

Učinkovitost hijaluronske kiseline u liječenju osteoartritisa koljena

Vlahović, Irena

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:152:417863>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



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

Irena Vlahović

**UČINKOVITOST HIJALURONSKE
KISELINE U LIJEČENJU
OSTEOARTRITISA KOLJENA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Irena Vlahović

**UČINKOVITOST HIJALURONSKE
KISELINE U LIJEČENJU
OSTEOARTRITISA 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 31 list, 7 tablica i 2 slike.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Osteoartroza..... | 1 |
| 1.2. Klinička slika i dijagnostika osteoartroze koljenog zgloba | 1 |
| 1.3. Radiološka podjela osteoartroze po Kellgren-Lawrenceu..... | 2 |
| 1.4. Operacijsko liječenje osteoartroze koljenog zgloba | 2 |
| 1.5. Konzervativno liječenje osteoartroze koljenog zgloba..... | 2 |
| 1.5.1. Intraartikularna primjena kortikosteroida | 2 |
| 1.5.2. Intraartikularna primjena PRP-a | 3 |
| 1.5.3. Intraartikularna aplikacija matičnih stanica | 4 |
| 1.5.4. Intraartikularna aplikacija hijaluronata | 4 |
| 2. CILJ RADA..... | 7 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 8 |
| 3.1. Ustroj studije..... | 8 |
| 3.2. Ispitanici | 8 |
| 3.3. Metode | 8 |
| 3.4. Statističke metode..... | 9 |
| 4. REZULTATI..... | 10 |
| 5. RASPRAVA..... | 17 |
| 6. ZAKLJUČAK | 19 |
| 7. SAŽETAK..... | 20 |
| 8. SUMMARY | 21 |
| 9. LITERATURA..... | 22 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 25 |

POPIS KRATICA

AP – anteroposteriorna projekcija

ESCEO – engl. *The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*, Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i bolesti mišićno-koštanog sustava

HA – engl. *hyaluronic acid*, hijaluronska kiselina

HMWHA – engl. *high molecular weight hyaluronic acid*, hijaluronska kiselina visoke molekularne težine

IAHA – engl. *intra-articular hyaluronic acid*, intraartikularna aplikacija hijaluronske kiseline

KL – Kellgren i Lawrence

MSC – engl. *mesenchymal stem cells*, mezenhimske matične stanice

NSAID – engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*, nesteroidni protuupalni lijekovi

OA – osteoartritis

PRP – engl. *platelet rich plasma*, plazma bogata trombocitima

SAD – Sjedinjene Američke Države

VAS – vizualno analogna skala

1. UVOD

1.1. Osteoartroza

Napretkom suvremene medicine, koja poboljšava prevenciju, dijagnostiku i liječenje mnogih bolesti koje su nekada bile opasne po život, stanovništvo danas živi duže. Duži životni vijek doveo je do porasta degenerativnih stanja uključujući osteoartritis (1).

Osteoartroza, ili u anglosaksonskoj literaturi pod nazivom osteoartritis (OA), je progresivna i degenerativna bolest koja često zahvaća koljeni zglob, a posebice hrskavicu, subhondralnu koštanu površinu i sinoviju (2). Bolest je češća u žena i obolijeva više od 3 % žena starijih od 75 godina. Osteoartroza može biti primarna (idiopatska) ili sekundarna. Sekundarna može uslijediti nakon intraartikularne frakture, meniscektomije, osteonekroze i neuropatije zgloba (3).

Obnova oštećenih zglobnih hrskavica u bolesnika s OA izazovan je problem za istraživače i kliničare (4). Liječenje za modificiranje bolesti još uvijek ne postoji, a kontrolira se kombinacijom nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta koji su u prvom redu namijenjeni ublažavanju simptoma bola i gubitka funkcije koljena (5).

Tjelesna neaktivnost vezana za procese bolesti, kao što je OA, može dovesti do pojave brojnih nezaznih bolesti poput srčanih bolesti, moždanog udara, dijabetesa, raka dojke i debelog crijeva, hipertenzije, pretilosti i poremećaja mentalnog zdravlja (6).

Porast broja pacijenata sa simptomatskim OA sve više opterećuje ekonomiju zdravstvenog sustava (7). Osteoartritis vodeća je indikacija za upotrebu lijekova koji se izdaju na recept, a koji godišnje stoje oko 3000 dolara po pacijentu u SAD-u (8).

1.2. Klinička slika i dijagnostika osteoartroze koljenog zgloba

Najčešći simptom osteoartroze je bol u zglobu koja se pogoršava u kretanju, a smanjuje u mirovanju (9). Kako artroza napreduje pokretnost zgloba se sužava uz bolnost, krepitacije ili osjećaj struganja (10). Kliničkim pregledom otkriva se antalgican hod te pacijent šepa, provodeći kratko vrijeme na bolnoj nozi i pomičući svoje težište kako bi smanjio teret na toj nozi. Deformitet koljenog zgloba kod osteoartritičnih pacijenata je varus oblika s gubitkom kosti na medijalnoj strani, dok se kod reumatoidnih pacijenata pojavljuje valgus deformitet (3). Za potvrdu dijagnoze ili isključivanje drugih stanja koristan je radiografski prikaz, gdje se prikazuje suženje zglobnog prostora i formiranje osteofita. Laboratorijsko testiranje nije

potrebno za postavljanje dijagnoze jer su znaci upale obično normalni, a imunološko testiranje potrebno je tek kod dokazane upale ili sinovitisa, kada je autoimuni artritis vjerojatnija dijagnoza (11).

1.3. Radiološka podjela osteoartroze po Kellgren-Lawrenceu

Prvi formalizirani pokušaj uspostave radiografske klasifikacije za OA opisali su JH Kellgren i JS Lawrence (KL) 1957. godine u sjeverozapadnoj Engleskoj. Trenutno je klasifikacija po KL skali najčešće korišteni klinički alat za radiografsku dijagnostiku OA koljena. KL klasifikacija izvorno je opisana pomoću radiografskih AP snimaka koljena. Svakoj slici dodijeljena je ocjena od 0 do 4 (12), koja je povezana s povećanjem ozbiljnosti OA. Tako se ocjenom 0 označava odsutnost OA, a stupanj 4 označava ozbiljnu OA. Progresija OA počinje od stvaranja osteofita, prelazeći na suženje zglobnog prostora i završavajući deformacijom zglobnih površina (13).

