

# Liječenje ozljeda hrskavice koljenskog zgloba

---

Milobara, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:468227>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Milobara

Liječenje ozljeda hrskavice koljenskog zgloba

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za ortopediju, Poliklinika Klinike za ortopediju, pod vodstvom prof.dr.sc. Mislava Jelića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS POKRATA**

OA – osteoarthritis

ICRS – International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society

OAS – Oswestry Arthroscopic Score

SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis

DMOAD – disease-modifying osteoarthritis drug

NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug

AMIC – autologous matrix-induced chondrogenesis

OAT – osteochondral allograft transplantation

OATS – osteochondral autograft transfer system

ACI – autologous chondrocyte implantation

PJAC – particulated juvenile articular cartilage allograft

PBSC – peripheral blood stem cell

ADSC – adipose-derived stem cell

MSC – mesenchymal stem cell

PLA - polylactic acid

PGA – polyglycolic acid

PEG – polyethylen glycol

rAAV – recombinant adeno-associated virus

TNF – tumor necrosis factor

TGF – transforming growth factor

IL-1RA – interleukin 1 receptor antagonist

IKDC – International Knee Documentation Committee

VAS – Visual Analogue Scale

MFC – medial femoral condyle

## SADRŽAJ RADA

1. Uvod	1
2. Pregled literature	3
2.1 Građa i uloga hrskavičnog tkiva	3
2.2 Etiologija i klasifikacija ozljeda zglobne hrskavice koljena	7
2.3 Vrste liječenja ozljeda zglobne hrskavice koljena	11
2.3.1 Konzervativno liječenje ozljeda	11
2.3.2 Kirurške metode	13
2.3.2.1 Reparativne kirurške metode	13
2.3.2.2 Palijativne kirurške metode	15
2.3.2.3 Restauracijske kirurške metode	18
3. Zaključak	29
4. Sažetak	31
5. Summary	32
6. Zahvale	33
7. Literatura	34
8. Životopis	52



## 1. UVOD

Hrskavično tkivo je vrsta tkiva kojoj je glavna zadaća formiranje skeleta, građena od hrskavičnih stanica gdje spadaju hondroblasti i hondrociti raznih stadija razvoja te čvrste međustanične tvar (1,13,28). Kao posljedica drugačijih funkcionalnih potreba, razvile su se nekoliko vrsta hrskavica gdje svaka od njih ima različiti sastav međustanične tvari (1). Uglavnom će fokus biti na hijalinoj hrskavici, razlogom što je ona prisutna u koljenskom zglobu, ali isto tako i u drugim zglobovima (4,13). Nakon određene lezije, hijalina hrskavica ne zarašćuje novim hijalinskim tkivom, već ona biva zamijenjena fibrokartilaginoznim ožiljkom koji se uglavnom sastoji od kolagena tipa I i III (2,9). Znajući u obzir ovu činjenicu, nije ni čudo da je koljenski zglob najčešće pogođen zglob degeneraciji hrskavice (4). Rezultat ovoga procesa je nastanak osteoartritisa OA, koji je ujedno i najprevalentniji oblik artritisa (3,4). Ovaj oblik osteoartritisa koji nastaje zbog progresivnog gubitka hrskavičnog tkiva unutar zgloba se naziva primarni osteoartritis (3,4). Ovaj oblik osteoartritisa je radiološki prikazan kroz suženje zglobnog prostora, formaciji osteocita i cisti te subhondralnoj sklerozi (7,8,). Lezije najčešće nastaju kod starijih ljudi, gdje prevalencija dostiže brojku od 35% kod osoba starijih od 65 iako i u mlađih osoba mogu nastati prematurno ako je osoba bila izložena rigoroznim fizičkim naporima, kao što je to primjer za profesionalne sportaše (2,5). Glavni simptomi kroz koji se prezentira osteoartritis koljena su bolovi prilikom neke teže fizičke aktivnosti ali isto tako i prilikom samog hodanja ako su promjene značajno izražene (2). U ostale simptome progresivnog osteoartritisa koljena spadaju otekline zgloba, osjećaj nestabilnosti prilikom hodanja te ukočenost zgloba (2,3,4). Čimbenici koji se uzimaju obzir nastanka samog osteoartritisa su prethodno zadobivene traume, ženski spol, prekomjerna tjelesna masa, prekomjerne fizičke aktivnosti, obiteljska predispozicija te



starost (2,4). Osteoartritis općenito su veliki socioekonomski problem današnjice, gdje se očekuje sve veći porast ljudi koji se prezentiraju simptomima (2,4). Među glavnim problemom u samom liječenju osteoartritisa je u tome što ne postoji univerzalni način liječenja ove bolesti (2,4). Iz ovoga problema proizlazi mnogo načina liječenja ozljeda hrskavice, gdje se na godišnjoj bazi konstantno razvijaju nove i poboljšane metode (2). Neke od ovih metoda uključuju stimulaciju koštane srži, gdje tu spadaju mikrofrakture (2). Druge specifične procedure uključuju terapiju baziranoj na stanicama kao što je to autologna hondrocitna implantacija (12). Dok se druge metode baziraju na biološkoj trombocitima bogatoj plazmi, eksperimentalnoj terapiji poput matičnih stanica uzetih iz umbilikalne vrpce i drugih izvora (2,10,11).

## 2. PREGLED LITERATURE

### 2.1 GRADA I ULOGA HRSKAVIČNOG TKIVA

Hrskavično tkivo je vrsta potpornog tkiva koja se sastoji od hondrocita i međustanične tvari, prožetu glikozaminoglikanima i proteoglikanima s formiranim i neformiranim matriksom koje su međusobno povezane elastičnim i kolagenskim vlaknima (1,6,13,28). Odrasla zglobna hrskavica sadrži otprilike 75% voda, 13% kolagena, 6% glikozaminoglikana i 4% hondrocita i hondroblasta (6,13,26). Kolagenski fibrili koji su građeni većinom od kolagena tipa 2 tvore formirani izvanstanični matriks. S druge strane, neformirani izvanstanični matriks se sastoji od proteoglikanskih monomera koji su građeni od glikozaminoglikana poput hondroitin-4-sulfata, keratan-sulfata i hondroitin-6-sulfata (6,13,14,28). Još jedan važan sastojak hrskavične međustanične tvari jest glikoprotein hondronektin, koji se veže glikozaminoglikane i kolagen tipa II te tako sudjeluje u prijanjanju hondrocita za međustaničnu tvar (1,6,13,28). Jedan dio proteoglikana je kovalentno vezan za bjelančevinski lanac, dok je drugi dio vezan nekovalentno za molekule hijaluronske kiseline čineći proteoglikanske agregate (13,14). Proteoglikan-hijaluron-agregat je molekula veličine 3  $\mu\text{m}$  koja ima velik potencijal vezanja vode čime se ostvaruje elastičnost hrskavice (1,6,13). Hrskavica je specifična po nakupinama hondrocita koji proizvode međustaničnu tvar te su smješteni u šupljinama koje se nazivaju lakune (1,13,14). Lakuna s hondrocitima, čahura i paracelularni prostor tvore strukturu pod nazivom teritorij ili hondron (1,13,14). Hondroni su građeni od hondroblasta, stanica koje spadaju u progenitorne

stanice hrskavice koje su mnogo veće s obilnijom citoplazmom u odnosu na svoju metabolički manje aktivnu formu zvanu hondrocite (1,6,13,26). Postoje različite vrste hrskavičnog tkiva koje se razlikuju po svome sastavu međustanične tvari što im omogućuje prilagodbu na određene funkcionalne potrebe (1,14). Podjela hrskavica se klasificira na elastičnu, vezivnu i hijalinu hrskavicu (13,28). Postoji nekoliko glavnih uloga hrskavica, pri kojima je jedna od njih otpornosti prema mehaničkim opterećenjima bez da nastanu trajno i značajno poremećenje oblika (1,13). Sljedeća uloga hrskavice je njena potpora mekim tkivima, pri čemu služi ublažavanju sile te klizanju unutar zglobova što rezultira pokretu u zglobu (1,6,28). Kolagen i elastin daju upravo čvrstoću i savitljivost samoj hrskavici, stoga se tipovi hrskavica razlikuju po svom sastavu u koncentracijama kolagena, elastina, proteoglikana i glikoproteina, što im daje različite fiziološke sposobnosti (6,13,14). Međustanična tvar hijaline hrskavice sadržava u velikoj većini kolagen tipa II, dok elastična hrskavica svojoj sposobnosti savitljivost može zahvaliti prožetosti i bogatoj strukturi elastičnih vlakana koji hrskavici daju žućkastu boju (1,13). U pravilu se elastična hrskavica nastavlja na hijalinu te je lokalizirana u području uški, vanjskom zvukovodu, Eustahijevoj tubi te grkljanu (1,13). S druge strane, vezivna hrskavica je lokalizirana u područjima koji su izloženi trajnim opterećenjima te je stoga prožeta od kolagena tipa I (1,28). Vezivna hrskavica se nalazi u meniskusima, intervertebralnim diskovima, hvatištima ligamenata za površinu kostiju te simfizi pubičnih kostiju (6,13). Sve ove vrste hrskavica su bez krvnih žila te se stoga hrane difuzijom iz okolnog vezivnog tkiva kao što perihondrij ili iz sinovijske tekućine (1,13). Upravo ova činjenica da se hrskavično tkivo hrani difuzijom od okolnog tkiva je razlog zašto se hrskavicu

lošije i nepotpuno regenerira (13,14). Funkcija samog perihondrija je da potiče rast i održavanje hrskavice. (13,14) Struktura perihondrija je građena od površinskog sloja zvanog *stratum fibrosum* i dubinskog sloja zvanog *stratum cellulare* (1,28). *Stratum fibrosum* sadržava živce, limfne i krvne žile dok *stratum cellulare* sadržava hondrogene stanice koje se tijekom života diferenciraju u hondroblaste i hondrocite (1,6,13). Specifična razlika vezivne hrskavice u odnosu na ostale je po tome što vezivna hrskavica ne sadrži perihondrij (1,6,13). Hijalina hrskavica se može podijeliti u dvije kategorije na temelju toga da li posjeduje okolni perihondrij ili ne (1,28). Ona u pravilu pokazuje arkadnu građu koja se razlikuje po lokalizaciji na tijelu (1,6,13). Hijalina hrskavica s perihondrij je lokalizirana u hrskavici rebara, tvori hrskavični skelet nosa, grkljana, dušnika i bronha dok je području zglobova bez perihondrija (1,6,15). Hijalina hrskavica je karakteristična po svom arkadnom ustroju što je razlog njene otpornosti na te tako pri tlaku omogućava djelomično očuvanje oblika hrskavice (1,13). Kolagenske fibrile su položene tako da su paralelno prema površini pri čemu skreću prema unutra te se međusobno križaju i prožimaju hrskavicu (1,14). Ova arkadna vlakna koja su položena paralelno u odnosu na površinu čine tangencijalnu zonu zglobne hrskavice dok okomito položeni arkadni fibrili čine radijalnu zonu (1,14,15). Između tih dviju zona se nalazi prijelazna zona a kalcificirani dio hrskavice uz samu kost se naziva zona mineralizacije (1,13,15,22,26). Ove zone su značajne jer između radijalne i zone kalcifikacije se nalazi granična crta koja prilikom neke trauma može pokazivati degenerativne promjene hrskavice koje dovode do njenog smanjenog stvaranja (1,13,22). Ovakva zonalna arhitektura pridonosi hrskavici otpornost na mehaničko opterećenje i funkcionalnost

zgloba (6,22). Rast same hrskavice se odvija na dva načina, Intersticijski i apozicijski rast (1,13). Intersticijski rast počiva mitotskom diobom hondrocita, dok je apozicijski rast karakteriziran diferencijacijom progenitornih stanica perihondrija u hondrocite (1,6,13). Apozicijski rast je mnogo relevantniji u odnosu na intersticijski s razlogom što se on zbiva u ranim fazama proizvodnje hrskavice (6,13).

