

Stanični i krvni pripravci kao metode liječenja u ortobiologiji

Ezgeta, Dinko

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:117263>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dinko Ezgeta

**Stanični i krvni pripravci kao metode liječenja u
ortobiologiji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj rad diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Sv. Duh u sklopu Zavoda za ortopediju i traumatologiju pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Alan Ivković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ACL – prednji križni ligament (eng. anterior cruciate ligament)

ACS – autologni kondicionirani serum (eng. autologous conditioned serum)

ADSC - adipozno dobivene matične stanice (eng. adipose-derived stem cells)

BMAC – koncentrat aspirata koštane srži (eng. bone marrow aspirate concentrate)

CS – kortikosteroidi (eng. corticosteroids)

CSS – „Constant Shoulder Score“

ESWT – terapija udarnim valom (eng. extracorporeal shock wave therapy)

HA – hijaluronska kiselina (eng. hyaluronic acid)

IA – intraartikularno

LP-PRP – leukocitima siromašna - plazma bogata trombocitima (eng. leukocyte- poor platelet rich plasma)

LR-PRP – leukocitima bogata - plazma bogata trombocitima (eng. leukocyte- rich platelet rich plasma)

MFAT – mikro-fragmentirano masno tkivo (eng. micro-fragmented adipose tissue)

MR – magnetska rezonanca

MSC – mezenhimalne matične stanice (eng. mesenchymal stem cell)

OA - osteoartritis

PPP – plazma siromašna trombocitima (eng. platelet poor plasma)

PRFM - platelet-rich fibrin matrix

PRP – plazma bogata trombocitima (eng. platelet rich plasma)

RCT – randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. randomized controlled trial)

SVF – stromal vascular fraction

VAS – vizualna analogna skala boli

VISA - „Victorian Institute of Sports Assessment“

VISA-P - „Victorian Institute of Sports Assessment of Patellar Tendon score“

WOMAC - „Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index“

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Krvni pripravci	2
Plazma bogata trombocitima.....	2
Upotreba PRP u tendinopatijama.....	3
Lateralni epikondilitis	3
Patelarna tendinopatija.....	4
Ahilova tendinopatija i ruptura Ahilove tetive.....	4
Rotatorna manžeta: tendinopatija i ruptura	5
Plantarni fasciitis.....	6
Koljeno: prednji križni ligament	7
Uganuće skočnog zgloba	8
Mišićne ozljede	8
Prijelomi.....	9
Osteoartritis.....	9
Autologni kondicionirani serum	12
Tendinopatije	12
Osteoartritis.....	13
3. Stanični pripravci	14
Koncentrat aspirata koštane srži	14
Osteoartritis.....	14
Osteonekroza.....	15
Adipozno dobivene matične stanice	17
Osteoartritis.....	17
Tendinopatije	18
4. Zaključak	19
5. Zahvale	20
6. Literatura	21
7. Životopis	31

Sažetak

Stanični i krvni pripravci kao metode liječenja u ortobiologiji

Autor: Dinko Ezgeta

Ortobiologija relativno je nova metoda liječenja mišićno-koštanih bolesti. Postoje razni pripravci koji se danas mogu ubrajati u ovu skupinu i velika većina ih još uvijek nije u potpunosti standardizirana. Pripravci se mogu podijeliti na dvije velike skupine: krvne i stanične pripravke. Sami se pripravci mogu koristiti samostalno, no ponekad se koriste i u kombinaciji jedni s drugima sa ciljem sinergističkog djelovanja. Njihovo potencijalno ubrzavanje bioloških procesa zarastanja rana i regenerativno djelovanje mogli bi biti vrlo važni u pristupu liječenja mnogih mišićno-koštanih patoloških stanja. Neki od najproučavanijih pripravaka su plazma bogata trombocitima (PRP) i mezenhimalne matične stanice (MSC) dobivene iz različitih tkiva. Fokus ovog preglednog rada su klinička istraživanja vezana uz primjenu PRP-a, autolognog kondicioniranog seruma, koncentrata aspirata koštane srži i adipozno dobivenih matičnih stanica u liječenju ortopedskih stanja. Rezultati brojnih istraživanja oprečno su podijeljeni o utjecaju bioloških pripravaka. Velika raznovrsnost rezultata mogla bi se pripisati i varijabilnosti sastava pojedinih pripravaka, što dodatno otežava shvaćanje njihovih utjecaja na određena klinička stanja. Potrebna su daljnja visokokvalitetna randomizirana istraživanja kako bi bolje shvatili njihov utjecaj na bolesti.

Ključne riječi: ADSC, ASC, BMAC, Ortobiologija, PRP

Summary

Cellular and blood preparation as methods of treatment in orthobiology

Author: Dinko Ezgeta

Orthobiology is a relatively new treatment method in the treatment of musculoskeletal diseases. Various preparations on the market can be included in this group today, and most of the preparations are still not fully standardized. In general, preparations can be divided into two large groups: blood and cell-derived preparations. The preparations can be used independently, but sometimes they are used in combination with each other with the aim of synergistic action. Their potential enhancement of the biological processes of wound healing and regeneration could be significant in treating many musculoskeletal pathological conditions. The most studied preparations are platelet-rich plasma (PRP), and mesenchymal stem cells (MSC) obtained from various tissues. This review focused on clinical studies related to PRP, autologous conditioned serum, bone marrow aspirate concentrate, and adipose-derived stem cells. The results of numerous studies have been shared with different results of biological preparations. The wide variety of results could also be attributed to the variability of individual preparations' composition, making it even more challenging to understand their effects on specific clinical conditions. Further high-quality randomized trials are needed to understand their impact on musculoskeletal diseases.

Key words: ADSC, ASC, BMAC, Orthobiology, PRP

1. Uvod

Ortobiologija je medicinski pojam koji se upotrebljava za biološke pripravke dobivene iz stanica i tkiva u svrhu pospješivanja procesa regeneracije i reparacije mišićno-koštanih tkiva. Ova relativno nova metoda liječenja uključuje sve pripravke sastavljene od bioloških tvari koje pomažu u cijeljenju oštećenih hrskavica, kosti, mišića i ostalih mišićno-koštanih bolesti (1). Danas postoje brojne vrste ortobioloških pripravaka, a možemo ih podijeliti na dvije velike skupine: krvne i stanične pripravke. Koriste se razni pripravci samostalno ili u kombinaciji poput plazme bogate trombocitima (PRP), autologni kondicionirani serum (ACS), embrionalnih matičnih stanica, mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) različitog porijekla i brojni drugi.

U ovom preglednom radu fokusirat ćemo se na PRP, ACS, koncentratu aspirata koštane srži (BMAC) i adipozno dobivenim matičnim stanicama (ADSC).

2. Krvni pripravci

U krvne pripravke ubrajamo plazmu bogatu trombocitima (PRP) i njene izvedenice, te autologni kondicionirani serum (ACS) o kojima će ovdje biti riječ.

Plazma bogata trombocitima

Plazma bogata trombocitima (PRP) spada u krvne pripravke s većom koncentracijom trombocita od normalne, koji se priređuju centrifugiranjem pune krvi. Definicija PRP-a navodi se kao svaka koncentracija trombocita iznad normalne koncentracije u krvi (normalna koncentracija je 150-300.000 trombocita/ μ L). Ipak kada je u pitanju klinička primjena PRP-a tada se najčešće koristi definicija od 1.000.000 trombocita/ μ L (ili više) u 5 mL volumena krvne plazme zbog dokazanog povoljnog djelovanja na cijeljenje kosti i mekih tkiva (2). Njihov terapijski učinak pripisuje se obilju bioaktivnih faktora koji se oslobađaju iz granula aktiviranih trombocita i koji imaju mnogobrojna djelotvorna svojstva poput: protuupalnog djelovanja, poticanje regeneracije (anabolički učinak), privlačenja drugih stanica (trofički učinak) te sprječavanja propadanja tkiva (antikatabolički učinak) (3). Sam se pripravak plazme s trombocitima nakon centrifugiranja primjenjuje na željeno terapijsko mjesto, gdje pojačava prirodni odgovor cijeljenja tijela. Sastav PRP pripravaka ovisi o komercijalno dostupnom uređaju za pripremu i protokolu kojim se priprema. No, sastav PRP-a također ima razlike u izvađenoj krvi istog pacijenata u više različitih vremenskih navrata (4). PRP dijelimo na leukocitima bogatu (LR-PRP) i leukocitima siromašnu (LP-PRP) plazmu. Razlikuju se po koncentraciji leukocita koja je iznad ili ispod normalne granice te u postignutoj koncentraciji trombocita. U pravilu LR-PRP može postići vrlo visoku koncentraciju trombocita (5-10x) dok LP-PRP u pravilu postiže koncentracije do 2x. Kliničke razlike u djelovanju i staničnom učinku LR-PRP i LP-PRP su još uvijek u fazi razjašnjavanja. Dodatnim centrifugiranjem PRP-a nastaje i plazma siromašna trombocitima (PPP). Vrlo malo studija o korištenju PPP-a postoje koje nagovještavaju o njegovom potencijalnom pozitivnom djelovanju na miogenezu (5,6).

