

Učinkovitost terapije krvnom plazmom bogatom trombocitima (PRP) u liječenju ostaoartitisa koljena

Turjak, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:858047>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Maja Turjak

**UČINKOVITOST TERAPIJE KRVNOM
PLAZMOM BOGATOM
TROMBOCITIMA (PRP) U
LIJEČENJU OSTEOARTITISA
KOLJENA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Maja Turjak

**UČINKOVITOST TERAPIJE KRVNOM
PLAZMOM BOGATOM
TROMBOCITIMA (PRP) U
LIJEČENJU OSTEOARTITISA
KOLJENA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Saša Rapan, dr. med.

Rad ima 25 listova, 7 tablica i 2 slike.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. OSTEOARTROZA.....	1
1.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA OSTEOARTROZE KOLJENOG ZGLOBA	2
1.3. RADIOLOŠKA PODJELA OSTEOARTROZE PO KELLGREN-LAWRENCEU.....	3
1.4. OPERACIJSKO LIJEČENJE OSTEOARTROZE KOLJENOG ZGLOBA.....	3
1.5. KONZERVATIVNO LIJEČENJE OSTEOARTROZE KOLJENOG ZGLOBA.....	4
1.5.1. <i>Intraartikularna primjena kortikosteroida</i>	4
1.5.2. <i>Intraartikularna primjena hijaluronata</i>	5
1.5.3. <i>Intraartikularna aplikacija matičnih stanica</i>	5
1.5.4. <i>Intraartikularna aplikacija PRP-a</i>	6
2. CILJ RADA	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. USTROJ STUDIJE	9
3.2. ISPITANICI.....	9
3.3. METODE.....	9
3.4. STATISTIČKE METODE	9
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	16
6. ZAKLJUČAK	18
7. SAŽETAK	19
8. SUMMARY	20
9. LITERATURA	21
10. ŽIVOTOPIS	25

POPIS KRATICA

HA – hijaluronska kiselina

KL – Kellgren-Lawrence

MSC – mezenhimske matične stanice

OA – osteoartritis

PRP – plazma bogata trombocitima

SAD – Sjedinjene Američke Države

1. UVOD

1.1. Osteoartroza

Degenerativne bolesti sinovijalnih zglobova koje uzrokuju progresivni gubitak zglobnih hrskavica nazivaju se artrozom (lat. *arthrosis*) ili osteoartrozom (lat. *osteoarthrosis*). Osteoartroza (OA) je najčešća bolest zglobova u svijetu i usko je povezana s dobi (1). Određene studije procjenjuju da preko 80 % osoba starijih od 55 godina ima osteoartrozu barem jednog zgloba (2). Ova bolest uglavnom zahvaća kukove, koljena, kralježnicu, ruke te stopala. Prvotno je bolest ograničena samo na zglobnu hrskavicu, a kasnije se širi na ostale dijelove zgloba (fibroznu i sinovijalnu čahuru, okolne sveze i mišiće te subhondralnu kost) (3).

Artrotske promjene u zglobu javljaju se i progrediraju zbog nesrazmjera između opterećenja i sposobnosti podnošenja tih opterećenja. U početku dolazi do propadanja i trošenja hrskavice što na kraju dovodi do njezinog potpunog nestanka te formiranja ogoljele zglobne površine s uočljivom subhondralnom kosti. Na rubu zgloba dolazi do proliferacije osteofita, tj. koštanog bujanja. Proces koštane pregradnje zbiva se u subhondralnoj kosti, a u slučaju da je opterećenje preveliko, formiraju se pseudociste. Kako bolest napreduje, dolazi do zadebljanja i skvrčavanja zglobne čahure (3).

Klinički simptomi nastupaju s pojavom sinovitisa, tj. kada kemijski i mehanički detritusi zglobne hrskavice uzrokuju upalnu promjenu sinovijalne membrane. Težina simptoma uvelike ovisi o stadiju bolesti te se oni javljaju polagano, kroničnim tijekom, vrlo rijetko naglo. Glavni i najčešći simptom artroze je bol, a zatim se javljaju ograničena pokretljivost, deformacija zglobova, krepitacija u zglobu pri kretnjama, osjetljivost na palpaciju, nestabilnost zgloba i hipotrofija, odnosno atrofija mišića (3).

Artroze se prema uzroku oštećenja dijele na primarne (idiopatske) i sekundarne. Kod primarnih je artroza prisutna strukturalno manje kvalitetna hrskavica dok je opterećenje zgloba normalno. Genetički čimbenici su najzaslužniji za nastanak ovog tipa artroze. Sekundarne artroze karakterizira preopterećenje zgloba uz prisutnost normalne hrskavice. Uzroci ovog tipa artroze mogu biti: poremećaji osovine zgloba, traume, reumatske bolesti te metabolički i endokrini poremećaji.

Od svih velikih zglobova u čovjeku, artrotske promjene najčešće zahvaćaju koljeni zglob.

Gonartroza ili osteoartritis koljenog zgloba je vrlo česta bolest koljena u osoba starijih od 50 godina te je zbog hormonalnih poremećaja tri puta češća kod žena. Uz stariju životnu dob i hormonalne poremećaje, najčešći faktori rizika su: debljina, nepravilni statički odnosi opterećenja (X ili O-koljeno), funkcionalna preopterećenja (sportaši, fizički radnici), inflamatorni procesi te jače jednakomjerne ili učestale manje ozljede (3).

1.2. Klinička slika i dijagnostika osteoartroze koljenog zgloba

Prethodno navedene patoanatomske promjene uzrokuju karakterističnu kliničku sliku, što je ključno u dijagnozi osteoartroze koljenog zgloba. Bol u koljenu je vodeći simptom i javlja se kada je zahvaćeno koljeno pokrenuto, a nestaje u mirovanju. Stalna bol u mirovanju ili noću, može biti znak uznapredovanog osteoartritisa. Karakteristična „ukrućenost“ koljena nastaje nakon dužeg perioda sjedenja, a prestaje nakon razgibavanja koljena (3). Pri pokretanju se mogu čuti manje ili više izražene krepitacije uzrokovane ribanjem neravne površine hrskavice pri kretnjama. Osjećaj nestabilnosti zgloba također se može javljati pri pokretanju, a uzrok su mu učestali izljevi u zglobnu šupljinu koji pridonose smanjenoj funkcionalnoj sposobnosti zgloba. U odmaklome stadiju bolesti vidljiva je atrofija m. kvadricepsa zbog neaktivnosti. Konture koljena su promijenjene, a kontraktura je jača. U stadiju egzacerbacije javljaju se hidrops i hipertermija koljenog zgloba (3).