## 2.2 ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA OZLJEDA HRSKAVICE

Degeneracija i ozljeda hrskavica koljenskoga zgloba je jedna od glavnih čimbenika za razvitak osteoartritisa (17). Problem samih lezija hrskavice je u tome što nema univerzalnog liječenja i kontrole progresije degeneracije hrskavice (4). Ovo predstavlja relativno česti problem ortopeda, sa značajnim brojem ozljedama hrskavica godišnje (17,18). Fizički trening može pomoći samoj inhibiciji degeneracije hrskavice, ali isto tako nepravilni trening može dovesti do ireverzibilnih ozljeda koljena pri čemu je dosta teško naći balans u treningu da dovede do poboljšanja zdravlja koljena, a da ne potakne ireverzibilne promjene koje će se kasnije prezentirati raznim simptomima koji mogu uveliko utjecati na kvalitetu života pojedinca (5,17,18). Jedna od vrste fizičke aktivnosti koje može djelomično inhibirati degeneraciju hrskavice je rad na hodajućoj traci (16). Vjeruje se da je umjereni mehanički stres bitan u održavanju homeostaze hrskavice te da tjelovježba pridonosi sintezi izvanstanične tvari i inhibiciji proizvodnje čimbenika upale (16,17). Isto tako se pokazalo kod studenata da tjelovježba nekoliko puta tjedno može pridonijeti povećanju volumena hrskavice (17). Prevalencija fokalnih ozljeda hrskavica je visoka kod atletičara, gdje se pronašlo da čak 36% atletičara ima neku vrstu lezija hrskavice, od čega njih 14% je asimptomatsko (18). Razlog tome je što trčanje, koje je jedna od češćih vrsta aktivnosti kod atletičara, uzrokuje repetitivne aplikacije sile na koljenski zglob što pridonosi razvitku ozljeda hrskavice i posljedično tome razvitku osteoartritisa (18,19). Pokazalo se da su lezije kod košarkaša su za skoro 50% posto učestaliji od prosječne populacije (18). Još jedna od čestih ozljeda sportaša je ozljeda prednjeg križnog

ligamenta, što dovodi do poremećaja funkcije i stabilnosti koljenskoga zgloba (20). Neadekvatno liječenje ozljede prednjeg križnog ligamenta prematurnu pojavu osteoartritisa (20). Pokazalo se da pravovremena aplikacija terapije ozljeda ligamenata koljena može uveliko spriječiti degeneraciju zglobne hrskavice te ako se uzmu u obzir razni čimbenici rizika poput dobi osobe, spolu, tjelesnoj masi, vremenu proteklo od ozljede, vrsti rehabilitacije, vrsti kirurškog zahvata te morfološkim karakteristikama (20).

Klasifikacija lezija zglobnih hrskavica je opširna, ali nije svaka klasifikacija univerzalno prihvaćena i korištena. Dvije opće prihvaćene klasifikacije lezija zglobne hrskavice koljena su Outerbridge klasifikacija i International Cartilage Repair Society (22,23). U adiciji prethodno dvije navedene klasifikacije, tu su još prisutne Collins klasifikacija i French Society of Arthroscopy, ali ove dvije klasifikacije nisu toliko frekventno korištene kao Outerbridge i ICERS klasifikacija (23). Važnost klasifikacija lezija hrskavice je u tome da se bolje razumije progresija degeneracije ali i isto tako da se odrede područja koja su zahvaćena da bude što bolji pristup terapiji ozljede (22,23). Outerbridge klasifikacija koristi artroskopiju, neku drugu vrstu dijagnostičkog slikanja ili otvoreni pristup kako bi se prikazala zglobna šupljina, pri čemu se dijele lezije od 0 od IV (23,24). Stupanj 0 reprezentira zdravu hrskavicu. Lezija stupnja I je opisana nateknućem i omekšanjem hrskavice gdje je omekšanje može ispitati kirurškim priborom (23,24). Stupanj II lezije je karakteriziran defektom debljine do 1,5 cm ili ako se ne prostire do subhondralne kost, dok je stupanj III lezije karakteriziran defekt koji prelazi 1,5 cm širi se do subhondralne kosti. Kod lezije IV stupnja je defekt toliko velike magnitude da se nadzire subhondralna

kost. Usprkos tome što je Outerbridge klasifikacije opće prihvaćena ipak postoji nekoliko limitacija. Jedna njih je sama distinkcija prilikom artroskopije pri čemu se teško determinira stupanj same lezije, pogotovo razlike između III i IV stupnja te isto tako njena nedosljednost među ortopedima. Štoviše, klasifikacija ne pokazuje neku relevantnu koja korelira s prognozom bolesti (23,24,25).

ICRS klasifikacija napravljena s ciljem da se artroskopski evaluira kvaliteta hrskavice (27,29,30). U ovoj klasifikacije su lezije podijeljene prema dubini i površini defekta , pri čemu su stupnjevani od 0 do 4 (27,29,30). Zdrava hrskavica je klasificirana kao stupanj 0. Stupanj I se može podijeliti na podskupine 1a, gdje su prisutna omekšanja te 1b ako su na hrskavici prisutne površinske pukotine. Pod stupnjem 2 se klasificiraju defekti čija dubina ne prelazi više od 50% debljine hrskavice, dok god stupnja 3 defekti prelaze 50% debljine ali se ne prostiru do subhondralne kosti. Stupanj 3 se također može podijeliti na podskupine: 3a klasificira lezije do dopiru do kalcificirane zone, 3b prodiru zonu ali ne subhondralnu kost, 3c zahvaća subhondralnu kost te 3d defekti koji zahvaćaju više od 50% debljine hrskavice. Zadnji stupanj lezije hrskavice, pod 4 stupnjem ulaze defekti koje prodiru kroz subhondralnu kost (26,27,29). Jedino artroskopski nalaz omogućava donošenje pravilne odluke prilikom određivanja veličine i kvalitete lezije (26,27,29). Tu ulazi u obzir još jedna klasifikacija koja se može nadovezati na ICRS, a to je OAS Oswestry Arthroscopic Score. Jedna studija je pokazala razliku u vjerodostojnosti dviju prethodno navedenih klasifikacija i pokazala je vrlo mala odstupanja jedne od druge što se tiče kvalitete determinacije ozljede hrskavica (26). Tu su



postojale neke od limitacija kao što je korištenje statičkih slika u odnosu na dinamičke što je moglo dovesti do odstupanja u rezultatima te su bili korišteni retrospektivni materijali (26). Sve u svemu, korelacija između ovih dviju klasifikacija je bila slična no pouzdanost se pogoršavala s povećanjem lezije (26). U pravilu kada se gleda terapijska mogućnost ozljeda hrskavice svaki pristup mora biti pri čemu se uzima u obzir dob, veličina lezije, efikasnost terapije, želje pacijenta i cijena samoga zahvata (47).

## **2.3 VRSTE LIJEČENJA OZLJEDE ZGLOBNE HRKAVICE KOLJENSKOG ZGLOBA**

Otpriblike 60% prikaza zglobne hrskavice putem artroskopije će pokazivati neku vrste lezije, pa nije ni čudo da se konstantno pojavljuju nove metode liječenja hrskavica (31,32). Glavni ciljevi liječenja ozljede zglobnih hrskavica je ponovno uspostavljanje funkcije zgloba, suzbijanje boli te spriječiti napredak osteoartritis (3,4,30,31). Vrste liječenja se mogu podijeliti konzervativno liječenje, koje obuhvaća farmakoterapiju, artrocentezu, fizioterapije te kirurško liječenje (31). Kirurške metode se zatim mogu podijeliti na reparacijske, regenerativne i palijske te još u terapiju ulaze u obzir i nove generacije liječenje poput autolognih transplantacija stanica, ACI i MACI, čimbenika rasta te genska terapija (30,31).

### **2.3.1 KONZERVATIVNO LIJEČENJE OZLJEDA ZGLOBNE HRKAVICE KOLJENSKOG ZGLOBA**

Konzervativni oblik liječenje u pravilu prvi izbor kada je u pitanje odabir terapije ozljede hrskavice (30,31). Cilj konzervativnog načina liječenja je smanjiti simptome bolesti, a ne njeno izlječenje (4,30). Ovaj način liječenja ulazi u obzir kod blagih slučajeva ili kod lezije gdje bi operacijski zahvat doveo do više negativnog nego pozitivnog ishoda (33). U nefarmakološke vrste terapija ulaze korištenje ortotskih pomagala, fizikalna terapija, korekcija stila života, gubitak

na tjelesnog težini te aplikacija leda (33). Farmakološka terapije se može podijeliti na dvije skupine, pri čemu skupina SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) predstavlja lijekova sporog djelovanja te DMOAD (disease modifying osteoarthritis drugs) lijekovi koji modificiraju bolest osteoartritisa. Primarni učinak SYSADOA lijekova je analgetički, koji se dijele na steroidne i nesteroidne protuupalne lijekova NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) (35). DMOAD funkcioniraju tako da pomažu u izgradnji nove hrskavice te inhibiraju učinak enzima koji utječu na razgradnju hrskavice, no nekad je jako teško napraviti distinkciju između ovih dviju skupina lijekova jer njihova djelovanja se znaju preklapati (31,33,34). Tu spadaju lijekovi poput manganov citrat, pentozan polisulfat, superoksid dismutaza, bioflavonoidi, metilsulfonilmetan i omega-3 masne kiseline (31). Neki lijekovi poput glukozamin sulfata te hondrotin sulfata spadaju u kategoriju koji imaju karakteristike SYSADOA i DMOAD lijekova. Pokazalo se da su vrlo efektivni analgetici s duljim vremenom djelovanja u odnosu na NSAID (36). U steroidne farmakološke lijekove spadaju analozi kortizola koji djeluju na suzbijanje upalnog procesa unutar zgloba (53). Artrocenteza, još jedan oblik konzervativno liječenje, predstavlja evakuaciju viška sinovijalne tekućine koja nastaje kao rezultat upalnog proces (113).