Upotreba PRP u tendinopatijama

Kao jedna od najčešćih mišićno-koštanih kliničkih stanja u pacijenata, liječenje tendinopatija predstavlja veliki izazov u novije doba. Najčešće zahvaćene strukture su: rotatorna manšeta, lakat, Ahilova i patelarna tetiva. Učinak PRP-a na navedena stanja u posljednje vrijeme privlači sve veći interes. Miller i suradnici (2017.) , u svojoj meta-analizi 16 randomizirano-kontroliranih studija (RCT) , govore u prilog djelotvornijeg djelovanja PRP-a u odnosu na kontrolne injekcije u pacijenata sa simptomatskom tendinopatijom. (7)

Lateralni epikondilitis

Lateralni epikondilitis ili „teniski lakat“ nastaje kao posljedica sindroma prenaprezanja. Najčešće se liječi konzervativno i povlači spontano. Većina studija razmatra upotrebu PRP-a u liječenju lateralnog epikondilitisa. U dvostruko slijepoj prospektivnoj-kohortnoj studiji Mishra i suradnici (8) pratili su 230 pacijenata koji su bolovali od kroničnog lateralnog epikondilitisa. Pacijenti uključeni u studiju imali su simptome minimalno 3 mjeseca i nisu odgovarali na konzervativnu (fizikalnu) terapiju. 24 tjedna nakon početka liječenja 71.5 % pacijenta liječenih s LR-PRP prijavljuju poboljšanje simptoma naprema 56.1% pacijenata u kontrolnoj skupini ($P=.019$). 29.1% pacijenata je nakon provedene terapije LR-PRP om i dalje prijavljivalo rezidualnu napetost u laktu naprema 54.0% kontrolne skupine ($P=.009$). Studija pokazuje statistički i klinički značajan napredak u pacijenata liječenih LR-PRP-ijem nasuprot kontrolne skupine. O prednostima upotrebe PRP-a naspram kortikosteroida (CS) govore Gosens i suradnici (9). 51 pacijent primio je injekciju LR-PRP, dok je u drugoj skupini 49 pacijenta primilo CS injekciju. S inicijalno boljim odgovorom skupine liječene CS-om, primijetili su opadanje njegovog učinka već nakon godine dana. Za to vrijeme skupina liječena PRP-om imala je sve bolje rezultate. Navode poboljšanje simptoma i funkcije pacijenata oboljelih od kroničnog lateralnog epikondilitisa čak i nakon 2 godišnjeg praćenja. Uspjeh liječenja u ovoj studiji je naveden kao smanjenje simptoma od 25% na vizualnoj analognoj skali (VAS) ili „Disability of Arm, Shoulder and Hand“ score bez potrebne reintervencije nakon 2 godine.

Patelarna tendinopatija

Patelarna tendinopatija je degenerativno kliničko stanje koje se pojavljuje zbog prenaprezanja u sportovima povezanima sa skakanjem kao što su košarka i odbojka. Sama se bolest prezentira lokaliziranim bolovima u donjem dijelu patele. Dragoo i suradnici (10) radili su dvostruko-slijepu RCT na 23 pacijenta, koji nakon 6 tjedana konzervativne terapije nisu imali poboljšanja. Pacijenti liječeni PRP-om pokazali su znatno bolji napredak po „Victorian Institute of Sports Assessment“ (VISA) i „Victorian Institute of Sports Assessment of Patellar Tendon score“ (VISA-P), od kontrolne grupe nakon 12 tjedana. Međutim, nakon 26 tjedana učinak liječenja PRP-om izjednačio se kontrolnoj skupini, što bi moglo upućivati na inicijalno poboljšanje simptoma liječeno PRP-om, koje se gubi nakon određenog vremena. Vetrano i suradnici (11) pokazali su statistički značajnu prednost liječenja PRP-om u odnosu na terapiju udarnim valom (ESWT). 46 randomizirana pacijenata primila su liječenje s dvije injekcije PRP-om ili 3 sesije terapije udarnim valom. Evaluacija nakon 2 mjeseca nije pokazala statistički značajan napredak mjeren sa VISA-P i VAS-om. Nakon 6 i 12 mjeseci praćenja, pacijenti liječeni PRP-om pokazali su značajniji napredak mjeren VAS i VISA-P naprema pacijentima liječenim ESWT-om ($P=.05$). Drugačije rezultate navode Scott i suradnici (12). U svojoj jednostrano zaslijepjenoj studiji (2019.) uspoređivali su učinak LR-PRP-a, LP-PRP i fiziološke otopine. Svi pacijenti primili su rehabilitacijski program. Njihovi rezultati u kontrastu s ostalim istraživanjima, navode da jedna injekcija LR- ili LP-PRP-a nema učinkovitijeg djelovanja od fiziološke otopine u liječenju patelarne tendinopatije.

Ahilova tendinopatija i ruptura Ahilove tetive

Istraživanja PRP-a u Ahilovoj su tendinopatiji podijeljena. Dok većina radova nije pronašla pozitivno djelovanje PRP-a na Ahilovu tendinopatiju (13), Boeson i suradnici (14) u svojoj RCT govore u prilog djelovanju PRP-a u kombinaciji s ekscentričnim treningom. 60 pacijenata je podijeljeno na 3 skupine i podvrgnuto 24-tjednom praćenju. Prva skupina primila je terapiju od 4 injekcije LP-PRP-a, a druga je liječena jednokratnom dozom kombinacije fiziološke otopine, lokalnog anestetika i CS, a treća je skupina bila kontrolna skupina. Tijekom liječenja sve su 3 skupine provele ekscentrični trening. Pacijenti liječeni PRP-om imali su značajnije poboljšanje u aktivnosti i prijavljivali su manju bol. Primjena PRP-a kao samostalne terapije u liječenju akutne rupture Ahilove tetive nije pokazala kvalitetno djelovanje. Keen i suradnici (15) u randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji na 230 pacijenata nisu pokazali nikakav koristan učinak PRP-a u usporedbi s

kontrolnom skupinom. Potencijalni pozitivni učinci primjene PRP-a na zarastanje Ahilove tetive prema rezultatima studije nisu dokazani.

Proučava se i utjecaj PRP-a kao dodatno sredstvo kirurškoj metodi zbrinjavanja rupture Ahilove tetive. Pretklinička istraživanja rađena na životinjskim modelima kontinuirano govore u prilog pozitivnom djelovanju PRP-a kao pomoćne terapije u zarastanju rupture Ahilove tetive (13,16). Zanimljivo je da se povoljan efekt PRP-a primjećuje kroz različite životinjske vrste. Međutim, rezultati kliničkih studija na ljudima kontradiktorni su i nisu u potpunosti potvrdili pretkliničke nalaze. Zou i suradnici (17) u svojoj studiji govore o pozitivnom učinku PRP-a u kratko- do srednjoročnom djelovanju kao dodatnog sredstva. 16 od 36 pacijenata primilo je PRP tijekom kirurškog zbrinjavanja. Nakon 3 mjeseca prijavljuju bolju izokinetičku snagu lista u skupini liječenoj PRP-om, a nakon 24 mjeseci bolji opseg kretanja zgloba od kontrolne skupine. Schepull i suradnici (18) u svojoj studiji na 30 pacijenata nisu pronašli povoljan utjecaj PRP-a kao dodatnog sredstva naprema kontrolnoj skupini. Zabilježen je pad „Achilles Tendon Total Rupture Score“ u skupini pacijenata liječenih PRP-om, što može upućivati na štetan utjecaj PRP-a. Stoga su rezultati dosadašnjih istraživanja podijeljena i dodatna istraživanja su potrebna prije donošenja ikakvog zaključka.

Rotatorna manžeta: tendinopatija i ruptura

Rotatorna manžeta čini skupina mišića i tetiva koji okružuju rameni zglob. To su 4 mišića: supraspinatus, infraspinatus, subskapularis i teres minor.