1.4. Operacijsko liječenje osteoartroze koljenog zgloba

Kirurške opcije uključuju osteotomiju, artrodezu ili zamjenu koljena. Osteotomijom se presijeca kost, ispravlja deformitet i izmjenjuje nosiva mehanika zgloba. Artrodeza se izvodi pomoću prilagođenog intramedularnog čavla ili ekstramedularnom tehnikom s vanjskim fiksatorom. Kada je zahvaćen samo jedan dio zgloba može se zamijeniti djelomičnom protezom, no ako su oštećeni i ostali dijelovi radi se potpuna zamjena koljena (3).

1.5. Konzervativno liječenje osteoartroze koljenog zgloba

Neoperativne metode prva su linija liječenja OA. Pretile bolesnike treba poticati na gubitak kilograma, redovito vježbanje za sprečavanje ukočenosti zglobova te poticati na korištenje protuupalnih lijekova (2). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) pokazali su se učinkovitima u smanjenju bola i funkcionalnom poboljšanju u simptomatskom liječenju OA koljena (14). Pomagala za hodanje, npr. štap, mogu biti od koristi. Ključna komponenta neoperativnih strategija su intraartikularne injekcije. Intraartikularne injekcije steroida mogu pružiti dugotrajno olakšanje bola, a koriste se i hijaluronska kiselina (HA), plazma bogata trombocitima (PRP) i terapija stanicama, uključujući koncentrat aspirata koštane srži (3, 15).

1.5.1. Intraartikularna primjena kortikosteroida

Sintetički kortikosteroidi djeluju izravno na nuklearne steroidne receptore i prekidaju upalnu i imunološku kaskadu na nekoliko razina. Tako smanjuju vaskularnu propusnost i inhibiraju nakupljanje upalnih stanica, fagocitozu, proizvodnju neutrofilnog superoksida, metaloproteinaze i aktivatora metaloproteinaze i sprečavaju sintezu i izlučivanje nekoliko upalnih posrednika poput prostaglandina i leukotriena (16). Također povećavaju viskoznost i

koncentraciju hijaluronske kiseline u sinovijalnoj tekućini. Najčešći dostupni kortikosteroidi za intraartikularnu primjenu su metilprednizolon i triamcinolon. Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenim do jakim bolom, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Preporučuje se prethodno evakuirati izljev (smanjenje pritiska, razrjeđenje lijeka), dok nakon infiltracije zglob treba nekoliko puta pokrenuti, uz preporuku mirovanja tijekom 24 sata i smanjenja opterećenja tijekom jednog tjedna (17).

Dokazi upućuju da intraartikularna primjena kortikosterida ima umjerenu korist u smanjenju bola i poboljšanju funkcije u ranoj fazi OA koljena. Učinci su najizraženiji u ranom vremenskom razdoblju nakon injekcije i ne traju duže od 6 mjeseci (15). Može se uzeti u obzir kao dodatak temeljnoj terapiji za ublažavanje umjerenog do jakog bola kod oboljelih od OA. Iako je rizik od štetnih utjecaja relativno nizak, ponavljane injekcije treba obavljati s oprezom zbog rizika od daljnjeg gubitka volumena hrskavice (16).

X. Ma et al. svojom su meta-analizom pokazali da su intraartikularni kortikosteroidi djelotvorniji u ublažavanju bola od intraartikularne primjene hijaluronata u kratkom razdoblju (do 1 mjeseca), dok je hijaluronat učinkovitiji dugoročno (do 6 mjeseci) (18).

1.5.2. Intraartikularna primjena PRP-a

Plazma bogata trombocitima (PRP) sadrži najmanje milijun trombocita po mililitru, što se smatra pragom potrebnim za stimulaciju ciljanih stanica. Centrifugiranjem autologne cjelovite krvi PRP se odvađa od crvenih krvnih stanica. Ubrizgani trombociti degranuliraju oslobađajući proteine, citokine i čimbenike rasta koji pomažu u reguliranju upalnog procesa i potiču proliferaciju stanica. Potonji faktori doprinose sveobuhvatnoj ulozi PRP-a, uključujući hondrogenezu, pregradnju kostiju, proliferaciju, angiogenezu, koagulaciju, diferencijaciju stanica te djeluje protuupalno (16).

Brojni načini za pripremu PRP-a dostupni su te se razlikuju u učinkovitosti hvatanja trombocita i koncentraciji dodatnih sastojaka (tj. bijelih krvnih zrnaca, faktora rasta itd.). Intraartikularna primjena PRP-a smanjuje bol i poboljšava funkciju do jedne godine nakon injekcije u bolesnika s blagim do umjerenim OA koljena (15). Kliničari bi trebali primijeniti PRP u bolesnika sa simptomatskom OA koljena s Kellgren-Lawrenceovim stupnjevima od I do III. PRP injekcije mogu se primijeniti od 2 do 4 puta s razmakom od 2 do 4 tjedna (7). PRP je siguran i ne uzrokuje ozbiljne komplikacije. Manji štetni utjecaji udruženi s opetovanim IA injekcijama bili su umjereni bol, otjecanje i blagi izljev koji su trajali nekoliko dana (16).

C. Meheux et al. svojim su sustavnim preglednim člankom pokazali da je PRP značajno bolji od hijaluronata ili placeba za liječenje simptomatske OA koljena (7).

1.5.3. Intraartikularna aplikacija matičnih stanica

Mezenhimske matične stanice (MSC) mogu se diferencirati u stanice hondrogene loze i pridonijeti cijeljenju. Neka su istraživanja čak izvijestila da imaju sposobnost pomaganja regeneracije subhondralne kosti s manjim defektima. Međutim, druge teorije pripisuju klinički učinak snažnim protuupalnim svojstvima, a ne regenerativnom potencijalu (15). MSC suzbijaju proliferaciju upalnih T-stanica i inhibiraju sazrijevanje monocita i mijeloidnih dendritičkih stanica, što rezultira imunomodulacijskim i protuupalnim učinkom (1).

Izvor MSC-a vrlo je važan čimbenik koji utječe na kakvoću rezultata. U usporedbi s matičnim stanicama koštane srži, MSC-ovi dobiveni iz masnog tkiva imaju par prednosti: mogu se lako pročistiti iz masti te masno tkivo sadrži znatno veći broj matičnih stanica od koštane srži. Pokazalo se da matične stanice dobivene iz masnog tkiva održavaju svoj potencijal diferencijacije čak i u kasnijim fazama života i imaju bolji hondrogeni potencijal od matičnih stanica iz koštane srži (4).