## **2.3.2 KIRURŠKE METODE**

### **2.3.2.1 REPARATIVNE METODE**

Reparativne metode predstavljaju korištenje mezenhimalnih matičnih stanica gdje se prekida kontinuitet spužvastih koštanih žila pri čemu se postiže oporavak hrskavice stimulacijom koštane srži (37). Ovim se putem stvara fibrinski ugrušak u kojem se potiče diferencijacija matičnih stanica te dolazi do stvaranja manje kvalitetne fibroartilaginozne hrskavice (38). Tehnike stimulacije koštane srži se primarno koriste kod manjih i srednje velikih defekata, površine od 2 do 2.5 cm<sup>2</sup> (31). U ove metode spadaju bušenje subhondralne kosti i abrazija, mikrofrakture te AMIC (31,37,38).

### **BUŠENJE SUBHONDRALE KOSTI I ABRAZIJA**

Bušenjem subhondralne kosti je metoda kojom se stvaraju rupe pomoću bušilice gdje će se postići krvarenje i dolazak mezenhimalnih matičnih stanica (39). Glavni nedostatak metode bušenja je stvaranje visoke termalne energije koja može dovesti do ozljede zdravog okolnog tkiva (40). Kod abrazije dolazi do uklanjanja 1 do 3 mm subhondralne kosti pri čemu je nedostatak ove metode analogan s bušenjem subhondralne kosti kod kojega dolazi do stvaranja prekomjerne količine topline te moguća ozljeda zdravog okolnoga tkiva (31).

## **AUTOLOGNA HONDROGENEZA POSREDOVANA MATRIKSOM**

AMIC metoda kombinira stimulaciju koštane srži mikrofrakturama s augmentacijom sloja kolagena tipa I i III učvršćivanje fibrinskog ugruška te omogućavanja za maturaciju ozlijeđenog tkiva pri čemu mogu biti korisni kod terapije ozljeda zglobne hrskavice koljena (41,42,43,44,45). Štoviše, ova metoda pokazuje veći IKDC (Internation Knee Documentation Committee) rezultat s manjim VAS te manjom revizijom u odnosu na mikrofrakture. Glavne limitacije ove studije su ograničena kvaliteta i kvantiteta koja može utjecati na dosljednost rezultata (43).

## **MIKROFRAKTURE**

Mikrofrakture su prva linija terapije ozljeda zglobnih hrskavica koljena s razlogom što su minimalno invazivne, nizak trošak provođenja, manjak postoperacijskih komplikacije te tehnička lakoća (46). Mikrofrakture su ujedno i najčešća preporučena reparacijska metoda. Tijekom 7 godina nakon izvođenja ove tehnike 80% pacijenata je primijetilo poboljšanje, gdje je najveća efikasnost pokazan u pacijenata mlađih od 35 godina (47). Cilj ove metode je stimulacija koštane srži kojom se potiče krvarenje na mjestu lezije zglobne hrskavice čime dolazi do stvaranja fibrinskog ugruška pri čemu dolazi do nakupljanja mezenhimalnih matičnih stanica s čimbenicima rasta što će posljedično potaknuti stvaranje fibrokartilaginoznog tkiva (31,39,40,46,47). Tehnika se koristi za defekte debljine hrskavice do 2,5 cm<sup>2</sup>, pri čemu njena efektivnost pada kod defekata većih od 2,5 cm<sup>2</sup> (48). Metoda se postiže

najčešće putem artroskopije. Prvi korak mikrofraktura je stvaranje debridmana defekta zglobne hrskavice gdje se stvaraju stabilni rubovi te se odstranjuje kalcificirani sloj zglobne hrskavice dok se ne pristupi površini subhondralne kosti (49). Sljedeći korak uključuje stvaranje mikrorupa veličina 3 do 4 mm i 4 mm dubine u subhondralnoj kosti korištenjem kirurškog šila (46,47,48,49). Kvalitetan indikator kvalitete dubina rupa je izlaženje kapljica masti iz subhondralne kosti. U pravilu se pokazalo da je samo 10% hijaline hrskavice stvoreno nakon ove procedure, gdje je u velikom postotku hijalina hrskavica zamijenjena fibroartilaginoznom hrskavicom (46). Glavni nedostaci ove metode su pacijenti stariji od 40 godine kojih je sposobnost diferencijacije mezenhimalnih matičnih stanica smanjena, nepotpuna ispunjenost defekta te stvaranje fibroartilaginozne hrskavice čije su karakteristike lošije kvalitete od hijaline zglobne hrskavice (46,47,48,49). Nikakve značajne razlike nisu pokazane uspoređujući mikrofrakture u odnosu na druge metode poput presađivanja osteohondralnog grafta i autologne hondrocitne implantacije (47).

### **2.3.2.2 PALIJATIVNE (SIMPTOMATSKE) KIRURŠKE METODE**

Cilj palijativnih metoda je da djeluje simptomatski, primarno na smanjenje boli i poboljšanja funkcionalnosti zgloba bez ikakvih većih kirurških intervencija. (47) U palijativne metode spadaju debridman, hondrektomija te intraartikularna lavaža zgloba.

## **DEBRIDMAN**

Debridman je procedura kojom se uklanjaju defektni dijelovi hrskavice s ciljem suzbijanja boli i poboljšanja pokretljivosti zgloba. Ovom metodom se još mogu ukloniti osteofiti, degenerativni menisci, ozlijeđeni ligamenti. (47,49)

Debridman je jedna od češćih ortopedskih procedura. Dobra strana debridmana što pacijent može taj isti dan ići kući pa je metoda prihvatljiva s pacijentove strane (47,50,51). Rizici ove metode uključuju krvarenje tijekom izvođenja procedure, lokalizirana infekcija, infekcija zgloba, krvni ugrušci u nozi te potencijalne ozljede zdravog okolnog tkiva kao što su živci, ligamenti, krvne žile i neozlijeđena hrskavica (51). Pokazalo se sveukupni benefit artroskopskog debridmana kod fokalnih lezije hrskavice u kratkom vremenu promatranja, no povećanjem lezije veće od 2 cm<sup>2</sup> rezultati nisu obećavajući. Štoviše, koristi same tehnike za suzbijanje boli dugoročno nisu dosljedni te je potrebna studija s većim brojem ispitanika kroz dulji vremenski period (47,49,50,51).

## **INTRAARTIKULARNA LAVAŽA ZGLOBA**

Lavaža zgloba je procedure pri kojom se fiziološkom otopinom ispiru zglobna šupljina te se ispiru ostatci zglobnih tijela i upalne stanice koji uzrokuju bol. Ona se obično radi prije nekog većeg kirurškog zahvata na zglobu nakon neuspjele konzervativne terapije. Smatra se kako lavaža zgloba potiče otpuštanje površinskih proteoglikana koji kasnije potiču adheziju popravljajčkih

stanica iz sinovije (111). Pokazalo se da kratkotrajno nakon lavaže dolazi do umanjivanja simptoma, dok dugoročno ovaj zahvat ne dovodi do željenih rezultata u odnosu na druge metode (47,52,54).

Pokazalo se kako palijativne metode nakon praćenja kroz 14 mjeseci su djelotvorne u oko 75% pacijenata, pri čemu su nakon četverogodišnjeg praćenja 109 pacijenata pozitivni rezultati su bili registrirani u 63% pacijenata gdje je njih 37% pokazalo slabije rezultate (112). Bitak čimbenik što pridonosi uspjehu terapije je kombinacija fizioterapijskih i rehabilitacijskih tretmana kao što su terapija laserom, magnetskim poljem, shock-wave, masaža i balneoterapija (111,112).



### **2.3.2.3 RESTAURACIJSKE (REGENERATIVNE) KIRURŠKE METODE**

Cilj restauracijskih metode je regeneracija tkiva zamjenom oštećenih stanica i međustanične tvari dok se održava mikrostruktura i biomehanička svojstva zglobne hrskavice. U ove metode spadaju periostealni i perihondralni graftovi, autologni i alogeni osteohondralni graftovi poput mozaikoplastike, OATS (osteocondral autograft transfer system), OAT (osteocondral allograft transplantation), ACI (autologous chondrocyte implantation), matriks inducirana autologna hondrocična implantacija te ostale eksperimentalne metode (31,33,47,48).

#### **PERIOSTEALNI I PERIHONDRAJNI GRAFTOVI**

U ovoj metodi se koriste flapovi koji pokrivaju defekte zglobne hrskavice (55). Kod periostealnog grafta, njegov unutarnji sloj sadržava krvne žile i progenitorne stanice s visokim osteogeničnim i hondrogeničnim potencijalom, pri čemu dolazi do diferencijacije s obzirom na nekoliko čimbenika. Hondrogenični učinak će se ostvariti u slučaju niskog parcijalnog tlaka kisika, manjak nutrijenata i prisustvo drugih stanica (56). Neke studije pokazuju obećavajuće rezultate, ali ni u jednoj od tih studija nije učinjena biopsija zglobne hrskavice već se efektivnost ove metoda procijenila na temelju subjektivnih iskustava pacijenata. Perihondralno graftovi su korišteni u eksperimentima na životinjama i kliničkim studijima ljudi gdje su graftovi uzeti sa hrskavica rebara (55,57). Stoga su potrebna daljnja studija i duža praćenja

da se graftovi uvedu kao jedna od efikasnijih metoda liječenja zglobne hrskavice koljena (55,56,57).