Temeljem nekolicine randomiziranih kliničkih studija PRP bi se mogao koristiti kao sigurna alternativa kortikosteroidnim injekcijama u konzervativnoj terapiji tendinopatije rotatorne manžete (19–21). Shams i suradnici (19) navode usporedive rezultate učinka PRP-a kortikosteroidnim injekcijama nakon godine dana. Rha i suradnici (20) primijenili su 2 injekcije LR-PRP-a s 4-tjednim intervalom razlike, naprema kontrolnoj placebo skupini. Klinički efekt PRP-a bio je značajno bolji od placebo skupine u 6 tjedana praćenja pa sve do 6 mjeseci nakon terapije ($P < .05$). Bolji učinak PRP-a naprema kontrolnim skupinama potvrđuje i nedavna meta-analiza Hamida i suradnika (2021.) (22). No, postoje i studije koje opovrgavaju ove rezultate. Kesikburun i suradnici (23) u dvostruko zaslijepjenoj RCT na 40 pacijenata proučavali su učinak liječenja PRP-a u odnosu na fiziološku otopinu. Kriteriji uključivanja su: povijesti bolova u ramenu >3 mjeseca tijekom aktivnosti uključujući elevaciju ruke iznad glave, dokazom patologije magnetskom rezonancom (MR) i 50% redukcijom boli na subakromijalnu injekciju anestetika. Svi su pacijenti prošli standardiziran

program vježba kroz 6 tjedana. Nakon godine dana studija nije pronađena značajnija razlika u kvaliteti života, boli i rasponu ramenog pokreta između PRP-a i kontrolne skupine. Zbog ovih kontradiktornih rezultata između pojedinih studija, potrebna su daljnja istraživanja.

Međutim, Giovannetti de Sanctis i suradnici (21) u sistemskom pregledu literature uspoređuju učinke kortikosteroida, proloterapije i PRP-a povezane s djelomičnom rupturom rotatorne manžete. Statistički značajan napredak, u usporedbi s početnim stanjem, imala su sva korištena sredstva. Najvažniji nalaz njihove studije govori o značajno boljim rezultatima u vidu boli ramena u dugoročnom praćenju pacijenata liječenih PRP-om nad drugim sredstvima. Funkcija ramena u skupini pacijenata liječenih PRP-om također pokazuje superiornije rezultate kroz kratko do dugoročno praćenje djelovanja.

Više studija postoji u korištenju PRP-a i pripravka fibrinskog matriksa bogatog trombocitima (PRFM) kao dodatnih sredstava u puknuću rotatorne manžete. Rezultati velikih meta-analiza i randomiziranih kliničkih studija ne pokazuju apsolutne povoljne učinke korištenja PRP-a kao dodatnoga sredstva pri operacijama popravka rotatorne manžete (24). Saltzman i suradnici (25) u preglednom radu 7 meta-analiza obuhvaćaju 3193 pacijenta. Studije su pratile pacijente 12 do 31 mjeseci. Nije pokazano značajno poboljšanje sveukupnih ishoda niti stopa reruptura tetiva u artroskopskom popravku rotatorne manžete s PRP-om kao dodatnim sredstvom. Analizom podgrupa primijećen je trend boljeg ishoda pri primjeni PRFM-a u liječenju malih i srednjih ruptura u odnosu na velike rupture; kada se primjenjuje dvoredni naspram jednorednog popravka manžete. Bolji ishod s dodatnim liječenjem PRP-a u malih i srednjih ruptura rotatorne manžete potvrđuje i meta-analiza Vavkena (26), a neke studije sugeriraju i moguću redukciju postoperativne boli (27).

Plantarni fasciitis

Trenutni standard nakon neuspjeha liječenja konzervativnim metodama plantarnog fascitisa, upotreba je kortikosteroidnih injekcija. Međutim često zahtijevanje višestrukih injekcija CS može biti povezano s atrofijom masnih jastučića ili rupturom plantarne fascije (28). Stoga, upotreba PRP-a mogla bi biti održiva alternativa. Nekolicina studija pokazuju PRP kao metodu jednaku ili čak i učinkovitiju od primjene CS u plantarnom fascitisu (29). U svojoj meta-analizi (2021.) Hohmann i suradnici (30) analizirali su 15 studija učinka PRP-a u usporedbi s CS. Navode učinkovitiji efekt PRP-a u kontroli boli već 3 mjeseca nakon primjene koji traju i do godine dana nakon primjene. S obzirom na ograničen broj kvalitetnih

randomiziranih kliničkih studija, veće studije s opsežnijim praćenjem potrebne su za bolje razumijevanje utjecaja PRP-a na ovu bolest.

Koljeno: prednji križni ligament

Ruptura prednjeg križnog ligamenta (ACL) česta je ozljeda. To je jedna od najčešćih sportskih ozljeda te je često potrebna kirurška intervencija i zahtjevna fizikalna terapija prije povratka svakodnevnim normalnim aktivnostima(31). Studije provedene na PRP-u, koji se koristio kao dodatno sredstvo operacije ACL, usredotočene su na praćenje biološkog utjecaja PRP-a na: 1) osteoligamentarnu integraciju transplantata u tibijalni i femoralni tunel, 2) sazrijevanje zglobnog dijela transplantata i 3) smanjenje boli i bolje zarastanje na mjestu vađenja presatka (24). Sazrijevanje transplantata ACL-a većinom se procjenjuje sa MR-om. Postoji podijeljeno mišljenje oko učinka PRP-a na sazrijevanje transplantata. Andriolo i suradnici (32) pri sustavnom pregledu 11 kontroliranih kliničkih studija, uključujući studije u kojima statistička značajnost nije postignuta, dolaze do zaključka da PRP poboljšava ACL sazrijevanje do 50%. Kao mogući razlog nedostatka statističke značajnosti navode nedovoljnu veličinu uzorka unatoč poboljšanju MR-a prema nekim pokazateljima. Najnoviji podaci o korištenju PRP-a za povećanje cijeljenja transplantata s kosti nisu pokazali kliničku korist PRP-a u proširenju tunela ili osteointegraciji transplantata (33). Vogrin i suradnici (34) u svojoj dvostruko-slijepo kontroliranoj studiji govore o boljoj vaskularizaciji duž spoja transplantata s kosti nakon 3 mjeseca. Šest mjeseci nakon operacije navedeni pozitivni MR rezultati su nestali. Postavlja se pitanje prenosi li se bilo koja od uočenih koristi PRP-a (sazrijevanje ACL transplantata ili cijeljenje transplantata s kosti) na bolje kliničke rezultate. Dosadašnje studije ne sugeriraju značajnu korist za funkcionalne ishode kod upotrebe PRP-a kao dodatno sredstvo liječenja (31,33,35,36). Ventura i suradnici (36) unatoč znatno drugačijem izgledu transplantata, 6 mjeseci nakon operacije nisu pronašli razliku u „knee injury and osteoarthritis outcome score“ niti „Tenger score“ između kontrolne i liječene skupine PRP-om. Nedavni pregled systemske literature McRobba i suradnika (31) također govori u prilog ranom utjecaju PRP-a na cijeljenje u obliku vaskularizacije i formiranja granulacijskog tkiva. To kulminira višim stopama ligamentizacije. Sugeriraju i pozitivno djelovanje PRP-a na smanjenje oteklina i razine C-reaktivnog proteina u ranim stadijima oporavka. Navode nedostatak dugoročnog utjecaja PRP-a i potrebu za novijim i usmjerenijim studijama kako bi se odredio utjecaj PRP-a na stabilnost i funkcionalnost koljena.

Pozitivne rezultate pokazuju rane studije vezane za djelovanje PRP-a na mjesta vađenja presatka. 27 pacijenata randomizirano podijeljeno u skupine primilo je PRP na mjestu uzimanja ligamenta patele za rekonstrukciju ACL-a. Pacijenti, koji su primili PRP, navode manju bol neposredno postoperativno. Istraživači 6 mjeseci nakon operacije na MR prijavljuju pozitivan učinak PRP-a na zarastanje, iako rezultati izokinetičkog testiranja nisu pokazali razliku između skupina (37). Seijas i suradnici (38) također navode manju bol, pri primjeni PRP-a, na mjestu uzimanja presatka.

Uganuće skočnog zgloba

Postoji samo nekolicina studija u primjeni PRP-a pri uganuću gležnja. Laver i suradnici (39) u svojoj studiji randomizirali su 16 vrhunskih sportaša s dijagnozom tzv. sindezmoznog uganuća gležnja koje uključuje ozljedu prednjeg distalnog tibiofibularnog ligamenta (prednje sindezmoze). Prva skupina primila je 2 injekcije LP-PRP u kombinaciji s rehabilitacijskim programom, prvu injekciju nakon inicijalne prezentacije i 7 dana nakon prve, a druga kontrolna skupina primila je samo rehabilitacijski program. Rezultati studije pokazuju raniji povratak aktivnostima sportaša liječenih LP-PRP-om (40.8 dana) u usporedbi s kontrolnom skupinom (59.6 dana, $P < .006$). Samo 1 sportaš liječen LP-PRP-om prijavljuje rezidualne bolove nakon povratka u aktivnosti, dok je 5 pacijenata imalo rezidualne bolove u kontrolnoj skupini. Blanco-Rivera i suradnici (40) rade studiju na 21 pacijenta s lateralnim uganućem gležnja, podijeljene na skupinu liječenu fiksnom imobilizacijom i PRP-om i samo fiksnom imobilizacijom skočnog zgloba. Istraživači prijavljuju manju bol za vrijeme oporavka i bolji rezultat funkcionalnosti skočnog zgloba u skupini liječenoj PRP-om naprema samo imobiliziranoj skupini. Potrebna je veća placebo kontrolirana studija kako bi se potvrdili ovi nalazi.