Intraartikularne injekcije MSC-a dovele su do smanjenja bola i funkcionalnog poboljšanja u nizu pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Važno je da je primjena matičnih stanica u ograničenom broju slučajeva pokazala ponovni porast volumena hrskavice i modifikaciju bolesti (1).

Nema dovoljno dokaza koji bi podržali uporabu matičnih stanica u liječenju OA koljena. Zbog toga bi se intraartikularna aplikacija matičnih stanica trebala ograničiti na registrirana kontrolirana ispitivanja (15).

1.5.4. Intraartikularna aplikacija hijaluronata

U bolesnika s osteoartritisom sinovijalna hijaluronska kiselina se depolimerizira i čisti većom brzinom od normalne, što rezultira smanjenjem molekularne težine i koncentracije pa se samim time gubi njezina funkcija ublažavanja udaraca i podmazivanja (19).

Hijaluronska kiselina (HA) prirodni je polimer koji povećava viskoznost sinovijalne tekućine kao i čvrstoću zglobnih hrskavica (20). Kod osteoartritisa djeluje na smanjenje upale smanjujući oksidativni stres i inhibirajući fagocitozu makrofaga (15, 21). HA ima neizravno i izravno analgetsko djelovanje u zglobovima. Neizravni učinak djeluje preko protuupalnih svojstava

HA, a izravni učinak djeluje izravnom inhibicijom nociceptora i smanjenom sintezom bradikinina i tvari P (16).

Zbog mehanizma djelovanja primjena hijaluronske kiseline i njezinih derivata naziva se viskosuplementacija. Preparati hijaluronske kiseline i njezinih derivata razlikuju se prema podrijetlu, odnosno načinu proizvodnje, a najvažnija je razlika u molekularnoj težini, koja je raspona između 100 do 10 000 kDa, o čemu ovisi primjenjuju li se jednokratno ili do 5 puta u jednom ciklusu (u tjednim intervalima) (6, 17). Iako osnovne znanstvene studije predlažu da upotreba hijaluronske kiseline niske molekularne težine, srednje molekularne težine i visoke molekularne težine (HMWHA) ima učinke koji mijenjaju bolest (22), komparativne kliničke studije i meta-analize favoriziraju učinkovitost HMWHA za OA koljena (14, 16). R. Altman et al. u svojoj meta-analizi nisu našli značajnu razliku u pojavi izljeva pri aplikaciji HA različite molekularne težine, dok su proizvodi visoke molekularne težine pokazali najveću stopu upale na mjestu ubrizgavanja (21).

Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i bolesti mišićno-koštanog sustava (ESCEO) potiče aplikaciju ponovljenih ciklusa hijaluronata kod pacijenata koji su reagirali na prvu injekciju započinjući novi ciklus liječenja čim se pojave prvi simptomi bolesti (5). Dokazi iz stvarnih studija ponovljenih aplikacija hijaluronske kiseline pokazuju smanjenje bola ili poboljšanje funkcije u trajanju do 40 mjeseci (12 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa ubrizgavanja), smanjenje upotrebe istodobne analgezije do 50 % i moguće kasnije potrebe za potpunom zamjenom koljena za 2 godine (23).

A. Rutjes et al. otkrili su manji, klinički nevažan, učinak viskosuplementacije na bol te nikakav učinak na poboljšanje funkcije zgloba (19). Međutim, Cochrane pregled 76 kliničkih ispitivanja zaključio je da je viskosuplementacija bila učinkovita u liječenju osteoartritisa koljena. Učinak liječenja često je trajao do četiri mjeseca i doveo do smanjenja bola i poboljšanja funkcije. Najveći nedostatak aplikacije hijaluronske kiseline su troškovi (11), koji bi se mogli smanjiti primjenom pojedinačne veće doze hijaluronata koja bi bila jednako učinkovita kao i ponovljene doze tijekom 12 mjeseci (24).

Intraartikularne injekcije HMWHA ublažavaju bol i poboljšavaju funkciju u usporedbi s placeboom i mogu se uzeti u obzir u bolesnika s blagom do umjerenom OA koljena (15, 25). No aplikacija HA ne razlikuje se značajno od kontinuiranih oralnih NSAID-a u vremenu od 4 do 12 tjedana, (20, 26) pa s obzirom na povoljan sigurnosni profil IAHA-e nad NSAID-ovima,

IAHA mogla bi biti alternativa NSAID-ovima za OA koljena, posebno za starije bolesnike s većim rizikom za sistavne štetne nuspojave (12, 27).

S. Ullah et al. u svojem su istraživanju utvrdili da hijaluronska kiselina i metilprednizolon, kao kombinirana terapija, pokazuju bolju učinkovitost od same hijaluronske kiseline, stoga se kombinacija ovih dvaju lijekova u jednoj bočici može koristiti kao učinkovito i lako neoperativno liječenje osteoartritisa koljena (28).

2. CILJ RADA

Cilj je rada ispitati učinkovitost hijaluronata u smanjenju bolova kod pacijenata s artrozom koljenog zgloba tako što će se uspoređivati razina bola prije te nakon aplikacije hijaluronata intrartikularno.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje oblikovano je kao presječna studija (29) u kojoj su prikupljeni podatci o ispitanicima oboljelima od osteoartroze koljenog zgloba, koji su liječeni u Zavodu za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.2. Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju su 33 pacijenta s osteoartritisom koljenog zgloba artroze I., II., i III. stupnja. Liječeni su ambulantno aplikacijom hijaluronata (Suplasyn) u zglob preparatom od 2 ml u periodičnom razmaku od jednog tjedna, u tri navrata, u Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek unatrag 3 mjeseca. Uveden je sustav šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su podatci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Prilikom izrade ovog rada prikupili su se podatci iz ambulantnih listova pacijenata liječenih unatrag 3 mjeseca ambulantno aplikacijom hijaluronata u koljeni zglob zbog degeneracijskih promjena na istom Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek. Iz dostupne medicinske dokumentacije obradili su se opći podatci koji govore o spolu, dobi, lokalizaciji artroze, stupnju artroze te intenzitetu bola prije i poslije operacije po VAS skali te dužini trajanja ambulantne procedure. Stupanj artroze određen je Kellgren-Lawrenceovom klasifikacijom (Tablica 1.) (13).

