

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

dr Oliver Dulić

**KLINIČKA EFIKASNOST  
INTRAARTIKULARNIH APLIKACIJA  
KONCENTRATA ASPIRATA KOSTNE SRŽI,  
PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA I  
PREPARATA HIJALURONSKE KISELINE U  
LEČENJU OSTEOARTRITISA KOLENA**

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Dr Oliver Dulic

**THE CLINICAL EFFICACY OF  
INTRAARTICULAR ADMINISTRATION OF  
BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE,  
PLATELET RICH PLASMA AND HYALURONIC  
ACID IN THE TREATMENT OF THE KNEE  
OSTEOARTHRITIS**

Doctoral Thesis

Belgrade, 2020

**MENTOR:**

Akademik Prof. Dr Marko Bumbaširević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

**KOMENTOR:**

Prof. Dr **Miroslav** Milankov, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

Prof. Dr Nemanja Damjanov, redovni profesor Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu

Doc.dr Predrag Rašović, sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Prof. dr Milan Apostolović, vanrdeni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

Na početku, želim da se zahvalim:

- Mentoru, **akademiku Prof.dr Marku Bumbašireviću** na podršci, saradnji, strpljenju, kritici i savetima kako u izradi ove disertacije, tako i u mom svukupnom obrazovanju i formiranju kao ortopedskog hirurga
- Komentoru, **Prof.dr Miroslavu Milankovu**, na iskrenoj pomoći i oblikovanju kako ovoga rada tako i upornošću da se ukaže na važnosti akademskog, stručnog i naučnog obrazovanja
- **Dr Vasi Kecojeviću**, na pomoći u sprovođenju istraživanja.
- Mojim kolegama, lekarima, medicinskim sestrama sa odeljenja, ambulante i administrativnom osoblju Klinike za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog Centra Vojvodine na velikoj pomoći prilikom prikupljanja podataka i izrade ovog rada
- **Dr Gordanu Gavriloviću**, mom učitelju i prijatelju, na upoznavanju sa ortopedskom hirurgijom i regenerativnom ortopedijom i inspiraciji za ovaj rad
- **Prof. dr Dušanu Mariću i Dr Džihanu Abazoviću**, na stručnoj pomoći u radu
- **Prof. dr Vesni Kopitović** na pomoći, podršci i prijateljstvu
- **Prof.dr Ivanu Levakovu i dr Aleksandru Lažetiću** na podršci u realizaciji ovog istraživanja i prijateljstvu.
- **Doc.dr Zoranu Bukumiriću**, za pomoć u statističkoj obradi podataka
- **dr Mariji Milivojević** na sređivanju i obradi rezultata
- Mojim pacijentima koji su uzeli učešće u istraživanju i strpljivo se odazivali se na kontrole tokom dugog perioda praćenja be obzira na ishod i zadovoljstvo terapijom
- Porodici i prijateljima za nesebičnu pomoć i podršku,

**Mojoj mami Nadi i tati Ivanu i mojoj braći Teodoru, Modestu i Igoru sa  
porodicama za ogromnu ljubav i podršku**

**Ovaj rad posvećujem mojoj ćerci Mii i supruzi Andrei**

## Rezime

### **KLINIČKA EFIKASNOST INTRAARTIKULARNIH APLIKACIJA KONCENTRATA ASPIRATA KOSTNE SRŽI, PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA I PREPARATA HIJALURONSKE KISELINE U LEČENJU OSTEOARTRITISA KOLENA**

**UVOD:** Osteoartritis kolena predstavlja progresivno degenerativno oboljenje svih struktura kolena koji je u porastu kako u svetu tako i u našoj zemlji i predstavlja veliko opterećenje za pacijenta i njegovu porodicu ali i za zdravstveni sistem zemlje. Pored ranije definisanih etioloških faktora poput genetske predispozicije, gojaznosti, posledice traume i poremećene osovine donjeg ekstremiteta, u poslednje vreme se kao uzroci povećanja incidence ove bolesti kod mladih navode i posledice netretiranih povreda hrskavice, meniskusa i ligamenata kolena kao i sportske i radne aktivnosti sa repetitivnim mikotraumama kolena. Lečenje ove bolesti podrazumeva kako više načina konzervativnog lečenja lekovima, modifikacijama aktivnosti, fizikalnom terapijom i intraartikularnim injekcijama tako i različitim hirurškim procedurama. U najvećem broju slučajeva, bolest progredira do faze kada je neophodna ugradnja totalne proteze kolena sa svim svojim benefitima i komplikacijama i velikom cenom koštanja i opterećenja za zdravstveni sistem. Unazad oko jednu deceniju, u svetskoj i domaćoj literaturi se kao opcije lečenja osteoartritisa kolena navode i regenerativne ili ortobiološke procedure koje podrazumevaju ubrizgavanje ili implantaciju autologih tkiva, pre svega ćelijskih koncentrata ili određenih autologih proteina, koji imaju antiinflamatorno i analgetsko dejstvo i sposobnost pokretanja anaboličkih i regenerativnih procesa u zglobu kolena.

