

# Primjena matičnih stanica u liječenju osteoartritisa koljena

---

Mijatović, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:152:717495>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



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**

**IVA MIJATOVIĆ**

**PRIMJENA MATIČNIH STANICA U  
LIJEČENJU OSTEOARTRITISA  
KOLJENA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**IVA MIJATOVIĆ**

**PRIMJENA MATIČNIH STANICA U  
LIJEČENJU OSTEOARTRITISA  
KOLJENA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

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 35 stranica i 11 tablica.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svom mentoru, izv. prof. prim. dr. sc. Saši Rapanu, dr. med., na uloženu vremenu, savjetima, strpljenju te trudu tijekom pisanja i izrade ovoga diplomskoga rada.*

*Posebno hvala i prof. Kristini Kralik na pomoći u izradi diplomskoga rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima i bratu Luki, koji su mi pružali beskrajnu potporu kroz cijelo moje školovanje. Posebno želim zahvaliti baki i djedu Perić, koji su zaslužni za postavljanje dobrih temelja mojega znanja. Na kraju želim zahvaliti i najboljoj prijateljici Ani na potpori i ustrajnosti, bez koje ovaj fakultet ne bih završila tako lako.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Epidemiologija .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Etiologija i čimbenici rizika .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Patofiziologija.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Klinička slika.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5. Dijagnostika .....</b>	<b>5</b>
<b>1.5.1. Kellgren-Lawrenceova klasifikacija .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Liječenje .....</b>	<b>6</b>
<b>1.7. Intraartikularno apliciranje matičnih stanica .....</b>	<b>8</b>
<b>2. CILJEVI .....</b>	<b>10</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Ustroj studije.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2. Ispitanici .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Metode .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3.1. WOMAC indeks.....</b>	<b>12</b>
<b>3.4. Operacijska tehnika .....</b>	<b>13</b>
<b>3.5. Statističke metode .....</b>	<b>14</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1. Osnovna obilježja ispitanika .....</b>	<b>15</b>
<b>4.2. Kvaliteta života (WOMAC).....</b>	<b>15</b>
<b>4.2.1. Domena jačine boli.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2.2. Domena ukočenosti .....</b>	<b>16</b>
<b>4.2.3. Domena poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.4. Ukupna skala kvalitete života (WOMAC).....</b>	<b>20</b>
<b>4.3. Nuspojave i neželjeni učinci.....</b>	<b>21</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>22</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>27</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>28</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>32</b>

<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>33</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>34</b>
<b>11. PRILOZI.....</b>	<b>35</b>

## **POPIS KRATICA**

ACP – autologna kondicionirana plazma (prema engl. *Autologous Conditioned Plasma*)

ECM – ekstracelularni matriks

GAG – glikozaminoglikani

GP – glikoproteini

hASCs – ljudske adipozne matične stanice (prema engl. *human adipose stem cells*)

KBC – Klinički bolnički centar

K-L – Kellgren-Lawrence

MMP – matriks metaloproteinaza

MR – magnetna rezonanca

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

OA – osteoartritis

PEP – parcijalna endoproteza

PG – proteoglikani

SVF – stromalna vaskularna frakcija

TEP – totalna endoproteza

VAS – vizualna analogna skala

WOMAC – indeks osteoartritisa Sveučilišta Zapadni Ontario i McMaster (prema engl. *The Western Ontario and McMaster Universities*)



## 1. UVOD

Osteoartritis (OA) koljena ili gonartroza je degenerativno upalna bolest koja se razvija kao rezultat međudjelovanja bioloških i mehaničkih zbivanja (1). Razvojem OA pojavljuju se degenerativne promjene koje uzrokuju ireverzibilna oštećenja zglobne hrskavice i sklerozu subhondralne kosti. Navedena stanja dovode do sinovijalne inflamacije uzrokujući bolove i poremećaj zglobne funkcije, a s vremenom može doći i do deformacije zgloba i invalidnosti (2).

OA klasificira se kao primarni i sekundarni OA. Primarni OA najčešće je nepoznatog uzroka tj. idiopatski, te se povezuje sa starenjem tkiva. Sekundarni OA posljedica je drugih bolesti koje mogu dovesti do preopterećenja normalne hrskavice, poput endokrinih i metaboličkih bolesti, traume, upale, neusklađenosti zglobnih tijela i sl. (1, 3).

Osim prethodno navedene podjele, OA se također može klasificirati kao radiološki i simptomatski OA. Radiološki OA standard je koji se dijagnosticira pomoću Kellgren-Lawrence (K-L) klasifikacijske sheme, a čak u do 50 % slučajeva klinički simptomi, tj. njihov mogući izostanak, ne odgovaraju radiološkome nalazu. S druge strane, nemaju svi pacijenti s kliničkim simptomima radiološki potvrđen OA, koji se tada imenuje kao simptomatski OA (3, 4).

### 1.1. Epidemiologija

OA koljena drugi je po redu uzročnik kronične radne nesposobnosti nakon kardiovaskularnih bolesti (1). Prevalencija OA koljena u posljednjim desetljećima kontinuirano raste što je najvjerojatnije povezano s rastom prevalencije pretilosti i drugih čimbenika rizika (2). Prema Framingham studiji, prevalencija radiološkog OA je 33 %, a nešto je viša u žena (34 %) nego u muškaraca (31 %). Prema istoj studiji, prevalencija simptomatskog OA koljena je 9.5 %, i znatno je viša u žena (11.4 %) nego u muškaraca (6.8 %). Također, prikazan je rastući trend, prevalencije OA kod žena, povezan s dobi. U žena mlađih od 70 godina prevalencija iznosi 7.6 %, dok se kod žena starijih od 80 godina penje i do 15.8 % (3, 5).

Prema Fallon Community Health Plan organizaciji, incidencija OA koljena u odraslih ljudi (20 – 89 godina) iznosi 240/100 000 ljudi godišnje. Incidencija se, također, povećava s dobi, s većom učestalosti kod žena nakon 50-te godine života (3).

## 1.2. Etiologija i čimbenici rizika

OA koljena multifaktorska je bolest koja se javlja kao posljedica različitih sistemskih i lokalnih čimbenika rizika. Sistemski čimbenici rizika povećavaju predispoziciju obolijevanja od OA, dok lokalni čimbenici najčešće dovode do pojave prvih simptoma bolesti te utječu na njihov intenzitet (4). Bolest nastaje kada dođe do degeneracije i stanjivanja zglobne hrskavice koja na nekim mjestima može i nestati. Tada subhondralna kost sklerozira, što dovodi do formiranja ogoljele zglobne površine s vidljivom subhondralnom kosti. Oštećenja zglobne hrskavice su ishodišta svih daljnjih procesa koji vode do ireverzibilnog oštećenja cijelog zgloba te do pojave i pogoršanja simptoma OA (1).

U sistemske čimbenike rizika ubrajaju se dob, spol, genetski utjecaj i nutritivni čimbenici.

Dob je jedan od najvažnijih sistemskih čimbenika rizika, budući da se i prevalencija i incidencija OA koljena povećavaju s dobi. Smatra se kako djelovanje različitih čimbenika, kroz dulji vremenski period, uz biološke promjene zgloba, dovodi do promjena poput redukcije hrskavice, uništenja zglobnog matriksa, ogoljenja subhondralne kosti i slabljenja mišića, a sve to utječe na nastanak i progresiju bolesti (4).

Muškarci rjeđe obolijevaju od OA koljena od žena, što znači da je spol zasigurno jedan od čimbenika rizika. Žene imaju veći rizik i za nastanak OA koljena, kao i za razvoj njegovog težeg oblika. Budući da se OA češće javlja u vrijeme menopauze, njegov se nastanak povezuje s utjecajem hormona. Međutim u studijama, u kojima je kod skupine žena u postmenopauzi korištena hormonska nadomjesna terapija estrogenom i progesteronom, nije uočena razlika u simptomima u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (2, 4, 6).

OA koljena ima i značajnu genetsku komponentu, i karakteriziran je poligentskim nasljeđivanjem. Blizanačke studije pokazuju kako genetski čimbenici doprinose nastanku OA koljena u čak 65 % slučajeva. Poznato je oko 30 lokusa koji su povezani s povišenim rizikom za razvoj OA koljena i kuka (3).

Nutritivni čimbenici, tj. njihova deficijencija povezana je s mogućim razvojem OA koljena. Deficijencija vitamina D dovodi do stanjivanja, malformacije te povećane krhkosti kostiju, što može dovesti do pogoršanja već postojećeg OA koljena (4). Niska razina vitamina C povezana je s povećanim rizikom progresije OA koljena, no njegov povećan unos nije povezan s

prevencijom nastanka OA. Učinak deficijencije vitamina K na razvoj OA koljena još uvijek nije sa sigurnošću istražen (4, 6).

U lokalne čimbenike rizika ubrajaju se pretilost, trauma i fizička aktivnost.

Pretilost i prekomjerna tjelesna težina važni su čimbenici rizika za nastanak OA koljena, budući da oba čimbenika dovode do povećanog opterećenja na cijelu površinu zglobne hrskavice. Tu konstataciju dokazala je meta-analiza čimbenika rizika izmjerivši omjer izgleda za razvoj OA koljena u iznosu od 1,98 kod ljudi s povišenom tjelesnom težinom, dok je kod pretilih osoba taj omjer iznosio 2,66. Suprotno navedenim čimbenicima, gubitak tjelesne težine od barem 5 kg, prema Farmingham studiji, povezan je sa smanjenjem rizika za obolijevanje, i to za 50 % (5).

Ozljeda koljena, pogotovo ona koja zahtjeva operacijsko zbrinjavanje, jedan je od najvažnijih lokalnih čimbenika rizika za razvoj OA koljena. Ozljede poput rupture meniska, koja zahtjeva meniskektomiju, rupturu prednjeg križnog ligamenta ili transatrikularne frakture značajno povećavaju rizik jer dovode do oštećenja ili povećanoga trošenja zglobne hrskavice. U Framingham studiji uočeno je da bolesnici s OA imaju veću prevalenciju ozljede meniska nego oni bez OA (3, 4).