Tablica 1. Kellgren-Lawrenceova klasifikacija artroze

| STUPANJ | RADIOLOŠKI NALAZ |
|----------------|--|
| 0 | Radiografski nisu prisutne nikakve značajke osteoartritisa |
| I | Sumnjivo suženje zglobne pukotine i moguće dodirivanje osteofita |
| II | Sigurna pojava osteofita i moguće suženje zglobne pukotine na anterioposteriornoj snimci u stojećem položaju |
| III | Multipli osteofiti, suženje zglobne pukotine, skleroza, mogući deformiteti kostiju |
| IV | Veliki osteofiti, znatno suženje zglobne pukotine, teška skleroza, definitivni deformiteti kostiju |

Uspješnost zahvata određena je smanjenjem stupnja bola prije i nakon zahvata mjerenog vizualno-analognom skalom (VAS). Od bolesnika se tražilo da na 10 centimetara dugoj crti označi mjesto koje odgovara jačini njihovog bola, nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očita VAS broj, pritom 0 označava izostanak bola, a 10 najjači bol.

3.4. Statističke metode

Kategorički podatci bili su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama, a numerički podatci bit će opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjele koja slijedi normalu, a u ostalim slučajevima, medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli bit će testirane χ^2 testom ili Fischerovim egzaktnim testom. Razlike numeričkih varijabli među trima nezavisnim skupinama testirane su Kruskal-Wallisovim H testom. Razlike numeričkih varijabli među skupinama testirane su Friedmanovim testom, a unutar svake skupine Wilcoxonovim testom. Zbog velikog broja provedenih statističkih testiranja, primijenjena je Bonferroni korekcija granične vrijednosti statističke značajnosti rezultata, koja je postavljena na $P < 0,01$. Sve P vrijednosti dvostrane su. Podatci su bili statistički analizirani upotrebom statističkog programa SPSS (engl. *Statistical Package for the Social Science*) (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i *Microsoft Office Excel* tabličnog kalkulatora.

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 33 ispitanika u Zavodu za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od 3 mjeseca s ciljem liječenja osteoartritisa koljenog zgloba aplikacijom hijaluronata (Suplasyn) u zglob preparatom od 2 ml u periodičnom razmaku od jednog tjedna u tri navrata.

Sudjelovalo je 14 (42 %) muškaraca i 19 (58 %) žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi je 54 godine (interkvartilnog raspona od 40 do 64 godine) (Tablica 2.).

Tablica 2. Opći podatci o ispitanicima

| | | n (%) |
|-------------------------|--------|-----------|
| Spol | Ženski | 19 (58 %) |
| | Muški | 14 (42 %) |
| Ranija operacija | NE | 19 (58 %) |
| | DA | 14 (42 %) |

Četrnaest ispitanika (42 %) imalo je prijašnju operaciju koljena, od kojih je 6 (18 %) imalo parcijalnu meniscektomiju, a troje (9 %) ispitanika *toilette* hrskavice. Totalna meniscektomija provedena je kod 2 (6,1 %) ispitanika, a korektivna osteotomija tibije, osteosinteza patele te ventralizacija patele provedene su kod 1 (3 %) ispitanika svaka posebno (Tablica 3.).

Tablica 3. Ispitanici koji su imali raniju operaciju koljena

| | | Vrsta operacije | N (%) |
|-------------------------|----|-------------------------------|-----------|
| Ranija operacija | DA | Meniscektomija partialis | 6 (18 %) |
| | | <i>Toilette</i> hrskavice | 3 (9 %) |
| | | Meniscektomija totalna | 2 (6 %) |
| | | Korektivna osteotomija tibije | 1 (3 %) |
| | | Osteosinteza patele | 1 (3 %) |
| | | Ventralizacija patele | 1 (3 %) |
| | | Ukupno | 14 (42 %) |

Ispitanici su podijeljeni po težini osteoartroze pomoću radiografskih nalaza te su stupnjevani po Kellgren-Lawrenceu. Najviše ispitanika, njih 16 (49 %), ima stupanj II, njih 9 (27 %) ima stupanj I, dok ostalih 8 (24 %) ima stupanj III.

Nadalje, ispitanici su podijeljeni u dobne skupine gdje je 18 (55 %) ispitanika dobi od 41 do 65 godina, a 9 (27 %) ispitanika ima 40 godina i manje. U dobnoj skupini od 66 i više je 6 (18 %) ispitanika. Najviše ispitanika, njih 15/16 ima stupanj OA II i dobne je skupine od 41 do 65, a zatim njih 8/9 ima stupanj OA I i dobi je 40 godina i manje, dok njih 6/8 ima stupanj OA III i dobne skupine su 66 godina i više. Ispitanici sa stupnjem OA III značajno su starije životne dobi u odnosu na ispitanike sa stupnjem OA I i II (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 4.).

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

| | | | Stupanj OA | | | Ukupno n (%) | P* |
|----------------------|-------|----------|------------|-------|-----|-----------------|-------------------|
| | | | I | II | III | | |
| Dobna skupina | ≤ 40 | n/ukupno | 8/9 | 1/16 | 0 | 9 (27) | < 0,001 |
| | 41-65 | n/ukupno | 1/9 | 15/16 | 2/8 | 18 (55) | |
| | ≥ 66 | n/ukupno | 0 | 0 | 6/8 | 6 (18) | |
| Ukupno | | n/ukupno | 9/9 | 16/16 | 8/8 | 33 (100) | |

*Fisherov egzaktini test; OA – osteoartroza

Kod ispitanika sa stupnjem osteoartroze III značajno je jači bol, medijana 7 (interkvartilnog raspona od 6 do 7) na VAS-u u rasponu od 4 do 8 (Kruskal-Wallis H test, $P < 0,001$). Ispitanici sa stupnjem osteoartroze III značajno su starije životne dobi, medijana 70 (interkvartilnog raspona od 65 do 72) godina u rasponu od 26 do 73 (Kruskal-Wallis H test, $P < 0,001$) (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema radiografskom nalazu stupnjevanom po Kellgren-Lawrenceu prema jačini bola prije aplikacija HA i životnoj dobi

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | | P† |
|-----------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|
| | I* | II* | III* | Ukupno | |
| VAS‡ | 4 (4 - 5) | 5 (5 - 5) | 7 (6 - 7) | 5 (4 - 6) | < 0,001 |
| Dob ispitanika | 33 (29 - 38) | 54 (50 - 61) | 70 (65 - 72) | 54 (40 - 64) | < 0,001 |