Mišićne ozljede

Upotreba PRP-a u liječenju mišićnih ozljeda privuklo je velik interes posljednjih godina. Hamid i suradnici (41) proveli su jedno-slijepu randomiziranu studiju na 28 pacijenta sa dijagnozom ozljede mišića stražnje lože 2 stupnja. Jedna skupina primila je LR-PRP sa rehabilitacijskim programom, dok je druga kontrolna skupina provela samo rehabilitacijski program. Skupina liječena sa LR-PRP-om zabilježila je značajno kraći period povratka svakodnevnim aktivnostima od kontrolne skupine (26.7 dana naprema 42.5 dana, $P = .02$). U

dvostruko slijepoj RCT, Reurink i suradnici (42) uspoređivali su 80 pacijenta sa dijagnozom akutne ozljede mišića stražnje lože. Obje skupine primile su standardnu rehabilitaciju, no jedna je primila PRP intramuskularnu injekciju, a druga placebo fiziološku otopinu. Nakon 6 mjeseci ne navode nikakvu značajnu razliku između skupina u povratku svakodnevnim aktivnostima niti u stopi ponove ozljede. Iako kliničke studije nisu u potpunosti pokazale prednosti primjene PRP-a, Miroshnychenko i suradnici (5) pokazali su in vitro, da tradicionalno pripremljen PRP nije primjeren za indukciju regeneraciju mišića. Laboratorijski rezultati sugeriraju da plazma siromašna trombocitima (PPP) ili PRP sa dodatnim centrifugiranjem mogli stimulirati diferencijaciju mioblasta, koje je potrebno za regeneraciju mišića. Daljnje in vivo životinjske i kliničke studije na ljudima potrebne su kako bi se ovi nalazi mogli dodatno istražiti u budućnosti.

Prijelomi

U posljednje vrijeme sve je veći interes za učinak PRP-a na cijeljenje kosti. Pretkliničke studije rađene na životinjama govore u prilog pogodnog djelovanja PRP-a na cijeljenje kosti (43,44). Kanthan i suradnici (45) u svojoj studiji na zečevima napominju pozitivan učinak PRP-a s koštanim presatkom na nesrasle prijelome tibije. Ističu da samostalna primjena PRP-a bez koštanog presatka ne pridonosi adekvatnom cijeljenju tkiva. Unatoč ovim pozitivnim pretkliničkim nalazima o učinku PRP-a na cijeljenje kosti, ne postoji koncenzus o rutinskoj upotrebi PRP-a za poboljšanje cijeljena kostiju. Nedavni sistemski pregled literature prikazuje podijeljena mišljenja, tako da je klinička upotreba PRP-a upitna (24,46).

Osteoartritis

Učinak PRP-a na hrskavicu možda je jedno od najproučavanijih učinaka PRP-a u medicini. Pretkliničke studije podržavaju njegove pozitivne učinke na regeneraciju hrskavice. In vitro studije pokazuju da PRP povećava proliferaciju hondrocita i povećava proizvodnju kolagena tipa II i proteoglikana (47). Pozitivno djelovanje PRP-a na hrskavicu potvrđuju i in vivo studije. Kwon i suradnici (48) u svojoj studiji na zečevima proučavaju učinak PRP-a na kolagenaza-induciranom osteoartritisu (OA). Primjećuju bolje cijeljenje hrskavice u skupini zečeva liječenih intraartikularnom injekcijom PRP-a. Nedavni sistemski pregled i meta-analiza (2021.) uspoređuje učinak PRP-a s fiziološkom otopinom i drugim intraartikularnim (IA) pripravcima u pacijenata s OA koljena (49). Rezultati su uspoređivani kao mjere ishoda i

iskustva koje navodi pacijent. PRP se prikazuje kao superiornija metoda liječenja naspram liječenja fiziološkom otopinom, gledano više za skalu boli, nego li za funkcionalne skale. Također, najveća prednost PRP-a u usporedbi s drugim IA sredstvima ne predstavlja njegovo bolje djelovanje, nego dulje trajanje pozitivnih učinaka, s očitijim razlikama vidljivim kada učinci placeba ili drugih sredstva nestanu. Zaključuju da iako učinak PRP-a nije značajan na ranijim praćenjima, s vremenom nadmašuje i placebo učinak i poboljšanja koje nude druge IA opcije. Razlike u djelovanju LP- i LR-PRP-a proučavali su Riboh i suradnici (50). U svojoj meta-analizi uključeno je 1055 pacijenata. LP-PRP prikazuje znatno bolje rezultate po „Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index“ (WOMAC) u usporedbi s hijaluronskom kiselinom (HA) i kontrolama. Takva razlika nije pronađena u usporedbi s LR-PRP, što može upućivati na bolju djelotvornost LP-PRP-a. Upotreba kortikosteroida u liječenju simptomatskog OA koljena odavno se koristi. U nedavnom sistematskom pregledu literature (2021.) uspoređuju se učinci IA injekcije PRP-a sa IA injekcijama CS u liječenju simptomatskog OA. Uključeno je 648 pacijenata kroz 8 kliničkih studija. U usporedbi s CS navode znatno bolje rezultate u skupini liječenih PRP-om kroz 3, 6 i 9 mjesечно praćenje ($P < .01$). Najveći efekt PRP-a na funkcionalnost, bol i ukočenost koljena primjećuje se 6 do 9 mjeseci nakon intervencije. Također, primijetili su i bolje rezultate u sportskoj participaciji mjerene sa „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“. Istodobno navode bolji učinak sa 3 IA-PRP injekcije, razdijeljene sa tjedan dana, nego li sa 1 IA-PRP injekcijom. (51) Zbog velike heterogenosti sastava pripravka PRP-a u različitim studijima, potrebno je odrediti optimalnu terapijsku koncentraciju PRP-a. Bansal i suradnici (52) u dvostruko zaslijepljenoj kliničkoj studiji proučavali su utjecaj PRP-a naprema HA na 150 pacijenata. Odredili su da apsolutni broj od 10 milijardi trombocita u volumenu od 8 ml pridonosi boljoj zaštiti hrskavičnog tkiva i ublažavanju simptoma pri umjerenom OA od kontrolne skupine. Nekolicina studija bavi se učinkom i PRP-a na ostale zglobove u OA. Battaglia i suradnici (53) proučavali su učinak PRP-a naprema HA u pacijenata s OA kuka. U studiju uključeno je 100 pacijenata sa unilateralnom boli kuka u trajanju 6 i 24 mjeseci pridruženu s radiološkim nalazima OA kuka. Svi pacijenti primili su 3 injekcije 5 ml PRP-a ili HA, svaka u razmaku od 2 tjedna. Obje skupine pacijenata imali su bolje rezultate na VAS-u i „Harris Hip Score“ sa vrhuncem nakon 3 mjeseca. Također, obje skupine pacijenata prijavljuju pogoršanje boli između 6 i 12 mjeseci. Statističke razlike između skupina liječenih PRP-om i HA nije bilo. Ove rezultate podržava i nedavni pregled literature (2020.) Garcie i suradnika (54) koji također napominje potrebu za dodatnim istraživanjima zbog limitiranog broja studija i varijabilnosti u sastavu PRP-a. Zanimljivo, drugačiji učinak PRP-a primijećen je kod OA

gležnja. Nedavna (2021.) randomizirana klinička studija Pageta i suradnika (55) uspoređuje učinak PRP-a s placeboom na 100 pacijenata s OA gležnja. 48 pacijenata primilo je 2 IA injekcije PRP-a, naprema 52 pacijenata koja su primila fiziološku otopinu. Nakon 24 tjedna, istraživači ne nalaze napredak u simptomima niti funkciji gležnja u usporedbi s placeboom.