### **Mozaik-plastika ili osteohondralni prijenosni sustav (osteochondral autograft transfer system)**

Mozaik-plastika je procedura gdje se uzimaju jedan ili više cilindričnih osteohondralnih autografta sa mjesta koja nisu toliko izložena teretom prema mjestu defekta, koji je u ovom slučaju MFC (medial femoral condyle) (2,30,31). U koljenskom zglobu se koristi kod defekata ne većih od 3 cm<sup>2</sup>, u pacijenata mlađih od 50 godina te je kontraindiciran u osoba s počecima osteoartritisa, osteoarthritis disekans, inflamatorne artropatije, povijest infekcija koljena, tumori, pretile osobe te slaba suglasnost pacijent na odgovarajuću terapiju (39,58). Izvodi se tijekom artroskopije ili otvorenog pristupa pri čemu se radi mini parapatelarna artrotomija visine 3 cm (58,59). Zatim se radi debridman s ciljem postizanja čistih rubova. Nakon stvaranja čistih rubova rade se rupe dubine 15 mm s 1 mm razmaka (39,58,59). Promjer treba biti 0.1 mm kraći od promjera grafta s donorskog mjesta da se ostvari čvrst kontakt između grafta i subhondralne s ciljem ostvarivanja integriteta strukture. Pristup pravljenja rupa na defektnom mjestu hrskavice i donorskom mjestu je okomit, gdje se ti graftovi stavljaju na mjestu defektu u obliku mozaika (31,39,58,59). Nakon stavlja graftova, pokreti fleksija i ekstenzije se vrše da se utvrdi stabilnost implantata. Prednosti ove metode su postizanje funkcionalne hijaline hrskavice koja je kvalitetnija u odnosu na fibroartilaginoznu hrskavicu, veća stabilnost zbog srastanja koštanog tkiva, postupak koji se odvija u

jednom aktu gdje nije potreban laboratorij ili stanična terapija, rizik od infekcija je mali te nema rizika od odbacivanja (60,61). Nedostatci ove metode uključuju tehničku zahtjevnost, hemartroza, femoropatelarna bol, nekroza grafta, fraktura grafta prilikom ekstrakcije, pažljivo odabiranje mjesta grafta zbog limitiranosti mjesta, nepodudaranje veličine grafta s veličinom lezije, uzimanje grafta manjih i srednje velikih veličina jer samo to mjesto s kojega je uzet graft može potencijalno postati nestabilno (59,60,61). Sve u svemu, mozaik-plastika je efektivna no tehnički zahtjevna metoda pri čemu se pokazala efikasnijom od drugih metoda, kao što su mikrofrakture (61,62).

### **ACI (AUTOLOGNA HONDROKITNA IMPLANTACIJA)**

Autologna hondrokitna implantacija je metoda koja je primarno koristi za velike, stupnja 3 i 4 hondralnih defekata do 10 cm<sup>2</sup>, gdje druge metode nisu efikasne (2,31,33). ACI metoda je ujedno jedna od prvih bioloških pristupa terapija ozljeda zglobnih hrskavica (33). Ova metoda je slična OATS metodi po tome što se uzima tkivo hrskavice s mjesto koje nije toliko opterećeno težinom (31,33,63). Princip ACI metode je transfer autolognih hondrocita na mjesto lezije zglobne hrskavice pri čemu se procedura izvodi u 2 akta (63,64). U prvom aktu se artroskopskim pristupom uzima tkivo hrskavice koje se nalazi na mjesto koja nisu na mjestima velikih opterećenja tzv. *non-weight bearing zone* kao što su femoralni usjek i medijalni/lateralni rub trohlee gdje se zatim hondrociti izoliraju te se uzgajaju u in vitro uvjeta digestije koleganazama, u mediju koji sadrži pacijentov serum s ciljem povećanja njihovog broja (63,64,65). Smatra se kako bi masa biopтата trebala biti između 200 i 300 mg,

što korespondira s otprilike 300 000 stanica (65). U ovakvim uvjetima bi trebali biti otprilike 2 do 3 tjedna (64,65). Drugi akt se odvija između 6 tjedana i 18 mjeseci od prvog akta, a ponekad može trajati i nekoliko godina, pri čemu se radi reimplantacija uzgojenih hondrocita u koljeno pacijenta (66). Početak drugog akta se izvodi parapatelarnom artrotomijom, gdje se radi debridman defektne subhondralne kosti, slično kao i u drugim metodama (65). Kroz drugi rez se uzima periostealna zakrpa uzeta sa mjesta proksimalno-medijalne tibije i biva zašita na rub defekta (33,64,65). U ACI metodi se mogu koristiti različite vrste flapove, ovisno o generaciji u kojoj su podijeljeni. U prvoj generaciji se koristi periostealni flap (pACI) gdje se u drugoj generaciji koristi kolagena membrana (cACI) koja se koristi za zadržavanje proširenih hondrocita u defekt. Matriks-inducirana ACI (mACI) gdje su uzgojeni autologni hondrociti usađeni i prošireni direktno na resorptivnu membranu, koja se kasnije implantira na defektno mjesto (33,63). U kliničkim rezultatima nema razlike, no pokazalo se ipak manje komplikacija povezano s drugom generacijom ACI metode (65,66). Treba se paziti da hondrociti budu raspoređeni pravilno po cijeloj površini defekta, pri čemu se može dodati fibrinsko lijepilo ili brtvilo da se osiguraju bolji temelji (64,65). Bitan čimbenik koji može utjecati na uspješnost ove procedure je točna visine okolne zdrave hrskavice jer se ista koristi za potrebe stabilizacije šava (65,66). Prednost ACI metoda je u tome što se dobiva hijalina hrskavica na mjestu defekta, mogućnost liječenja defekata velikih površina, mogućnost izvođenja procedure nakon drugih neuspjelih vrsta liječenja, manjak rizika od odbacivanja presatka. Nedostatci ove metode su u tome što je jedna od skupljih i dužih metoda, potrebna je biopsija što posljedično može uzrokovati ozljedu donorskog mjesta i otežati

mobilnost zgloba te dug oporavak (33,34,65,66). Zatim može doći do pretjerane proliferacije stanica iz periostealnog flapa, vodeći do prekomjernog koštanog rasta defektne šupljine te sami šavovi mogu dovesti do lokalne iritacije i oštećenja okolnog zdravog tkiva (67). Usporedno s drugim metodama poput mikrofraktura i mozaik-plastike, rezultati nisu generalno dosljedni u korist ACI te su potrebna daljnja klinička studija (66,67).

### **PARTICULATED JUVENILE ALLOGRAFT CARTILAGE - „PJAC“ (Usitnjena juvenilna alogena hrskavica)**

Usitnjena juvenilna alogena hrskavica ili DeNovo NT, koristi juvenilnu hrskavicu dobivenu od mladih donora, specifično mlađih od 13 godina (68,69,70). Ova metoda je naročito korisna kirurzima kao rana i interventna opcija za liječenje ozljede zglobne hrskavice (69). Razlog korištenja ove vrste hrskavice je u tome što nezreli juvenilni hondrociti ima veći potencijal proliferacije, metaboličku aktivnost i čak 10 puta veću gustoću hondrocita po površini u odnosu na odraslu hrskavicu (69,70). Postoje dvojbe u tome da se ova metoda izvodi u jednom ili dva akta (68,69). Neki kirurzi preferiraju dva akta s početnom dijagnostičkom artroskopijom da se pregledno procijeni stanje zgloba, dok drugi vrše tehniku u jednom aktu (70,71). Isto tako je kirurgova preferencija da li da se operacije izvode na klasični otvoreni pristup ili artroskopski. Juvenilna hrskavica se implantira pomoću fibrinskog lijepila, pa nema potrebe za korištenjem periostealnog flap-a kao što je to slučaj kod prethodno navedenih metoda. (71,72). U ovoj metodi nema uzimanja tkiva ili stanica s zdrave hrskavice, što je ujedno još jedna pozitivna strana ove

metode te nije potrebna biopsija tkiva (73). U Indikacija za ovu metodu su lezije veće od 2 cm<sup>2</sup>, no u pravilu je potrebno donijeti pravilnu evaluaciju s obzirom na površinu defekta zglobne hrskavice, lokacija i čimbenika samoga pacijenta da se donese zaključak o izvedbi terapije (71,72). Vrlo bitna stvar za zapamtiti u vezi ove metode je što se može koristiti da više od jedne lezije, ali nije pogodna za generalizirane hrskavične defekte kao što je primjer osteoartritis. Isto tako je važno napomenuti da je rizik od odbacivanja grafta jako malen. Nedostatci ove metode koreliraju s OAT (72,73). Kratkotrajni rezultati su pokazali kvalitetne rezultate gledajući bol i funkciju zgloba, no za sada su potrebna daljnja i randomizirana klinička studija za donošenje pravovaljane odluke o izvedbi ove metode kao standard za liječenje ozljeda zglobne hrskavice (74).

## **MATIČNE STANICE**

Mezenhimalne matične stanice (MSC) iz koštane srži ima sposobnost diferencijacije u mnoge druge mezenhimalne fenotipove, poput hrskavice, kosti, mišića, masti ali isto tako se mogu izolirati i iz sinovije, pupčane vrpce, periferne krvi te mnogih drugih tkiva (79,80,81). Matične stanice imaju izrazitu sposobnost imunosupresije, plastičnosti i oporavka tkiva te se stoga smatraju idealnim kandidatom za liječenja ne samo zglobnih hrskavica već i drugih patoloških stanja (2,11,12,30). Treba imati na umu da matične stanice iz različitih tkiva ima različite sposobnosti diferencijacije i kliničke koristi, stoga nije svejedno iz kojeg izvora se izolira kultura stanica (88). Nije točno sigurno poznat mehanizam kojim mezenhimalne matične stanice sudjeluju u oporavku

zglobne hrskavice, ali se čini da mijenjaju zglobni okoliš gdje parakrinim signalima potiču oporavak tkiva (30,31). Isto tako se spekulira zašto matične stanice kod nekih ne uspio u oporavku hrskavičnog tkiva (37,38). Moguće je čak da matične stanice iz koštane srži rezultiraju hondroцитnom hipertrofijom i osteogenezom pri čemu bi njihovo korištenje u liječenju hrskavica bilo diskutabilno (82,83). Vjeruje se da matične stanice poput SDSC (synovium derived stem cells) in vitro pokazuju superiornije stvaranje hrskavice u odnosu na one stanice uzete iz koštane srži (84). Brojne studije su pokazale obećavajuće rezultate korištenjem sinovijalnih matičnih stanica u prekliničkim i kliničkim stadijima (85,86,87). ADSC (adipose-derived stem cells) su isto značajan izvor matičnih stanica s razlogom što lako dostupno te prošireno po tijelu (77,79). Matične stanice iz masnoga tkiva se dobiju liposukcijom pri čemu se naknadno izoliraju (77). Autologna hondroцитna implantacija je zlatna terapija stanicama za ozljede zglobne hrskavice gdje se mezenhimalne matične stanice koriste iz koštane srži ili tkiva poput masnog tkiva (29,87). Naime, postoje različiti ishodi ACI metode kod pacijenata pri čemu je kod nekih rezultat liječenja bila malformirana fibrokartilaginozna hrskavica (75,87). Razlog ovome bi mogao biti diferencijacija stanica prilikom njihove kulture gdje nastaju stanice slične fibroblastima te reimplantacijom *in vivo* gube sposobnost stvaranja hijaline hrskavice (75,87). Mezenhimalne matične stanica su lako uzgojive kulturom te se stoga smatraju alternativnom liječenju ozljeda zglobnih hrskavica staničnom metodom (76,87,88). Princip izvođenja aplikacije matičnih stanica je dvije metodama : otvoreni kirurški pristup i perkutana intraartikularna injekcija (76,77,88). Otvoreni pristup je poželjniji koji omogućava točniju procjenu i koristi se za fokalne defekte zglobne hrskavice u