Rezultati istraživanja utjecaja fizičke aktivnosti kao čimbenika rizika za razvoj OA su dvojni. Kod profesionalnih sportaša i ljudi koji se intenzivnije bave sportom, rizik za nastanak OA koljena u starijoj dobi povišen je zbog mehaničkog oštećenja hrskavice. Kod ljudi koji se bave umjerenom fizičkom aktivnosti (bez ekstremnih napora) nije dokazan povišeni rizik za nastanak OA koljena. Naprotiv umjereni fizička aktivnost smatra se dobrom prevencijom, budući da se održava mišićna snaga, što posljedično smanjuje opterećenje zglobova (3, 4).

### **1.3. Patofiziologija**

Zglobna je hrskavica avaskularno, aneuralno i alimfatično tkivo koje se sastoji od hondrocita i ekstracelularnoga matriksa (ECM). ECM sastoji se od vode i kolagena uložnog u čvrstu međustaničnu tvar koja sadržava glikoproteine (GP), glikozaminoglikane (GAG) i proteoglikane (PG), od kojih je najvažniji agrekan. Kolagen tipa II čini 90 – 95 % kolagena zglobne hrskavice i stvara kolagensku mrežu, ali se u ECM-u mogu pronaći i male količine kolagena tipa IX, X, XI (2, 8).

Vežanjem GAG (hondroitin-4-sulfat i keratan-sulfat) za središnji proteinski lanac nastaju PG odgovorni za hidraciju i elastičnost hrskavičnoga tkiva (2, 8, 9). Zatim, njihovim nekovalentnim vežanjem za molekule hijaluronske kiseline nastaju proteoglikanski agregati, te se kao takvi vežu s kolagenom, dajući hrskavici njezinu čvrstoću (2, 8).

Uzroci nastanka OA koljena nisu u potpunosti razjašnjeni, ali postoje tri moguća razloga: (a) propadanje hrskavice radi starenja, traume ili primarne bolesti hrskavičnoga matriksa; (b) gubitak hrskavičnoga matriksa uzrokovanog poremećajem u sintezi i degeneraciji hondrocita; (c) djelovanje izvanhrskavičnih čimbenika kao primarnih uzroka hrskavičnog oštećenja, poput remodeliranja kosti, mikrofraktura, vaskularnih i sinovijalnih promjena (10).

Progresija nastanka OA može se podijeliti u tri faze. U prvoj dolazi do proteolitičke razgradnje ECM. U drugoj se fazi javlja erozija hrskavične površine, što prati otpuštanje i nakupljanje produkata razgradnje u sinovijalnu tekućinu, dok u trećoj fazi dolazi do sinovijalne inflamacije (11, 12).

Enzimi imaju primarni ulogu u razgradnji ECM. Do njegove redukcije dolazi zbog djelovanja matriks metaloproteinaza (MMP), specifično kolagenaze, koja utječe na razgradnju kolagena tipa II. Djelovanje enzima stromelizina i agrekanaze odgovorno je za razgradnju PG, odnosno agrekana (2, 9, 11). Količina PG smanjuje se paralelno s težinom OA, što dovodi do neto gubitka ECM zbog nesposobnosti hondrocita da nadoknade njihov gubitak. Novi PG se mogu sintetizirati u ranim stadijima OA za obnovu hrskavice, ali kasnije ih je sve manje te dolazi do povećanja količine sinovijalne tekućine. Sve ove promjene ometaju sposobnost regeneracije hrskavice i dovode do povećanja udjela vode (2, 10).

Hondrociti su jedine stanice u hrskavici odgovorne za sintezu i razgradnju ECM. Reguliraju ih citokini i faktori rasta, a u uvjetima OA njihova ravnoteža je poremećena. Proinflamatorni citokini najvažniji su čimbenici odgovorni za katabolički proces u OA (9, 10). Navedeni citokini utječu na hondrocite povećavanjem sinteze enzima, inhibiranjem sinteze fizioloških inhibitora tih enzima, kao i inhibiranjem sinteze kolagena i PG (2, 11).

U OA dolazi do inflamacije sinovijalne membrane, čime nastaje sinovitis koji se povezuje sa simptomima i progresijom hrskavičnog oštećenja. Stvaranje proteolitičkih enzima dovodi do raspadanja hrskavičnoga matriksa, što uzrokuje nakupljanja fragmenata u sinovijalnoj tekućini. To nakupljanje fragmenata uzrokuje sinovitis, potičući sintezu upalnih medijatora, što dalje oštećuje hrskavicu, potičući još jaču inflamaciju (10, 11).

#### 1.4. Klinička slika

Simptomi koji se pojavljuju uvelike ovise o stadiju OA. Simptomi se javljaju tijekom dužeg vremenskog perioda, tijekom kojega se njihov intenzitet i učestalost povećavaju. Glavni i najčešći simptomi OA koljena su bol, ukočenost i gubitak zglobne funkcije (1, 3). Pacijenti mogu imati simptome OA jednoga koljena, dok drugo koljeno ima normalnu funkciju (13).

U početku je bol intermitentna, predvidiva i često povezana s fizičkom aktivnošću, a smanjuje se nakon mirovanja. Pokreti potiču nastanak boli koja, zatim, dovodi do smanjenja funkcije samoga zgloba. Kronična, konstantna, tupa bol javlja se kasnije s povremenim ispadima jake i oštre boli koja uzrokuje izbjegavanje aktivnosti i narušava svakodnevni život (6, 13, 14). Bol se, kod OA koljena, intenzitetom pojačava tijekom dana. Važno je naglasiti kako u nekim slučajevima klinički nalaz ne odgovara radiološkom nalazu. Neki pacijenti, koji se žale na jake bolove u zglobu, imaju puno blaži radiološki nalaz, tj. manje striktnih oštećenja zgloba, dok je kod drugih radiološki nalaz upečatljiv uz izostanak kliničkih simptoma (14).

Nakon boli, najčešći simptomi su oticenje zgloba, napetost, smanjen opseg pokreta, deformacija zgloba, osjetljivost zgloba na palpaciju i hipotrofija mišića, koja je posljedica neaktivnosti (1). Također, javlja se i osjećaj nestabilnosti te propadanja koljena, a neki se pacijenti žale na jutarnju ukočenost u trajanju do 30 minuta (13).

Sistemske simptome, poput povišene temperature, gubitka tjelesne težine ili promjena u klasičnoj krvnoj slici su odsutni, a njihova pojava može upućivati na upalu ili malignitet (14).

OA koljena može znatno utjecati na kvalitetu života onemogućavajući sudjelovanje u dotadašnjim svakodnevnim aktivnostima, a u težim slučajevima može dovesti i do invaliditeta.

#### 1.5. Dijagnostika

Klinički pregledi te radiološka dijagnostika najčešći su načini dijagnosticiranja OA koljena. Na kliničkome se pregledu uočavaju bol i smanjen opseg pokreta zahvaćenoga koljena, zglobni izljevi, krepitacije, lateralna nestabilnost ili prisutnost deformiteta (poput valgusa ili varusa) (13). Radiološki se procjenjuju morfološke promjene poput: prisutnosti manjega ili većega suženja zglobnog prostora kao znaka propadanja zglobne hrskavice, sklerozacije subhondralne kosti kao znaka opterećenja mjestimičnih dijelova zgloba, postojanja osteofita kao posljedice

regenerativnih promjena te subhondralnih cističnih šupljina i osteoporotičnih promjena kao značajke degenerativnih promjena. Moguća je i dijagnoza deformacije zgloba kao krajnjeg stadija bolesti (1, 6).

Struktura cijeloga zgloba direktno se može prikazati pomoću magnetne rezonance (MR). Navedena metoda precizno prikazuje veličinu promjene na hrskavici te njezin strukturni integritet, kao i oštećenja mekih tkiva unutar i oko samoga zgloba. Također, MR prikazuje i promjene meniska i subhondralne lezije (6, 14). Osim toga, MR ima velik doprinos tijekom donošenja daljnjih odluka u liječenju hrskavičnog oštećenja.

Laboratorijski testovi krvi, sinovijalne tekućine te urina pacijenata s OA koljena uobičajeno su normalni i ne određuju se rutinski. Koriste se za isključivanje sumnji na upalnu, autoimunu ili malignu bolest kod pacijenata sa sistemnim simptomima (6, 14).

### **1.5.1. Kellgren-Lawrenceova klasifikacija**

Prema promjenama utvrđenima na rendgenskoj snimci, OA koljena dijeli se na pet gradusa prema K-L klasifikaciji (0 – 4). Kod nultoga gradusa nema radioloških znakova OA, kao ni suženja zglobnoga prostora ili reaktivnih promjena. Gradus I označava moguće suženje zglobnoga prostora i naznake osteofita. Gradus II označava moguće suženje zglobnoga prostora i definitivno postojanje osteofita. Gradus III označava suženje zglobnoga prostora, multiple osteofite i mogući deformitet krajeva kosti, a gradus IV označava gubitak zglobnoga prostora, velike osteofite, znatnu sklerozaciju i vidljiv deformitet krajeva kosti (1, 6, 14). Ukoliko je u pacijenta utvrđen gradus II ili više, bolest se može smatrati radiološki dokazanom (6).

## **1.6. Liječenje**

Liječenje OA koljena uglavnom se provodi zbog poboljšanja kvalitete života, kontroliranja boli, poboljšanja zglobne funkcije te povećanja opsega pokreta, ali s minimalnim neželjenim učincima (6). Liječenje može biti konzervativno i kirurško, a ono započinje s najsigurnijom i najmanje invazivnom terapijskom opcijom. Ukoliko dođe do neuspjeha konzervativnog liječenja, invazivnije terapije i postupci se nastavljaju (13).