**METOD:** Prospektivna klinička studija koja je rađena na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine i uključila je 176 pacijenata koji su raspoređeni u tri grupe i tretirani intraartikularnom injekcijom koncentrata aspirata koštane srži (Angel Arthrex BMAC set), plazmom obogaćenom trombocitima (LR-PRP Tr 7-8 x baseline, Le 2-3 x Baseline) i preparatima HA - hijaluronske kiseline (inj. Cartinorm 20ml/2mg po jedna injekcija na 7 dana 3 nedelje) i koji su potom praćeni preinterventno i nakon 3, 7, 14, 21 dan i 1, 3, 6, 9 i 12 meseci. Injekcije su davane u koleno kod BMAC grupe kroz tri injekciona portala: suprapatelarno lateralno, infrapatelarno lateralno i medijalno dok su kod druge dve grupe inekcije aplikovane kroz identičan, lateralni suprapatelarni portal. Praćenje je podrazumevalo fizikalni pregled i popunjavanje upitnika VAS skale preinterventno i u prvom mesecu kao i KOOS, IKDC, WOMAC i SF 36 skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci, te davanjem informacija o komforu same procedure, uzimanju lekova nakon procedure i odlasku na fizikalnu terapiju. Statistička obrada je vršena standardnim metodama ( Hi-kvadrat test, analiza varijanse) uz upotrebu SPSS 20.0 softvera.

**REZULTATI:** Ispitivane grupe nisu se razlikovale u pogledu pola, starosti, indeksu telesne mase i težine artroze kolena. Bol je kod svih grupa statistički značajno opao već nakon tri dana i to stanje se održalo do 21 dan ali je izraženiji pad bola zabeležen kod BMAC grupe. Na merenjima od mesec dana do 12 meseci, došlo je do statistički značajnog poboljšanja u svim skalama sve do dvanaestog meseca sa tim što je poboljšanje bilo izraženije u grupi BMAC u odnosu na druge dve grupe sa statističkom značajnošću između BMAC i HA grupe ali bez značajnosti između BMAC i PRP grupe kao i između PRP i HA grupe, iako su svi parametri bili bolji kod grupe PRP u odnosu na grupu HA. Nije bilo statistički značajne razlike u parametrima kliničkog poboljšanja kod pacijenata tretiranih sa BMAC u odnosu na izbor portala za davanje injekcije. Nije zabeležen ni jedan ozbiljan neželjeni događaj tokom praćenja od 12 meseci a da je povezan sa intervencijom na kolenu.

**ZAKLJUČAK:** Sve tri intervencije postižu dobre kliničke rezultate u smislu smanjenja bola i povećanja funkcije obolelog kolena u odnosu na preinterventni period koji traju i preko godinu dana. BMAC je terapija koja je klinički efikasnija u odnosu na PRP i HA terapiju. Sve tri metode su bezbedne i efikasne bez obzira na mesto davanja injekcije u koleno.

**KLJUČNE REČI:** Osteoartritis kolena, BMAC, PRP, Hijaluronska kiselina, Regenerativna ortopedija

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Rekonstruktivna hirurgija

## Abstract

### CLINICAL EFFICACY OF INTRAARTICULAR ADMINISTRATION OF BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE, PLATELET RICH PLASMA AND HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS

**INTRODUCTION:** Osteoarthritis is a progressive degenerative disease which include changes in all joint structures. The incidence of this disease is rising both in the world and in our country and represents a great burden for the patients and for their families as well as for overall health and socio-economic system of the country. In addition to the well-known etiological factors such as genetic predisposition, obesity, consequences of trauma and malalignment of the lower extremity, the consequences of untreated injuries of cartilage, meniscus and knee ligaments as well as sports and work activities with repetitive knee microtraumas have recently been reported. Treatment of this disease includes several conservative treatment options such as non-steroid anti-inflammatory drugs, modifications of activities, physiotherapy and intra-articular injections, as well as various surgical procedures. In most cases, the disease progresses to the stage when total joint replacement is inevitable with all its benefits and complications and the high cost and burden on the health system. About a decade ago, in the world and national literature, regenerative or ortho-biological procedures comprising the injection or implantation of autologous tissues, primarily cellular concentrates or certain autologous proteins, with anti-inflammatory and analgesic effects and the ability to move, have been introduced as a treatment options for osteoarthritis of the knee.

**METHOD:** A prospective clinical study was conducted at the Departement for Orthopedic Surgery and Traumatology of the Clinical Center of Vojvodina and included 176 patients. The patients were divided into three groups, each of them treated with single intra-articular injection of Bone Marrow Aspirate Concentrate (Angel Arthrex BMAC set), Platelet rich Plasma single injection (Tr 7-8 x baseline, Le 2-3 x Baseline) or HA-hyaluronic acid injections (inj. Cartinorm 20ml / 2mg one injection every 7 days for 3 weeks). The patients were observed before the intervention and followed-up after 3,7,14, 21 days and 1, 3, 6, 9 and 12 months. In the BMAC group, the maedication was admistrated through the three most popular injection portals (suprapatellar lateral, infrapatellar lateral and medial) , while in the other two groups were injected through the lateral suprapatelar portal. Monitoring included physical examination and completion of the VAS scale questionnaire pre-intervention and duringt the first month as well as KOOS, IKDC, WOMAC and SF 36 scales pre-intervention and after 1,3,6,9 and 12 months. We also provided information about the comfort of the procedure, usage of medication after the procedure and potential performance of physiotherapy. Statistical calculations were performed by standard methods (Chi-Square test, ANOVA) with SPSS 20.0 software.

**RESULTS:** The study groups did not differ in terms of gender, age, body weight, and severity of knee osteoarthritis. Pain in all groups decreased significantly after three days, and this condition remained for 21 days. Pain decrease observed in the BMAC group was noteworthy. Concerning measurements from one month to 12 months, there were significant improvements in all scales up to the twelfth month, with the improvement being more pronounced in the BMAC group compared to the other two groups. There was statistically significance between BMAC and HA group but without significance between BMAC and PRP groups as well as between PRP and HA groups, although all parameters were better in the PRP group, compared to the HA group. There were no statistically significant differences in the parameters of clinical improvement in patients treated with BMAC concerning the injection portal location. There were no serious adverse events during the 12-month follow-up that were associated with knee intervention.