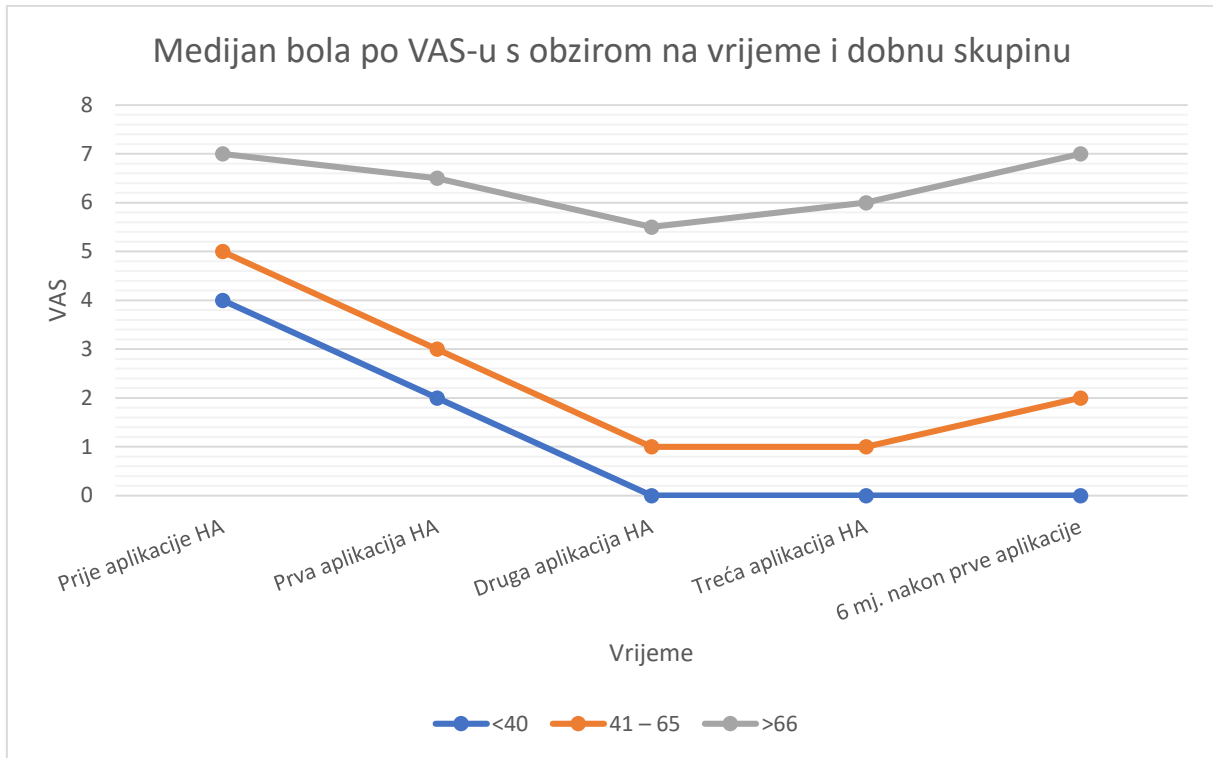
*Kellgren-Lawrence stupanj osteoartroze, †Kruskal-Wallis H test, VAS -vizualno analogna skala bola

Značajno smanjenje bola za dobnu skupinu od 40 godina i mlađe nakon druge aplikacije hijaluronske kiseline medijana 0 ((interkvartilnog raspona od 0 do 0), (Wilcoxonov test, $P = 0,005$)). Značajno smanjenje bola za dobnu skupinu od 41 do 65 godina nakon treće aplikacije medijana 1 ((interkvartilnog raspona od 0 do 2), (Wilcoxonov test, $P = 0,008$)) te šest mjeseci nakon prve aplikacije medijana 2 ((interkvartilnog raspona od 0 do 3), (Wilcoxonov test, $P = 0,01$)). Za dobnu skupinu od 66 godina i starije nema značajnog smanjenja bola nakon aplikacije hijaluronske kiseline (Tablica 6., Slika 1.).

Tablica 6. Procjena jakosti bola prije aplikacija hijaluronske kiseline, nakon prve aplikacije, nakon druge aplikacije, nakon treće aplikacije te šest mjeseci nakon prve aplikacije s obzirom na dobne skupine

| | | Medijan (interkvartilni raspon) | | | | | P* |
|---------------|-------------|---------------------------------|---------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|
| | | VAS1 | VAS2 | VAS3 | VAS4 | VAS5 | |
| Dobna skupina | ≤ 40 † | 4 (4 – 5) | 2 (2 – 3) | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 1) | < 0,001 |
| | 41 – 65 ‡ | 5 (4,8 – 5,3) | 3 (2 – 4) | 1 (1 – 2) | 1 (0 – 2) | 2 (0 – 3) | < 0,001 |
| | ≥ 66 § | 7 (6 – 7,3) | 6,5 (5 – 7,3) | 5,5 (4,8 – 6,5) | 6 (4,8 – 7) | 7 (6,5 – 8) | 0,02 |

*Friedmanov test, † na razini $P < 0,01$ značajna je razlika VAS1 vs. VAS2, VAS2 vs. VAS3, ‡ na razini $P < 0,01$ značajna je razlika VAS1 vs. VAS2, VAS2 vs. VAS3, VAS3 vs. VAS4, VAS4 vs. VAS5, § na razini $P < 0,01$ nema značajne razlike, VAS – vizualno analogna skala bola (1 – prije aplikacije hijaluronske kiseline, 2 – nakon prve aplikacije hijaluronske kiseline, 3 – nakon druge aplikacije hijaluronske kiseline, 4 – nakon treće aplikacije hijaluronske kiseline, 5 – šest mjeseci nakon prve aplikacije hijaluronske kiseline).