Dijagnostika osteoartroze koljenog zgloba može se provesti fizikalnim pregledom ili rendgenskim snimanjem koljena. Svaki stadij ove bolesti ima svoje karakteristične kliničke nalaze. Fizikalni pregled trebao bi sadržavati sve relevantne nalaze uključujući nalaze o pregledu i palpaciji, ispitivanju raspona pokreta i posebne funkcionalne testove kada je to potrebno (npr. stabilnost ligamenta, meniskus-testovi, analiza hodanja itd.) (4).

Najvjerodostojniji je način dokazivanja artroze zgloba radiološki snimak, a koristan je i za procjenu napredovanja bolesti. Radiološki nalaz prvotno prikazuje manja ili veća suženja zglobnog prostora te koštanu pregradnju opterećenijih dijelova zgloba. S vremenom se mogu uočiti područja degenerativnih i regenerativnih procesa, ušiljena interkondilarna izbočina te osteofiti. Najvažnije radiološke značajke su osteoporotične promjene i cistične šupljine (3). Važno je napomenuti da osteoartroza može biti i „nijema“, tj. s izraženim radiološkim znakovima, no bez kliničkih simptoma. Dodatna radiološka ispitivanja mogu uključivati

magnetsku rezonanciju koja služi za prikaz mekih tkiva, ali i za procjenu uznapredovanja degenerativnih procesa.

1.3. Radiološka podjela osteoartroze po Kellgren-Lawrenceu

Radiološka podjela osteoartroze uspostavljena je prema Kellgren-Lawrenceu koji su napravili klasifikacijski prikaz osteoartroze u pet stupnjeva proučavajući reumatizam rudara ugljena u Bedford Collieryju u sjeverozapadnoj Engleskoj (5). Kellgren-Lawrenceova klasifikacija razlikuje sljedeće stupnjeve:

- stupanj 0 – radiografski nisu prisutne nikakve značajke osteoartritisa,
- stupanj 1 – sumnjivo suženje zglobne pukotine i moguće dodirivanje osteofita,
- stupanj 2 – sigurna pojava osteofita i moguće suženje zglobne pukotine na anterioposteriornoj snimci u stojećem položaju
- stupanj 3 – multipli osteofiti, definitivno suženje zglobne pukotine, skleroza, mogući deformiteti kostiju
- stupanj 4 – veliki osteofiti, znatno suženje zglobne pukotine, teška skleroza, definitivni deformiteti kostiju (6).

1.4. Operacijsko liječenje osteoartroze koljenog zgloba

Dugotrajna bol koja ne reagira na konzervativnu terapiju, progresivni deformitet te nestabilnost zgloba, indikacije su za kirurško liječenje osteoartroze koljenog zgloba. Vrsta kirurškog zahvata, koji će se primijeniti, ovisi o stupnju artroze, životnoj dobi, zahvaćenom zglobu, općem stanju i zanimanju bolesnika itd (3). Kirurške zahvate možemo razvrstati na: palijativne, kauzalne, aloartroplastike, artrodeze i zahvate zamjene odnosno obnavljanja hrskavice (3). Vrsta zahvata određuje se na temelju bolesnikove dobi, profesije, općeg stanja te progresije bolesti. Palijativnim se liječenjem ne uklanja uzrok nastanka osteoartroze, već se zglobu nastoji „pomoći“ tako da se izgode neravnine zglobnih tijela i poboljša lokalna cirkulacija. Uspjesi su ovih zahvata privremeni i često služe da bi se premostilo vrijeme do artroplastike, a taj se zahvat obavlja u starijoj životnoj dobi (3). Za razliku od palijativnog liječenja, kauzalnim liječenjem se uklanja uzrok nastanka osteoartroze. U kauzalno liječenje pripadaju korektivne osteotomije kojima se mijenjaju odnosi opterećenja u koljenu. Zato su mlađi bolesnici (ispod 55 godina) s početnim stadijima osteoartroze idealni kandidati za ovaj tip liječenja (1). Aloartroplastika (ugradnja endoproteze) je indicirana kod bolesnika s uznapredovanim stadijem i teškim simptomima koji se ne povlače nakon tri mjeseca konzervativne terapije.

Artrodeza ili ukočenje zgloba se primjenjuje ako postoji kontraindikacija za artroplastiku (prethodna infekcija) ili ako aloartroplastika prođe neuspješno.

1.5. Konzervativno liječenje osteoartroze koljenog zgloba

Prvotni oblik liječenja za sve bolesnike s osteoartritisom koljena je konzervativno liječenje koje uključuje: informiranje o bolesti, redovitu tjelovježbu, gubitak tjelesne težine, fizikalnu terapiju te medikamentno liječenje. U fizikalnu terapiju ubrajaju se kineziterapija, hidroterapija te razni elektroterapijski procesi (3). Glavni cilj fizikalne terapije je funkcionalno osposobiti zglob te ojačati m. kvadriceps. Medikamentno se liječenje sastoji od primjene antireumatika, analgetika, mio-tonolitika, anestetika, kortikosteroida, hijaluronata, matičnih stanica te plazmom bogatom trombocitima (PRP).

1.5.1. Intraartikularna primjena kortikosteroida

Intraartikularna primjena sintetičkih kortikosteroida koristi se za liječenje akutnih i kroničnih upalnih bolesti. Uzrok tomu su protuupalni učinci kortikosteroida koji se temelje na inhibiciji glavnih medijatora upale (6).

Provedena istraživanja pokazuju kako intraartikularna primjena kortikosteroida u liječenju OA koljena pruža kratkoročno ublažavanje boli i malo poboljšanje fizičke funkcije, do šest tjedana u usporedbi s placebo (7, 8). Pacijenti s većim stupnjem OA pokazuju veće smanjenje boli (9).