**CONCLUSION:** All three interventions achieved good clinical results in terms of reducing pain and increasing the function of the affected knee, compared to the pre-intervention period. Positive results, that were achieved persisted over 12 months. BMAC showed some advantages comparing to PRP, and proved to be significantly more effective than HA therapy. All three methods are safe and effective regardless of the injection site in the knee.

**KEY WORDS:** Knee osteoarthritis, BMAC, PRP, Hyaluronic acid, regenerative orthopedics

**SCIENTIFIC FIELD:** Medicine

**NARROW SCIENTIFIC FIELD:** Reconstructive surgery

# Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 OSTEOARTRITIS KOLENA.....	2
1.1.1 OSTEOARTRITIS KAO MULTIFAKTORIJALNA BOLEST.....	2
1.1.2 EPIDEMIOLOGIJA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA.....	7
1.1.3 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA.....	7
1.1.4 KLINIČKA SLIKA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA.....	11
1.1.5 TERAPIJA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA.....	12
1.1.6 INTRA-ARTIKULARNE TERAPIJE OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA.....	13
1.2 REGENERATIVNA TERAPIJA U LEČENJU OSTEOARTRITISA KOLENA.....	16
1.2.1 OSNOVE REGENERATIVNE ORTOPEDIJE.....	16
1.2.2 KONCENTRAT ASPIRATA KOŠTANE SRŽI (BMAC).....	18
1.2.3 PLAZMA OBOGAČENA TROMBOCITIMA (PRP).....	22
1.2.4 PREPARATI HIJALURONSKE KISELINE (HA).....	28
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>31</b>
<b>3. METODOLOGIJA.....</b>	<b>32</b>
3.1 TIP STUDIJE, MESTO I VREME ISTRAŽIVANJA.....	32
3.2 ISPITANICI.....	32
3.3 METODA ASPIRACIJE KOŠTANE SRŽI.....	34
3.4 METODA PRIPREME BMAC.....	34
3.5 KONTROLA KVALITETA UZORKA BMAC.....	34
3.6 METODA INTRAARTIKULARNE APLIKACIJE BMAC.....	35
3.7 POSTINTERVENTE PREPORUKE.....	35
3.8 METODA PRIPREME PRP I DAVANJA INJEKCIJE.....	36
3.9 SADRŽAJ PREPARATA HIJALURONSKE KISELINE.....	36
3.10 PRIKUPLJANJE PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA.....	37
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>39</b>
4.1 DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPE.....	39
4.2 REZULTATI SADRŽAJA BMAC I PRP.....	41
4.3 REZULTATI NEŽELJENIH DOGAĐAJA VEZANIH ZA INTERVENCIJU.....	41
4.4 REZULTATI VIZUELNE ANALOGNE SKALE BOLA I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	41
4.5 REZULTATI KOOS SKALE BOLA I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	45
4.6 REZULTATI KOOS SVEUKUPNE SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	47
4.7 REZULTATI WOMAC SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	52
4.8 REZULTATI IKDC SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	56
4.9 REZULTATI SF-36 SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	59
4.9.1 SKALA " FIZIČKE FUNKCIJE" ILI "PHYSICAL FUNCTIONING".....	59
4.9.2 SKALA "FIZIČKA OGRANIČENJA ILI "ROLE LIMITATIONS DUE TO PHYSICAL HEALTH".....	62
4.9.3 SKALA "EMOTIVNA OGRANIČENJA" ILI "ROLE LIMITATIONS DUE TO EMOTIONAL PROBLEMS".....	65
4.9.4 SKALA "VITALNOST" ILI " ENERGY/FATIGUE".....	68
4.9.5 SKALA "EMOTIVNO BLAGOSTANJE" ILI "EMOTIONAL WELL-BEING".....	71
4.9.6 SKALA "SOCIJALNOG FUNKCIONISANJA" ILI "SOCIAL FUNCTIONING".....	74
4.9.7 SKALA "BOL" ILI "PAIN".....	77
4.9.8 SKALA "GENERALNO ZDRAVLJE" ILI "GENERAL HEALTH".....	80
4.9.9 SKALA "PROMENA ZDRAVLJA" ILI "HEALTH CHANGE".....	83
4.10 KLINIČKI REZULTATI U ODNOSU NA MESTO INTRAARTIKULARNE APLIKACIJE NA KOLENU I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	86
4.11 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA TEŽINU ARTROZE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	96
4.12 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA INDEKS TELESNE MASE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	111
4.13 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA STAROST PACIJENATA I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	121
4.14 REZULTATI EVENTUALNOG POSTINTERVENTNOG UZIMANJA ANALGETIKA I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	134



4.15	REZULTATI EVENTUALNE POSTINTERVENTNE FIZIKALNE TERAPIJE I ZNAČAJNOST RAZLIKA.....	135
4.16	REZULTATI RASPOLOŽENOSTI PACIJENATA DA PONOVE INTERVENCIJU .....	136
<b>5.</b>	<b>DISKUSIJA .....</b>	<b>137</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>146</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>147</b>

# 1. UVOD

Svaka biološka jedinka, od trenutka svog nastanka, bez obzira da li je u pitanju jednoćelijski organizam ili kompleksan višćelijski organizam, podleže procesu starenja. Od trenutka kada se ljudska jedinka rodi, pokreću se paralelno mehanizmi rasta i sazrevanja, regeneracije oštećenih tkiva ali i starenja kao posledice prevladavanja oštećenja ćelija nad procesima njihove regeneracije.