odnosu na intraartikularnom injekcijom (76). Otvoreni kirurški pristup nosi sa sobom bolje rezultate u odnosu na intraartikularnu aplikaciju (77,78). MSC se implantiraju putem raznih implantata, kao što su kolagenski, fibrinski, agarozni te hijaluronske kiseline (38,76,77). Intraartikularni pristup je jednostavnija metoda, pa posljedično time ima manje nuspojava vezanih uz njezino korištenje. Implantacija matičnih stanica se može izvršiti u jednom ili dva akta (76). U jednom aktu se matične stanice izoliraju te apliciraju na mjesto defekta, dok u dva akta u prvom stadiju stanice se kultiviraju te se u drugom stadiju apliciraju na ciljano mjesto (76,77,78). Sve u svemu, MSC terapija je sigurna s blagim nuspojavama. Najčešće nuspojave su prelazna artralgijska te oteklina zgloba nakon injekcije (88,89). Rizik od tumorogeneze, prenošenja bolesti i od odbacivanja implantata još uvijek postoji i treba ga imati na umu. Isto tako autologne MSC ne bi se trebale koristiti u osoba s genetskim poremećajima, nego tu bi se uzimalo u obzir alogene MSC (88,89,90). Terapija MSC ima obećavajuće rezultate, ali su potrebna daljnja klinička studija da ukorijene terapiju kao potencijalno pristupačan način liječenja zglobne hrskavice (89,90).

## **IMPLANTATI I BIOMATERIJALI**

Biomaterijal je po definiciji bilo koja tvar, osim lijekova ili mješavina sintetičkih i prirodnih tvari, koja se koristi radi upotpunjenja ili zamijene tkiva nekog organa s ciljem očuvanja funkcije zadanog organa (31,57). Vrlo bitna stvar koja se mora uzeti u obzir radi odabiranja nekog materijala je njegova kompatibilnost s organskim sustavom da ne rezultira toksičnim, iritabilnim ili proupalnim odgovorom organizma (57). Biomaterijali u medicini imaju širok



spektar korištenja, gdje su većinom po sastavu prirodni i sintetički polimeri, keramički materijali, čelični i ugljikovi spojevi (31,91,92,93). U liječenju zglobnih hrskavica su to većinom prirodni i sintetički polimeri gdje se njihovo korištenje većinom ne koristi kao samostalna terapija, već kao fiksatori ili donatori stanica prilikom nekih od prethodno navedenih metoda poput MACI, ACI te MSC (91,92). Idealni materijal pri liječenju ozljeda zglobnih hrskavica bi trebao biti stabilan u hrskavičnom tkivu, slabo biorazgradiv te dovoljno otporan da podrži mehanički stres koljena te da održi funkciju samoga zgloba. (94) Materijali poput kolagena, fibrina, želatine, alginata, agaroze i hijaluronske kiseline pokazuju ovakva svojstva, pa su dobar odabir prilikom liječenja zglobnih hrskavica (94,95). Jedina negativna strana njihove upotrebe je slaba otpornost na mehanički stres i visoka biorazgradivost, pa se njihova primjena individualno razmatra s obzir na pacijentove potrebe (57,91,95). Pri liječenju ozljeda zglobnih hrskavica ulazi u obzir biokeramički materijali poput kalcijevog fosfata radi njihove slične strukture s kostiju, pa je njihova kompatibilnost visoka (96,97,98). Uz kalcijev fosfat, sintetički biorazgradivi polimeri također ulaze u fokus u liječenju defekata zglobnih hrskavica. Ovdje spadaju polilaktid (PLA-polilaktična kiselina), poliglikoli (PGA-poliglikolna kiselina), polietilen glikol (PEG), polikaprolakton i propilen fumarat (94,99,91). Njihova svojstva uključuju otpor na mehanički stres, lako modulirajući, lako rukovanje te su neutralni u smislu prenošenja patogena pri čemu nemaju sposobnost prijenosa infekcija (99,100). Negativne strane ovih vrsti implantata je povećana razgradnja kiselina što rezultira u stvaranju lužnatog medija te je njihova interakcija s tkivom slabija u odnosu na prirodne materijale (98,99). Kao i u drugim studijama, rezultati nisu jednoznačni. U jednim studijama su

rezultati zadovoljavajući tijekom praćenja, dok u drugim rezultati nisu dosljedni u odnosu na studije kod kojih je ishod liječenja bio zadovoljavajući (101,102). Liječenje biomaterijalima/implantati pokazuje obećavajuće rezultate, ali su potrebna daljnja istraživanja da bi se potvrdila njihova kompatibilnost i djelotvornost u liječenju ozljeda zglobne hrskavice koljena (100,101,102).

## **GENSKA TERAPIJA**

Cilj genske terapije je osigurati je modulirati transkripciju i translaciju zadanih proteina radi poticanje anabolizma, smanjenja upale i apoptoze (31,47,103). Razlog zašto se genska terapija uzima u obzir liječenju defekata zglobnih hrskavica je u tome što većina čimbenika su proteinske prirode s kratkim poluvijekom života gdje je cilj njihove ponove obnove (103). Zglobna hrskavica je isto tako teško propusna za proteine, stoga genska terapija može pridonijeti boljoj dostavi proteina transferom gena (47,103). Način na koji se genetski materijal može prenijeti u stanice ili ozlijeđeno tkivo je primarno putem vektora koji mogu biti virusne prirode ili ne-virusni vektori poput liposoma ili elektroporacije (103,104). Od virusnih vektora spadaju adenovirusni, onkoretrovirusni, retrovirusni, lentivirusni i rAAV (recombinant adeno-associated virus), gdje tu recimo spadaju ne-patogenični i ne-replikacijski parvovirusi (105,106). Tri su glavna pristupa korištenja vektora, 1) *in vivo* pristup kojim se vektor implantira na mjesto defekta, 2) *ex vivo* pristup kojim se *ex vivo* modifikacijom stanica i njihovom transplantacijom na zadano mjesto i 3) aplikacija vektor ili modificiranih stanica u zglobnu šupljinu (103,104,105). Unatoč unapređivanjima vektora, viralni vektori još uvijek ima veću efikasnost

od ne-viralnih (105,106). Pozitivna strana ne-viralnih vektora je u njihovoj sigurnosti, niskoj cijeni i lakoj korištenosti u odnosu na virusne (106). Geni koji su u fokusu tijekom korištenja genske terapije su TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), IL-2RA (inteleukin-2 receptor antagonist) te TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) (106,107). Genska terapija pomaže u nadvladavanju u problemu liječenja zglobne hrskavice na dosljedniji, efikasniji i lokaliziran način u odnosu na druge tehnike (107,108,109). Unatoč pozitivnim strana genske terapija, glavni njen nedostatak je kompleksnost proizvodnje i trošak (107,108). Sve u svemu, genskoj terapiji je potrebno još dosta kliničkih studija da se pokaže njena isplativost i sigurnost u liječenju ozljeda zglobne hrskavice u odnosu na ostale metode (109,110).

### 3. ZAKLJUČAK

Liječenje ozljeda zglobne hrskavice koljena je velik problem u ortopediji. Razlog tomu što je zglobna hrskavica ima ograničene sposobnosti oporavka zbog njenih karakteristika. Njena građa koja se sastoji od gusto naslaganih proteoglikana, aminoglikozida i kolagena ograničava sporu interakciju među stanicama. Hrkavica sadrži u odnosu na ostala tkiva sadrži manji udio mezenhimalnih stanica što pridonosi njenom slabom oporavku od ozljeda. Ako se još uzme u obzir da je hrskavično tkivo većinom avaskularno te da ovisi o difuziji hranjivih tvari iz subhondralne kosti i sinovijalne tekućine, razumljivo je da je liječenje ozljeda zglobne hrskavice komplicirano. Nakon ozljeda, hijalina hrskavica većinom se formira u fibrokartilaginoznu koja je inferiornije kvalitete u odnosu na hijalinu. U liječenju treba voditi računa o osposobljavanju funkcije zgloba, eliminaciji boli i smanjuju napredovanja osteoartritisa koji nastaje posljedično s propadanjem i gubitkom zglobne hrskavice. Terapija se može podijeliti u konzervativnu i kiruršku, koja se kasnije dijeli u reparacijsku, regenerativnu i simptomatsku. Terapija prije svega mora biti individualizirana pacijentu jer neke metode ima prednost kod mlađih ljudi poput mikrofraktura, a neke metode su kontraindicirane kod početnih stadija osteoartritisa pa se mora uzeti u obzir način i stil života pacijenta prije indiciranja određene vrste terapije. Postoje metode koje omogućuju regeneraciju hrskavice s vrlo optimističnim rezultatima kao što je autologna transplantacija hondrocita i ostale tehnike koje počiva na staničnoj terapiji, ali su potrebna dodatna klinička studija te praćenje na dulji vremenski rok da se utvrdi sa sigurnošću

njihov omjer pozitivnih i negativnih strana koji će povećati kvalitetu života pacijenta.

## 4. SAŽETAK

### Liječenje ozljeda hrskavice koljenskog zgloba, Ivan Milobara

Zglobna hrskavica koljena je vrsta hijaline hrskavice koja je građena od hondrocita i izvanstaničnog matriksa. Većina hrskavice, otprilike 98% njenog volumena pada na izvanstanični matriks, dok ostalih 2% čine hondrociti. Izvanstanični matriks je pretežno građen od vode, kolagena tipa II i glikozaminoglikana. Hrkavica je siromašna krvnim i limfnim žilama pa se prehranjuje difuzijom iz sinovije, što pridonosi njenoj slaboj regeneraciji. Degeneracija hrskavice se smatra jedan od ključnih rizičnih čimbenika za razvoj osteoartritisa koljena. Defekti hrskavice koljena se klasificiraju prema Outerbridge i ICRS (International Cartilage Repair Society). Terapija ozljeda se primarno mogu podijeliti na konzervativne i kirurške metode. Konzervativne metode se koriste kao prva metoda liječenja prije nekih većih, invazivnijih tehnika. Kirurške metode se mogu podijeliti u simptomatske, reparacijske i restauracijske. Simptomatske metode se koriste radi smanjena boli i poboljšanja funkcije zgloba. U ove metode spadaju tehnike poput debridmana i intraartikularne lavaže zgloba. Reparacijske metode su bazirane na korištenju mezenhimalnih stanice koje se otpuštaju u hrskavicu s ciljem njenog oporavka. Tu spadaju tehnike poput mikrofraktura, subhondralne abrazije i MACI (matrix-induced autologous chondrocyte implantation). Restauracijskim metodama je cilj defekt hrskavice upotpuniti istom tom hrskavicom radi njenih svojstava poput otpornosti na mehanički stres. Presadci, implantati, matične stanice, genska terapija i mnoge druge su obećavajuće u restauraciji zglobne hrskavice koljena, ali su potrebna daljnja i duža studija za potvrđenje njihovih korisnosti, ali isto tako i nedostataka. Još uvijek ne postoji univerzalna terapija ozljedi zglobne hrskavice koljena, već se liječenje zasniva na željama, stilu života pacijenta, ali isto tako i prijašnjeg iskustva ortopeda.