Osim navedenog, istraživanja su pokazala kako terapija kortikosteroidima kratkoročno smanjuje bol tijekom prvih tri mjeseca, iako je jako mali broj bolesnika potvrdio kako im je terapija pomogla i dugoročno (7). Postoji značajna heterogenost između provedenih istraživanja.

Dok su injekcije kortikosteroida sigurne u kratkom vremenskom roku, procjena štete koju dugoročno izazivaju nije dobra. (10) Nedavna kohortna istraživanja sugeriraju mogući rizik od pojave progresivnog osteoartritisa i pogoršanje simptoma u bolesnika koji su liječeni intraartikularnom primjenom kortikosteroida (11, 12).

Forogh i suradnici su u svojoj studiji dokazali da je kod bolesnika s OA koljenom intraartikularna primjena PRP-a učinkovitija, kod ublažavanja boli, olakšavanja simptoma te poboljšavanja kvalitete života i svakodnevnih aktivnosti, u usporedbi s intraartikularnom primjenom kortikosteroidima (6).

1.5.2. Intraartikularna primjena hijaluronata

Hijaluronska kiselina je glikozaminoglikanski sastojak sinovijalne tekućine i međustanične tvari hrskavice u zdravim zglobovima (13). HA pojačava i održava viskoznost sinovijalne tekućine kao i čvrstoću same hrskavice (14). Svojstva sinovijalne tekućine ovise o koncentraciji HA i njenoj molekularnoj težini. Naime, u OA su koncentracija i molekularna težina hijaluronske kiseline smanjene pa ona gubi svoju zaštitničku ulogu ublažavanja udaraca i podmazivanja zgloba (15).

Primjena preparata hijaluronske kiseline naziva se viskosuplementacija jer HA omogućuje bolju lubrikaciju zgloba (3).

Intraartikularnom primjenom hijaluronske kiseline kod osteoartritisa koljenog zgloba dolazi do smanjenja osjećaja boli te poboljšanja funkcije zgloba (14). Uzrok tome je pretpostavka da HA ima analgetski učinak te da smanjuje upalni odgovor smanjujući oksidativni stres kod OA (13, 14).

Učinak intraartikularne primjene hijaluronske kiseline vidljiv je kod bolesnika s blagim i srednje teškim stupnjem osteoartroze koljenog zgloba, dok bolesnici s teškim stupnjem OA koljena slabo reagiraju na navedenu terapiju (16).

Say i suradnici su dokazali da je učinak intraartikularne primjene HA nakon šest mjeseci značajno manji u usporedbi s učinkom intraartikularne primjene PRP-a u istom vremenskom razdoblju (17).

1.5.3. Intraartikularna aplikacija matičnih stanica

Mezenhimske matične stanice (MSC) imaju sposobnost razviti se u stanice hondrogene loze. Pojedina istraživanja navode kako MSC pomažu i pri obnavljanju subhondralne kosti kod njenih manjih oštećenja. Treba naglasiti i da pojedine studije pripisuju terapijski učinak izrazitim protuupalnim svojstvima, a ne regenerativnom potencijalu MSC-a (15). Naime, MSC imaju imunomodulacijski i protuupalni učinak jer mogu smanjiti rast i sazrijevanje upalnih stanica (2).

U posljednjih je nekoliko godina došlo do napretka u istraživanju matičnih stanica kao obećavajuće terapije temeljene na aplikaciji matičnih stanica za regeneraciju hrskavice (18).

MSC odraslih osoba primijenjene su u laboratorijskim testovima i kliničkim ispitivanjima zbog regeneracije hrskavice (19, 20). Međutim, regeneracija hrskavice koristeći MSC odraslih nije optimalna jer postoji ograničen stanični kapacitet za samoobnovu, širenje i diferencijaciju s povećanjem dobne starosti donora (21).

MSC može zadržati imunomodulatornu aktivnost u tkivu primatelja zbog nedostatka ekspresije humanog leukocitnog antigena (HLA) klase II (22, 23). Ova svojstva čine MSC obećavajućim za raznoliku kliničku primjenu uključujući in vitro razvoj hrskavičnog tkiva i njegovu transplantaciju u defekt zgloba.

1.5.4. Intraartikularna aplikacija PRP-a

Plazma bogata trombocitima je pripravak autologne ljudske plazme s povećanom koncentracijom trombocita dobivenom centrifugiranjem bolesnikove krvi. (24) Trombociti u svojim alfa-granulama sadrže čimbenike rasta koji poboljšavaju procese cijeljenja u organizmu, tj. koagulaciju, angiogenezu, proliferaciju te diferencijaciju stanica. Uz čimbenike rasta, trombociti sadrže i mnoštvo bioaktivnih proteina koji također potiču anabolizam i povećavaju regeneraciju tkiva (25, 26).

Zbog prethodno navedenih svojstava, plazma bogata trombocitima se već 20 godina koristi u brojnim granama medicine poput ortopedije, traumatologije, estetske kirurgije, dermatologije, maksilofacijalne i oralne kirurgije te kardiorakalne kirurgije (6).

Plazma bogata trombocitima se proizvodi iz male količine venske krvi za manje od petnaest minuta, no metodologije proizvodnje se razlikuju jer nije usvojen jedinstveni protokol za proizvodnju PRP-a (27). Ukratko, autologni se uzorak venske krvi prvo postavi kroz dvije faze centrifugiranja namijenjene odvajanju PRP-a od plazme siromašne trombocitima i crvenim krvnim stanicama (28). Zatim se u PRP dodaje antiokoagulans poput acid-citrat-dekstroze kako bi se spriječila aktivacija trombocita prije same primjene PRP-a (29). Ubrizgavanjem PRP-a u tkivo dolazi do aktivacije trombocita pod utjecajem endogenih faktora što u konačnici dovodi do oslobađanja faktora rasta i bioaktivnih tvari što je ključno za djelotvornost terapije.