Jedno od prirodnih, atavističkih karakteristika ljudi je potreba za razvojem hoda. Ova potreba neminovno dovodi do razvoja lokomotornog aparata koji se neprestano obnavlja i regeneriše ali i do procesa starenja ovog aparata, koji je nepovratan. Svaki korak koji čovek učini i svaka aktivnost kojoj se izlaže, kod čoveka akumulira repetitivnu mikrotraumu koja, u odnosu na veliki broj faktora o kojima će reč biti kasnije vodi do prirodnog, ireverzibilnog ishoda promene ćelijskih strukture ovog aparata i njenog okruženja koji se naziva degeneracija. Kada degeneracija npr. kolenog zgloba uznapreduje do faze kada je nemoguće da se održava u prirodnoj homeostazi, nastaje bolest koja se naziva osteoartritis ili gonartroza. Značaj ove bolesti danas u svetu je ogroman. Stotine miliona ljudi pati od posledica degenerativnih promena zglobova koje ih ograničavaju u životu, radu, socijalnim kontaktima i stvaraju pritisak na zdravstveni, ekonomski i socijalni sistem. Terapija ovih stanja je danas razvijena i kreće se od simptomatskih terapija, velikog broja fizikalnih procedura, upotrebe pomagala, modifikacije aktivnosti i konstitutivnih intervencija poput redukcije telesne težine kao i terapija koje modifikuju samu bolest. U krajnjim fazama bolesti, pristupa se operativnim procedurama od kojih je najčešća parcijalna i potpuna zamena obolelog zgloba protezama.

Klinički lekari, koji se svakodnevno susreću sa pacijentima koji boluju od ove bolesti, su više od drugih svesni limita svih ovih terapijskih procedura i često nezadovoljavajućih rezultata. Iz tog razloga se danas u svetu, "od istoka do zapada", istražuje i proizvode nove terapijske mogućnosti, sa ciljem da se pacijentu smanji bol, vrati funkcija obolelog zgloba i da se on što je moguće pre vrati na redovne radne i društvene aktivnosti. Ovim istraživanjem su obuhvaćene tri terapije koje se danas intenzivno istražuju i primenjuju širom sveta a koje spadaju u tkzv. regenerativne procedure. Primenom regenerativnih preparata, koji se sastoje od autologih, sopstvenih tkiva koji se ubrizgavaju u oboleli zglob sa očekivanjem lokalnog biološkog dejstva, otvara se nova stranica u lečenju osteoartritisa kolena. U ovoj, ranoj fazi primene regenerativnih terapija, klinička istraživanja koja stvaraju kvantum saznanja o terapijskom dejstvu su neophodna za razumevanje bezbednosti, efikasnosti i načina reakcije svakog pacijenta pojedinačno u skladu sa svojim karakteristikama. Ovo istraživanje je urađeno sa željom i nadom da će skromno doprineti globalnoj težnji ka pronalaženju najbolje moguće terapije za lečenje osteoartritisa kolenog zgloba.

# 1.1 OSTEOARTRITIS KOLENA

## 1.1.1 OSTEOARTRITIS KAO MULTIFAKTORIJALNA BOLEST

*Osteoarthritis* (OA) kolena (eng. *Osteoarthritis*), degenerativna bolest zgloba ili artroza (*Gonartroza* ili latinski *Gonarthrosis*) je bolest koja se karakteriše progresivnim propadanjem hrskavice i promenama u svim strukturama zgloba - subhondralnoj kosti, koštanoj srži, sinovijalnoj membrani, meniskusima i ligamentima kolena i posledičnim patološkim rastom kosti uz stvaranje tkzv. osteofita (1)(2). U semantičkom smislu, pogotovo u dobu napretka molekularne medicine, OA je vezan za inflamatorne procese dok je osteoartroza termin koji opisuje degenerativne promene zgloba kao posledicu inflamacije (3)

Bolešću su, u krajnjem stadijumu zahvaćeni i zglobna kapsula ali i periartikularni krvni sudovi, nervi, mišići, burze i lokalno masno tkivo (4).