**Ključne riječi : zglobna hrskavica, terapija, metode**

## **5. SUMMARY**

### **Treatment of knee joint cartilage injuries, Ivan Milobara**

Articular cartilage of the knee is a type of hyaline cartilage that is made of chondrocytes and extracellular matrix. Most of the cartilage, approximately 98% of its volume consists of extracellular matrix, while the remaining 2% is made up of chondrocytes. The extracellular matrix is mainly composed of water, collagen type II and glycosaminoglycans. Cartilage is poor in blood and lymphatic vessels, so it is nourished by diffusion from the synovium, which contributes to its poor regeneration. Cartilage degeneration is considered one of the key risk factors for the development of knee osteoarthritis. Knee cartilage defects are classified according to Outerbridge and ICRS (International Cartilage Repair Society). Treatment can primarily be divided into conservative and surgical methods. Conservative methods are used as the first method of treatment before some larger, more invasive techniques. Surgical methods can be divided into symptomatic, reparative and restorative. Symptomatic methods are used to reduce pain and improve joint function. These methods include techniques such as debridement and intra-articular joint lavage. Reparation methods are based on the use of mesenchymal cells that are released into the cartilage with the aim of its recovery. These include techniques such as microfracture, subchondral abrasion and MACI (matrix-induced autologous chondrocyte implantation). The goal of restoration methods is to complete the cartilage defect with the same cartilage due to its properties such as resistance to mechanical stress. Grafts, implants, stem cells, gene therapy and many others are promising in the restoration of articular cartilage of the knee, but further and due studies are needed to confirm their usefulness and

consistency, but also their disadvantages. There is still no universal therapy for injuries to the articular cartilage of the knee. Furthermore, the treatment is based on the wishes, lifestyle of the patient and also on the previous experience of the orthopaedic surgeon.

**Key words : articular cartilage, treatment, method**



## **6. ZAHVALE**

Zahvalio bih se svima koji su mi pomogli u pisanju diplomskoga rada i bili mi podrška tijekom studija.

## 7. LITERATURA

### LITERATURA

1. Aumüller G i sur.: „Duale Reihe: Anatomija“, III prerađeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2018.
2. Talesa G, Manfreda F, Pace V, Ceccarini P, Antinolfi P, Rinonapoli G, Caraffa A: „The treatment of knee cartilage lesions: state of the art“ *Acta Biomed.* 2022 Aug 31;93(4):e2022099. doi: 10.23750/abm.v93i4.11740. PMID: 36043984; PMCID: PMC9534246.
3. Horecka A, Hordyjewska A, Blicharski T, Kurzepa J: „Osteoarthritis of the knee - biochemical aspect of applied therapies: a review“ *Bosn J Basic Med Sci.* 2022 Jul 29;22(4):488-498. doi: 10.17305/bjbms.2021.6489. PMID: 35151249; PMCID: PMC9392978.
4. Hsu H, Siwiec RM: „Knee Osteoarthritis“ In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan*
5. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, Thorlund JB, Lundberg M, Truong LK, Miciak M, van Meer BL, Culvenor AG, Crossley KM, Roos EM, Lohmander S, van Middelkoop M: „Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus“ *Br J Sports Med.* 2022 Dec;56(24):1406-1421. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36455966; PMCID: PMC9726975.
6. Xiong Y, Mi BB, Lin Z, Hu YQ, Yu L, Zha KK, Panayi AC, Yu T, Chen L, Liu ZP, Patel A, Feng Q, Zhou SH, Liu GH: „The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration: from

- mechanism to therapeutic opportunity“ *Mil Med Res*. 2022 Nov 19;9(1):65. doi: 10.1186/s40779-022-00426-8. PMID: 36401295; PMCID: PMC9675067
7. Roemer FW, Guermazi A, Demehri S, Wirth W, Kijowski R: „Imaging in Osteoarthritis“ *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jul;30(7):913-934. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.018. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560261.
  8. Oei EHG, Hirvasniemi J, van Zadelhoff TA, van der Heijden RA: „Osteoarthritis year in review 2021: imaging“ *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):226-236. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.012. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838670.
  9. Jørgensen AEM, Agergaard J, Schjerling P, Heinemeier KM, van Hall G, Kjaer M: „The regional turnover of cartilage collagen matrix in late-stage human knee Osteoarthritis“ *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jun;30(6):886-895. doi: 10.1016/j.joca.2022.03.007. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358700
  10. Wang M, Gao W: „Fixation of platelet-rich plasma and fibrin gels on knee cartilage defects after microfracture with arthroscopy“ *Int Orthop*. 2022 Aug;46(8):1761-1766. doi: 10.1007/s00264-022-05377-2. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35396606; PMCID: PMC9349071.
  11. Park YB, Lee HJ, Nam HC, Park JG.: „Allogeneic Umbilical Cord-Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Composite Combined with High Tibial Osteotomy for Medial Knee Osteoarthritis with Full-Thickness Cartilage Defects“ *Medicina(Kaunas)*. 2023 Jan 11;59(1):148. doi:10.3390/medicina59010148. PMID:36676772; PMCID: PMC9866958
  12. Wang L, Li H, Cao Y, Song C, Chen Q, Hao J, Zhang W, Tian K: „Four cases report: Treatment of knee joint cartilage defects using autologous chondrocyte

patch implantation“ Front Surg. 2022 Nov 8;9:1015091. doi:

10.3389/fsurg.2022.1015091. PMID: 36425890; PMCID: PMC967902313.

13. Junqueira LC, Carneiro José i sur.: „Osnove histologije“, prema X američkom izdanju, Školska knjiga, Zagreb, 2005.

14. Żylińska B, Sobczyńska-Rak A, Lisiecka U, Stodolak-Zych E, Jarosz Ł, Szponder T: „Structure and Pathologies of Articular Cartilage. In Vivo“ 2021 May-Jun;35(3):1355-1363. doi: 10.21873/invivo.12388. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33910813; PMCID: PMC8193327.

15. Lyndin M, Gluschenko N, Sikora V, Lyndina Y, Hyryavenko N, Tkach G, Kurochkina V, Romaniuk A: „Morphofunctional features of articular cartilage structure“ Folia Med Cracov. 2019;59(3):81-93. doi: 10.24425/fmc.2019.131138. PMID: 31891362.

16. Oka Y, Murata K, Ozone K, Kano T, Minegishi Y, Kuro-Nakajima A, Arakawa K, Kokubun T, Kanemura N: „Treadmill Exercise after Controlled Abnormal Joint Movement Inhibits Cartilage Degeneration and Synovitis“ Life (Basel). 2021 Apr 1;11(4):303. doi: 10.3390/life11040303. PMID: 33915911; PMCID: PMC8066168.

17. Liu L, Liu H, Zhen Z, Zheng Y, Zhou X, Raithel E, Du J, Hu Y, Chen W, Hu X „Analysis of Knee Joint Injury Caused by Physical Training of Freshmen Students Based on 3T MRI and Automatic Cartilage Segmentation Technology: A Prospective Study“ Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 9;13:839112. doi: 10.3389/fendo.2022.839112. PMID: 35615719; PMCID: PMC9124811.

18. Everhart JS, Boggs Z, DiBartola AC, Wright B, Flanigan DC: „Knee Cartilage Defect Characteristics Vary among Symptomatic Recreational and

Competitive Scholastic Athletes Eligible for Cartilage Restoration Surgery“  
Cartilage. 2021 Apr;12(2):146-154. doi: 10.1177/1947603519833144. Epub  
2019 Mar 3. PMID: 30827131; PMCID: PMC7970377.

19. Qiu L, Perez J, Emerson C, Barrera CM, Zhong J, Nham F, Jose J, Lesniak BP, Kaplan LD, Baraga MG: „Biochemical changes in knee articular cartilage of novice half-marathon runners“ J Int Med Res. 2019 Nov;47(11):5671-5679. doi: 10.1177/0300060519874140. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566042; PMCID: PMC6862918.

20. Huang Z, Cui J, Zhong M, Deng Z, Chen K, Zhu W: „Risk factors of cartilage lesion after anterior cruciate ligament reconstruction“ Front Cell Dev Biol. 2022 Sep 8;10:935795. doi: 10.3389/fcell.2022.935795. PMID: 36158222; PMCID: PMC9498578.

21. Palmowski Y, Jung T, Doering AK, Gwinner C, Schatka I, Bartek B: „Analysis of cartilage injury patterns and risk factors for knee joint damage in patients with primary lateral patella dislocations“ PLoS One. 2021 Oct 14;16(10):e0258240. doi: 10.1371/journal.pone.0258240. PMID: 34648534; PMCID: PMC8516305.

22. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, Saris DB, Creemers L, Mainil-Varlet P, Méthot S, Hollander AP, Buschmann MD „International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials“ Cartilage. 2011 Apr;2(2):153-72. doi: 10.1177/1947603510397535. PMID: 26069577; PMCID: PMC4300784.

23. Slattery C, Kweon CY: „Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions“ Clin Orthop Relat Res. 2018 Oct;476(10):2101-2104. doi:

10.1007/s11999.0000000000000255. PMID: 29533246; PMCID: PMC6259817.

24. Sieroń D, Jabłońska I, Niemiec P, Lukoszek D, Szyluk K, Platzek I, Meusburger H, Delimpasis G, Christe A „Relationship between Outerbridge Scale and Chondropathy Femorotibial Joint in Relation to Gender and Age- The Use of 1.5T and 3.0T MRI Scanners“ *Medicina (Kaunas)*. 2022 Nov 12;58(11):1634. doi: 10.3390/medicina58111634. PMID: 36422173; PMCID: PMC9697703.

25. Rodríguez-Merchán EC, Gómez-Cardero P: „The outerbridge classification predicts the need for patellar resurfacing in TKA“ *Clin Orthop Relat Res*. 2010 May;468(5):1254-7. doi: 10.1007/s11999-009-1123-0. PMID: 19844770; PMCID: PMC2853678.

26. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, Saris DB, Creemers L, Mainil-Varlet P, Méthot S, Hollander AP, Buschmann MD: „International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials“ *Cartilage*. 2011 Apr;2(2):153-72. doi: 10.1177/1947603510397535. PMID: 26069577; PMCID: PMC4300784.