Osim spomenute razlike u pripremi PRP-a, pojedine studije vezane za PRP sadržavaju i značajne razlike u provođenju ispitivanja i procjeni ishoda što otežava tumačenje rezultata (30). Intraartikularna primjena PRP-a pokazala se djelotvornom terapijom kod osteoartritisa koljena

jer se smatra dobro podnošljivom, vrlo rijetko dovodi do komplikacija, lako se priprema i daje te je jeftinija i manje je agresivna od ostalih terapijskih mogućnosti (28, 31). Prednost ove terapije je i u tome što njen učinak traje duže u usporedbi s drugim oblicima konzervativne terapije (32).

Shen i suradnici su u svojoj studiji pokazali da je intraartikularna primjena PRP-a efikasnija u liječenju OA koljena u smislu ublažavanja boli i smanjenja subjektivnih tegoba bolesnika, u odnosu na intraartikularnu primjenu kortikosteroida ili hijaluronske kiseline (33). Intraartikularna primjena PRP-a se pokazala izuzetno značajnom kod bolesnika sa srednje teškim i teškim stupnjem OA koljena (34).

2. CILJ RADA

Cilj je ove presječne studije:

- Usporedbom razine boli prije te nakon prve i druge intraartikularne ambulantne primjene PRP-a ispitati djelotvornost PRP-a u smanjenju bolova kod ispitanika s osteoartrozom koljenog zgloba. Djelotvornost je definirana smanjenjem intenziteta boli prema VAS skali.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno istraživanje napravljeno je na temelju presječne studije (35) u kojoj su sudjelovali bolesnici oboljeli od osteoartroze koljenog zgloba liječeni intraartikularnom primjenom PRP-a na Zavodu za ortopediju i traumatologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 36 bolesnika s osteoartritisom koljenog zgloba stupnja artroze I, II, i III prema Kellgren-Lawrenceu. Svi bolesnici liječeni su ambulantno intraartikularnom primjenom PRP-a u periodičkom razmaku od dvije aplikacije unutar mjesec dana u Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek unatrag tri mjeseca. Prikupljeni podatci su šifrirani kako ne bi bilo moguće utvrditi identitet osobe čiji su podatci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku odobrilo je provođenje istraživanja.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni na Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek iz ambulantnih listova bolesnika liječenih unazad tri mjeseca, ambulantno intraartikularnom primjenom PRP-a u koljeni zglob uslijed degeneracijskih promjena na istom. Iz dostupne medicinske dokumentacije obrađeni su demografski podatci koji govore o spolu i dobi bolesnika te specifični podatci koji govore o lokalizaciji artroze, stupnju artroze prema Kellgren-Lawrenceovoj klasifikaciji navedenoj u prvom poglavlju rada te intenzitetu boli prije i poslije operacije po VAS skali. Obrađeni su i podatci o dužini trajanja ambulantne procedure. Od bolesnika je traženo da na 10 centimetara dugoj crti označi mjesto koje odgovara jačini njegove boli nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očita VAS zbroj. Pri tome 0 označava da bolesnik ne osjeća bol, a 10 označava najjaču bol.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlika kategorijskih varijabli testirana je Fischerovim egzaktnim testom. Razlike numeričkih varijabli između triju nezavisnih skupina testirane su

Kruskal-Wallisovim H-testom. Razlike numeričkih varijabli između mjerenja testirane su Friedmanovim testom, a između dvaju mjerenja Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je podešena na $\alpha=0,05$. Podatci su statistički analizirani upotrebom informatičkog programa SPSS (inačica 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i Microsoft Office Excel tabličnog kalkulatora.

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 36 ispitanika na Zavodu za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od tri mjeseca s ciljem liječenja osteoartritisa koljenog zgloba ambulantno, intraartikularnom primjenom PRP-a u koljeni zglob uslijed degeneracijskih promjena.

Sudjelovalo je 14 (39 %) muškaraca i 22 (61 %) žene središnje vrijednosti (medijan) dobi od 53 godine (interkvartilnog raspona od 43 do 55 godina) (Tablica 1.).

Tablica 1. Opći podatci o ispitanicima

		Broj (%)
Spol	Muški	14 (39)
	Ženski	22 (61)
Ranija operacija	Da	9 (25)
	Ne	27 (75)

Od ukupno 9 bolesnika koji su imali prethodnu operaciju koljena, njih 4 (44 %) je operiralo meniscus medialis, također je na 4 (44 %) bolesnika napravljena toilette koljena dok je kod samo jednog bolesnika (12 %) napravljena ventralizacija patele (Tablica 2.).

Tablica 2. Ispitanici koji su imali raniju operaciju koljena

		Vrsta operacije	Broj (%)
Ranija operacija	DA	Meniscus medialis	4 (44)
		Toilette koljena	4 (44)
		Ventralizacija patele	1 (12)

Ispitanici su podijeljeni po težini osteoartroze pomoću radiografskih nalaza te su stupnjevani po Kellgren-Lawrenceu. Najviše ispitanika, njih 21 (61 %), ima stupanj II, dok njih 9 (25 %) ima stupanj III, a ostalih 5 (14 %) ima stupanj I (Tablica 3.).

Tablica 3. Ispitanici prema težini osteoartroze po Kellgren-Lawrenceovu

Kellgren–Lawrenceov stupanj OA	Broj (%)
Stupanj I	5 (14)
Stupanj II	21 (61)
Stupanj III	9 (25)

OA = osteoartroza

Nadalje, ispitanici su podijeljeni u tri dobne skupine uz pomoć funkcije „Visual binning“ koja je u SPSS-u napravila tri kategorije s jednakim veličinama razreda. Uz pomoć navedene funkcije prva dobna kategorija sastoji se od ispitanika mlađih od 46 godina i broji 12 (33 %) ispitanika, druga dobna skupina broji 13 (36 %) ispitanika starih između 47 i 54 godine, dok posljednjoj dobnoj skupini pripada 11 (31 %) ispitanika starijih od 55 godina. Najviše ispitanika, njih 12/2, ima stupanj OA II i dobne je skupine od 47 do 54. 8/9 ispitanika ima stupanj OA III i starije je od 55 godina, dok njih 5/5 ima stupanj OA I i mlađe je od 46 godina. Ispitanici sa stupnjem OA III su značajno starije životne dobi u odnosu na mlađe ispitanike (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 4.).

