*. Mary Ann Liebert Inc.; 2017 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 1295–6. Dostupno na: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2017.0430>
 90. Arvidson K, Abdallah BM, Applegate LA, Baldini N, Cenni E, Gomez-Barrena E, et al. Bone regeneration and stem cells [Internet]. Vol. 15, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2011 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 718–46. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1582-4934.2010.01224.x>
 91. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: Mechanisms and interventions [Internet]. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2015 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 45–54. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2014.164>
 92. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 1996 Sep [pristupljeno: 21.8.2020.];35(5):413–7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1067251696800615>
 93. Iaquina MR, Mazzoni E, Bononi I, Rotondo JC, Mazziotta C, Montesi M, et al. Adult Stem Cells for Bone Regeneration and Repair. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7.
 94. Jin YZ, Lee JH. Mesenchymal stem cell therapy for bone regeneration [Internet]. Vol. 10, *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery*. Korean Orthopaedic Association; 2018 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 271–8. Dostupno na: <https://ecios.org/DOIx.php?id=10.4055/cios.2018.10.3.271>
 95. Fitzsimmons REB, Mazurek MS, Soos A, Simmons CA. Mesenchymal stromal/stem cells in regenerative medicine and tissue engineering. Vol. 2018, *Stem Cells International*. Hindawi Limited; 2018.
 96. Maredziak M, Marycz K, Tomaszewski KA, Kornicka K, Henry BM. The Influence of Aging on the Regenerative Potential of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016.
 97. Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z. Adipose-derived stem cell: A better stem cell than BMSC. *Cell Biochem Funct* [Internet]. 2008 Aug [pristupljeno 21.8.2020.];26(6):664–75. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbf.1488>
 98. Grayson WL, Bunnell BA, Martin E, Frazier T, Hung BP, Gimble JM. Stromal cells and stem cells in clinical bone regeneration [Internet]. Vol. 11, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2015 [pristupljeno: 21.8.2020.]. p. 140–50. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2014.234>
 99. Vannini F, Cavallo M, Ramponi L, Castagnini F, Massimi S, Giannini S, et al. Return to

- Sports After Bone Marrow–Derived Cell Transplantation for Osteochondral Lesions of the Talus. *Cartilage*. 2017;8(1):80–7.
100. Weel H, Mallee WH, Van Dijk CN, Blankevoort L, Goedegebuure S, Goslings JC, et al. The effect of concentrated bone marrow aspirate in operative treatment of fifth metatarsal stress fractures; A double-blind randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16(1):1–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0649-4>
 101. Taiani JT, Buie HR, Campbell GM, Manske SL, Krawetz RJ, Rancourt DE, et al. Embryonic stem cell therapy improves bone quality in a model of impaired fracture healing in the mouse; tracked temporally using in vivo micro-CT. *Bone* [Internet]. 2014;64:263–72. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.019>
 102. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications [Internet]. Vol. 37, *American Journal of Sports Medicine*. SAGE Publications; 2009 [pristupljeno 22.8.2020.]. p. 2259–72. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546509349921>
 103. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med* [Internet]. 2009 Jun 12 [pristupljeno: 22.8.2020.];37(6):1135–42. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546508330974>
 104. Terada S, Ota S, Kobayashi M, Kobayashi T, Mifune Y, Takayama K, et al. Use of an antifibrotic agent improves the effect of platelet-rich plasma on muscle healing after injury. *J Bone Jt Surg - Ser A* [Internet]. 2013 Jun 5 [pristupljeno: 22.8.2020.];95(11):980–8. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00004623-201306050-00004>
 105. Malanga G, Nakamura R. The role of regenerative medicine in the treatment of sports injuries. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2014;25(4):881–95. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2014.06.007>
 106. Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, Santrach PJ, Willis EA, Sayeed YA, et al. Treatment of Chronic Tendinopathy with Ultrasound-Guided Needle Tenotomy and Platelet-Rich Plasma Injection. *PM R* [Internet]. 2011 Oct [pristupljeno: 22.8.2020.];3(10):900–11. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2011.05.015>
 107. Mautner K, Colberg RE, Malanga G, Borg-Stein JP, Harmon KG, Dharamsi AS, et al. Outcomes After Ultrasound-Guided Platelet-Rich Plasma Injections for Chronic Tendinopathy: A Multicenter, Retrospective Review. *PM R* [Internet]. 2013 Mar [pristupljeno: 22.8.2020.];5(3):169–75. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2012.12.010>
 108. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti M Lo, Russo A, Bondi A, et al. Platelet-rich plasma: New clinical application. A pilot study for treatment of jumper’s knee. *Injury* [Internet]. 2009 Jun [pristupljeno: 22.8.2020.];40(6):598–603. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380129/>
 109. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, Tabata Y, Hokugo A, Kawamoto T, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with

- biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng* [Internet]. 2007 May [pristupljeno: 22.8.2020.];13(5):1103–12. Dostupno na: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.2006.0193>
110. De Vos RJ, Weir A, Van Schie HTM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: A randomized controlled trial. *Jama - J Am Med Assoc* [Internet]. 2010 Jan 13 [pristupljeno: 22.8.2020.];303(2):144–9. Dostupno na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1986>
 111. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* [Internet]. 2007 Feb [pristupljeno: 22.8.2020.];35(2):245–51. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546506294078>
 112. Podesta L, Crow SA, Volkmer D, Bert T, Yocum LA. Treatment of partial ulnar collateral ligament tears in the elbow with platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* [Internet]. 2013 Jul 10 [pristupljeno: 22.8.2020.];41(7):1689–94. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546513487979>
 113. Creaney L, Wallace A, Curtis M, Connell D. Growth factor-based therapies provide additional benefit beyond physical therapy in resistant elbow tendinopathy: A prospective, single-blind, randomised trial of autologous blood injections versus platelet-rich plasma injections. *Br J Sports Med* [Internet]. 2011 Sep [pristupljeno: 22.8.2020.];45(12):966–71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406450/>
 114. Gosens T, Peerbooms JC, Van Laar W, Den Oudsten BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: A double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* [Internet]. 2011 Jun 21 [pristupljeno: 22.8.2020.];39(6):1200–8. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546510397173>
 115. Hogan M V., Walker GN, Cui LR, Fu FH, Huard J. The role of stem cells and tissue engineering in orthopaedic sports medicine: Current evidence and future directions. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2015;31(5):1017–21. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2014.11.033>
 116. Pastides P, Chimutengwende-Gordon M, Maffulli N, Khan W. Stem cell therapy for human cartilage defects: A systematic review. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2013;21(5):646–54. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.02.008>
 117. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine [Internet]. Vol. 30, *Stem Cells*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [pristupljeno: 22.8.2020.]. p. 804–10. Dostupno na: <https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/stem.1076>

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 27.12.1994. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao sam u Osnovnoj školi dr. Vinka Žganca, nakon čega 2009. godine upisujem III. Gimnaziju u Zagrebu. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelujem na brojnim natjecanjima na području biologije i kemije, nakon čega, slijedom cjeloživotne želje da jednog dana postanem liječnik, 2013. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Studentski dio života mi je bio obilježen balansiranjem između obaveza na fakultetu i sportskih obveza u hrvatskim malonogometnim prvoligašima, prvo u MNK Uspinjači, a zatim od 2016. naovamo u MNK Alumnus FutsalFer. Paralelno s time, nastupao sam za malonogometnu ekipu Medicinskog fakulteta, gdje smo ostvarili brojne impresivne pothvate, uključujući i ulazak u finale Sveučilišnog futsal kupa grada Zagreba 2020. godine. Na temelju dobrih nastupa za fakultet, 2017. godine dobivam poziv za Sveučilišnu reprezentaciju grada Zagreba, s kojom te sezone osvajam 2.mjesto na državnom prvenstvu, a godinu poslije bivam imenovan kapetanom zagrebačke sveučilišne reprezentacije te osvajamo 1.mjesto na državnom prvenstvu održanom u Rovinju, što je uspjeh kojim se izuzetno ponosim.

Sudjelovao sam u brojnim izvannastavnim aktivnostima, između ostalog i u brojnim projektima SportMEF-a, a posljednjih godinu i pol dana volontiram u Poliklinici Ribnjak, ustanovi specijaliziranoj za ortopediju i estetsku kirurgiju, gdje stječem vrijedno iskustvo u ophođenju s pacijentima i ponašanju u operacijskoj sali.

Početak 2020. sudjelujem u pisanju studije slučaja „Platelet-Rich Plasma (PRP) In Treatment Of Anterior Talofibular Ligament (ATFL) Lesion: Case Report“ kao prvi autor, koja je prihvaćena za izlaganje na 1. virtualnom kongresu EFORT, koji je trebao biti održan uživo u Beču u lipnju 2020., ali je uslijed nepovoljne epidemiološke situacije odgođen za listopad 2020. i transformiran u virtualni oblik.

Tijekom dugogodišnjeg bavljenja nogometom razvio sam komunikacijske vještine, vještine funkcioniranja u timskom okružju te sposobnost funkcioniranja u stresnim situacijama. Od stranih jezika tečno govorim engleski jezik, a baratam i različitim kompjuterskim vještinama.