27. Paatela T, Vasara A, Nurmi H, Kautiainen H, Kiviranta I: „Assessment of Cartilage Repair Quality With the International Cartilage Repair Society Score and the Oswestry Arthroscopy Score“ *J Orthop Res*. 2020 Mar;38(3):555-562. doi: 10.1002/jor.24490. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31608499.

28. Chang LR, Marston G, Martin A: „Anatomy, Cartilage“ In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

29. M.P.J. van den Borne, N.J.H. Raijmakers, J. Vanlauwe, J. Victor, S.N. de Jong, J. Bellemans, D.B.F. Saris: "International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry macroscopic cartilage evaluation scores validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture" *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 15, Issue 12, 2007, Pages 1397-1402, ISSN 1063-4584, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.005>.

30. Falah M, Nierenberg G, Soudry M, Hayden M, Volpin G: „Treatment of articular cartilage lesions of the knee“ *Int Orthop*. 2010 Jun;34(5):621-30. doi: 10.1007/s00264-010-0959-y. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20162416; PMCID: PMC2903160.

31. Żylińska B, Silmanowicz P, Sobczyńska-Rak A, Jarosz Ł, Szponder T: „Treatment of Articular Cartilage Defects: Focus on Tissue Engineering. In Vivo“ 2018 Nov-Dec;32(6):1289-1300. doi: 10.21873/invivo.11379. PMID: 30348681; PMCID: PMC6365730

33. Steinmetz RG, Guth JJ, Matava MJ, Smith MV, Brophy RH: „Global Variation in Studies of Articular Cartilage Procedures of the Knee: A Systematic Review“ *Cartilage*. 2022 Apr-Jun;13(2):19476035221098169. doi: 10.1177/19476035221098169. PMID: 35578752; PMCID: PMC9251824

34. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ „The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date“ *Drug Des Devel Ther*. 2021 Jul 6;15:2921-2945. doi: 10.2147/DDDT.S295224. PMID: 34262259; PMCID: PMC8273751

35. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L: „Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized

controlled trials“ *J Orthop Surg Res.* 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5. PMID: 29980200; PMCID: PMC6035477

36. Kamarul T, Ab-Rahim S, Tumin M, Selvaratnam L, Ahmad TS: „Preliminary study of the effects of glucosamine sulphate and Chondroitin sulphate on surgically treated and untreated focal cartilage damage“ *Eur Cell Mater.* 2011;21:259–271

37. Steinwachs MR, Guggi T, Kreuz PC: „Marrow stimulation techniques“ *Injury.* 2008 Apr;39 Suppl 1:S26-31. doi: 10.1016/j.injury.2008.01.042. PMID: 18313469

38. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J: „Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine“ *Cells.* 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886. PMID: 31412678; PMCID: PMC6721852.

39. Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S: „Clinical Cartilage Restoration. Evolution and Overview“ *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2696–2705.

40. . Steinwachs MR, Guggi TH, Kreuz PC: „Marrow stimulation techniques“ *Injury Suppl 1,* 2008;1:26–31.

41. Waltenspül M, Suter C, Ackermann J, Kühne N, Fucentese SF: „Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) for Isolated Retropatellar Cartilage Lesions: Outcome after a Follow-Up of Minimum 2 Years“ *Cartilage.* 2021 Dec;13(1\_suppl):1280S-1290S. doi: 10.1177/19476035211021908. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34116609; PMCID: PMC8808854

42. Götze C, Nieder C, Felder H, Peterlein CD, Migliorini F: „AMIC for traumatic focal osteochondral defect of the talar shoulder: a 5 years follow-up prospective cohort study“ *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Jul 24;22(1):638. doi: 10.1186/s12891-021-04506-z. PMID: 34303367; PMCID: PMC8310607.



43. Migliorini F, Schenker H, Maffulli N, Eschweiler J, Lichte P, Hildebrand F, Weber CD: „Autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) as revision procedure for failed AMIC in recurrent symptomatic osteochondral defects of the talus“ *Sci Rep*. 2022 Sep 28;12(1):16244. doi: 10.1038/s41598-022-20641-6. PMID: 36171261; PMCID: PMC9518950.
44. . Gille J, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Reiss E, Zoch W, et al: „Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry“ *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133(1\_suppl):87-93
45. Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M: „Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC)“ *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(10):2109-15.
46. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, et al: „Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results“ *Oper Tech Orthop*. 1997;7:300-304.
47. Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G: „Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques: A Review of the Literature“ *Sports Health*. 2016 Mar-Apr;8(2):153-60. doi: 10.1177/1941738115611350. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26502188; PMCID: PMC4789925.
48. Chimutengwende-Gordon M, Donaldson J, Bentley G: „Current solutions for the treatment of chronic articular cartilage defects in the knee“ *EFORT Open Rev*. 2020 Mar 2;5(3):156-163. doi: 10.1302/2058-5241.5.190031. PMID: 32296549; PMCID: PMC7144889.

- 49 David J. Ruta, MD, Arturo D. Villarreal, MD, David R. Richardson, MD: "Orthopedic Surgical Options for Joint Cartilage Repair and Restoration" *Phys Med Rehabil Clin N Am* 27 (2016) 1019–1042
50. Weißenberger M, Heinz T, Boelch SP, Niemeyer P, Rudert M, Barthel T, Reppenhagen S: „Is debridement beneficial for focal cartilage defects of the knee: data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU)“ *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Mar;140(3):373-382. doi: 10.1007/s00402-020-03338-1. Epub 2020 Jan 22. Erratum in: *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021 Jun;141(6):1081-1082. PMID: 31970506; PMCID: PMC8079301.
51. Li X, Shah A, Franklin P, Merolli R, Bradley J, Busconi B: „Arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee combined with hyaluronic acid (Orthovisc) treatment: a case series and review of the literature“ *J Orthop Surg Res*. 2008 Sep 17;3:43. doi: 10.1186/1749-799X-3-43. PMID: 18798990; PMCID: PMC2553768.
52. Avouac J, Vicaut E, Bardin T, Richette P: „Efficacy of joint lavage in knee osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled studies“ *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):334-40. doi: 10.1093/rheumatology/kep382. Epub 2009 Dec 2. PMID: 19955221.
53. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Sillella MG, Reichenbach S, da Costa BR: „Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis“ *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;2015(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3. PMID: 26490760; PMCID: PMC8884338
54. Reichenbach S, Rutjes AW, Nüesch E, Trelle S, Jüni P: „Joint lavage for osteoarthritis of the knee“ *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007320. doi: 10.1002/14651858.CD007320.pub2. PMID: 20464751.

55. Tyyni A, Karlsson J: „Biological treatment of joint cartilage damage. Review article“ *Scand J Med Sci in Sports*. 2000;10:249–265.
56. 17. Widuchowski W, Tomaszewski W, Widuchowski J, Czamara A: „Contemporary possibilities of treatment of cartilage lesions with special regard to the knee joint“ *Ortop Traumatol Rehab*. 2011;13:327–341.
57. Chiang H, Jiang CC:“ Repair of articular cartilage defects: Review and perspectives“ *J Formos Med Assoc*. 2009;108:87–99.
58. H. Robert: „Chondral repair of the knee joint using mosaicplasty“ *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, Volume 97, Issue 4, 2011, Pages 418-429, ISSN 1877-0568
59. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E.: „Long-Term Survival after Microfracture and Mosaicplasty for Knee Articular Cartilage Repair: A Comparative Study Between Two Treatments Cohorts“ *Cartilage*. 2020 Jan;11(1):71-76. doi: 10.1177/1947603518783482. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926745; PMCID: PMC6921956.
60. L. Hangody, G. Vasarhelyi, L.R. Hangody, Z. Sukosd, G. Tibay, L. Bartha, *et al.*: „Autologous osteochondral grafting, technique and long-term results *Injury*“ 39S1 (2008), pp. S32-S39
61. Solheim E, Gay C, Hegna J, Inderhaug E: „Mosaicplasty of the knee: Surgical techniques, pearls and pitfall, *Journal of Orthopaedic Reports*“  
Volume 1, Issue 4, 2022, 100097, ISSN 2773-157X,

62. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E.: „Long-Term Survival after Microfracture and Mosaicplasty for Knee Articular Cartilage Repair: A Comparative Study Between Two Treatments Cohorts“ *Cartilage*. 2020 Jan;11(1):71-76. doi: 10.1177/1947603518783482. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926745; PMCID: PMC6921956.
63. Vasiliadis HS, Wasiak J.: „Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee“ *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;2010(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.CD003323.pub3. PMID: 20927732; PMCID: PMC7144735.
64. Migliorini F, Eschweiler J, Prinz J, Weber CD, Hofmann UK, Hildebrand F, Maffulli N: „Autologous chondrocyte implantation in the knee is effective in skeletally immature patients: a systematic review“ *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Jun;31(6):2518-2525. doi: 10.1007/s00167-022-07212-y. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36329188; PMCID: PMC10183428.
65. Harris JD, Siston RA, Pan X, Flanigan DC: „Autologous chondrocyte implantation: a systematic review“ *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Sep 15;92(12):2220-33. doi: 10.2106/JBJS.J.00049. PMID: 20844166; PMCID: PMC7373451.
66. Salzman GM, Ossendorff R, Gilat R, Cole BJ.: „Autologous Minced Cartilage Implantation for Treatment of Chondral and Osteochondral Lesions in the Knee Joint: An Overview“ *Cartilage*. 2021 Dec;13(1\_suppl):1124S-1136S. doi: 10.1177/1947603520942952. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32715735; PMCID: PMC8808955.
67. Ossendorf C, Steinwachs MR, Kreuz PC, Osterhoff G, Lahm A, Ducommun PP, Erggelet C: „Autologous chondrocyte implantation (ACI) for the treatment of large and

complex cartilage lesions of the knee“. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2011 May 21;3:11. doi: 10.1186/1758-2555-3-11. PMID: 21599992; PMCID: PMC3114778.