Konzervativne metode liječenja uključuju: utjecanje na promjenjive čimbenike rizika, medikamentozno liječenje i fizioterapiju. Navedene metode pridonose ublažavanju simptoma i

usporavanju progresije bolesti, ali ne utječu na modifikaciju bolesti, kao i na regeneraciju oštećene hrskavice.

Redukcija tjelesne težine za 10 % znatno smanjuje opterećenje zglobne površine te dovodi do smanjenja simptoma, dok tjelesna aktivnost, u obliku vježbi fleksibilnosti, snage, vožnje bicikla i plivanja, dovodi do smanjenja boli i poboljšanja zglobne funkcije (14). Vježbe visokog intenziteta, poput trčanja i skakanja na tvrdim površinama, treba izbjegavati (10).

Medikamentozno liječenje uključuje sistemnu primjenu nestroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) i analgetika ili lokalnu primjenu anestetika i kortikosteroida.

NSAIL prva su terapijska linija kod egzacerbacija za smanjenje boli i ublažavanje edema. Oni djeluju blokiranjem ciklooksigenaze i lipooksigenaze te na taj način djeluju na proinflamatorne agense. Potrebno ih je uzimati s oprezom kako bi se izbjeglo neželjeno djelovanje na želučanu sluznicu pa se stoga preporuča dodavanje gastroprotektiva u terapiju. Doduše, nije dokazana prednost jednog NSAIL nad drugim (10, 14). Kada je primjena NSAIL kontraindicirana, preporuča se uporaba paracetamola koji se pokazao učinkovitim (iako manje nego NSAIL) (14). Za liječenje jake boli, koja ne reagira na liječenje paracetamolom ili NSAIL, mogu se koristiti opiodi. Ipak, propisana doza opioda mora biti niska i strogo nadzirana zbog potencijalnog razvoja ovisnosti (13).

Intraartikulana primjena kortikosteroida indicirana je prilikom egzacerbacija koje ne reagiraju na primjenu NSAIL. Kombinacija kortikosteroida s lokalnim anestetikom, poput lidokaina, dovodi do olakšanja. Potrebno je upozoriti pacijente o mogućem pogoršanju boli u prva 24 sata od injiciranja, nakon čega slijedi poboljšanje i smanjenje boli, ali efekt traje kratko – 4 do 8 tjedana. Primjenu bi trebalo limitirati na 4 injekcije u isti zglob godišnje (10, 13). Intraartikulana primjena viskosuplementarnih pripravaka, poput hijaluronske kiseline, pokazuje nepouzdana učinke. U teoriji, hijaluronska kiselina ima hondoprotektivna svojstva i u zglobu stvara kontinuiranu mrežu koja sinovijalnoj tekućini daje viskoelastična svojstva te podmazuje zglobnu površinu, što amortizira i olakšava kretanje u zglobu. Iako su inicijalni efekti hijaluronske kiseline kratkotrajni, ona bi mogla imati ulogu u znatnom dugoročnom poboljšanju (1, 10, 14).

Fizikalna terapija uključuje vježbe za jačanje mišića i za povećavanje opsega pokreta kako bi se smanjio rizik od nastanka kontraktura te kako bi se očuvala funkcionalna dinamička ravnoteža zgloba. Jačanje periartikularnih mišića može poboljšati stabilizaciju koljena i smanjiti

simptome. Ukoliko je u pacijenta prisutan deformitet, koji se može pasivno liječiti, preporučuje se i korištenje ortoza za stabilizaciju, smanjenje boli te poboljšanje zglobne funkcije (10).

Kirurško liječenje indicira se pri neuspješnom liječenju konzervativnim metodama. Može se klasificirati kao zahvati za očuvanje zgloba (artroskopija) i zahvati zamjene zgloba (artroplastika) ovisno o ozbiljnosti bolesti i bolesnikovom stanju (10).

Artroskopski se može napraviti toaleta zgloba, što uključuje odstranjivanje promijenjene hrskavice, meniskektomiju te abraziju zglobnih tijela što, na mjestu gubitka hrskavice, potiče stvaranje hrkavično-vezivnog reparata (1).

Artroplastika, tj. potpuna zamjena zgloba, zlatni je standard u liječenju pacijenata s uznapredovanim stadijem OA koji ne reagira na drugi oblik liječenja i znatno utječe na kvalitetu života (14). Ovisno o tome koji dio zgloba je oštećen, moguće je ugraditi parcijalnu endoprotezu (PEP) ili totalnu endoprotezu (TEP) koljenskoga zgloba. Unikondilarna PEP ugrađuje se ukoliko postoji artroza samo u lateralnom ili medijalnom tibiofibularnom zglobu, a njezine prednosti su kraće vrijeme operacijskog zahvata, manji gubitak krvi te kraće vrijeme rehabilitacije. Kod mlađih pacijenata s izoliranim patelofemoralnim OA ugrađuje se patelofemoralna PEP kao manje agresivna opcija od TEP. Nedostatak ove metode je prekomjerno trošenje proteze i napredovanje artroze na drugim zglobnim površinama (10). TEP koljena ugrađuje se kada postoji artroza i na tibiofibularnom i na petelofibularnom zglobu. Postupak uključuje odstranjenje oštećene kosti i hrskavice femura, tibije i patele te njihovu zamjenu protezom. Komplikacije koje se mogu javiti su infekcija, duboka venska tromboza i plućna embolija (10, 14). Ugradnja TEP koljena rezultira nestankom boli, povećanjem opsega pokreta i poboljšanjem kvalitete života (14), a prosječan vijek trajanja proteze je, u 85 % slučajeva, dulji od 15 godina, nakon čega je potrebna revizija (10).

### **1.7. Intraartikularno apliciranje matičnih stanica**

Antiinflamatorni i regenerativni potencijal matičnih stanica potaknuo je njihovo korištenje u liječenju OA koljena. One se mogu uzeti iz različitih tkiva, poput koštane srži, adipoznog tkiva, periferne krvi, slezene itd. (15).

Za potrebe transplantacije matične stanice mogu biti vlastite (autologna transplantacija) ili od donora (alogeni transplantacija), koji može, a i ne mora biti u srodstvu s pacijentom. Prednosti



autologne transplantacije su manji rizik od imunosne reakcije domaćina i odbacivanja matičnih stanica, ali je kontraindicirana kod bolesnika s genetskim bolestima. Kod takvih pacijenata preporučuje se alogena transplantacija, kod koje su rizik od imunosne reakcije i odbacivanja veći, kao i rizik od prijenosa bolesti i tumorogeneze (15, 16).

Ljudske adipozne matične stanice (hASCs) regenerativne su stanice s diferencijalnim potencijalom koje se mogu primijeniti u liječenju OA koljena. hASCs imaju puno sličnih svojstava kao stanice dobivene iz koštane srži, ali su pristupačnije i imaju veći kapacitet proliferacije i diferencijacije u hrskavično tkivo (17). Njihova sposobnost diferencijacije u stanice mezenhimalne loze, poput osteoblasta i hondocita, sugerira mogućnost reparacije i regeneracije hrskavičnog tkiva (18). Nadalje, hASCs pokazuju parakrine, antiinflamatorne i imunomodulacijske efekte koji potiču oslobađanje citokina i faktora rasta te na taj način djeluju na lokani okoliš, što dovodi do modifikacije same bolesti. Smanjenje boli i poboljšanje funkcije, kao i moguća regeneracija hrskavice, prikazani su u kliničkim studijama (16, 18).

Autologne hASCs mogu se učinkovito izolirati iz masnoga tkiva liposukcijom i obradom aspirata tijekom *Lipogems* zahvata. Moguća područja za takvu liposukciju su površina abdomena ili bedro, a najčešće se provodi upravo na površini abdomena pod lokalnom anestezijom, ponajviše zbog ugodnosti pacijenta. Dokazi o utjecaju procesa aspiracije na vijabilnost i vitalnost matičnih stanica ne postoje (15). *Lipogems* je tehnika kreirana za mikrofragmentaciju masnoga tkiva uz mogućnost dobivanja intaktne stromalne vaskularne frakcije (SVF) i hASCs (19). Klinički se koristi od 2013. godine te je tehnika dizajnirana za jednostavno prikupljanje, preradu i injiciranje prerađenoga masnoga tkiva. Adipozno se tkivo pročisti, emulzificira te ispire, što posljedično smanjuje dimenzije masti na veličine od 0.3 – 0.8 mm (20). Produkt dobiven ovom tehnikom sastoji se od heterogene stanične populacije koja uključuje pre-adipocite, hematopoetske stanice, endotelne, progenitorne stanice i pericite koji mogu stupiti u interakciju s tkivom primatelja nakon iniciranja. Broj stanica dobivenih iz jednoga grama masnog tkiva može se kretati između 5 000 – 200 000 stanica, a upravo iz toga se razloga se javlja različiti terapijski odgovor kod pacijenata. Nakon izdvajanja, hASCs se ponovno ubrizgavaju u koljeno pacijenta intraartikulanom aplikacijom, gdje imaju potencijal u liječenju OA, odnosno degenerativnih promjena na hrskavici (19).

Prema dosadašnjim istraživanjima terapija s hASCs pokazala se sigurnom bez značajnih neželjenih učinaka, ali učinci za modifikaciju bolesti su za sada dvojni, ali obećavajući (18).

## **2. CILJEVI**

Ciljevi ove studije su ispitati uspješnost aplikacije matičnih stanica praćenjem oporavka pacijenata pomoću WOMAC indeksa kod osteoartritisa koljena. Također, cilj je ispitati pojavu nuspojava i neželjenih učinaka nakon zahvata u obliku otekline, ukočenosti ili upale koljena ili površine abdomena.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Ovo istraživanje oblikovano je kao presječna studija (21).

#### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici u ovom istraživanju su pacijenti koji su unazad 6 mjeseci liječeni na Zavodu za ortopediju, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek, metodom aplikacije matičnih stanica kod OA koljenskog zgloba I. i II. stupnja prema K-L klasifikaciji. Veličina uzorka iznosi 17 pacijenata, a isključni faktori bili su pacijenti koji nemaju odgovarajuću medicinsku dokumentaciju, imaju viši stupanj artroze ili imaju nalaz MR na kojemu nema lezije meniska i ligamenata.

#### **3.3. Metode**

Prilikom izrade ovoga rada prikupljeni su podaci iz povijesti bolesti pacijenata liječenih metodom aplikacije matičnih stanica unazad 6 mjeseci na Zavodu za ortopediju, KBC Osijek. Osim kliničkoga pregleda pacijenata, učinjena je i radiološka obrada zgloba prije procedure i određen je stupanj artroze.

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su opći podaci (dob, spol, stupanj artroze prema K-L klasifikaciji i lokalizacija promjene). Funkcijski nalaz oboljeloga zgloba bio je određen prije i 3 mjeseca nakon operacije, i to telefonski, popunjavanjem WOMAC indeksa (Prilog 1) (Prilog 2).

Prilikom svakoga telefonskoga poziva, pacijentima su bile dane upute o popunjavanju indeksa te je uzet usmeni informirani pristanak (Prilog 3). Ispitana je i pojava mogućih nuspojava te neželjenih učinaka u vremenskome periodu od operacije do telefonske kontrole. Pratila se pojava bolova, crvenila, otekline ili krvarenja operiranog koljena ili na mjestu liposukcije sa površine abdomena, ukočenost operiranog koljena ili infekcija u području operiranoga koljena ili površine abdomena (Prilog 4).

### 3.3.1. WOMAC indeks

*The Western Ontario and MacMaster Universities* indeks, odnosno WOMAC indeks, je za OA specifičan indeks, koji se koristi kao mjera zdravstvenoga statusa za procjenu bolesnika s OA koljena ili kuka (22). WOMAC indeks sastoji se od tri domene: za procjenu boli, ukočenosti i funkcije zgloba. Za svaku domenu formirana su odgovarajuća pitanja dizajnirana za procjenu ozbiljnosti bolesti, 5 pitanja za bol, 2 pitanja za ukočenost te 17 pitanja za zglobnu funkciju (Tablica 1.). Originalni WOMAC indeks može se primijeniti u dva odlika: s Vizualnom analognom skalom (VAS) ili s Likertovom ljestvicom (23).

Tablica 1. 24 pitanja uključena u WOMAC indeks

<i>Bol</i>	<i>Ukočenost</i>	<i>Prosječna razina poteškoća prilikom izvođenja sljedećih funkcija</i>
Bol prilikom hodanja Bol prilikom uspinjanja uza stube Noćna bol Bol prilikom mirovanja Bol prilikom opterećenja	Jutarnja ukočenost Ukočenost koja se javlja tijekom dana	Silazak niz stube Uspinjanje uza stube Ustajanje iz sjedećeg položaja Dugotrajno stajanje Saginjanje do poda Hodanje na ravnoj površini Ulazak/izlazak iz auta Odlazak u kupovinu Ustajanje iz kreveta Skidanje čarapa Ležanje u krevetu Ulazak/izlazak iz kade/tuša Sjedenje Sjedenje ustajanje sa zahodske školjke Izvođenje teških kućanskih poslova Izvođenje lakih kućanskih poslova

Za popunjavanje WOMAC indeksa u ovome istraživanju koristila se Likertova ljestvica koja koristi bodovni sustav 0 – 4, gdje 0 predstavlja odsutnost simptoma, 1 slabe, 2 umjerene, 3 jake i 4 ekstremne simptome. Ispitivala se pojava i jakost simptoma, zahvaćenog koljena, u posljednjih 48 sati od popunjavanja indeksa. Zbirni rezultat izračunat je za svaku domenu pojedinačno, s maksimalnim mogućim rezultatima za svaku domenu 20, 8 i 68, a ukupni maksimalni mogući rezultat je 96 (22, 23). Uspoređivani su rezultati dobiveni preoperativno s rezultatima dobivenim 3 mjeseca nakon operacije. Dobiveni rezultati daju podatke o stanju

ispitivanoga zgloba te se mogu uspoređivati i na taj način dati uvid o uspješnosti provedene terapije ili zahvata.

### **3.4. Operacijska tehnika**

Kako bi se proizvela SVF, korišten je set za uzimanje potkožnoga masnoga tkiva u kombinaciji s ACP (autologna kondicionirana plazma) dvostrukim štrcaljkama (19).

Pripremljena je tumescentna otopina koja se sastoji od 500 ml fiziološke otopine u koju je dodano 30 ml lidokaina, 2 ampule adrenalina (1 : 200 000), te 3 ml bikarbonata. Lokalni anestetik, lidokain, korišten je na mjestu liposukcije koje je prethodno kirurško oprano i pokriveno. Na mjesto liposukcije aplicira se 50 ml tumescentne otopine s lijeve i 50 ml s desne strane abdomena pomoću infiltracijske kanile (24).

Nakon apliciranja tumescentne otopine, potrebno je čekati 15 minuta kako bi otopina počela djelovati. Kada prođe razdoblje čekanja uzima se 15 ml masnoga tkiva u 2 ACP dvostruke štrcaljke (ukupno 30 ml). ACP dvostruke štrcaljke s lipoaspiratom se zatim postavljaju u stroj za centrifugiranje na 2 500 o/min kroz 4 minute (19, 24).

Nakon centrifugiranja, lipoaspirat podijeljen je na tri frakcije: ulje, masni graft i vodenu frakciju, od kojih se ulje i vodena frakcija moraju pažljivo ukloniti, a masni graft ostaje (24).

Kako bi masni graft bio homogen, potrebno ga je procijediti najmanje 30 puta (što je brže moguće) kroz uređaj za mehaničku disocijaciju masnih stanica. Prilikom zadnjega procjeđivanja, ukupni masni graft ostaje u jednoj štrcaljki koja se ponovno postavlja u spremnik za centrifugiranje s prikladnim protuutegom na suprotnoj strani (npr. ACP dvostruka štrcaljka napunjena vodom). Centrifugira se na 2500 o/min kroz 4 minute (24).

Nakon drugoga centrifugiranja dobivene su dvije odvojene frakcije: ulje, koje je potrebno pažljivo ukloniti, i SVF, koja ostaje u ACP dvostrukoj štrcaljki (24).

Intraartikularno injiciranje SVF provedeno je standardnom tehnikom.

### 3.5. Statističke metode

Kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli prije i nakon zahvata koristio se Wilcoxonov test (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana i pripadni 95 % interval pouzdanosti razlike). Unutarnja pouzdanost WOMAC ljestvice iskazala se koeficijentom Cronbach Alpha, a sve P vrijednosti su dvostrane (25). Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ , a za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*

## 4. REZULTATI

### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 17 ispitanika (11 muškaraca te 6 žena) koji su liječeni metodom aplikacije matičnih stanica kod OA koljenskog zgloba II. stupnja. Kod 8/17 ispitanika radilo se o desnom, a kod 9/17 ispitanika o lijevom koljenu.

Medijan dobi ispitanika iznosio je 45 godina (interkvartilnog raspona od 38 – 55 godina) u rasponu od 34 – 61 godine. Kod svih ispitanika kontrolni pregled bio je tri do četiri mjeseca od zahvata.

### 4.2. Kvaliteta života (WOMAC)

Kvalitetu života ispitanika s OA koljenskog zgloba ocijenili smo WOMAC indeksom, kojega čine tri domene: jačina boli, ukočenost, te poteškoće prilikom izvođenja određenih funkcija. Pouzdanost cijele skale je Cronbach Alpha 0.687.

#### 4.2.1. Domena jačine boli

Preoperativno jaku ili ekstremno jaku bol navodi 11/17 ispitanika kada se uspinju uza stube, a jaku bol 9/17 ispitanika prilikom opterećenja. Umjerenu bol navodi 11/17 ispitanika navodi prilikom hodanja, dok je blaga bol prisutna kod 9/17 ispitanika prilikom mirovanja. 11/17 ispitanika navodi odsustvo noćne boli.

Na kontrolnome pregledu po 1/17 ispitanika navodi ekstremnu bol prilikom hodanja, prilikom uspinjanja uza stube, noćnu bol ili bol prilikom opterećenja. Najviše ispitanika na sve čestice vezane uz bol odgovara da boli nema ili je blaga (Tablica 2).

Tablica 2. Samoprocjena domene jačine boli preoperativno i na kontrolnome pregledu

Jačina boli prilikom	Broj ispitanika					Ukupno
	Nema	Blago	Umjereno	Jako	Ekstremno	
<b>Preoperativno</b>						
... hodanja	0	3	11	3	0	17
... uspinjanja uza stube	0	1	5	8	3	17
Noćna bol	11	3	3	0	0	17
... mirovanja	5	9	3	0	0	17
... opterećenja	0	2	6	9	0	17
<b>Kontrolni pregled</b>						
... hodanja	8	5	3	0	1	17
... uspinjanja uza stube	9	4	3	0	1	17
Noćna bol	13	2	0	1	1	17
... mirovanja	13	2	1	1	0	17
... opterećenja	2	7	5	2	1	17

Rezultat domene boli postoperativno bio je u 15 ispitanika manji u odnosu na preoperativni rezultat, dok je kod 2 ispitanika rezultat veći (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike domene boli prikazane za svakoga pacijenta, pre- i postoperativno

Broj		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Bol	Preoperativno	12	12	10	7	7	10	8	8	6	9	9	11	10	4	11	3	9
	Kontrola	1	2	8	4	0	1	3	2	1	6	6	5	8	7	15	1	2

#### 4.2.2. Domena ukočenosti

10/17 ispitanika preoperativno navodi blagi ili umjeren osjećaj jutarnje ukočenosti ili javljanje ukočenosti tijekom dana, dok ostalih 7/17 ispitanika navodi odsustvo ukočenosti nakon buđenja te tijekom dana.