Tablica 4. Broj ispitanika po dobnim skupinama i stupnju osteoartroze po Kellgren-Lawrenceu

		Stupanj OA			Ukupno (%)	P*
		I	II	III		
		broj/ukupno	broj/ukupno	broj/ukupno		
Dobna skupina	≤ 46	5/5	7/22	0	12 (33)	< 0,001
	47-54	0	12/22	1/9	13 (36)	
	55+	0	3/22	8/9	11 (31)	
broj/ukupno		5/5	22/22	9/9	36 (100)	

*Fisherov egzaktni test; OA = osteoartroza

Kod ispitanika sa stupnjem osteoartroze II značajno je jača bol medijana 5 (interkvartilnog raspona od 5 do 5,25) i kod ispitanika sa stupnjem osteoartroze III medijana 7 (interkvartilnog raspona od 6 do 7) na VAS-i u rasponu od 5 do 6 (Kruskal-Wallis H-test, $P < 0,001$). Ispitanici sa stupnjem osteoartroze II značajno su starije životne dobi medijana 53 (interkvartilnog raspona od 43 do 55), a ispitanici sa stupnjem osteoartroze III su starije dobi medijana 64 (interkvartilnog raspona od 55 do 66), godina u rasponu od 32 do 81 godine (Kruskal-Wallis H- test, $P < 0,001$) (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema radiografskom nalazu stupnjevanom po Kellgren-Lawrenceu prema jačini boli i životnoj dobi

	Medijan (interkvartilni raspon)				P†
	I*	II*	III*	Ukupno	
VAS prije PRP	4 (4 - 5)	5 (5 – 5,25)	7 (6 – 7)	5 (5 – 6)	< 0,001
Dob ispitanika	39 (32 – 43)	51 (43 – 54)	64 (58 – 71)	53 (43 – 55)	< 0,001

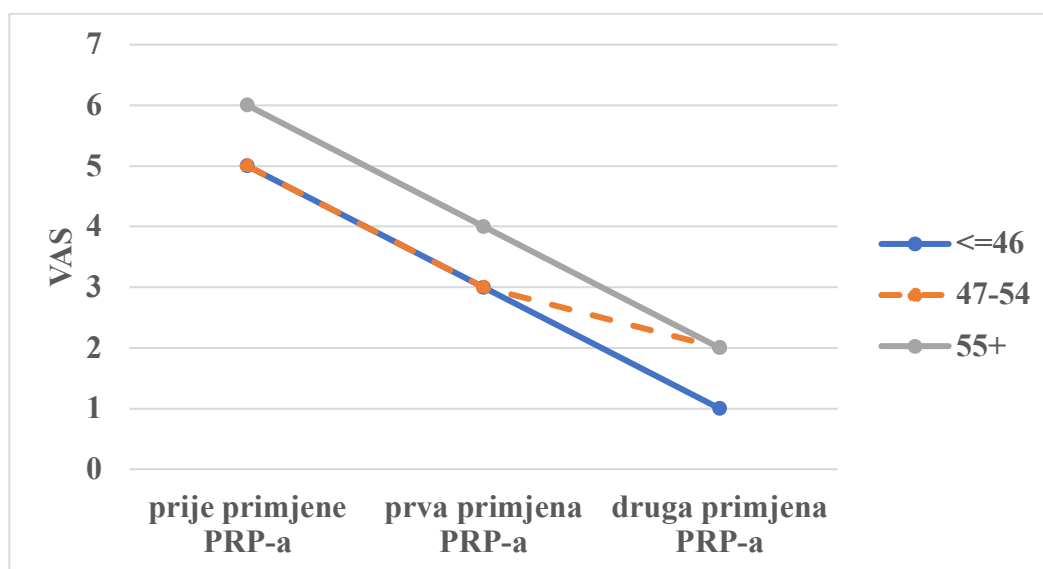
*Kellgren-Lawrence stupanj osteoartroze, †Kruskal Wallis H test; VAS = vizualno analogna skala bol, PRP = plazma bogata trombocitima

Značajno smanjenje boli za dobnu skupinu mlađu od 46 godina nakon prve intraartikularne primjene PRP-a medijana 3 (interkvartilnog raspona od 2 do 3,75) (Wilcoxonov test, $P = 0,001$) i dodatno smanjenje nakon druge intraartikularne primjene PRP-a medijana 1 (interkvartilnog raspona od 1 do 2) (Wilcoxonov test, $P = 0,032$). Značajno smanjenje boli za dobnu skupinu od 47 do 54 godine nakon prve intraartikularne primjene PRP-a medijana 3 (interkvartilnog raspona od 2,5 do 4) (Wilcoxonov test, $P = 0,001$), nakon druge intraartikularne primjene PRP-a medijana 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 3) (Wilcoxonov test, $P = 0,003$). Za dobnu skupinu stariju od 55 godina, također je prisutno značajno smanjenje boli nakon prve intraartikularne primjene PRP-a medijana 4 (interkvartilnog raspona od 4 do 6) (Wilcoxonov test, $P = 0,004$) i dodatno smanjenje nakon druge intraartikularne primjene PRP-a medijana 2 (interkvartilnog raspona od 2 do 6) (Wilcoxonov test, $P = 0,021$) (Tablica 6., Slika 1.).