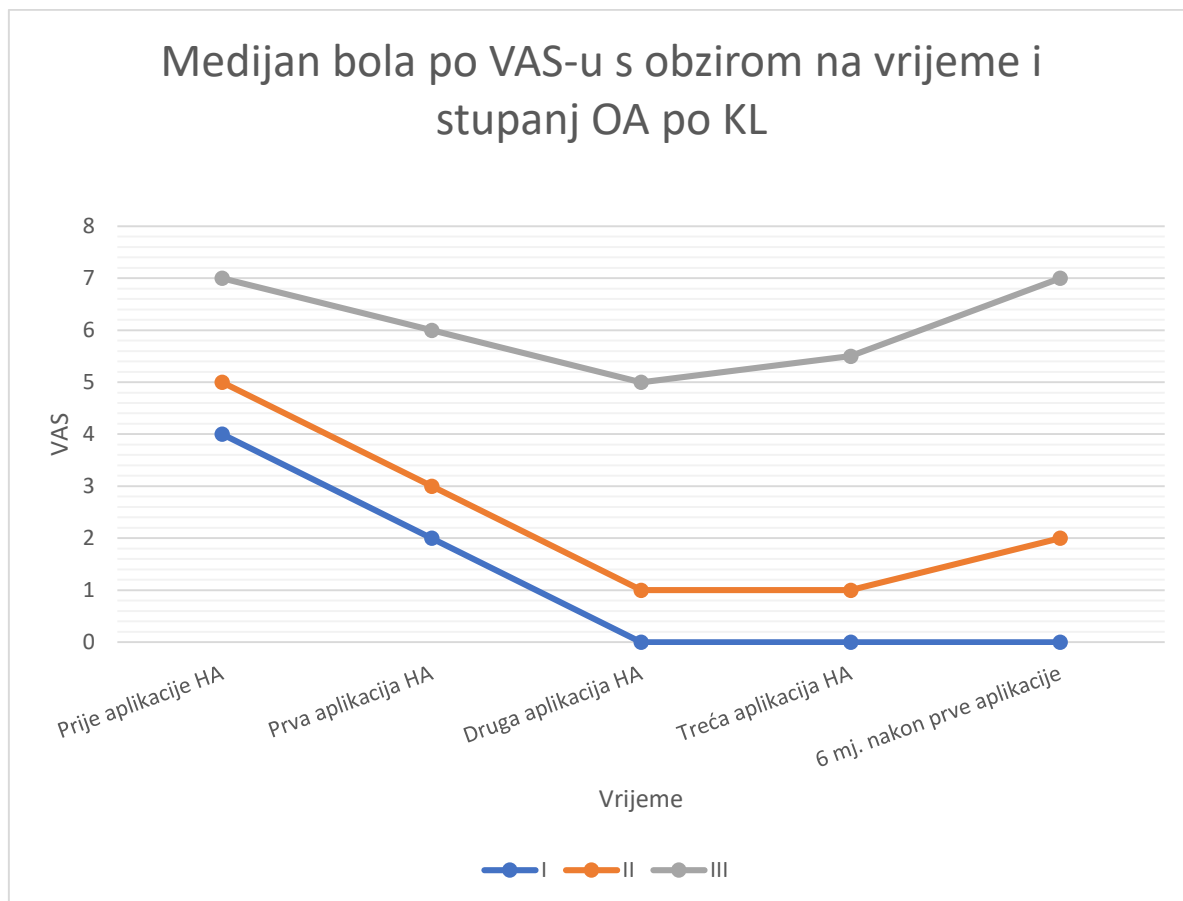
Slika 1. Procjena jakosti bola prije aplikacija hijaluronske kiseline, nakon prve aplikacije, nakon druge aplikacije, nakon treće aplikacije te šest mjeseci nakon prve aplikacije s obzirom na dobne skupine

Značajno smanjenje bola za skupinu stupnja osteoartroze I nakon druge aplikacije hijaluronske kiseline medijana 0 ((interkvartilnog raspona od 0 do 1), (Wilcoxonov test, $P = 0,004$)). Značajno smanjenje bola za skupinu stupnja osteoartroze II nakon druge aplikacije medijana 1 ((interkvartilnog raspona od 1 do 2), (Wilcoxonov test, $P < 0,001$)). Za skupinu sa stupnjem osteoartroze III nema značajnog smanjenja bola nakon aplikacije hijaluronske kiseline (Tablica 7., Slika 2.).

Tablica 7. Procjena jakosti bola prije aplikacija hijaluronske kiseline, nakon prve aplikacije, nakon druge aplikacije, nakon treće aplikacije te šest mjeseci nakon prve aplikacije s obzirom na stupanj osteoartroze

| | | Medijan (interkvartilni raspon) | | | | | P* |
|------------------------------|------|---------------------------------|-------------|-----------|-----------------|---------------|-------------------|
| | | VAS1 | VAS2 | VAS3 | VAS4 | VAS5 | |
| KL stupanj OA | I† | 4 (4 – 5) | 2 (2 – 2,5) | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 0,5) | < 0,001 |
| | II‡ | 5 (5 – 5) | 3 (2 – 4) | 1 (1 – 2) | 1 (0 – 2) | 2 (0,3 – 2) | < 0,001 |
| | III§ | 7 (6 – 7) | 6 (5 – 7) | 5 (5 – 6) | 5,5 (4,3 – 6,8) | 7 (6,3 – 7,8) | 0,001 |

*Friedmanov test, † na razini $P < 0,01$ značajna je razlika VAS1 Vs. VAS2, VAS2 vs. VAS3, ‡ na razini $P < 0,01$ značajna je razlika VAS1 vs. VAS2, VAS2 vs. VAS3, § na razini $P < 0,01$ nema značajne razlike, VAS – vizualno analogna skala bola (1 – prije aplikacije hijaluronske kiseline, 2 – nakon prve aplikacije hijaluronske kiseline, 3 – nakon druge aplikacije hijaluronske kiseline, 4 – nakon treće aplikacije hijaluronske kiseline, 5 – šest mjeseci nakon prve aplikacije hijaluronske kiseline).



Slika 2. Procjena jakosti bola prije aplikacija hijaluronske kiseline, nakon prve aplikacije, nakon druge aplikacije, nakon treće aplikacije te šest mjeseci nakon prve aplikacije s obzirom na stupanj osteoartroze

5. RASPRAVA

Osteoartritis koljena (OA) česta je i progresivna bolest zglobova koja pogađa više od 250 milijuna ljudi širom svijeta. OA ima značajan utjecaj na funkciju i predstavlja značajan društveni trošak u smislu gubitka posla, ranog odlaska u mirovinu te zamjene zgloba (8). OA je višestruke etiologije i smatra se poremećajem fizioloških procesa koji se očituju progresivnim lezijama zglobne hrskavice uzrokovane hondrolizom, upalom sinovijalne membrane i subhondralnim osteofitima (2).

Izvanjska intraartikularna primjena hijaluronata i njihovih derivata (hilana) sve je popularniji način liječenja OA-a. Viskosuplement / hijaluronska kiselina (HA) kao intraartikularna injekcija koristi se za liječenje blage do umjerene OA koljena (1). U Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek ambulantno se primjenjuje hijaluronat (Suplasyn) intraartikularno preparatom od 2 ml u periodičnom razmaku od jednog tjedna u tri navrata. Za pacijente s kroničnim bolovima zbog osteoartrisa, hijaluronska kiselina treba se uzeti u obzir (11). Ovaj je pristup manje invazivan i jeftiniji u usporedbi s operacijom zamjene koljena (TKR). Studije pokazuju da intraartikularna injekcija HA vjerojatno odgađa potrebu za zamjenom koljenog zgloba od 1 do 3 godine (5, 24). Vršna učinkovitost niza intraartikularnih aplikacija HA postiže se između 1 i 2 mjeseca, a rezidualni učinci postoje do 6 mjeseci (14), što se također vidi u ovom istraživanju za pacijente mlađe od 66 godina sa stupnjem OA I i II po KL.