68. Wang T, Belkin NS, Burge AJ, Chang B, Pais M, Mahony G, et al: „Patellofemoral cartilage lesions treated with particulated juvenile allograft cartilage: a prospective study with minimum 2-year clinical and magnetic resonance imaging outcomes“ *Arthroscopy*. 2018;34(5):1498-505. doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.021

69. Hinckel BB, Pratte EL, Baumann CA, Gowd AK, Farr J, Liu JN, et al.:“ Patellofemoral cartilage restoration: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes“ *Am J Sports Med*. 2020;48(7):1756-72. doi: 10.1177/0363546519886853

70. Farr J, Cole B, Sherman S, Karas V: „Particulated articular cartilage: CAIS and DeNovo NT“ *J Knee Surg*. 2012;25(1\_suppl):23-30. doi: 10.1055/s-0031-1299652

71. Bonasia DE, Martin JA, Marmotti A, Amendola RL, Buckwalter JA, Rossi R, et al: „Cocultures of adult and juvenile chondrocytes compared with adult and juvenile chondral fragments“ *Am J Sports Med*. 2011;39(11):2355-61. doi: 10.1177/0363546511417172

72. Farr J, Yao JQ: „Chondral defect repair with particulated juvenile cartilage allograft“ *Cartilage*. 2011;2(4):346-53. doi: 10.1177/1947603511405838

73. Adkisson HD, 4th, Martin JA, Amendola RL, Milliman C, Mauch KA, Katwal AB, et al: „The potential of human allogeneic juvenile chondrocytes for restoration of articular cartilage“ *Am J Sports Med*. 2010;38(7):1324-33. doi: 10.1177/0363546510361950

74. Marc Tompkins, MD,\* H. Davis Adkisson, PhD, and Kevin F. Bonner, MD:  
„DeNovo NT Allograft“ Oper Tech Sports Med 21:82-89 C 2013 Elsevier Inc.
75. L. Peterson, T. Minas, M. Brittberg, A. Nilsson, E. Sjogren-Jansson, A. Lindahl:  
„Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee“  
Clin Orthop Relat Res (2000)
7612. Caplan AI: „Mesenchymal stem cells: the past, the present, the future“ *Cartilage*. 2010;1(1):6–9.
77. 14. Caplan AI: „Why are MSCs therapeutic? New data: new insight“.*J Pathol*. 2009;217(2):318–324.
78. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K: „The control of chondrogenesis“ *J Cell Biochem*. 2006;97(1):33–44.
79. Estes BT, Diekmann BO, Gimble JM, Guilak F: „Isolation of adipose- derived stem cells and their induction to a chondrogenic phenotype“ *Nat Protoc*. 2010;5(7):1294–1311
- 80 De Bari C, Dell’Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP: „Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane“ *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1928–1942.
81. Fong CY, Subramanian A, Gauthaman K, et al: „Human umbilical cord Wharton’s jelly stem cells undergo enhanced chondrogenic differentiation when grown on nanofibrous scaffolds and in a sequential two- stage culture medium environment“ *Stem Cell Rev*. 2012;8(1):195–209

82.C. Scotti, B. Tonnarelli, A. Papadimitropoulos, A. Scherberich, S. Schaeren, A. Sc  
hauerte, J. Lopez-Rios, R. Zeller, A. Barbero, I. Martin:

„Recapitulation of endochondral bone formation using human adult mesenchymal  
stem cells as a paradigm for developmental engineering“

Proc Natl Acad Sci U S A, 107 (2010), pp. 7251-7256

83. T. Vinardell, E.J. Sheehy, C.T. Buckley, D.J. Kelly: „A comparison of the  
functionality and in vivo phenotypic stability of cartilaginous tissues engineered from  
different stem cell sources“ Tissue Eng Part A, 18 (2012), pp. 1161-1170

84. Y. Sakaguchi, I. Sekiya, K. Yagishita, T. Muneta:

„Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues:  
superiority of synovium as a cell source“

Arthritis Rheum, 52 (2005), pp. 2521-2529

85.N. Ozeki, T. Muneta, H. Koga, Y. Nakagawa, M. Mizuno, K. Tsuji, Y. Mabuchi, C.  
Akazawa, E. Kobayashi, K. Matsumoto, *et al*:

„Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable  
cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats“

OsteoarthrCartil, 24 (2016), pp. 1061-1070

86.I. Sekiya, T. Muneta, M. Horie, H. Koga:

„Arthroscopic transplantation of synovial stem cells improves clinical outcomes in  
knees with cartilage defects“

Clin Orthop Relat Res, 473 (2015), pp. 2316-

87.I. Akgun, M.C. Unlu, O.A. Erdal, T. Ogut, M. Erturk, E. Ovali, F. Kantarci, G. Calisk  
an, Y. Akgun: „Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation

versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study“

Arch Orthop Trauma Surg, 135 (2015), pp. 251-263

88. Cosimo De Bari, Anke J Roelofs: „Stem cell-based therapeutic strategies for cartilage defects and osteoarthritis, Current Opinion in Pharmacology“ Volume 40,2018,Pages 74-80,ISSN 1471-4892,

89. Gucciardo L, Lories R, Ochsenbein-Kolble N et al: “Fetal mesenchymal stem cells: Isolation, properties and potential use in perinatology and regenerative medicine“ *BJOG* 2009;116:166–172

90. Kim YS, Kwon OR, Choi YJ, Suh DS, Heo DB, Koh YG.: “Comparative MatchedPair Analysis of the Injection Versus Implantation of Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis.” *Am J Sports Med.* 2015 Nov;43(11):2738-46. doi: 10.1177/0363546515599632

91. Trzeciak T, Richter M.: „Biomaterials in articular cartilage lesions repair“ *Chir Narzadow Ruchu i Ort Pol.* 2008;73:107–111.

92. Nowacki J, Dobrzański LA, Gustavo F: „Intramedullary implants for osteosynthesis of long“ *Open Access Library.* 2012;11:52–150.

93. Nowacka M: „Biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine“ *Wiadomosci chemiczne.* 2012;66:909–933.

94, Danisovic L, Varga I, Zamborsky R, Bohmer D: „The tissue enhineering of articular cartilage: cells, scaffolds and stimulating factors“ *Exp Biol Med (Maywood)* 2012;237:10–17.



95. Ge Z, Li C, Heng BC, Cao G, Yang Z: „Functional biomaterials for cartilage regeneration“ *J Biomed Mater Res A*. 2012;100:2526–2536
96. Stodolak E, Frączek-Szczypta A, Błażewicz M: „Polymer-base nanocomposite for medical application“ *Composites*. 2010;10:322–327.
97. Xue D, Zheng Q, Zong C, Li Q, Qian S, Zhang B, Yu L, Pan Z: „Osteochondral repair using porous poly(lactide-co-glycolide)/ nano-hydroxyapatite hybrid scaffolds with undifferentiated mesenchymal stem cells in a rat model“ *J Biomed Mater Res A*. 2010;94:259–270.
98. Barone DTJ, Raquez JM, Dubois Ph: „Bone-guided regeneration: from inert biomaterials to bioactive polymer (nano) composites“ *Polym Adv Technol*. 2011;22:463–475
99. Mano JF, Reis RL: „Osteochondral defects: present situation and tissue engineering approaches“ *J Tissue Eng Regen Med*. 2007;1:261–273
100. Stoop R: „Smart biomaterials for tissue engineering of cartilage“ *Injury Suppl* 1, 2008;39:77–87
101. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Di Martino A, Marcacci M.: “Novel nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial” *Am J Sports Med*. 2011 Jun;39(6):1180-90. doi: 10.1177/0363546510392711
102. Schüttler KF, Götschenberg A, Klasan A, Stein T, Pehl A, Roessler PP, Figiel J, Heyse TJ, Efe T.: “Cell-free cartilage repair in large defects of the knee: increased failure rate 5 years after implantation of a collagen type I scaffold” *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Jan;139(1):99-106. doi: 10.1007/s00402-018-3028-4.

103. Cucchiarini M, Madry H: „Gene therapy for cartilage defects“ *J Gene Med.* 2005;7:1495–1509.
104. Trippel S, Cucchiarini M, Madry H, Shi S, Wang C: „Gene therapy for articular cartilage repair“ *Proc Inst Mech Eng H.* 2007;221:451–459
105. Trippel SB, Ghivizzani SC, Nixon AJ: „Gene-based approaches for the repair of articular cartilage“ *Gene Ther.* 2004;11:351–359.
106. Slivac I, Guay D, Mangion M, Champeil J, Gaillet B: „Non-viral nucleic acid delivery methods“ *Expert Opin Biol Ther.* 2017. January;17(1):105–18. Epub 2016 Nov 9.
107. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD: „Gene Delivery to Joints by Intra-Articular Injection“ *Hum Gene Ther.* 2018 Jan;29(1):2-14. doi: 10.1089/hum.2017.181. PMID: 29160173; PMCID: PMC5773261.
108. Tang Y, Wang B: „Gene- and stem cell-based therapeutics for cartilage regeneration and repair“ *Stem Cell Res Ther.* 2015 Apr 15;6(1):78. doi: 10.1186/s13287-015-0058-5. PMID: 25884598; PMCID: PMC4397817.
109. Shui W, Yin L, Luo J, Li R, Zhang W, Zhang J, Huang W, Hu N, Liang X, Deng ZL, Hu Z, Shi LL, Luu HH, Haydon RC, He TC, Ho SH: „Characterization of chondrocyte scaffold carriers for cell-based gene therapy in articular cartilage repair“ *J Biomed Mater Res A.* 2013 Dec;101(12):3542-50. doi: 10.1002/jbm.a.34661. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23629940; PMCID: PMC4056444.
110. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD: „Orthopaedic Gene Therapy: Twenty-Five Years On“ *JBJS Rev.* 2021 Aug 26;9(8):10.2106/JBJS.RVW.20.00220. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00220. PMID: 34437305; PMCID: PMC8654240.

111. Fox SM: „Multimodal management of canine osteoarthritis“ *CRC Press, Taylor&Francis Group*. 2017;2nd Edition:23–150.
112. Schepsis AA, Busconi BD, Pylawka TK, Kang RW, Cole BJ: „Sports Medicine; Articular cartilage injuries“ (chapter 30). *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2006;ISBN:9780781756532, 418–429.
113. Murray J, Ramirez-Gomez A, Cahill M, Deptola A, Diffie C, McDonnell P, Metzler JP, Olafsen NP, Zickuhr L. Workshop: „Assessment, and Validity Evidence for Tools Measuring Performance of Knee and Shoulder Arthrocentesis“ *MedEdPORTAL*. 2023 Apr 13;19:11309. doi: 10.15766/mep\_2374-8265.11309. PMID: 37064429; PMCID: PMC10101652

## 8. ŽIVOTOPIS

Ivan Milobara rođen je u Virovitici, 6.8.1997. godine. Osnovnu školu pohađa u Daruvar u razdoblju od 2008. do 2012. godine gdje nakon toga upisuje Opću Gimnaziju u Daruvaru 2012. Nakon završetka srednje škole upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu 2017. godine. Kroz djetinjstvo je trenirao sportove poput nogometa i tenisa. Tijekom studija u Zagrebu je sudjelovao u raznim izvannastavnim aktivnostima te je sudjelovao u demonstraturama na fakultetu, primarno na anatomiji. Govornik je engleskoga i hrvatskoga jezika u govoru i pismu te se sada fokusira na učenje njemačkog jezika. U slobodno se vrijeme bavi fitnessom gdje mu je želja dobiti licencu trenera po završetku fakulteta.