Tablica 6. Procjena jakosti boli prije intraartikularne primjene PRP-a, nakon prve intraartikularne primjene PRP-a te nakon druge intraartikularne primjene PRP-a s obzirom na dobne skupine

		Medijan (interkvartilni raspon)			P*
		VAS0	VAS1	VAS2	
Dobna skupina	≤ 46	5 (4 – 5,75)	3 (2 – 3,75)	1 (1 – 2)	< 0,001
	47 – 54	5 (5 – 5,5)	3 (2,5 – 4)	2 (1 – 3)	< 0,001
	55+	6 (5 – 7)	4 (4 – 6)	2 (2 – 6)	< 0,001

*Friedmanov test, VAS = vizualno analogna skala boli (0 – prije intraartikularne primjene PRP-a, 1 – nakon prve intraartikularne primjene PRP-a, 2 – nakon druge intraartikularne primjene PRP-a)



Slika 1. Procjena jakosti boli prije intraartikularne primjene PRP-a, nakon prve intraartikularne primjene PRP-a te nakon druge intraartikularne primjene PRP-a s obzirom na dobne skupine

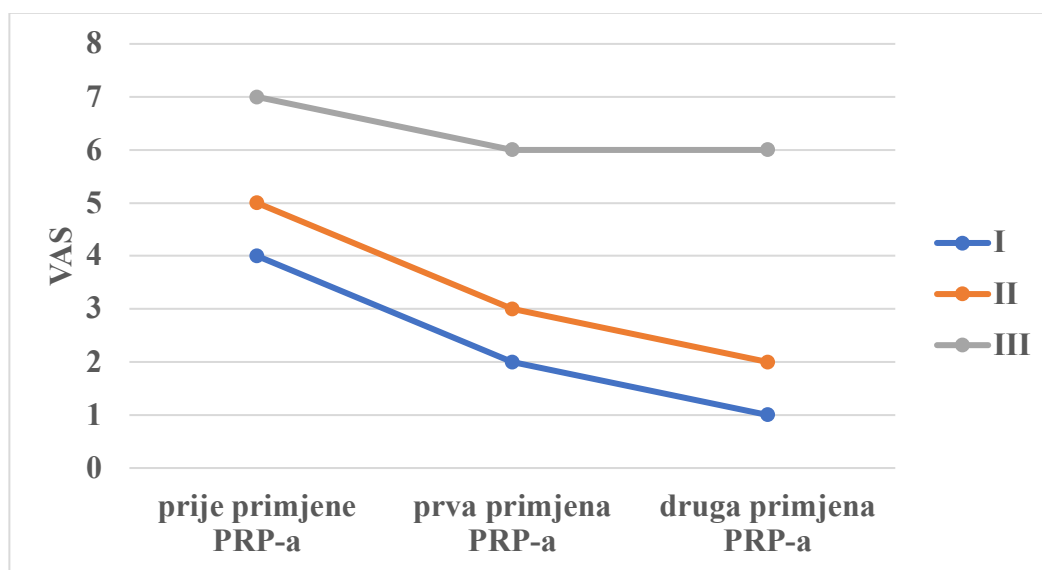
Značajno smanjenje boli za skupinu stupnja osteoartroze I nakon prve intraartikularne primjene PRP-a medijana 2 (interkvartilnog raspona od 2 do 3) (Wilcoxonov test, P = 0,025) i dodatno smanjenje nakon druge intraartikularne primjene PRP-a medijana 1 (interkvartilnog raspona od 0,5 do 1,5) (Wilcoxonov test, P = 0,038). Značajno smanjenje boli za skupinu stupnja osteoartroze II nakon prve intraartikularne primjene PRP-a medijana 3 (interkvartilnog raspona od 3 do 4) (Wilcoxonov test, P < 0,001) i nakon druge intraartikularne primjene PRP-a medijana 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 2,25) (Wilcoxonov test, P = 0,001). Za skupinu sa stupnjem osteoartroze III značajno smanjenje boli statistički je prisutno samo nakon prve

intraartikularne primjene PRP-a medijana 6 (interkvartilnog raspona od 4 do 6) (Wilcoxonov test, $P = 0,010$) (Tablica 7., Slika 2.).

Tablica 7. Procjena jakosti boli intraartikularne primjene PRP-a, nakon prve intraartikularne primjene PRP-a te nakon druge intraartikularne primjene PRP-a s obzirom na stupanj osteoartroze

		Medijan (interkvartilni raspon)			P*
		VAS0	VAS1	VAS2	
K/L stupanj OA	I	4 (4 – 5)	2 (2 – 3)	1 (0,5 – 1,5)	0,007
	II	5 (5 – 5,25)	3 (3 – 4)	2 (1 – 2,25)	< 0,001
	III	7 (6 – 7)	6 (4 – 6)	6 (2 – 6)	0,001

*Friedmanov test, VAS = vizualno analogna skala boli (0 – prije intraartikularne primjene PRP-a, 1 – nakon prve intraartikularne primjene PRP-a, 2 – nakon druge intraartikularne primjene PRP-a); K/L = Kellgren-Lawrence, OA = osteoartroza



Slika 2. Procjena jakosti boli intraartikularne primjene PRP-a, nakon prve intraartikularne primjene PRP-a te nakon druge intraartikularne primjene PRP-a s obzirom na stupanj osteoartroze

5. RASPRAVA

Osteoarthritis je najčešća kronična, multifaktorna bolest mišićno-koštanog sustava koja dovodi do postupnog gubitka zglobne hrskavice. Studije pokazuju da 242 milijuna ljudi širom svijeta ima uvelike smanjenu kvalitetu života zbog simptomatskog oblika OA kuka i / ili koljena (36). Osim što smanjuje kvalitetu života oboljelog pojedinca, osteoarthritis predstavlja i velik teret za zdravstvene sustave širom svijeta. Naime, studije pokazuju da su u SAD-u 2013. godine medicinski troškovi liječenja OA ukupno iznosili 140 milijardi američkih dolara (37).

Tijekom proteklog desetljeća došlo je do značajnog porasta uporabe PRP-a među kliničarima za mišićno-koštanu i sportsku medicinu (30). Plazma bogata trombocitima (PRP) je općenito definirana kao autologni derivat plazme u kojem je koncentracija trombocita iznad osnovne. Terapeutski potencijal PRP-a temelji se na pretpostavci da faktori rasta, koji se oslobađaju iz alfa-granula trombocita, mogu poboljšati procese cijeljenja u organizmu (30). Zbog toga se, također prošloga desetljeća, povećao interes za istraživanjem konzervativnog liječenja OA koljena intraartikularnom primjenom PRP-a (24). Valja napomenuti kako među pojedinim studijama postoji varijabilnost u pripremi preparata, provođenju ispitivanja i procjeni ishoda što otežava tumačenje rezultata (30). Zato brojna istraživanja predlažu da se što prije definira i usvoji jedinstveni protokol za istraživanja terapijskog učinka PRP-a (30, 38, 39).