Brojna nasumična kontrolirana ispitivanja posljednjih godina istraživala su djelotvornost HA. Nažalost, značajna heterogenost u dizajnu ispitivanja, pripremi i procjeni ishoda otežala je tumačenje rezultata (15, 25). Iako nema dokaza o učinku na progresiju bolesti, na temelju fizikalno-mehaničkih svojstava takvih preparata predloženi su brojni mehanizmi koji bi mogli dovesti do smanjenja bola i poboljšanja funkcije. Među njima se u literaturi navode: poboljšanje inače smanjenog viskoelasticiteta sinovijske tekućine (dijelom zbog smanjene produkcije endogene hijaluronske kiseline), antinocicepcijski učinak, protuupalni učinak (djelovanje na posrednike upale) i hondroprotektivni učinak (djelovanje na matriks-metaloproteinaze) (17).

U ovom istraživanju sudjelovalo je 33 pacijenta, što se ne razlikuje puno od istraživanja koje su proveli F. Hartono et al. na 46 pacijenata (9). Istraživanje koje su proveli V. Suppan et al. ima sličan omjer žena (63 %) i muškaraca (37 %) u odnosu na istraživanje provedeno u Zavodu za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Osijek (24). Srednja vrijednost dobi ispitanika je 52,3 godina (SD 14,18), dok je u istraživanju koje su proveli R. Avtar et al. srednja vrijednost dobi

vrlo slična – 55,17 (SD 10,05) (12). A. Rutjes et al. u svojoj su meta-analizi otkrili u 27 ispitivanja da je većina ispitanika stupnja OA II po KL-u (44 %) (19), a u ovom istraživanju je također najviše zastupljen stupanj II OA (49 %). Veći broj bolesnika sa stupnjem OA II po KL-u moguće je objasniti tako da se više bolesnika ranije prijavilo za liječenje bola u koljenu zbog veće svijesti o bolesti (12).

Bol je bio glavni razlog traženja liječničke pomoći kod pacijenata s OA koljena. Vrijeme do prvog dolaska takvih bolesnika na liječenje bilo je promjenjivo zbog različitosti u pojavi nelagode povezanoj s aktivnošću. Prag bola u bolesnika također je različit jer neki mogu izdržati bol dužeg trajanja (12). Većina istraživanja je za procjenu stanja pacijenata s osteoartritisom koristila WOMAC (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Indeks*) upitnik kojim se zaključuje o bolu, ukočenosti i funkciji zgloba (2, 18, 22, 24). U ovom je istraživanju zaključivanje o subjektivnom stanju ispitanika ispitano prema rezultatu na temelju osobnih odgovora pri kontrolnim pregledima temeljenih na samoprocjeni osjeta bola prema vizualno-analognoj skali. Prije aplikacije medijan bola po VAS-u iznosi 5 (4 – 6), što je slično istraživanju od T. Mochizuki et al. gdje je medijan 5,6 (3,5 – 7,9) (22).

Većina istraživanja uspoređuje učinkovitost IA HA s kontrolnom skupinom kojoj se aplicira fiziološka otopina intraartikularno kao placebo, dok u ovoj studiji nema kontrolne skupine. Petrella et al. izvijestili su da je Suplasyn bio bolji od placeba ili NSAID-a za bol povezan s fizičkom aktivnošću i funkciju. Suplasyn je bio jednako učinkovit kao NSAID za bol u mirovanju. S obzirom na sigurnost, Petrella je izvijestio da se nisu pojavile ozbiljne nuspojave (26). Leopold et al. izvijestili su da su bolesnici koji su primali više ciklusa IA HA imali više od 8 puta češće akutne lokalne reakcije u usporedbi s bolesnicima koji su primili samo 1 ciklus (5).

U 2006. godini, Cochrane pregledom je zaključeno da HA omogućava smanjenje bola i poboljšanje fizičke funkcije te je tako izvediv izbor liječenja kod mlađih pacijenata s blažom OA (15). U ovom je istraživanju nakon aplikacije HA bol značajno snižen kod ispitanika mlađih od 66 godina sa stupnjem OA I i II po KL-u već nakon prve aplikacije HA te je dodatno smanjen nakon svake sljedeće aplikacije, a kod pacijenata koji imaju 66 godina i više i onih sa stupnjem OA III po KL-u nije došlo do statistički značajnog ublažavanja bola.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Ispitanici sa stupnjem OA III značajno su starije životne dobi u odnosu na ispitanike sa stupnjem OA I i II.
- Kod ispitanika sa stupnjem osteoartroze III značajno je jači bol u odnosu na ispitanike sa stupnjem OA I i II.
- Nakon aplikacije hijaluronske kiseline u koljeni zglob kod pacijenata mlađih od 66 godina sa stupnjem osteoartroze I i II po Kellgren-Lawrenceu došlo je do značajnog smanjenja osjeta bola.
- Nakon aplikacije hijaluronske kiseline u koljeni zglob kod pacijenata dobi 66 godina i više sa stupnjem osteoartroze III po Kellgren-Lawrenceu nije uočeno značajno smanjenje osjeta boli.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: ispitati učinkovitost hijaluronata u smanjenju bolova kod pacijenata s osteoartrozom koljenog zgloba tako što će se uspoređivati razina bola prije te nakon aplikacije hijaluronata intraartikularno.

NACRT STUDIJE: Istraživanje je provedeno kao presječna studija na 33 osobe u dobi između 26 i 73 godine.

ISPITANICI I METODE: Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti s osteoartritisom koljenog zgloba koji su liječeni ambulantno aplikacijom hijaluronata (Suplasyn) u zglob preparatom od 2 ml u periodičnom razmaku od jednog tjedna u tri navrata u Zavodu za ortopediju i traumatologiju KBC-a Osijek unazad posljednja 3 mjeseca. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su opći podatci koji govore o spolu, dobi, lokalizaciji artroze, stupnju artroze te intenzitetu bola prije i poslije operacije po VAS skali te dužini trajanja ambulantne procedure.

REZULTATI: Nakon aplikacije hijaluronske kiseline u koljeni zglob kod pacijenata mlađih od 66 godina sa stupnjem osteoartroze I i II po Kellgren-Lawrenceu dolazi do značajnog smanjenja osjeta bola definiranog VAS skalom od 1 do 10.