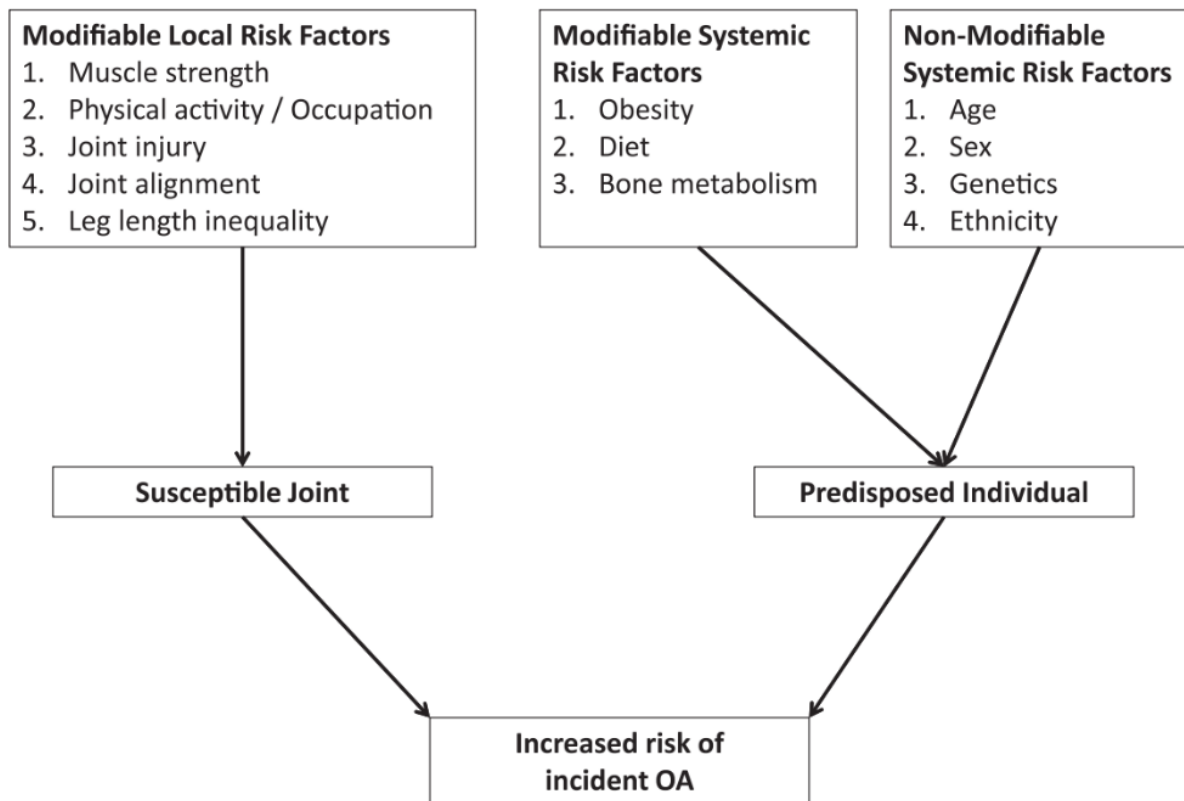
Krajnji stadijum bolesti podrazumeva ireverzibilnu destrukciju hrskavice i gubitak funkcije obolelog zgloba (5). Osteoartritis je najčešća bolest sinovijalnih zglobova i izraženi uzročnik bola, invaliditeta različitog stepena kao i psihičkog i socijalnog distresa. Bolest se najčešće javlja u šezdesetim godinama života a zbog produženja očekivanog životnog i radnog veka ljudske populacije postao je rastući teret kako za globalnu ekonomiju tako i za zdravstvene sisteme gotovo svih država sveta (6) Iako je bolest poznata od davnina i opisana kod dinosaurusa (7) ili ljudskih skeleta koji datiraju milenijumima pre nove ere (8), neki od mehanizama nastanka bolesti i bola su razjašnjeni tek nedavno.

Ranije tvrdnje o nastanku OA kao posledice isključivo mehaničkih faktora, tkzv. “wear and tear” bolesti a koje su logično bile povezivane sa činjenicom da se bolest pojačava pri nošenju terete ili izvošenju određene fizičke radnje (6), danas su prošireni sa zaključcima baziranim na novim saznanjima, pre svega sa pozicije razvoja molekularne biologije (9).

OA je posledica abnormalnog remodeliranja različitih tkiva zgloba koje su u okruženju u kojem predominiraju inflamatorni medijatori (4). Kompleksna interakcija između metaboličkih, biohemijskih i mehaničkih faktora je svakako u “srži” ove bolesti a istraživanja radi razumevanje patogenetskih mehanizama OA su jedna od najintenzivnijih u savremenoj medicine.

Na molekularnom nivou, uočava se da bolešću zahvaćeni hondrociti i druge ćelije nisu apoptotični već degenerisani i deorganizirani, sa evidentnim ultrastrukturnim promenama i izmenjenim genskim obrazcem. Svaka ćelija obolelog zgloba, dakle ne samo hrskavice već svih drugih struktura kolena poput ligamenata, meniskusa, sinovije i kosti je promenjena sa morfološkim i funkcionalnim opisom “strukturnog haosa” (10)(11).

Danas se smatra da su starenje i trauma glavni okidači za razvoj OA a da drugi faktori rizika promeni na temelju prva dva mogu u značajnijoj ili manje značajnoj meri da doprinesu (2). Faktori rizika za nastanak bolesti dati su na *slici br. 1*.



**Slika 1.** Potencijalni faktori rizika koji utiču na incidence OA svaki na svoj način i u sadejstvu sa drugima (preuzeto od V.L. Johnson, D.J. Hunter - Best Practice & Research Clinical Rheumatology 28 (2014) 5–15).

Sa obzirom na kompleksan odnos mehaničkih, celularnih i biohemijskih faktora, za razvoj krajnjeg stadijuma bolesti je neophodno da više ovih faktora deluju zajednički. Ovi faktori se dele na one koji mogu biti modifikovani ili promenjeni i oni koji su dati odnosno nepromenjivi. Promenjivi faktori se dele na *lokalne promenjive* (snaga mišića, vrsta fizičke ili radne aktivnosti kojoj je zglob izložen, prisustvo povrede zgloba, prisustvo osovinskih deformiteta zgloba ili nejednakost dužine ekstremiteta) i *sistemske modifikabilne* (gojaznost, metabolički poremećaji kosti, različite dijete).

Pošto su nepromenjivi faktori životna dob, pol, etnička pripadnost i genetika, istraživanja radi iznalaženja terapije OA ili smanjenja incidence OA uglavnom su fokusirana na smanjenje uticaja promenljivih faktora.