U istraživanju je sudjelovalo 14 (39 %) muškaraca i 22 (61 %) žene. Prosječna starost ispitanika je bila 51, 78 godina (od 32 do 81 godine). Prosječna starost ispitanika u studiji koju su proveli Filardo i suradnici iznosila je 53, 32 godine (40). Prema podacima studije provedene u Turskoj tijekom 2014. godine, omjer bolesnika prema spolu iznosio je 41 % muškaraca i 59 % žena (34).

U provedenom istraživanju na intraartikularnu primjenu PRP-a najbolje su reagirali bolesnici s drugim i trećim stupnjem osteoartroze koljenog zgloba (Tablica 7.). Khoshbin i suradnici, također u svom istraživanju, navode kako je intraartikularna primjena PRP-a najefikasnija kod srednjeg i teškog stupnja osteoartroze koljenog zgloba (41).

Do sličnih rezultata su došli i Raeissadat i suradnici u čijem su istraživanju bolesnici sa stupnjem II pokazali bolju reakciju na intraartikularnu primjenu PRP-a u odnosu na bolesnike s ostalim stupnjevima OA (42). Osim navedenog istraživanja, Chang i suradnici dobili su približno iste rezultate koji su pokazali bolju reakciju bolesnika s drugim stupnjem OA na intraartikularnu primjenu PRP-a (43). Forogh i suradnici u svom istraživanju također potvrđuju kako je intraartikularna primjena PRP-a sigurna i uspješna metoda u liječenju bolesnika s OA koljenog zgloba (6).

Na temelju provedenog istraživanja zaključeno je kako je intraartikularna primjena PRP-a učinkovita metoda za liječenje OA koljenog zgloba. Svi bolesnici su primijetili smanjeni osjet boli nakon prve intraartikularne primjene PRP-a koji je dodatno smanjen nakon druge intraartikularne primjene PRP-a (Tablica 6. i Tablica 7.). Na temelju prethodno spomenutih istraživanja može se zaključiti kako će, uz standardizaciju protokola za provođenje istraživanja, primjena PRP-a u budućnosti biti među najučinkovitijim metodama konzervativnog liječenja OA koljena.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Nakon prve i druge intraartikularne primjene PRP-a bolesnici svih dobnih kategorija bilježe smanjenje boli koja je mjerena na VAS skali.
- Nakon prve i druge intraartikularne primjene PRP-a bolesnici s prvim i drugim stupnjem osteoartroze bilježe smanjenje boli koja je mjerena na VAS skali.
- Nakon prve i druge intraartikularne primjene PRP-a bolesnici s trećim stupnjem osteoartroze bilježe minimalno smanjenje boli koja je mjerena na VAS skali.
- Rezultati potvrđuju da je liječenje osteoartritis koljenog zgloba intraartikularnom primjenom PRP-a uspješna metoda jer dovodi do smanjenja osjeta boli kod bolesnika neovisno o njihovoj dobnj kategoriji kao i kod bolesnika s prvim i drugim stupnjem osteoartroze.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA. Ispitati djelotvornost PRP-a u smanjenju bolova kod ispitanika s osteoartrozom koljenog zgloba tako što će se uspoređivati razina boli prije te nakon ambulantne primjene PRP-a intraartikularno. Djelotvornost je definirana smanjenjem intenziteta boli prema VAS skali.

USTROJ STUDIJE. Provedeno istraživanje presječna je studija nad ispitanicima s osteoartrozom koljenog zgloba liječenim na Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek.

ISPITANICI I METODE. Istraživanjem je obuhvaćeno 36 ispitanika s osteoartritisom koljenog zgloba liječenih na Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek aplikacijom PRP-a u zglob u periodičkom razmaku od dvije aplikacije unutar mjesec dana. Korišteni su podaci iz postojećih ambulantnih listova bolesnika liječenih unazad tri mjeseca, ambulantno, aplikacijom PRP-a u koljeni zglob uslijed degeneracijskih promjena na istom koljenom zglobu. Stupanj artroze određen je Kellgren-Lawrenceovom klasifikacijom.

REZULTATI. Provedeno istraživanje pokazuje kako je kod ispitanika sa stupnjem III osteoartroze koljenog zgloba značajno jača bol u odnosu na bol ispitanika sa stupnjem II te kod ispitanika sa stupnjem osteoartroze I. Nakon prve primjene PRP-a intraartikularno dolazi do smanjenja opsega boli prema VAS skali kod promatranih dobnih skupina te se kod ispitanika starijih od 55 godina očituje najveće smanjenje nakon primjene PRP-a. Prema stupnju osteoartroze ispitanici s promatranim stupnjevima I, II i III također primjećuju značajno smanjenje boli na VAS skali nakon prve primjene PRP-a.

ZAKLJUČAK. Liječenje osteoartroze koljenog zgloba korištenjem intraartikularne primjene PRP-a uspješna je metoda jer dovodi do smanjenja boli prema VAS skali kod svih bolesnika bez obzira na njihovu životnu dob te stupanj osteoartroze.

KLJUČNE RIJEČI. Osteoartroza koljenog zgloba, Kellgren-Lawrenceova klasifikacija, plazma bogata trombocitima – PRP, VAS skala boli

8. SUMMARY

TITLE. Efficacy of platelet-rich plasma (PRP) therapy in the treatment of knee osteoarthritis

RESEARCH GOAL. To examine PRP's effectiveness in reducing the pain of patients with knee osteoarthritis by comparing pain levels before and after intraarticular outpatient treatment of PRP. The efficacy is determined by the decrease in pain intensity according to the VAS pain scale.

STUDY STRUCTURE. The conducted research is a cross-sectional study of patients with knee osteoarthritis treated at the Department of Orthopedics and Traumatology, Clinical Hospital Center Osijek.

PARTICIPANTS AND METHODS. The study included 36 patients with knee osteoarthritis treated at the Department of Orthopedics and Traumatology, Clinical Hospital Center Osijek, with the PRP application to the knee joint at periodic intervals of two applications within a month. The data used was from the existing medical records of patients treated during the previous three months by outpatient treatment of PRP to the knee joint due to its degenerative changes. The Kellgren-Lawrence classification was used to determine the degree of arthrosis.