Na kontrolnome pregledu samo 3/17 ispitanika navode umjeren ili blag osjećaj jutarnje ukočenosti, a blagu ukočenost koja se javlja tijekom dana osjećaju 4/17 ispitanika (Tablica 4).



Tablica 4. Samoprocjena domene jačine ukočenosti preoperativno i na kontrolnome pregledu

Pokretljivost	Broj ispitanika					Ukupno
	Nema	Blago	Umjereno	Jako	Ekstremno	
Preoperativno						
Jutarnja ukočenosti	7	4	6	0	0	17
Ukočenosti koja se javlja tijekom dana	7	7	3	0	0	17
Kontrolni pregled						
Jutarnja ukočenosti	14	1	2	0	0	17
Ukočenosti koja se javlja tijekom dana	13	4	0	0	0	17

Kod 9 ispitanika postoperativno rezultat domene ukočenosti bio je manji u odnosu na preoperativni, kod 7 ispitanika bio je nepromijenjen, dok je kod jednog ispitanika rezultat veći (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike domene ukočenosti prikazane za svakoga pacijenta, pre- i postoperativno

Ukočenost	Broj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Preoperativno	4	2	0	1	0	2	0	3	0	0	4	3	0	2	4	3	1
Kontrola	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0	2	0	0	

#### 4.2.3. Domena poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija

Ekstremno jake poteškoće prilikom obavljanja teških kućanskih poslova ima samo 1/17 ispitanika. Jake poteškoće ima 10/17 ispitanika prilikom silaska niz stube, 12/17 ispitanika prilikom uspinjanja uza stube, 9/17 ispitanika prilikom obavljanja teških kućanskih poslova, dok jake poteškoće prilikom dugotrajnog stajanja imaju 4/17 ispitanika. Jake poteškoće prilikom saginjanja do poda imaju 3/17 ispitanika, dok 2/17 ispitanika navode jake poteškoće kod odlaska u kupovinu i kod ulaska/izlaska iz kade/tuša. Po 14/17 ispitanika navodi odsustvo poteškoća kod oblačenja ili skidanja čarapa ili pri ustajanju iz kreveta (Tablica 6).

Tablica 6. Samoprocjena domene poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija preoperativno

Preoperativno <b>Kolike su poteškoće prilikom:</b>	Broj ispitanika					Ukupno
	Nema	Blago	Umjereno	Jako	Ekstremno	
...silaska niz stube	0	0	7	10	0	17
... uspinjanja uza stube	1	0	4	12	0	17
... ustajanja iz sjedećeg položaja	0	6	10	1	0	17
...dugotrajnog stajanja	0	9	4	4	0	17
... saginjanja do poda	6	6	2	3	0	17
... hodanja po ravnoj površini	1	8	8	0	0	17
... ulaska/izlaska iz auta	1	4	9	3	0	17
... odlaska u kupovinu	1	6	8	2	0	17
... oblačenja čarapa	14	2	1	0	0	17
... ležanja u krevetu	1	10	6	0	0	17
... skidanja čarapa	14	2	1	0	0	17
... ustajanja iz kreveta	14	3	0	0	0	17
... ulaska/izlaska iz kade/tuša	1	8	6	2	0	17
... sjedenja	1	14	2	0	0	17
... sjedenja/ustajanja sa zahodske školjke	1	7	9	0	0	17
... obavljanja teških kućanskih poslova	0	1	6	9	1	17
... obavljanja lakih kućanskih poslova	2	12	3	0	0	17

Na kontrolnome pregledu ekstremno jake poteškoće prilikom ustajanja iz sjedećega položaja, saginjanja do poda, ustajanja iz kreveta ili prilikom obavljanja teških kućanskih poslova imaju jedan ili dva ispitanika. Jake poteškoće prilikom silaska niz stube imaju 3/17 ispitanika, 2/17 ispitanika prilikom stajanja, ulaska/izlaska iz auta i kod obavljanja teških kućanskih poslova, a po 1/17 ispitanika navodi jake poteškoće kod uspinjanja uza stube, hodanja po ravnoj površini te kod sjedenja. Umjerene poteškoće navodi 5/17 ispitanika prilikom ustajanja iz sjedećega položaja. Većina ispitanika imaju blage ili nikakve poteškoće prilikom izvođenja određenih funkcija (Tablica 7).

Tablica 7. Samoprocjena domene poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija na kontrolnome pregledu

Kontrolni pregled	Broj ispitanika					Ukupno
	Nema	Blago	Umjereno	Jako	Ekstremno	
<b>Kolike su poteškoće prilikom:</b>						
...silaska niz stube	5	6	3	3	0	17
... uspinjanja uza stube	5	9	2	1	0	17
... ustajanja iz sjedećeg položaja	8	3	5	0	1	17
...dugotrajnog stajanja	8	5	2	2	0	17
... saginjanja do poda	12	1	2	0	2	17
... hodanja po ravnoj površini	9	4	3	1	0	17
... ulaska/izlaska iz auta	11	3	1	2	0	17
... odlaska u kupovinu	12	3	2	0	0	17
... oblačenja čarapa	14	2	1	0	0	17
... ležanja u krevetu	13	3	1	0	0	17
... skidanja čarapa	16	0	1	0	0	17
... ustajanja iz kreveta	13	2	1	0	1	17
... ulaska/izlaska iz kade/tuša	15	1	1	0	0	17
... sjedenja	9	5	2	1	0	17
... sjedenja/ustajanja sa zahodske školjke	13	3	1	0	0	17
... obavljanja teških kućanskih poslova	3	8	2	2	2	17
... obavljanja lakih kućanskih poslova	13	2	2	0	0	17

Rezultat domene poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija postoperativno bio je manji u odnosu na preoperativni rezultat u 16 ispitanika, dok je kod jednoga ispitanika bio veći (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike domene poteškoća prilikom izvođenja određenih funkcija prikazane za svakoga pacijenta, pre- i postoperativno

Poteškoće prilikom izvođenja određenih funkcija	Broj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		Preoperativno	33	28	26	21	23	24	21	24	22	17	27	34	26	17	39	8
Kontrola	1	5	20	3	6	3	6	1	3	11	20	18	23	15	41	0	8	

#### 4.2.4. Ukupna skala kvalitete života (WOMAC)

Medijan ukupne skale kvalitete života preoperativno iznosi 35 (interkvartilnog raspona od 29 – 41), u rasponu od 14 do 54. S druge strane, medijan ukupne skale kvalitete života pri kontrolnome pregledu iznosi 9 (interkvartilnog raspona od 4 – 27), u rasponu od najmanje 1 do najviše 58. Veći broj predstavlja lošiju kvalitetu života.

Rezultat ukupne skale kvalitete života postoperativno bio je manji u 16 ispitanika u odnosu na preoperativni rezultat, dok je kod jednoga ispitanika bio veći (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike ukupne skale kvalitete života, prikazane za svakoga pacijenta, pre- i postoperativno

WOMAC	Broj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Preoperativno	49	42	36	29	30	36	29	35	28	26	40	48	36	23	54	14	32
Kontrola	2	7	28	8	6	4	9	3	4	17	28	26	32	22	58	1	10	

Na kontrolnome pregledu značajno je smanjen doživljaj boli (Wilcoxonov test,  $P = 0,001$ ), značajno je smanjena ukočenost (Wilcoxon test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 10), a poteškoće prilikom izvođenja određenih funkcija su smanjene (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ). Ukupna kvaliteta života procijenjena WOMAC ljestvicom ukazuje na značajno poboljšanje kvalitete života na kontrolnome pregledu u odnosu na preoperativno stanje (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike pojedinih domena i ukupne skale kvalitete života pre- i postoperativno

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	$P^*$
	Preoperativno	Kontrola		
Jačina boli	9 (7 – 10)	3 (1 – 6)	-5 (-7 do -3)	<b>0,001</b>
Pokretljivost	2 (0 – 3)	0 (0 – 1)	-1 (-2 do 0)	<b>0,004</b>
Poteškoće prilikom izvođenja odrađenih funkcija	24 (21 – 27)	6 (3 – 19)	-13 (-19 do -9)	<b>&lt; 0,001</b>
Sveukupno skala WOMAC	35 (29 – 40)	9 (4 – 27)	-19 (-27 do -12)	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxonov test

### 4.3. Nuspojave i neželjeni učinci

Postoperativne nuspojave, su oteklina koljena kod 8/17 ispitanika, bol u koljenu kod 7/17 ispitanika, bol na površini abdomena kod njih 5/17, a kod 4/17 ispitanika ukočenost koljena. Kod manjega broja ispitanika javlja se crvenilo, oteklina površine abdomena i krvarenje (površina abdomena). S obzirom na trajanje nuspojava, one uglavnom prolaze kroz 3 – 4 tjedna. Jedan ispitanik bio je na ortopedskome pregledu, a fizikalnu terapiju odradilo je njih 4/17 (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema nuspojavama i neželjenim učincima postoperativno

	Broj/ukupno ispitanika
Bol koljena	7/17
Trajanje boli u koljenu	
1 tjedan	1/7
2 tjedna	2/7
4 tjedna	3/7
12 tjedana	1/7
Bol površine abdomena	5/17
Trajanje boli površine abdomena	
1 tjedan	1/5
2 tjedna	1/5
4 tjedna	3/5
Crvenilo površine abdomena	3/17
Trajanje crvenila površine abdomena	
4 tjedna	3/3
Oteklina koljena	8/17
Trajanje otekline koljena	
1 tjedan	5/8
2 tjedna	3/8
Oteklina površine abdomena	3/17
Trajanje otekline površine abdomena	
2 tjedna	1/3
4 tjedna	2/3
Krvarenje (površina abdomena)	2/17
Trajanje krvarenja (površina abdomena)	
1 dan	1/2
3 dana	1/2
Ukočenost koljena	4/17
Trajanje ukočenosti koljena	
1 tjedan	2/4
2 tjedna	1/4
3 tjedna	1/4

## 5. RASPRAVA

OA koljena jedna je od najčešćih muskuloskeletnih bolesti u odraslih diljem svijeta (2). Nastaje kao posljedica propadanja i gubitka zglobne hrskavice, a klinički simptomi uključuju bol, ukočenost i gubitak zglobne funkcije (2, 10). To je degenerativno, progresivno stanje koje postaje ozbiljan ortopedski problem. Opcije liječenja su mnogobrojne, međutim, većina njih samo smanjuje simptome bez utjecaja na modifikaciju bolesti. Iz toga razloga razvijaju se nove metode čiji je cilj poticanje regeneracije hrskavice i modifikacija same bolesti (26).