OA nije strogo i jasno definisana bolest već je heterogena grupa povezanih dijagnoza koje vode, u slučaju ukrštanja više faktora ka krajnjem ishodu, tj. razvijenoj "end-stage" formi OA (6). Na osnovu seta varijabli, opisano je 6 kliničkih fenotipova OA (12) i to: 1) OA sa hroničnim bolom kao posledicom centralnog mehanizma ili centralne senzitivizacije; 2) inflamatorni, sa visokim nivoom inflamatornih citokina; 3) metabolički, sa prevalencom gojaznosti, šećerne bolesti i drugih metaboličkih poremećaja; 4) OA kao posledica oštećenja metabolizma kosti i hrskavice (promena lokalnog metabolizma); 5) OA kao posledica mehaničke preopterećenosti struktura zglobova (osovinski poremećaji) i 6) OA kao posledica minimalnih promena zglobova ili simptoma sa progresijom tokom vremena. Slično, *Courties i sar.* (13) su publikovali rad u kome razmatra pitanje: da li postoji jedan ili više osteoartritisa?, sa naglaskom na činjenicu da se jedna ista dijagnoza daje potpuno različitim stanjima i ljudima koji se razlikuju generacijski, strukturalno, fenotipski i na svaki drugi način. *Herrero-Beaumont i sar.* (14), su nedavno predložili nekoliko kliničkih fenotipova OA i to: biomehanički, metabolički, osteoporoški i inflamatorni.

Razvoj i dostupnost dijagnostičnih procedura, poput MRI ili ultrazvuka, je omogućio OA kolena dijagnostikujemo već u ranim stadijumima bolesti (15). Zahvaljujući tome, u kliničkoj praksi se izdvaja dva entiteta koji suštinski jesu OA ali su zbog dobne skupine u kojoj se javljaju, zbog etioloških faktora koji ih izazivaju kao i zbog terapijskih pristupa koji su nešto drugačiji, definisani i opisuju se kao posebni. To su *postraumatski osteoarthritis* i *rani osteoarthritis* koje neki autori nazivaju još i pre-osteoarthritisom (16).

Prema podacima iz švedskog registra (17), verovatnoća pojave *postraumatskog osteoartritisa* (PTOA) kod mladih ljudi od 25-34 godine života sa povredom kolena čak šest puta veća i to u periodu od narednih 11 godina njihovog života (17). Povrede prednje ukrštene veze (LCA) (18), meniskusa (19,20), hrskavice (2) i intraartikularne frakture kolena (21)(17), mogu doprineti razvoju PTOA. Sve ove povrede rezultuju pojavom krvi u zglobovima, smrću hondrocita i pojavom koštane modrice ili edema subhondralne kosti i dovode do posledičnog oslobađanja pro-inflamatornih medijatora u akutnom post-traumatskom periodu (22). *Sward i sar.* (23) su merili nivo pro-inflamatornih citokina u aspiratu pacijenata koji su imali akutnu povredu prednje ukrštene veze od prvog do 21. dana nakon povrede. Nivoi *interleukina 1-beta* (IL-1b), *interleukina 6* (IL-6), *interleukina 8* (IL-8) i *faktora nekroze tumora* (TNF) je bio najviši neposredno nakon povrede ali je visok nivo ovih citokina bio visok i u kasnijem periodu u odnosu na kontrolnu grupu nepovređenih kolena.

U isto vreme se pored lučenja pro-inflamatornih citokina od strane ćelija u kolenu dešava i lučenje anti-inflamatornih citokina poput *interleukina 10* (IL-10) i *interleukin 1 receptor antagonista* (IL-1 RA) (22).

Povredom pokrenut proces lučenja citokina iz ozleđenih tkiva, sa sposobnošću da izazovu kaskadnu reakciju koja dovodi do degradacije matriksa hrskavice i fenotipskih promena svih struktura, ali i paralelnog izlučivanja anti-inflamatornih proteina koji kompenzatorno zaustavljaju ove procese je razlog nastanka PTOA (22). Povređeno koleno, ukoliko se desi predominacija pro-inflamatornih citokina, može da se kreće ka PTOA, kao što je moguće i da se proces zaustavi sam od sebe, terapijskim delovanjem ili spontano (22).

PTOA u najvećoj meri pogađa mlađu, aktivnu populaciju, izloženu rizicima traume. Međutim, veliki broj mladih ljudi, iako nisu razvili tu, najraniju formu, nastavljaju sa svojim redovnim životnim i radnim aktivnostima izlažući kolena repetitivnim mikrotraumama i mehaničkim opterećenjima na temelju već postojećih oštećenja ili progresivnim osovinskim poremećajima. Ovi pacijenti, dakle, uprkos svojim htenjima, kao i svako živo biće, stare. Danas postoji rastuća populacija mladih ljudi sa tegobama u kolenu poput onih u OA koji gotovo da nemaju radiografske promene ili su one minimalnog stepena (KL gr.I.-v.dalje). Kao što je ranije rečeno, razvojem MRI i UZ dijagnostike, postali smo svesni mnogih promena koje obogaćuju spektar uzročnika i rizikofaktora za nastanak OA (15). Tako je definisan entitet *rani osteoarthritis (rOA)*, koji je predmet izučavanja kako zbog

važnosti lečenja populacije koju zahvata sa svojim ekonomskim i društvenim implikacijama, tako i zbog mogućnosti pozitivnog uticaja novih terapijskih sredstava, pre svega regenerativne ili genske terapije.