ZAKLJUČAK: Liječenje osteoartroze koljena intraartikularnom aplikacijom hijaluronske kiseline uspješna je metoda jer dovodi značajnog smanjenja osjeta bola zahvaćenog zgloba.

KLJUČNE RIJEČI: osteoartroza koljena; ortopedija; hijaluronska kiselina; VAS

8. SUMMARY

The Effectiveness of Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis Therapy

RESEARCH OBJECTIVES: To examine the effectiveness of hyalurons in reducing pain in patients with knee joint osteoarthrosis by comparing pain levels before and after application of hyaluronates intrarticularly.

STUDY DESIGN: The study was conducted as a cross-section study on 33 patients between the ages of 26 and 73.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included patients with knee joint osteoarthritis who were treated with an outpatient application of hyaluronates (Suplasyn) in the joint, a 2 ml preparation at a periodic interval of one week on three occasions at the Institute of Orthopaedics and Traumatology of the University hospital Osijek for the last 3 months. From the available medical documentation, general data that speak of gender, age, localization of arthrosis, degree of arthrosis, pain intensity before and after surgery on the VAS scale, and the duration of the outpatient procedure were collected.

RESULTS: Following application of hyaluronic acid in the knee joint in patients under 66 years of age with osteoarthrosis grades I and II per Kellgren-Lawrence has a significant reduction in VAS - defined pain sensation from 1 to 10.

CONCLUSION: Treatment of knee osteoarthrosis with intraarticular application of hyaluronic acid is a successful method as it leads to a significant reduction in the sensation of pain of the affected joint.

KEYWORDS: knee osteoarthritis; orthopaedics; hyaluronic acid; VAS

9. LITERATURA

1. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: Reparative pathways, safety and efficacy - A review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):1–13.
2. Onu I, Matei D, Galaction A. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in the rehabilitation programme of Knee Osteoarthritis. *Balneo Res J*. 2019 Sep 3;10(Vol.10, No.3):225–30.
3. Williams N, O’Connell PR, McCaskie A. *Bailey & Love’s Short Practice of Surgery*, 27th Edition. Boca Raton: CRC Press; 2018.
4. Kim YS, Choi YJ, Lee SW, Kwon OR, Suh DS, Heo DB, et al. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: A prospective study. *Osteoarthr Cartil*. 2016;24(2):237–45.
5. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. Vol. 69, *Arthritis Care and Research*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1287–96.
6. McElheny K, Toresdahl B, Ling D, Mages K, Asif I. Comparative Effectiveness of Alternative Dosing Regimens of Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Sports Health*. 2019 Sep 1;11(5):461–6.
7. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2016;32(3):495–505.
8. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. Vol. 162, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2015. p. 46–54.
9. Hartono FP, Nugroho N. THE EFFECT OF HYALURONIC ACID TO PAIN INTENSITY RATED BY FACE PAIN SCALE-REVISED ON KNEE OSTEOARTHRITIS PATIENTS. Vol. 2, *Journal of Widya Medika Junior*. 2020.
10. Beers MH, Porter RS, Jones T V. *The Merck Manual* 18th Edition. Whitehouse Station:

- Merck; 2006.
11. Sinusas K. Osteoarthritis:Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;85(1):49–56.
 12. Avtar R, Sehrawat P, Kumar K. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in relief of pain in Kellgren and Lawrence grade 2 and 3 osteoarthritis knee. *Int J Orthop Sci*. 2019 Oct 1;5(4):1046–50.
 13. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(8):1886–93.
 14. Hermans J, Bierma-Zeinstra SMA, Bos PK, Niesten DD, Verhaar JAN, Reijman M. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: A randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 7;20(1).
 15. Kopka M, Sheehan B, Degen R, Wong I, Hiemstra L, Ayeni O, et al. Arthroscopy Association of Canada Position Statement on Intra-articular Injections for Knee Osteoarthritis. *Orthop J Sport Med*. 2019 Jul 1;7(7).
 16. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):351–61.
 17. Grazio S, Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Grubišić F, Kadoić M, Žerjavić NL, Bobek D, et al. Smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena ime Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a. Vol. 27, *Fiz. rehabil. med*. 2015.
 18. Ma X, Kuang M, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95–103.
 19. Rutjes AWS, Peter ;, Ni J, Da Costa BR, Trelle S, Nü Esch E, et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis. 2012.
 20. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, et al. 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 Jan 21;16(1).
21. 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 Aug 1;44(8):2158–65.
 22. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Okazaki K. Comparison of patient-reported outcomes of treatment with low- and intermediate molecular weight hyaluronic acid in Japanese patients with symptomatic knee osteoarthritis: A prospective, randomized, single-blind trial. *Asia-Pacific J Sport Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2020 Jul 1;21:22–6.
 23. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb 1;45(4):S28–33.
 24. Suppan VKL, Tew MM, Wong BC, Chan HK, Chew YW, Tan CS, et al. One-year follow-up of efficacy and cost of repeated doses versus single larger dose of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *J Orthop Surg.* 2020;28(1).
 25. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. Vol. 19, *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011. p. 611–9.
 26. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Vol. 2006, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2006.
 27. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593–9.
 28. Ullah SA, Ahmed F, Sultana N, Hossain SA. Efficacy of combination therapy of Hyaluronic acid and Methylprednisolon verses Hyaluronic acid single therapy in knee Osteoarthritis : A comparative study. *North Int Med Coll J.* 2020 Feb 10;10(2):366–9.
 29. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini, 5. izdanje.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2013.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Irena Vlahović

Datum i mjesto rođenja: 16. 12. 1994., Osijek

Adresa: Trg bana Josipa Jelačića 4, Osijek

tel: +385957405952

e-mail: vlahovic1612@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2014.-2020. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

6. 8. – 30. 8. 2019. IFMSA program znanstvene razmjene u Quebecu, Kanada

6. 8. – 31. 8. 2018. IFMSA program profesionalne razmjene u Nancyju, Francuska

7. 8. – 30. 8. 2017. ljetni tečaj medicinskog njemačkog jezika na sveučilištu u Münsteru, Njemačka

3. 8. - 26. 8. 2016. ljetni tečaj medicinskog njemačkog jezika na Albert-Ludwig sveučilištu u Freiburgu, Njemačka

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

2002. - 2010. Osnovna škola Jagode Truhelke, Osijek

ZNANJE I VJEŠTINE:

Materinski jezik: hrvatski jezik

Strani jezici: engleski, njemački C1 stupanj

Rad na računalu: *Windows, Microsoft Office*, internet