U ovom istraživanju željeli smo utvrditi uspješnost liječenja OA koljena intraartikularnom aplikacijom autolognih adipoznih matičnih stanica, koje su u dosadašnjim istraživanjima pokazale potencijal u djelovanju na zglobnu hrskavicu, kao i učinak na smanjenje kliničkih simptoma. Liječeni pacijenti bolovali su od OA II. stupnja prema K-L klasifikaciji, koji je prethodno dijagnosticiran radiološkom obradom.

Ova studija, kao i prethodne, potvrdila je primjenu matičnih stanica u liječenju OA koljena kao sigurnu i prihvatljivu metodu liječenja boli i poboljšanja zglobne funkcije, što je mjereno WOMAC indeksom preoperativno i tri mjeseca postoperativno.

U istraživanju je sudjelovalo 17 ispitanika (11 muškaraca i 6 žena). Pomoću WOMAC indeksa utvrđeno je poboljšanje u razdoblju od 3 mjeseca nakon zahvata u 16/17 ispitanika. Za 12 pacijenata razlika rezultata WOMAC indeksa veća je od preporučene minimalne vrijednosti, koja iznosi -10, a prosječna razlika preoperativnog i kontrolnog indeksa je -19 (raspon pouzdanosti: -27 do -12). Rezultat jednoga pacijenta (br. 15) pokazao je pogoršanje nakon zahvata (27).

Meta-analiza, koju su proveli Song i sur., prikazala je slične rezultate kao naše istraživanje. Uključivala je 19 studija i 584 ispitanika te je prikazala primjenu hASCs kao sigurnom i efektivnom terapijom pri redukciji boli. Rezultati su pokazali smanjenje VAS skale (razlika; -34.18; 95 % raspon -37.65 do -31.77) i WOMAC indeksa (razlika; -27.13; 95 % raspon pouzdanosti -31.16 do -23.10), kao i poboljšanje kvalitete života i zglobne funkcije kod pacijenata s OA koljena (26).

Druga meta-analiza, koju su proveli Kim i sur., uključivala je 5 randomiziranih kontroliranih studija s ukupno 220 ispitanika. Rezultati su prikazali značajnu razliku u VAS skali (razlika; -9.2; 95 % raspon pouzdanosti: -17.21, -1.20), ali ne i u WOMAC indeksu (razlika; -7.44; 95

% raspon pouzdanosti -20.38, 5.50). Praćene su promjene i pomoću MR-a, međutim, reparacija hrskavice nije uočena (28).

Fodor i Paulseth su u svojem istraživanju zabilježili značajno poboljšanje 3 mjeseca nakon operacijskog zahvata pomoću WOMAC indeksa i VAS skale, dok u istome vremenskom periodu na MR-u nisu zamijećene nikakve promjene. Nakon trećega mjeseca do godine dana, niti WOMAC indeks niti VAS skala nisu ukazali na daljnje znatne promjene, kao ni na znatno pogoršanje (29).

Pers i sur. uspoređivali su učinak različitih doza injiciranih hASCs (niske, srednje i visoke doze) u I. fazi eskalacijskog istraživanja. Zabilježili su razliku, između preoperativnog WOMAC indeksa i indeksa nakon 3 mjeseca. Razlika, prilikom aplikacije niske doze stanica ( $2 \times 10^6$  stanica), jedina je imala statistički značajni rezultat. Iako je uočeno kliničko poboljšanje i smanjenje boli u sve tri grupe, kao i smanjenje WOMAC indeksa (17).

Istraživanje, koje su proveli Lee i sur., sastojalo se od kontrolne skupine i od skupine koja je primila placebo. Zabilježeno je da jedna intraartikularna injekcija autolognih hASCs dovodi do zadovoljavajućega kliničkog i funkcionalnoga poboljšanja 6 mjeseci nakon zahvata, bez neželjenih učinaka kod pacijenata s OA koljena. Kod pacijenata u kontrolnoj skupini nije zabilježeno poboljšanje u istome vremenskom periodu (16).

Freitag i sur. su u svojem istraživanju uspoređivali učinak jedne ili dvije intraartikularne aplikacije (primljene u razmaku od 6 mjeseci). Smanjenje boli i poboljšanje zglobne funkcije bili su rezultati u obje grupe u usporedbi s kontrolom. Nije bilo dokaza da je terapija jednom injekcijom signifikantno bolja ili lošija, od ponovljene terapije, ali nije bilo ni pojave dodatnih neželjenih učinaka kod pacijenata nakon druge aplikacije (18).

Jo i sur. su u svojem istraživanju prikazali poboljšanje zglobne funkcije 6 mjeseci nakon intraartikularne injekcije hASCs pomoću WOMAC indeksa i VAS skale. Također, proveli su evaluaciju MR-om i artroskopijom na kojima su utvrdili regeneraciju zglobne hrskavice. Biopsija i histološka analiza hrskavice pokazala je glatku površinu regenerirane hrskavice te njezinu dobru integraciju za subhondralnu kost (30). U njihovom *follow-up* istraživanju (2 godine nakon zahvata) uočeno je pogoršanje prikazano VAS skalom i WOMAC indeksom, kao i MR-om (31).

Orozco i sur. su u svome istraživanju koristili autologne mezenhimalne matične stanice koštane srži za intraartikularno injiciranje. Zabilježili su znatno smanjenje boli 3 mjeseca od apliciranja, a stanje se progresivno poboljšavalo kroz sljedećih 9 mjeseci. Poboljšanje u prva tri mjeseca bilo je 69 % vrijednosti dobivene kroz svih 12 mjeseci. Također, ustanovili su kako je u prvih 3 mjeseca smanjenje boli i poboljšanje zglobne funkcije, za vrijeme sportske aktivnosti, još bolje. Štoviše, čak 80 % ukupnoga poboljšanja primijećeno je u prva 3 mjeseca za vrijeme sportske aktivnosti. Smanjenje degenerirane hrskavice uočeno je na MR-u za oko 27 % (32). Za usporedbu, Vega i sur. su u svome istraživanju koristili alogene mezenhimalne matične stanice koštane srži. Također, prikazali su smanjenje boli i poboljšanje zglobne funkcije i kvalitete hrskavice, ali ti rezultati su slabiji u usporedbi s istraživanjima u kojima su korištene autologne stanice (33). Budući da se autologne matične smatraju sigurnijima i ne dovode do stvaranja antitijela, njihova primjena u liječenju OA smatra se adekvatnijom u odnosu na liječenje OA alogenim matičnim stanicama (16).

Teško je potvrditi jesu li adipozne matične stanice učinkovitije od matičnih stanica koštane srži, budući da se provedene studije razlikuju po dizajnu studije, načinu pripreme stanica, načinu praćenja ispitanika, kao i prema kliničkoj slici i komorbiditetima ispitanika te o provedenoj postoperativnoj rehabilitaciji. SVF adipoznih matičnih stanica prema nekim istraživanjima sadrži 500 puta više mezenhimalnih matičnih stanica u usporedbi s istom uzetom količinom matičnih stanica koštane srži (15). Postoje debate o tome koja vrsta matičnih stanica ima bolji hondrogeni potencijal. Naime, jedna *in vitro* studija pokazala je bolji hondrogeni potencijal i diferencijaciju kod matičnih stanica dobivenih iz koštane srži, dok druga govori u prilog boljem hondrogenom potencijalu adipoznih matičnih stanica u inflamatornom okolišu, što upućuje na njihovo bolje djelovanje u liječenju OA (34, 35).

Postoji određena zabrinutost bolesnika o sigurnosti primjene matičnih stanica. U prijašnjim istraživanjima najčešće prijavljena nuspojava je oteklina koljena, a druge prijavljene nuspojave i neželjeni učinci vezani uz intraartikularnu aplikaciju u koljeno su bol, ukočenost te krvarenje (16, 28). Nuspojave i neželjeni učinci koji su povezani s liposukcijom su bol, pojava hematoma, a može se javiti i infekcija te hemoragija (15).

Naša studija pokazala je odsustvo znatne pojave nuspojave i neželjenih učinaka nakon zahvata. Najčešće prijavljena nuspojava je oteklina koljena u trajanju od 7 do 14 dana postoperativno, što je u skladu s prijašnjim istraživanjima (16, 18, 26). Još neke prijavljene nuspojave i neželjeni učinci bili su ukočenost i bol u koljenu. Bol koljena u trajanju do 4 tjedna javila se kod 6 od 17



pacijenata postoperativno, dok je jedan pacijent naveo konstantnu bol u trajanju od 12 tjedana. Nadalje, javili su se bol, crvenilo i oteklina površine abdomena na mjestu liposukcije u trajanju do 4 tjedna. Jedan pacijent navodi krvarenje na mjestu liposukcije prvi dan postoperativno, a drugi u trajanju od tri dana postoperativno. Ovo je konzistentno s prijašnjim istraživanjima i prikazuje da je intraartikularna primjena matičnih stanica kratkoročno sigurna. Za pojavu dugoročnih neželjenih učinaka potrebno je daljnje praćenje, budući da su neka istraživanja pokazala njihovu pojavu 21 mjesec nakon zahvata (16).