Rani osteoartritis se definiše kao progresivna bolest mladih ljudi, a karakterišu ga gubitak hrskavice, promene subhondralne kosti, degeneracija meniskusa i sinovijalna inflamacija (15). **Luyten i sar.** (24) su predložili klasifikaciju ranog osteoartritisa (**slika br. 2.**)

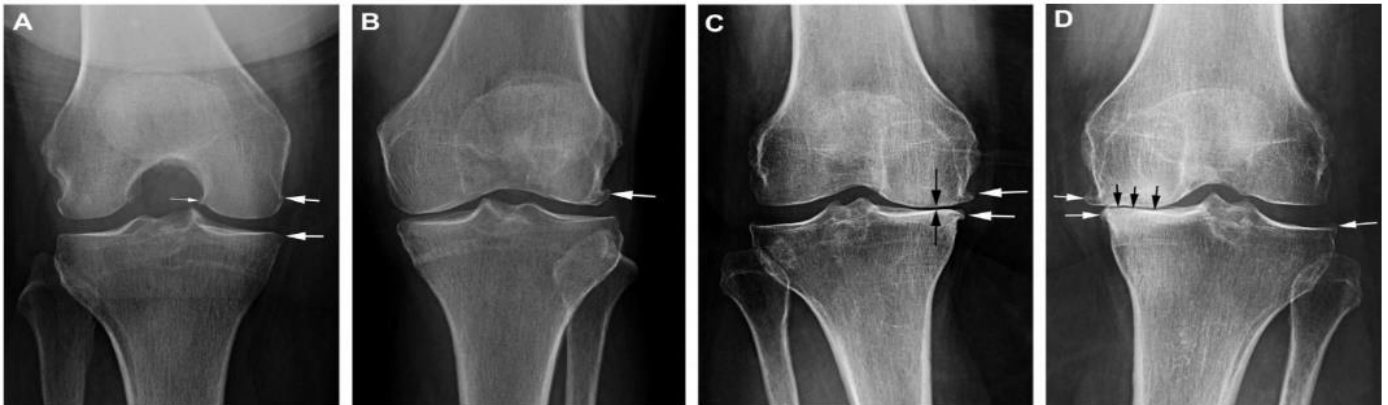
Early OA		
Three criteria		
1	Knee pain	At least two episodes of pain for >10 days in the last year
2	Standard radiographs	Kellgren–Lawrence grade 0 or I or II (osteophytes only)
3	At least one	
	Arthroscopy	ICRS grade I-IV in at least two compartments or grade II-IV in one compartment with surrounding softening and swelling
	MRI	At least two
		Cartilage morphology WORMS 3–6
		Cartilage BLOKS grade 2 and 3
		Meniscus BLOKS grade 3 and 4
		BMLs WORMS 2 and 3

**Slika 2.** Kriterijumi za dijagnostikovanje ranog osteoartritisa. / preuzeto od Luyten et al. (2012). *Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 20(3), 401-406.*

Po ovoj klasifikaciji, neophodno je da pacijent ima najmanje dve epizode bola u kolenu koje traju više od deset dana u poslednjoj godini, da se na radiografiji utvrđuje KL grade 0 ili 1 (samo prisustvo osteofita) i jedan od dva dijagnostička kriterijuma: najmanje dve potvrđene lezije hrskavice, meniskusa ili koštanog edema( BMI - bone marrow oedema) na MRI ili artroskopski verifikovan International Cartilage Repair Society score (ICRS) gr. II -IV, leziju hrskavice u najmanje dva kompratmana kolena sa okolnim razmekšanjem hrskavice i otokom. Simptomi kod ove populacije su sporadični i nesigurni, klinički manifestni samo kod izvođenja određenih aktivnosti poput čučanja, klečanja, nošenja tereta ili sportskih aktivnosti poput džoginga kada su praćeni periodima bola ili ukočenja kolena pa potom dugim periodima bez bilo kakvih ili minimalnih simptoma zbog adaptacije pacijenta.

U slučaju da se sa procesom starenja ukrste drugi spomenuti faktori- genetski, mehanički, promenjivi ili nepromenjivi, konačni ishod je "definitivni" osteoartritis zgloba (25). Usled poremećene homeostaze zgloba i progresivne degradacije tkiva, razvija se slika pravog, manifestnog OA. Dokazano je da je OA povezan sa i sa još nekoliko faktora poput netretirane lezije LCA, varus deformiteta osovine kolena, značajnijom tibijalnom „slope“ krivinom i visokim stepenom fizičkih aktivnosti sa posledicom repetitivne mikrotraume hrskavice i drugih struktura kolena.(15)

OA se može vizuelizovati uz pomoć radiografije koristeći staru ali i dalje korisnu i upotrebljivu klasifikaciju, **Kelgren-Lawrence skalu** (26) ili **KL skala**, definisanu još 1957. godine a prihvaćenu od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) 1961. godine. Ova klasifikacija se bazira na radiografskim promenama koje zahvataju oboleli zglob poput pojave osteofita, suženja zglobnog prostora, subhondralne skleroze i pojave cista i ima 4 stadijuma (**slika br.3**): **stadijum I** - suspektno suženje zglobnog prostora i minimalni, početni osteofiti; **stadijum II** – jasni osteofiti sa suspektnim, mogućim suženjem zglobnog prostora; **stadijum III** - osteofiti srednje veličine sa jasnim suženjem zglobnog prostora, pojava manjih subhondralnih pseudocista sa sklerotičnim zidom i početna promena konture kosti; **stadijum IV** – veliki osteofiti, izraženo, definitivno suženje zglobnog prostora, velike sklerotične ciste i izražena deformacija konture kosti.