Autologni kondicionirani serum

Autologni kondicionirani serum (ACS) autologni je krvni pripravak koji se koristi od 1990-ih godina. Kao i PRP dobiva se iz krvi pacijenta, a razlikuje se od PRP-a po svojoj pripremi i sastavu. ACS ne sadrži stanice i dobiva se inkubacijom izvađene krvi sa staklenim sferama na 37°C. Taj proces stimulira sintezu antagonista receptora interleukina-1 i drugih protuupalnih citokina kao što su interleukini 4,10 i 13. Pripravak se zatim centrifugira i filtrira, te se odvojeni dio tekućine bez krvnih stanica zatim aplicira na terapijski željeno mjesto (1,56). Brojne studije na životinjama pokazuju pozitivno djelovanje ACS-a. Geburek i suradnici (57) u svojoj studiji proučavali su učinak ACS-a na konjima s tendinopatijom. Nakon samo jedne injekcije istraživači su primijetili rani napredak smanjenja šepanja i privremeno poboljšanje ultrazvučnih parametara cijeljenja tkiva. Eksperimentalne studije na konjima također pokazuju pozitivan učinak ACS-a na OA, a neke čak i govore u prilog efikasnijeg djelovanja ACS-a od CS i HA (58). Upotreba ACS na ljudima proučava se u raznim patološkim stanjima: OA, radikulopatiji i nekim tendinopatijama.

Tendinopatije

Unatoč pozitivnom utjecaju ACS na životinjama, samo nekolicina studija proučava utjecaj ACS-a na meka tkiva. Damjanov i suradnici (59) u svojoj dvostruko zaslijepjenoj RCT uspoređivali su utjecaj ACS-a s glukokortikoidima (betametazonom) na pacijentima s dijagnozom kronične tendinopatije rotatorne manžete. 32 pacijenta uključenih u studiju podijeljeni su u 2 skupine. Prva skupina primila je 4 injekcije ACS-a s razmakom od tjedan dana, dok je druga primila 3 injekcije betametazona s razmakom od tjedan dana, te jednu placebo (fiziološka otopina) injekciju u četvrtom tjednu. Rezultati studije mjereni su u promjenama u VAS i Constant Shoulder Score (CSS). Poboljšanja navode obje skupine nakon 4 tjedna, no nakon 24 tjedna praćenja bolje rezultate po VAS prijavljuju osobe liječene ACS-om od glukokortikoidne skupine. Također, nakon 24 tjedna primijetili su i znatno bolju funkciju po CSS u skupini liječenoj ACS-om. Na kraju istraživanja zaključuju da je ACS efektivnija metoda liječenja u kroničnoj tendinopatiji rotatorne manžete od glukokortikoida. Utjecaj ACS-a na Ahilovu tendinopatiju proučavali su von Wehren i suradnici (60). 50 pacijenata uključeno je u istraživanje, te su podijeljeni u 2 skupine. Pacijenti su ili odradili ekscentrične vježbe s fizioterapeutom ili primili 3 injekcije ACS-a svakih tjedan dana bez ekscentričnih vježba i fizioterapije. Istraživači navode da su obje terapije dovele do poboljšanja na MR, ali bolju dugoročnu kliničku korist imala je skupina liječena sa ACS-om.

Navode kako su potrebna dodatna istraživanja, no ACS bi mogao biti dobra alternativa trenutnom zlatnom standardu, ekscentričnom treningu.

Osteoartritis

Upala ima veliku ulogu u razvitku OA. Kao jedan od ključnih faktora upale navodi se proupalni citokin IL-1, uzrokujući bol i degeneraciju hrskavice. Pretpostavlja se da bi zbog svog sastava ACS mogao utjecati na upalne signalne puteve i na taj način usporiti razvoj OA (56,61). Klinička istraživanja o utjecaju ACS-a na OA su obećavajuća. Dvostruko zaslijepljena, randomizirana klinička studija obuhvaćala je 376 pacijenata s dijagnozom OA koljena. Uspoređivali su razliku između primjene IA ACS-a, HA i placebo (fiziološke otopine). Rezultati istraživanja prikazani su kao razlike u WOMAC i VAS, te su pacijenti praćeni kroz 7, 13 i 26 tjedana. Sve navedene metode liječenja dovele su poboljšanja simptoma, no ACS se prikazao kao superiornija metoda naprema ostalim navedenim. Navode kako je učestalost nuspojava usporediva između skupina liječenih ACS-om i placebom. Istraživači nisu mogli odrediti je li učinak ACS-a bio strukturno ili simptomatsko modificirajući (62). Pishgahi i suradnici (63) su također proveli RCT na 92 pacijenta s OA koljena. Pacijenti su podijeljeni u 3 skupine. Prva skupina liječena je IA-ACS-om, druga PRP-om i treća proloterapijom. Rezultati su mjereni po VAS-u i WOMAC-u. Nakon 6 mjeseci praćenja, skupine liječene PRP-om i ACS-om pokazale su znatno bolji napredak po VAS-u i WOMAC-u. Liječenje ACS-om pokazalo se učinkovitijom metodom liječenja od PRP-a. Autori navode kako bi se zbog manje varijabilnosti ACS-a i manje nuspojava od PRP-a, ACS mogao koristiti kao alternativna konzervativna terapija u OA koljena. Ispitujući učinak ACS-a kao dugoročnu prevenciju operacije u OA koljena, Zarringam i suradnici (64) nisu pronašli razliku između ACS-a i placebo. Pacijenti liječeni s ACS-om nisu rezultirali odgovodom kirurškog liječenja. Nekolicina istraživanja proučavala je učinak ACS-a na OA ostalih zglobova. U nedavnom sistemskom pregledu literature, Raeissadat i suradnici (61) spominju nekolicinu studija s dobrim učinkom ACS-a na OA ramena i zdjelice. Zbog malog broja kvalitetnih kliničkih istraživanja, dodatna su potrebna kako bi se bolje razumio utjecaj ACS-a na OA i ostale muskuloskeletne bolesti.

3. Stanični pripravci

Postoje mnogobrojne vrste različitih staničnih pripravaka, no ovdje će biti riječi o koncentratu aspirata koštane srži (BMAC) i adipozno dobivenim matičnim stanicama (ADSC).

Koncentrat aspirata koštane srži

Koncentrat aspirata koštane srži (BMAC) spominje se kao obećavajuća buduća metoda u regenerativnoj medicini. Pozitivan biološki učinak pripisuje se njegovom sastavu, obzirom da se radi o bogatom izvoru mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) i faktora rasta. Oni povoljno djeluju na tkiva zahvaljujući svojem protuupalnom i regenerativnom djelovanju, te mogućnošću diferencijacije MSC-a u druge specijalizirane stanice koje potječu iz mezoderma. (65)

Još uvijek ne postoji konsenzus o optimalnoj terapijskoj dozi i sastavu BMAC-a, no postoje razni komercijalni proizvodi za dobivanje BMAC-a. BMAC najčešće se dobiva uzimanjem aspirata koštane srži iz ilijačne kreste zdjelice. Zatim se centrifugira kako bi se dobio koncentrat sastavljen od MSC, hematopoetskih matičnih stanica, faktora rasta, bijelih krvnih stanica i trombocita. Tako dobiven pripravak može se primijeniti na željeno terapijsko mjesto. (66)

Najviše se istražuje utjecaj BMAC-a na cijeljenje kosti i hrskavice.

Osteoartritis

Cavinato i suradnici (66) u sistemskom pregledu literature proučavali su utjecaj BMAC-a na 10 životinjskih studija. Životinjske studije provedene su na različitim životinjskim vrstama, a primjena BMAC-a varira od primjene kao samostalnog sredstva do kombinacije BMAC-a kao dodatnog sredstva u tehnici mikrofraktura. Rezultati životinjskih studija podijeljeni su o upotrebi BMAC-a. Ukupno 5 istraživanja navodi bolje rezultate liječenjem žarišnih defekata hrskavice koljena s povoljnijim histološkim i makroskopskim rezultatima. Nasuprot toga preostalih 5 istraživanja ne navodi nikakvu razliku između korištenja BMAC-a i kontrolnih skupina.

U retrospektivnom kliničkom istraživanju Themistocleous i suradnici (67) proučavali su utjecaj jednokratne primjene BMAC-a kao metodu liječenja na OA koljena. Uključeno je 121 pacijenata u istraživanje. Pripravak BMAC-a dobili su aspiriranjem koštane srži iz ilijačne kreste, te centrifugiranjem dobivenog aspirata. Pacijenti su prosječno praćeni kroz 11

mjeseci. Postoperativni rezultati pokazuju značajno poboljšanje sa smanjenjem srednje vrijednosti na numeričkoj skali boli sa 8.33 na 4.49 ($p < .001$) i poboljšanjem na Oxfordskom upitniku za koljeno sa 20.20 na 32.29 ($p < .001$). Istraživači zaključuju da jednokratna primjena BMAC-a intraartikularno može imati pozitivan dugotrajan učinak na OA koljena. Slične rezultate prikazuju i Kim i suradnici (68) u svojoj studiji. Istraživači su pokazali značajno poboljšanje pri procjeni funkcije i boli pacijenata s OA koljena nakon primjene BMAC-a. Također, navode bolje rezultate u ranijim stadijima OA.