Razlika u terapijskom odgovoru među različitim istraživanjima, pa tako i među našim ispitanicima, može se pripisati potencijalnom načinu djelovanja hASCs na liječenje OA koji uključuje dva različita biološka učinka. Prvi je izravna diferencijacija hASCs u hondrocyte, dok je drugi povezan s mogućim parakrinim učinkom izlučenih bioaktivnih molekula, uključujući hondroprotektivne i antiinflamatorne medijatore. Međutim, sposobnost hASCs da se diferenciraju u hondrocyte vjerojatno nije kritična u promatranom terapijskom učinku (17).

Dosadašnje studije prikazuju sljedeće funkcije hASCs: interakcija s imunološkim sustavom i poticanje imunoregulacije, veliki potencijal diferencijacije i reproduktivna aktivnost, sekrecija citokina te inhibiranje lučenja inflamatornih faktora (26).

hASCs su doprinijele regeneraciji oštećene zglobne hrskavice stvaranjem hrskavičnog matriksa i smanjenjem lokalne upale izlučivanjem antiinflamatornih čimbenika. Što sugerira da hASCs moduliraju upalu i stvaraju pogodan lokalni okoliš za regeneraciju tkiva parakrinim mehanizmom. Imunomodulacijska svojstva hASCs dobivenih iz masnoga tkiva jača su od onih dobivenih iz drugih tkiva (17, 30, 32).

Ipak, postoji očita varijacija među donorima koja bi mogla biti povezana s razlikama u prikupljanju, pripremi i izolaciji stanica te količine stanica u dobivenom uzorku. Također, sama djelotvornost hASCs ovisi i o jačini upale, tj. one će biti učinkovnije gdje je upala manja. Prema tome, činjenica da terapijski odgovor ovisi i o primarnoj bolesti ne može se isključiti. Sve u svemu, ovi podaci sugeriraju da hASCs mogu smanjiti sinovitis i pogodovati prikladnom okruženju za regeneraciju tkiva kroz ekspresiju aktivnog faktora rasta ili regrutacije endogenih progenitora (17). Ovo može ukazivati da hASCs imaju i analgetski učinak koji je posljedica smanjivanja upale. Budući da se taj analgetski učinak javlja prije anatomske regeneracije hrskavice, može se zaključiti da se antiinflamatorno djelovanje hASCs na oštećeno tkivo javlja prije regenerativnih efekata (32).

Prednosti primjene adipoznih matičnih stanica, u odnosu na stanice iz drugih izvora, su mogućnost dobivanja velike količine uzroka s puno hASCs minimalno invazivnom i ponovljivom metodom, kao i rapidno širenje kulture stanica koje i dalje zadržavaju svoj fenotip i pluripotenciju. Međutim, glavna prednost hASCs je činjenica da starost i komorbiditeti pacijenata ne utječu na njihovu kvalitetu u usporedbi sa stanicama dobivenih iz koštane srži. U prijašnjim studijama prikazano je da hASCs smanjuju hipertrofiju, potiču diferencijaciju hondrocita i lučenje antiinflamatornih medijatora, inhibiraju sinovijalno zadebljanje i sprječavaju daljnje propadanje hrskavice i na te načine sprječavaju razvoj i smanjuju progresiju OA (17, 30).

Rezultati ove studije konzistentni su s onima iz prijašnjih studija i sugeriraju da hASCs mogu biti korištene u liječenju OA koljena.

Ova studija imala je i nekoliko ograničenja. Prvo, studija nije imala kontrolnu grupu s kojom bi rezultati istraživanja mogli biti uspoređeni. Drugo, broj ispitanika koji su liječeni na ovom tehnikom je malen. Nadalje, kontrola je provedena nakon samo 3 mjeseca, a kako bi se mogli uočiti dugoročni terapijski učinci i neželjeni učinci, potrebno je duže vrijeme praćenja. Također, mogućnost radiološkog praćenja prije i poslije zahvata MR-om, kojom bi se mogla pratiti i zasigurno potvrditi regeneracija hrskavice (ukoliko je do nje došlo) nije postojala.

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i analizom rezultata dobivenih korištenjem standardiziranog upitnika, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- pacijenti liječeni, metodom intraartikularnog apliciranja matičnih stanica kod osteoartritisa koljena, na Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC Osijek, većinski su bili muškarci
- nakon apliciranja matičnih stanica dolazi do poboljšanja WOMAC indeksa u sve tri domene (bol, ukočenost, zglobna funkcija)
- nakon apliciranja matičnih stanica dolazi do poboljšanja ukupnog WOMAC indeksa
- najčešća nuspojava bila je oteklina koljena u trajanju do 2 tjedna
- primjena adipoznih matičnih stanica u liječenju osteoartritisa koljena sigurna je i učinkovita metoda te pokazuje potencijal u smanjenju kliničkih simptoma

## 7. LITERATURA

1. Pećina Marko, Franić Miljenko i suradnici. Kompendij ortopedije. Zagreb: Zdravstveno Veleučilište; 2021. 373 p.
2. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Borić I. Knee Osteoarthritis: A Review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes*. 2020;11(8):854–89.
3. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(2):312–26.
4. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010;26(3):355–69.
5. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham osteoarthritis study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1990;20(3):42–50.
6. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Medica Portuguesa*. 2015;28(1):99–106.
7. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;23(4):507–15.
8. Junqueira J. CL. *Basic Histology, Text and Atlas*. 10th edition. McGraw-Hill/Appleton & Lange; 2002.
9. Ashkavand Z, Malekinejad H, Vishwanath BS. The pathophysiology of osteoarthritis. *Journal of Pharmacy Research*. 2013;7(1):132–8.
10. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek RMD. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scottisc Medical Journal*. 2016;61(1):7–16.
11. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:31–3.
12. Poole AR. An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis. *Frontiers in Bioscience*. 1999;4(1-3):D662–70.

13. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;85(1):49–56.
14. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020;104(2):293–311.
15. Mautner K, Carr D, Whitley J, Bowers R. Allogeneic versus autologous injectable mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: review and current status. *Techniques in Orthopaedics*. 2019;34(4):244–56.
16. Lee WS, Kim HJ, Kim K Il, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase iib, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Translational Medicine*. 2019;8(6):504–11.
17. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase i dose-escalation trial. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;(5):847–56.
18. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative Medicine*. 2019;14(3):213–30.
19. Rapan V, Rapan D, Rapan S. Učinak liječenja osteoartritisa koljenskog zgloba primjenom matičnih stanica - rani rezultati. *Medicina Fluminensis*. 2020;56(3):307–14.
20. Tremolada C, Colombo V, Ventura C. Adipose tissue and mesenchymal stem cells: state of the art and Lipogems® technology development. *Current Stem Cell Reports*. 2016;2(3):304–12.
21. Marušić M, i suradnici. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 6. izdanje. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
22. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis indeks: reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1999;28(4):210–5.
23. Woolacott NF, Corbett MS, Rice SJC. The use and reporting of WOMAC in the assessment of the benefit of physical therapies for the pain of osteoarthritis of the knee: Findings from a systematic review of clinical trials. *Rheumatology*. 2012;51(8):1440–

- 6.
24. Arthrex. Production of Arthrex SVF [Internet]. 2020. Available from: [https://www.arthrex.com/resources/brochures/f9Ocr\\_7tYECc2AFat0uv7A/production-of-microfat](https://www.arthrex.com/resources/brochures/f9Ocr_7tYECc2AFat0uv7A/production-of-microfat). Datum pristupa 18.05.2022.
  25. Ivanković D. i suradnici. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
  26. Song Y, Zhang J, Xu H, Lin Z, Chang H, Liu W, Kong L. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic translation*. 2020;24:121–30.
  27. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC BN. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(11):2635–41.
  28. Kim SH, Ha CW, Park YB, Nam E, Lee JE, Lee HJ. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 139(7):971–80.
  29. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose derived stromal cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(2):229–36.
  30. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254–66.
  31. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, Oh S, Shin JS, Shim H, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a 2-year follow-up study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2017;45(12):2774–83.
  32. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation*. 2013;95(12):1535–41.
  33. Vega A, Martín-Ferrero MA, Canto F Del, Alberca M, García V, Munar A, et al.

- treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1681–90.
34. Huang JI, Kazmi N, Durbhakula MM, Hering TM, Yoo JU, Johnstone B. Chondrogenic potential of progenitor cells derived from human bone marrow and adipose tissue: A patient-matched comparison. *Journal of Orthopaedic Research*. 2005;23(6):1383–9.
35. Pagani S, Borsari V, Veronesi F, Ferrari A, Cepollaro S, Torricelli P, et al. Increased chondrogenic potential of mesenchymal cells from adipose tissue versus bone marrow-derived cells in osteoarthritic in vitro models. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;232(6):1478–88.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi ove studije su ispitati uspješnost aplikacije matičnih stanica praćenjem oporavka pomoću WOMAC indeksa kod pacijenata s osteoartritisom koljena. Također, cilj je ispitati pojavu nuspojava i neželjenih učinaka postoperativno u odnosu na funkcijski nalaz, u obliku otekline, zakočenosti ili upale koljena ili površine abdomena.

**Nacrt studije:** Ovo istraživanje oblikovano je kao presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 17 pacijenata (6 žena i 11 muškaraca). Ispitanici su liječeni metodom aplikacije matičnih stanica kod osteoartritisa koljenskog zgloba na Zavodu za ortopediju, KBC Osijek. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su opći podaci (dob, spol, stupanj artroze i lokalizacija promjene). Funkcijski nalaz oboljeloga zgloba bio je određen prije i tri mjeseca nakon operacijskog zahvata, korištenjem WOMAC indeksa. Ispitana je i pojava mogućih nuspojava i neželjenih učinaka postoperativno.