RESULTS. The study shows that in patients with grade III knee osteoarthritis, the pain is significantly severer than in subjects with grade II and I knee osteoarthritis. After the first intraarticular PRP application, there is a significant decrease in the amount of pain according to the VAS pain scale in the observed age groups. Patients who are older than 55 have the most significant reduction in the amount of pain after the first PRP application. Based on the degree of osteoarthritis, patients with observed grades I, II, and III also noticed a significant reduction in pain on the VAS scale after the first application of PRP.

CONCLUSION. Treatment of knee osteoarthritis by using the intraarticular application of PRP is a successful method as it reduces pain, measured by the VAS scale, in all patients, regardless of their age and degree of osteoarthritis.

KEYWORDS. Knee osteoarthritis, Kellgren-Lawrence classification, platelet-rich plasma (PRP), VAS pain scale

9. LITERATURA

1. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152.
2. Blom A, Warwick D, Whitehouse M. *Apley & Solomon's system of orthopaedics and trauma*, 10th edition, London: CRC Press; 2017.
3. Pećina M i sur. *Ortopedija*. 3. izdanje. Zagreb: Naklada ljevak; 2004.
4. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. *Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis*. 2016.
5. Luijkx T, Pai V. Kellgren and Lawrence system for classification of osteoarthritis of knee. Dostupno na: <http://radiopaedia.org/articles/kellgren-and-lawrencesystem-for-classification-of-osteoarthritis-of-knee>. Datum pristupa: 12. lipnja 2020.
6. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56:901–8.
7. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silletta MG, Reichenbach S, da Costa BR. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10.
8. van Middelkoop M, Arden NK, Archia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, i sur. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(7):1143-1152.
9. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Lyn Price L, Driban JB, Zhang M i sur. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2017; 317(19):1967-75.
10. Orchard JW. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis?. *BMJ.* 2020;368.
11. Liu SH, Dube CE, Eaton CB, Driban JB, McAlindon TE, Lapane KL. Longterm effectiveness of intraarticular injections on patient-reported symptoms in knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2018;45.9:1316-24.
12. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, Wei J, Choi HK, McAlindon TE, i sur. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27.6:855-62.

13. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–65.
14. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, i sur.. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: A multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16.1:1-8.
15. Rutjes AWS, Jüni P, Ni J, Da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis. 2012.
16. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, i sur. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012; 40: 2822–87.
17. Say F, Güler D, Yener K, Bülbül M, Malkoç M. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2013;80:278–83.
18. Jiang YZ, Zhang SF, Qi YY, Wang LL, Ouyang HW. Cell transplantation for articular cartilage defects: principles of past, present, and future practice. *Cell Transplant.* 2011;20.5:593-607.
19. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, i sur. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76.4:579-92.
20. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75.4: 532-53.
21. Wong KL, Lee KBL, Tai BC, Law P, Lee EH, Hui JH. Injectable cultured bone marrow–derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 Years' follow-up. *Arthroscopy.* 2013;29.12: 2020-28.
22. Toh WS, Foldager CB, Pei M, Hui JHP. Advances in mesenchymal stem cell-based strategies for cartilage repair and regeneration. *Stem Cell Rev Rep.* 2014;10.5: 686-96.
23. HechmiToumi EL, Mazor M. Stem Cell-Based Therapies for Osteoarthritis: From Pre-Clinical to Clinical Applications. *Mesenchymal Stem Cells: Isolation, Characterization and Applications.* 2017;205.

24. Le AD, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):624-34.
25. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma - Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85.6:638-46.
26. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, i sur. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94.4:308-16.
27. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1185-95.
28. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Therapeutic advances in chronic disease.* 2019;10.
29. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:189-97.
30. Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, i sur. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PM&R.* 2015;7.4: S53-S59.
31. Fioravanti C, Frustaci I, Armellini E, Condò R, Arcuri C, Cerroni L. Autologous blood preparations rich in platelets, fibrin and growth factors. *Oral Implantol.* 2015;8:96-113.
32. Filardo G, Kon E, Ruiz MTP, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20:2078-87.
33. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg.* 2017;12.1:16.
34. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25.3:958-65.
35. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2013.

36. Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: A Serious Disease, submitted to the U.S. Food and Drug Administration. 2016. Dostupno na linku: https://www.oarsi.org/sites/default/files/docs/2016/oarsi_white_paper_oa_serious_disease_121416_1.pdf pristupila: 22. lipnja 2020. godine.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Arthritis Cost Statistics. 2013. Dostupno na linku: https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/cost.htm pristupila: 22. lipnja 2020. godine.
38. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012; 28.7: 998–1009.
39. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraudo L, i sur. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016;2.1.
40. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, i sur. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43.7,1575-82.
41. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013;29.12:2037-48.
42. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M, i sur. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2015;8:CMAMD-S17894.
43. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med and Rehabil*. 2014; 95.3:562-75.

10. ŽIVOTOPIS

Maja Turjak studentica 6. godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na Sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

Osobni podatci:

Datum i mjesto rođenja: 8. studenoga 1995., Osijek

Adresa: Woodrowa Wilsona 17, Osijek

Kontakt: 098/916 9150

Elektronska pošta: maja.turjak@gmail.com

Obrazovanje:

2014. - 2020. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine

2010. - 2014. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek

Ostale aktivnosti:

1. Prikaz bolesnika „Rare associated newborn anomalies with Pierre Robin Syndrom - Case report“ XIth ISABS Conference on Forensic and Antropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in individualized Medicine, Split 19. - 24. lipnja 2019.

2. Prikaz bolesnika „Carnitine deficiency in preterm infant - Case report“ XIth ISABS Conference on Forensic and Antropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in individualized Medicine, Split 19. - 24. lipnja 2019.

3. Prikaz bolesnika „Clinical presentation of rare 21q22.3 microduplication syndrome“ Croatian student summit (CROSS), Zagreb 10. - 13. travnja 2018.