Međutim, postoje i suprotni rezultati. Shapiro i suradnici (69) tretirali su 25 pacijenata s OA koljena. U jedno su koljeno pacijenti primili jednokratni pripravak BMAC-a i PPP, a kontralateralno je koljeno poslužilo kao kontrola sa injekcijom fiziološke otopine. Nakon 6 mjeseci istraživači su primijetili podjednak napredak u rezultatima obje skupine tj. u oba koljena. Nastavno, nakon 12 mjeseci potvrđuju jednake rezultate između koljena tretiranog BMAC-om i placebo tretiranog koljena, te prijavljuju da snimke s MR-om nisu pokazale regenerativan učinak BMAC-a na hrskavici. (70)

Osteonekroza

Tabatabaee i suradnici (71) proučavali su utjecaj BMAC-a u pacijenata sa osteonekrozom glave femura. Radomizirali su 28 kuka u 2 skupine. A skupina liječena je metodom dekompresije sa BMAC-om i B skupinu liječenu samo metodom dekompresije bez BMAC-a. Rezultate studije prikazali su WOMAC-om i VAS-om, te su praćeni s MR-om. Obje su skupine imale značajan napredak po WOMAC i VAS ($p < .001$), no MR je pokazala značajni napredak u skupini liječenoj BMAC-om ($p = .046$). 10 pacijenata u skupini B imalo je pogoršanje nalaza na MR nakon 24 mjeseca, od kojih je 3 trebalo konverziju u totalu endoprotezu kuka ($p < .001$). U drugoj studiji 116 pacijenata sa osteonekrozom glave femura također je liječeno s metodom dekompresije u kombinaciji s BMAC-om. Istraživači su morali zamijeniti 34 od 189 tretiranih kukova. Navode bolje rezultate u pacijenata liječenih sa većim brojem transplantiranih stanica. (72) U kontrastu s ovim istraživanjima, dvostruko zaslijepljena RCT Hauzeura i suradnika (73) nije pokazalo rezultate u skladu s prethodno navedenima. Pacijenti s dijagnozom stadija 3 osteonekroze glave femura podijeljeni su u dvije skupine. Obje skupine liječene su metodom dekompresije i sastavljene su od 19 pacijenata (23 kuka), no jedna je primila BMAC, a druga placebo. Istraživači nisu pronašli razliku između skupina za potrebu ugradnje totalne endoproteze kuka, kliničkim testovima

niti pri radiološkoj procjeni. U obje skupine 15/23 kuka trebalo je ugradnju totalne endoproteze kuka.

Adipozno dobivene matične stanice

Adipozno dobivene matične stanice (ADSC) pokazuju se kao jedna od obećavajućih staničnih pripravaka. Svoj povoljni terapijski učinak na tkiva mogu zahvaliti svojem sastavu, koji također obiluje MSC-om i njegovom mogućnošću diferencijacije u tkiva porijeklom iz mezoderma poput hrskavice, kosti i mišića. Posebnost ADSC-a je u tome što se adipozno tkivo smatra potrošnim tj. nepoželjnim tkivom za razliku od koštane srži. Također, lakša dostupnost za prikupljanje adipoznog tkiva i njegovo izobilje u ljudskom tijelu u usporedbi s koštanom srži objašnjava njegovu potencijalnu prednost nad BMAC-om. (74)

Postoje različiti stanični pripravci koji se mogu dobiti iz adipoznog tkiva ovisno o metodi obrade. Unatoč postojanju nekolicine komercijalno dostupnih uređaja za dobivanje staničnih pripravaka iz adipoznog tkiva, metode dobivanja pripravaka variraju od istraživanja do istraživanja. (75) Adipozno tkivo se prvo ekstrahira metodom liposukcije. Ispiranjem i provlačenjem lipoaspirata kroz filter dobije se mikrofragmentirano masno tkivo (MFAT) koje se može koristiti u terapijske svrhe. S druge strane iz adipoznog tkiva, osim MFAT-a, moguće je dobiti i stromalnu vaskularnu frakciju (SVF) koja obiluje fibroblastima, bijelim i crvenim krvnim stanicama, itd. Lipoaspirat se ispire, centrifugira i konačnim enzimatskim razgrađivanjem dobiva SVF. Daljnjom obradom SVF-a mogu se dobiti izolirane ADSC. (75)

Osteoartritis

Prekliničke životinjska istraživanja pokazuju povoljne rezultate o utjecaju terapije ADSC-a na OA. Toghraie i suradnici (76) tretirali su zečeve s induciranim OA fiziološkom otopinom ili ADSC-om. ADSC dobiven je iz adipoznog tkiva iz infrapatelnog masnog jastučića. 12 tjedan nakon indukcije OA primijenili su 1 milion stanica u volumenu od 1 ml intraartikularno. Nakon 20 tjedana, istraživači primjećuju da skupina zečeva tretirana ADSC-om radiološki bolje izgledaju od koljena tretiranih fiziološkom otopinom. Nastavno, pregledom hrskavice primijetili su manje znakova degeneracije u ADSC tretiranih koljena makroskopskom inspekcijom, koja je potvrđena i histološkom inspekcijom.

Koh i suradnici (77) u svojoj kliničkoj studiji proučavali su utjecaj ADSC-a na 30 pacijenata s OA koljena. Masno tkivo prikupljeno je metodom liposukcije iz stražnjice. Kroz iduće dvije godine gotovo svi pacijenti imali su značajan klinički napredak. Na ponovnoj dijagnostičkoj artroskopiji 87.5% pacijenata imalo je poboljšanu ili očuvanu hrskavicu. Istraživači napominju da kroz 2-godišnje praćenje niti jedan pacijent nije imao potrebu za ugradnjom totalne endoproteze koljena. U drugoj dvostruko zaslijepjenoj RCT 24 pacijenta s OA

koljena podijeljeni su u dvije skupine. (78) Kroz idućih 6 mjeseci praćenja, 12 pacijenata primilo je jednostruku IA injekciju ADSC, dok je preostalih 12 u kontrolnoj skupini primilo fiziološku otopinu. Rezultati studije prikazani su promjenama u WOMAC-u, a te su promjene na hrskavici praćene radiološki s MR. Skupina liječena ADSC-om prikazala je znatno bolje WOMAC rezultate od kontrolne skupine. MR-om utvrđeno je da se u kontrolnoj skupini povećao defekt hrskavice, dok kod skupine liječene ADSC-om nije došlo da znatnih promjena na hrskavici. Istraživači zaključuju da IA primjena ADSC-a dovodi do smanjenja boli i funkcionalnog poboljšanja u pacijenata s OA koljena. Adriani i suradnici (79) primijenili su MFAT u 30 pacijenata s OA koljena. Nakon liposukcije abdomena pripravak je dekantiran i odvojen od tekućeg dijela, te je 6 ml pripravka MFAT ubrizgano u svako koljeno. Pacijenti su savjetovani da izbjegavaju sportske aktivnosti idućih 7 dana i evaluirani su 1,3,6 i 12 mjeseci nakon zahvata. Istraživači napominju napredak mjeren VAS-om i WOMAC-om kroz cijeli period praćenja sa relativnim postupnim pogoršanjem kroz vrijeme. Njihovi rezultati sugeriraju MFAT kao moguću buduću alternativnu metodu liječenja OA koljena.

Tendinopatije

Postoje životinjske studije koje govore u prilog potencijalnom pozitivnom djelovanju ADSC-a na tendinopatije (80). No, pregledom literatura Schroeder i suradnici (75) našli su samo jedno RCT utjecaja ADSC-a na mišićno-koštane bolesti tipa tendinopatije. U toj studiji sudjelovalo je 44 pacijenta sa dijagnozom Ahilove tendinopatije. Pacijenti su podijeljeni u skupinu liječenu sa PRP-om i skupinu liječenu sa SVF-om. Istraživači navode kliničko poboljšanje u obje skupine pacijenata. Usprkos funkcionalnom i kliničkom poboljšanju, istraživači navode da niti jedna skupina nije pokazala napredak s radiološkog aspekta (praćeno s MR-om i ultrazvukom) ove studije. SVF se prikazao kao pripravak bržeg djelovanja od PRP-a s poboljšanim vrijednostima na VAS i VISA-A već nakon 15 dana. Istraživači zaključuju da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnio ovaj nesrazmjer u radiološkim i funkcionalnim rezultatima.