**Rezultati:** Nakon liječenja osteoartritisa koljena aplikacijom matičnih stanica dolazi do poboljšanja u svim domenama WOMAC indeksa (Wilcoxonov test sume rankova za pojedine domene je: medijan domene boli preoperativno je 9, a na kontrolnome pregledu medijan je 3; medijan domene ukočenosti preoperativno je 2, a na kontrolnome pregledu medijan je 0; medijan domene zglobne funkcije preoperativno je 24, a na kontrolnome pregledu medijan je 6) i u totalnom WOMAC indeksu (kod Wilcoxonovog testa sume rankova, medijan cijele skale kvalitete života preoperativno je 35, a na kontrolnom pregledu medijana 9 (veći broj predstavlja lošiju kvalitetu života)). Najčešća nuspojava nakon operacije bila je oteklina koljena, a prijavljene su još i bol te ukočenost koljena, kao i crvenilo, oteklina i krvarenje površine abdomena. Sve nuspojave i neželjeni učinci nestali su unutar mjesec dana od operacije.

**Zaključak:** Primjena adipoznih matičnih stanica u liječenju osteoartritisa koljena sigurna je i učinkovita te pokazuje potencijal u smanjenju boli, ukočenosti i poboljšanju zglobne funkcije.

**Ključne riječi:** Osteoartritis koljena, adipozne matične stanice, WOMAC indeks



## 9. SUMMARY

**Title:** Stem cell application in the treatment of knee osteoarthritis

**Objectives:** The objectives of this study are to examine the success of stem cell application treatment, by monitoring recovery using the WOMAC index, in patients with osteoarthritis of the knee. It also aims to examine the occurrence of side effects and adverse effects after the procedure in relation to the functional findings in the form of swelling, stiffness or inflammation of the knee or surface abdomen.

**Study Design:** This study was designed as a cross-sectional study.

**Patients and Methods:** The study involved 17 patients (6 women and 11 men). Subjects were treated with a stem cell application for osteoarthritis of the knee at the Department of Orthopedics, University Hospital Center Osijek. General data (age, sex, grade of arthrosis, and localization of the change) were collected from the available medical documentation. The functional findings of the affected joint were determined before and three months after the procedure using the WOMAC index. The occurrence of possible adverse effects and side effects was also examined postoperatively.

**Results:** After treatment of osteoarthritis of the knee with the stem cell application, there is an improvement in all domains of the WOMAC index (Wilcoxon's test of the sum of wounds for individual domains is: the median of pain domain was 9 preoperatively, and the median on control examination was 3; the median of stiffness domain was 2 preoperatively and on control examination was 0; the median of function domain was 24 preoperatively, and the median on the control examination was 6) and in the total WOMAC index (Wilcoxon sum test, the median of the whole quality of life scale was 35 preoperatively, and on the control examination median was 9 (higher number means the poorer quality of life)). The most common side effect after surgery was swelling of the knee. Knee pain and stiffness, as well as redness, bleeding and pain on the stomach surface were reported. All side effects and adverse effects disappeared within a month of surgery.

**Conclusion:** The use of adipose stem cells in the treatment of knee osteoarthritis is safe and effective and shows potential in reducing pain, and stiffness and improving joint function.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, adipose stem cells, WOMAC index

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Iva Mijatović

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Email: iva.mijatovic13@gmail.com

Mjesto i datum rođenja:

Osijek, 25. kolovoza 1997.

Kućna adresa:

Drinska 99, 31000 Osijek

Tel: 095/353-3975

### Obrazovanje:

Od 2016.                   Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Od 2012. – 2016.       Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

Od 2004. – 2012.       Osnovna škola August Šenoa, Osijek

### Kongresne aktivnosti

- ožujak 2022. – OSCON, Osijek (*Multidisciplinary approach in the treatment of vulgar psoriasis: a case report*)
- svibanj 2022. – 7. kongres hrvatskih dermatovenerologa (*Rosacea treatment in a pregnant woman – case report*)

## **11. PRILOZI**

1. WOMAC indeks – prije operacije
2. WOMAC indeks – kontrola
3. Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju
4. Upitnik o nuspojavama i neželjenim učincima

Prilog 1. WOMAC indeks – prije operacije

ŠIFRA PACIJENTA \_\_\_\_\_ LOKALIZACIJA \_\_\_\_\_

MJESEC OPERACIJE \_\_\_\_\_

Prosječna jakost simptoma u posljednjih 48h

Molim popuniti prema parametrima: 0 – nema, 1 – slabo, 2 – umjereno, 3 – jako, 4 – ekstremno

<b>BOL</b>	0	1	2	3	4
Bol prilikom hodanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom uspinjanja uza stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noćna bol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom mirovanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom opterećenja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UKOČENOST</b>	0	1	2	3	4
Jutarnja ukočenost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ukočenost koja se javlja tijekom dana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Prosječna razina poteškoća prilikom izvođenja sljedećih funkcija</b>	0	1	2	3	4
Silazak niz stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uspinjanje uza stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ustajanje iz sjedećeg položaja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dugotrajno stajanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saginjanje do poda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hodanje na ravnoj površini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulazak/ izlazak iz auta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odlazak u kupovinu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oblačenje čarapa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ustajanje iz kreveta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Skidanje čarapa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ležanje u krevetu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulazak/ izlazak iz kade/ tuša	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjedenje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjedenje/ ustajanje sa zahodske školjke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Izvođenje teških kućanskih poslova	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Izvođenje lakih kućanskih poslova	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

WOMAC \_\_\_\_\_

Prilog 2. WOMAC indeks – kontrola

ŠIFRA PACIJENTA \_\_\_\_\_ LOKALIZACIJA \_\_\_\_\_

MJESEC KONTROLE \_\_\_\_\_

Prosječna jakost simptoma u posljednjih 48h

Molim popuniti prema parametrima: 0 – nema, 1 – slabo, 2 – umjereno, 3 – jako, 4 – ekstremno

<b>BOL</b>	0	1	2	3	4
Bol prilikom hodanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom uspinjanja uza stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noćna bol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom mirovanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bol prilikom opterećenja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UKOČENOST</b>	0	1	2	3	4
Jutarnja ukočenost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ukočenost koja se javlja tijekom dana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Prosječna razina poteškoća prilikom izvođenja sljedećih funkcija</b>	0	1	2	3	4
Silazak niz stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uspinjanje uza stube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ustajanje iz sjedećeg položaja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dugotrajno stajanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saginjanje do poda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hodanje na ravnoj površini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulazak/ izlazak iz auta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odlazak u kupovinu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oblačenje čarapa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ustajanje iz kreveta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Skidanje čarapa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ležanje u krevetu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulazak/ izlazak iz kade/ tuša	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjedenje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjedenje/ ustajanje sa zahodske školjke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Izvođenje teških kućanskih poslova	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Izvođenje lakih kućanskih poslova	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

WOMAC \_\_\_\_\_

### Prilog 3. Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju

#### INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Primjena matičnih stanica u liječenju osteoartritisa koljena

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA: Iva Mijatović

Ovaj tekst će biti pročitao prije svakog telefonskog poziva s pacijentom koji ispunjava uvjete sudjelovanja u istraživanju.

Poštovani/a, moje ime je Iva Mijatović, studentica sam šeste godine medicine, zanima me biste li bili voljni sudjelovati u znanstvenom istraživanju „Primjena matičnih stanica u liječenju osteoartritisa koljena“ u svrhu izrade diplomskog rada.

Vaše je sudjelovanje u ovom istraživanju u potpunosti dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete slobodno odlučiti da ne želite sudjelovati bez da dajete objašnjenja o razlogu. Odustajanje od ispitivanja neće utjecati način, postupke i tijek Vašeg liječenja.

Istraživanje se provodi s ciljem prikupljanja informacija koje će se koristiti isključivo u znanstvene svrhe.

Garantiram potpunu anonimnost i zaštita Vaših osobnih podataka.

Ukoliko želite sudjelovati postaviti ću Vam nekoliko pitanja u vezi simptoma zahvaćenog zgloba u posljednjih 48 sati. Na pitanja mi odgovorite sa brojevima od 0-4, gdje 0 znači nema simptoma, 1 slabi simptomi, 2 umjereni, 3 jaki i 4 ekstremni.

Imate li dodatnih pitanja?

Želite li sudjelovati u istraživanju?

#### Prilog 4. Upitnik o nuspojavama i neželjenim učincima

Nuspojave i neželjeni učinci nakon aplikacije matičnih stanica

ŠIFRA PACIJENTA \_\_\_\_\_

Nuspojave i neželjeni učinci 3 mjeseca nakon operacije

NUSPOJAVA	DA/NE	U TRAJANJU OD ___ POSTOPERATIVNO
Bolovi koljena	<input type="checkbox"/>	
Bolovi površine abdomena	<input type="checkbox"/>	
Crvenilo koljena	<input type="checkbox"/>	
Crvenilo površine abdomena	<input type="checkbox"/>	
Oteklina koljena	<input type="checkbox"/>	
Oteklina površine abdomena	<input type="checkbox"/>	
Krvarenje (koljeno)	<input type="checkbox"/>	
Krvarenje (površina abdomena)	<input type="checkbox"/>	
Ukočenost koljena	<input type="checkbox"/>	
Infekcija koljena	<input type="checkbox"/>	
Infekcija površine abdomena	<input type="checkbox"/>	
Ortopedski pregled	<input type="checkbox"/>	
Blokada	<input type="checkbox"/>	
Ostalo	<input type="checkbox"/>	
Fizikalna	<input type="checkbox"/>	