4. Zaključak

Ortobiologija se prikazuje kao obećavajuća metoda izbora u liječenju mnogih mišićno-koštanih bolesti. Njena jednostavnost primjene, raznovrsnost pripravaka i potencijal terapijskog učinaka mogli bi biti prekretnica u liječenju mišićno-koštanih patoloških stanja. Međutim, velika raznovrsnost sastava pojedinih pripravaka otežava shvaćanje njihovih utjecaja na određena klinička stanja. Nastavno, mogući različiti rezultati istraživanja proizlaze i iz nedostataka konsenzusa oko terapijske doze i broja terapijskih ciklusa. Potrebno je odrediti točan terapijski sastav, optimalnu dozu i broj primjena pripravaka s daljnjim visoko kvalitetnim RCT prije donošenja ikakvih preuranjenih zaključaka.

5. Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Alan Ivkoviću što mi je omogućio izradu ovog diplomskog rada te me uveo i zainteresirao za ovo područje ortopedije. Veliko mu hvala na suradnji i stručnom vođenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Ovim putem htio bih se zahvaliti i svojoj obitelji, koja je uvijek bila uz mene i na njezinoj bezuvjetnoj podršci. Također, zahvaljujem se i prijateljima i kolegama s Medicinskog fakulteta.

6. Literatura

1. Huebner K, Frank RM, Getgood A. Ortho-Biologics for Osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2019 Jan 1;38(1):123–41.
2. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent*. 2001 Dec;10(4):225–8.
3. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2012 Mar;28(3):429–39.
4. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Feb 15;94(4):308–16.
5. Miroshnychenko O, Chang W teh, Dragoo JL. The Use of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma to Enhance Differentiation of Skeletal Myoblasts: Implications for the Use of Autologous Blood Products for Muscle Regeneration. *Am J Sports Med*. 2017 Mar 1;45(4):945–53.
6. Chellini F, Tani A, Zecchi-Orlandini S, Sassoli C. Influence of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma on Endogenous Mechanisms of Skeletal Muscle Repair/Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 5;20(3):E683.
7. Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;3(1):e000237.
8. Mishra AK, Skrepnik NV, Edwards SG, Jones GL, Sampson S, Vermillion DA, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Chronic Tennis Elbow: A Double-Blind, Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial of 230 Patients. *Am J Sports Med*. 2014 Feb 1;42(2):463–71.
9. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden 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*. 2011 Jun 1;39(6):1200–8.

10. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Patellar Tendinopathy: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2014 Mar 1;42(3):610–8.
11. Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, Baldini R, Pavan A, Ferretti A. Platelet-Rich Plasma Versus Focused Shock Waves in the Treatment of Jumper’s Knee in Athletes. *Am J Sports Med.* 2013 Apr 1;41(4):795–803.
12. Scott A, LaPrade RF, Harmon KG, Filardo G, Kon E, Della Villa S, et al. Platelet-Rich Plasma for Patellar Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial of Leukocyte-Rich PRP or Leukocyte-Poor PRP Versus Saline. *Am J Sports Med.* 2019 Jun;47(7):1654–61.
13. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V, Leithner A, Vavken P. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res.* 2013;31(1):111–8.
14. Boesen AP, Hansen R, Boesen MI, Malliaras P, Langberg H. Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study. *Am J Sports Med.* 2017 Jul 1;45(9):2034–43.
15. Keene DJ, Alsousou J, Harrison P, Hulley P, Wagland S, Parsons SR, et al. Platelet rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture: PATH-2 randomised, placebo controlled, superiority trial. *BMJ.* 2019 Nov 20;367:l6132.
16. Allahverdi A, Sharifi D, Takhtfooladi MA, Hesaraki S, Khansari M, Dorbeh SS. Evaluation of low-level laser therapy, platelet-rich plasma, and their combination on the healing of Achilles tendon in rabbits. *Lasers Med Sci.* 2015 May 1;30(4):1305–13.
17. Zou J, Mo X, Shi Z, Li T, Xue J, Mei G, et al. A Prospective Study of Platelet-Rich Plasma as Biological Augmentation for Acute Achilles Tendon Rupture Repair. *BioMed Res Int.* 2016 Dec 28;2016:e9364170.
18. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous Platelets Have No Effect on the Healing of Human Achilles Tendon Ruptures: A Randomized Single-Blind Study. *Am J Sports Med.* 2011 Jan 1;39(1):38–47.

19. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec 1;26(8):837–42.
20. Rha D wook, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Feb 1;27(2):113–22.
21. Giovannetti de Sanctis E, Franceschetti E, De Dona F, Palumbo A, Paciotti M, Franceschi F. The Efficacy of Injections for Partial Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 25;10(1):E51.
22. A Hamid MS, Sazlina SG. Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(5):e0251111.
23. Kesikburun S, Tan AK, Yılmaz B, Yaşar E, Yazıcıoğlu K. Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Chronic Rotator Cuff Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2013 Nov 1;41(11):2609–16.
24. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Drago J. Platelet-Rich Plasma. *Clin Sports Med*. 2019 Jan;38(1):17–44.
25. Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, Mascarenhas R, Romeo AA, Verma NN, et al. Does the Use of Platelet-Rich Plasma at the Time of Surgery Improve Clinical Outcomes in Arthroscopic Rotator Cuff Repair When Compared With Control Cohorts? A Systematic Review of Meta-analyses. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2016 May 1;32(5):906–18.
26. Vavken P, Sadoghi P, Palmer M, Rosso C, Mueller AM, Szoelloesy G, et al. Platelet-Rich Plasma Reduces Retear Rates After Arthroscopic Repair of Small- and Medium-Sized Rotator Cuff Tears but Is Not Cost-Effective. *Am J Sports Med*. 2015 Dec 1;43(12):3071–6.
27. D'Ambrosi R, Palumbo F, Paronzini A, Ragone V, Facchini RM. Platelet-rich plasma supplementation in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a randomized clinical trial. *Musculoskelet Surg*. 2016 Dec 1;100(1):25–32.

28. Neufeld SK, Cerrato R. Plantar Fasciitis: Evaluation and Treatment. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg*. 2008 Jun;16(6):338–46.
29. Hurley ET, Shimosono Y, Hannon CP, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for Plantar Fasciitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Orthop J Sports Med*. 2020 Apr;8(4):2325967120915704.
30. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for the Treatment of Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2021 Apr;49(5):1381–93.
31. McRobb J, Kamil KH, Ahmed I, Dhaif F, Metcalfe A. Influence of platelet-rich plasma (PRP) analogues on healing and clinical outcomes following anterior cruciate ligament (ACL) reconstructive surgery: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol* [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2022 Jun 20]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00590-021-03198-4>
32. Andriolo L, Di Matteo B, Kon E, Filardo G, Venieri G, Marcacci M. PRP Augmentation for ACL Reconstruction. *BioMed Res Int*. 2015 May 5;2015:e371746.
33. Valentí Nin JR, Mora Gasque G, Valentí Azcárate A, Aquerreta Beola JD, Hernandez Gonzalez M. Has Platelet-Rich Plasma Any Role in Anterior Cruciate Ligament Allograft Healing? *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2009 Nov 1;25(11):1206–13.
34. Vogrin M, Ruprecht M, Dinevski D, Hašpl M, Kuhta M, Jevsek M, et al. Effects of a Platelet Gel on Early Graft Revascularization after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Eur Surg Res*. 2010;45(2):77–85.
35. Orrego M, Larrain C, Rosales J, Valenzuela L, Matas J, Durruty J, et al. Effects of Platelet Concentrate and a Bone Plug on the Healing of Hamstring Tendons in a Bone Tunnel. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2008 Dec 1;24(12):1373–80.
36. Ventura A, Terzaghi C, Borgo E, Verdoia C, Gallazzi M, Failoni S. Use of growth factors in ACL surgery: preliminary study. *J Orthop Traumatol*. 2005 Jun 1;6(2):76–9.

37. de Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Patellar Tendon Healing With Platelet-Rich Plasma: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2012 Jun 1;40(6):1282–8.
38. Seijas R, Cuscó X, Sallent A, Serra I, Ares O, Cugat R. Pain in donor site after BTB-ACL reconstruction with PRGF: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016 Jun 1;136(6):829–35.
39. Laver L, Carmont MR, McConkey MO, Palmanovich E, Yaacobi E, Mann G, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Nov 1;23(11):3383–92.
40. Blanco-Rivera J, Elizondo-Rodríguez J, Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos F, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo C. Treatment of lateral ankle sprain with platelet-rich plasma: A randomized clinical study. *Foot Ankle Surg Off J Eur Soc Foot Ankle Surg.* 2020 Oct;26(7):750–4.
41. A Hamid MS, Mohamed Ali MR, Yusof A, George J, Lee LPC. Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Hamstring Injuries: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2014 Oct 1;42(10):2410–8.
42. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, Weir A, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Platelet-Rich Plasma Injections in Acute Muscle Injury. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2546–7.
43. Marcazzan S, Taschieri S, Weinstein RL, Del Fabbro M. Efficacy of platelet concentrates in bone healing: A systematic review on animal studies – Part B: Large-size animal models. *Platelets.* 2018 May 19;29(4):338–46.
44. Dülgeroglu TC, Metineren H. Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Fibrin on Long Bone Healing: An Experimental Rat Model. *Orthopedics.* 2017 May 1;40(3):e479–84.
45. Kanthan SR, Kavitha G, Addi S, Choon DSK, Kamarul T. Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models. *Injury.* 2011 Aug 1;42(8):782–9.

46. Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *Int Orthop*. 2017 Feb 1;41(2):221–37.
47. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJMA, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Dec 1;14(12):1272–80.
48. Kwon DR, Park GY, Lee S uk. The Effects of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injection According to the Severity of Collagenase-Induced Knee Osteoarthritis in a Rabbit Model. *Ann Rehabil Med*. 2012 Aug 27;36(4):458–65.
49. Filardo G, Previtalli D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CARTILAGE*. 2021 Dec 1;13(1_suppl):364S-375S.
50. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016 Mar 1;44(3):792–800.
51. McLarnon M, Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 16;22(1):550.
52. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep*. 2021 Feb 17;11(1):3971.
53. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013 Dec;36(12):e1501-1508.
54. Garcia FL, Williams BT, Polce EM, Heller DB, Aman ZS, Nwachukwu BU, et al. Preparation Methods and Clinical Outcomes of Platelet-Rich Plasma for Intra-articular Hip Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Orthop J Sports Med*. 2020 Oct;8(10):2325967120960414.

55. Paget LDA, Reurink G, de Vos RJ, Weir A, Moen MH, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injections vs Placebo on Ankle Symptoms and Function in Patients With Ankle Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Oct 26;326(16):1595–605.
56. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2007;21(5):323–32.
57. Geburek F, Lietzau M, Beineke A, Rohn K, Stadler PM. Effect of a single injection of autologous conditioned serum (ACS) on tendon healing in equine naturally occurring tendinopathies. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Jun 26;6:126.
58. Evans CH, Chevalier X, Wehling P. Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Nov;27(4):893–908.
59. Damjanov N, Barac B, Colic J, Stevanovic V, Zekovic A, Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Med Ultrason*. 2018 Aug 30;20(3):335–41.
60. von Wehren L, Pokorny K, Blanke F, Sailer J, Majewski M. Injection with autologous conditioned serum has better clinical results than eccentric training for chronic Achilles tendinopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2019 Sep;27(9):2744–53.
61. Raeissadat SA, Rayegani SM, Jafarian N, Heidari M. Autologous conditioned serum applications in the treatment of musculoskeletal diseases: a narrative review. *Future Sci OA*. 8(2):FSO776.
62. Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Feb;17(2):152–60.
63. Pishgahi A, Abolhasan R, Shakouri SK, Soltani-Zangbar MS, Dareshiri S, Ranjbar Kiyakalayeh S, et al. Effect of Dextrose Prolotherapy, Platelet Rich Plasma and

- Autologous Conditioned Serum on Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jun 23;19(3):243–52.
64. Zarringam D, Bekkers JEJ, Saris DBF. Long-term Effect of Injection Treatment for Osteoarthritis in the Knee by Orthokin Autologous Conditioned Serum. *CARTILAGE*. 2018 Apr 1;9(2):140–5.
 65. Kim GB, Seo MS, Park WT, Lee GW. Bone Marrow Aspirate Concentrate: Its Uses in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2020 May 2;21(9):E3224.
 66. Cavinatto L, Hinckel BB, Tomlinson RE, Gupta S, Farr J, Bartolozzi AR. The Role of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Focal Chondral Lesions of the Knee: A Systematic Review and Critical Analysis of Animal and Clinical Studies. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2019 Jun;35(6):1860–77.
 67. Themistocleous GS, Chloros GD, Kyranzoulis IM, Georgokostas IA, Themistocleous MS, Papagelopoulos PJ, et al. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon*. 2018 Oct;4(10):e00871.
 68. Kim JD, Lee GW, Jung GH, Kim CK, Kim T, Park JH, et al. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2014 Dec;24(8):1505–11.
 69. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):82–90.
 70. Shapiro SA, Arthurs JR, Heckman MG, Bestic JM, Kazmerchak SE, Diehl NN, et al. Quantitative T2 MRI Mapping and 12-Month Follow-up in a Randomized, Blinded, Placebo Controlled Trial of Bone Marrow Aspiration and Concentration for Osteoarthritis of the Knees. *Cartilage*. 2019 Oct;10(4):432–43.
 71. Rm T, S S, J P, Sm M, M F. Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-

Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *J Arthroplasty* [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Jul 9];30(9 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143238/>

72. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop*. 2002 Dec;(405):14–23.
73. Hauzeur JP, De Maertelaer V, Baudoux E, Malaise M, Beguin Y, Gangji V. Inefficacy of autologous bone marrow concentrate in stage three osteonecrosis: a randomized controlled double-blind trial. *Int Orthop*. 2018 Jul;42(7):1429–35.
74. Oberbauer E, Steffenhagen C, Wurzer C, Gabriel C, Redl H, Wolbank S. Enzymatic and non-enzymatic isolation systems for adipose tissue-derived cells: current state of the art. *Cell Regen Lond Engl*. 2015;4:7.
75. Schroeder A, Rubin JP, Kokai L, Sowa G, Chen J, Onishi K. Use of Adipose-Derived Orthobiologics for Musculoskeletal Injuries: A Narrative Review. *PM R*. 2020 Aug;12(8):805–16.
76. Toghraie FS, Chenari N, Gholipour MA, Faghieh Z, Torabinejad S, Dehghani S, et al. Treatment of osteoarthritis with infrapatellar fat pad derived mesenchymal stem cells in Rabbit. *The Knee*. 2011 Mar;18(2):71–5.
77. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 May 1;23(5):1308–16.
78. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jun;8(6):504–11.
79. Adriani E, Moio M, Di Paola B, Salustri W, Alfieri A, Parisi P, et al. Percutaneous Fat Transfer to Treat Knee Osteoarthritis Symptoms: Preliminary Results. *Joints*. 2017 Jun;5(2):89–92.

80. Oshita T, Tobita M, Tajima S, Mizuno H. Adipose-Derived Stem Cells Improve Collagenase-Induced Tendinopathy in a Rat Model. *Am J Sports Med.* 2016 Aug;44(8):1983–9.

7. Životopis

Rođen sam 10.04.1997. godine u Bjelovaru. Pohađao sam II. Osnovnu školu Bjelovar nakon koje upisujem Matematičku gimnaziju Bjelovar. Kroz osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje aktivno sam se bavio raznim sportovima gdje sam 2015./2016. zastupao srednju školu na poludržavnoj završnici iz košarke. Također, redovito sam nastupao i na znanstvenim natjecanjima: gradskim i županijskim natjecanjima iz fizike. Upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu 2016./2017. godine. Uz redovno pohađanje fakulteta redoviti sam demonstrator na katedri fiziologije i imunologije od 2018. do 2022. godine te demonstrator iz patofiziologije 2019./2020. godine. Također član sam kirurške studentske sekcije te studentske sekcije iz Ortopedije i traumatologije gdje sam obnašao funkciju potpredsjednika 2021./2022. godine. Sudjelovao sam i u sedmodnevnoj javnozdravstvenoj akciji „Lov na tihog ubojicu“. Tijekom studija zanimao sam se i za znanstveni rad. Aktivno sam sudjelovao na raznim internacionalnim studentskim kongresima od kojih bi izdvojio kongres Croatian Student Summit (CROSS) sa sažetkom „Astragalectomy as “last resort” in treatment of avascular necrosis of the talus“ i Osijek Student Congress (OSCON) sa sažetkom „Non characteristic intussusception in adults“. Dobitnik sam Rektorove nagrade u kategoriji timskog znanstvenog rada za interdisciplinarni rad pod naslovom „Individualizirana 3-D printana endoproteza koljena“ 2020./2021. godine. Aktivno govorim engleski i njemački jezik. U kolovozu 2021. godine proveo sam četverotjednu praksu na klinici „Deutsches Herzzentrum München“ u sklopu „Technische Universität München“ na odjelu za dječju kardiokirurgiju. Nastavno, 2022. godine u kolovozu proveo sam također četverotjednu praksu u „Klinikum Großhadern“ u sklopu „Ludwig Maximilian Universität München“ na odjelu Ortopedije i traumatologije.