**Slika 3.** Kelgren-Lawrence skala Osteoartritisa / preuzeto od Hayashi D, Roemer FW, Jarraya M, Guermazi A. *Imaging in osteoarthritis. Radiologic Clinics. 2017 Sep 1;55(5):1085-102.*

### 1.1.2 EPIDEMIOLOGIJA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA

Muskuloskeletne bolesti i stanja, u kojima OA igra dominantnu ulogu predstavljaju glavni razlog invalidnosti i radne nesposobnosti širom sveta sa substancijalnim učešćem u troškovima zdravstvenih fondova. Izračunato je da ova stanja u državama poput SAD, Kanade, Velike Britanije, Francuske ili Australije koštaju 1.0-2.5% bruto domaćeg proizvoda (4). Na web stranici [www.boneandjointburden.org](http://www.boneandjointburden.org) koju vodi Američka Inicijativa za muskuloskeletne bolesti, a u svojoj četvrtoj ediciji, koja pokriva period od 2008-2012 god. je iznet podatak da je godišnji trošak muskuloskeletnih oboljenja oko 900 milijardi američkih dolara dok godišnje osteoarthritis kao bolest košta fondove, privredu i građane oko 373 milijarde američkih dolara.

Pored opterećenja zdravstvenih fondova zbog same prirode bolesti i njenog lečenja, troškovi nastaju i kao socijalna posledica bolesti; prema Framinghenskoj studiji (27), muškarci i žene koji boluju od OA teže nalaze radno mesto a zbog smanjenja sposobnosti funkcionisanja u dnevnim aktivnostima kod njih je povećana stopa mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti i demencije.

U USA, kod 10% muškaraca i 13% žena starijih od 60 godina je već dijagnostikovano OA kolena ili kuka (1). *Leyland i sar.* (28) daju procenu da OA kolena u različitim formama ili stupnjevima ima 38-47% populacije starije od 60 godina. Sličnu, tmurnu procenu daje i *Walsh i sar.* (6) koji navodi da bi svako ko bude živio duže od 70 godina, u slučaju izloženosti rizicima, može očekivati da će razviti OA na najmanje jednom zglobo.

Španska studija (29), publikovana pre nekoliko godina a koja je uključivala preko 3 miliona individua je izučavala incidence OA i utvrdila da se OA kolena javlja češće kod žena, sa "pikom" u 60 godina. Po američkom NHIS (National Health Interview Survey) incidence simptomatskog pika OA kolena je između 55 i 64 godine i raste sa starenjem tako da kod ljudi starijih od 85 godina incidence se kreće od 13% kod nekojinskih muškaraca do čak 32% kod kojinskih žena (30).

### 1.1.3 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA

OA kolena je multifaktorijalna bolest kompleksne patogeneze. Za potrebe ovoga rada, biće prezentovan kratak i pojednostavljen opis mehanizama koji dovode do krajnjeg, ireverzibilnog stadijuma bolesti bez upuštanja u izuzetno zanimljivu ali i komplikovanu šemu molekularnih i biohemijskih puteva nastanka bolesti.

Starenje i trauma su prepoznati kao glavni uzročnici bolesti, ali je za razvoj bolesti neophodno da ovi faktori deluju orkestrirano sa drugim faktorima rizika. Starenje samo po sebi dovodi do promena homeostaze celog organizma ali u ovom slučaju podrazumeva nekoliko važnih organskih promena koji utiču na patogenezu OA. Redukovana mišićna masa i povećanje masnog tkiva menjaju biomehaniku zgloba i dovode do povećanja produkcije adipokina i citokina, rezultujući sistemskoj inflamaciji niskog intenziteta (low-grade systemic inflammation) (31). Starenje dovodi do promena ekstracelularnog matriksa sa akumulacijom produkata metabolizma, redukcijom veličine agrekana koji je važan supstituent hrskavice zgloba, smanjenjem hidracije a povećanjem cepanja kolagena sa posledicom promenjenih mehaničkih svojstava hrskavice i sklonosti ka degeneraciji (32). Ono takođe izaziva disrupciju matriksa i smanjuje ćelijsku gustinu unutar meniskusa i ligamenata menjajući zglobnu biomehaniku (33,34). Funkcija subhondralne kosti je promenjena kao posledica starenja u smislu redukovano broja osteocita, smanjenog ćelijskog metabolizma i izmenjene mineralne kompozicije (35). Posledice starenja su vidljive kod svake pojedinačne ćelije organizma: unutar nje,



opisuju se disfunkcija mitohondrija, oksidativni stres i redukovana autofagija unutar hondrocita koje zajednički pokreću kataboličke procese unutar ćelija i dovode do ranije ćelijske smrti (32).

Zdrava artikularna hrskavica se neprestano održava procesima degradacije i reparacije ekstracelularnog matriksa (ECM-extracellular matrix) aktivnošću hondrocita i ti procesi su u kompleksno održavanom balansu. Hondrociti su neprestano izloženi stimulusima i sekretuju veliki broj proteinskih enzima koji regulišu i održavaju ovaj balans sinteze i degradacije ECM (36). **Interleukin-1 (IL-1)**, citokin koga proizvode hondrociti i druge ćelije zgloba igra važnu ulogu u degradaciji hrskavice jer stimuliše sintezu degradabilnih enzima koji inhibiraju produkciju proteoglikana. Ostali citokini koji deluju sinergistički sa IL-1 su **Faktor nekroze tumora alfa** (TNF-alpha - tumor necrosis factor-alpha) i **interleukin-6 (IL-6)**. Svi ovi citokini se obavezno nalaze u inflamiranom zglobu kao prateći deo bolesti (36). Stimulisani hondrociti ispuštaju degradabilne enzime te dolazi do degradacije matriksa. Među najčešće opisanim enzimima koji učestvuju u procesu degradacije proteoglikana i kolagena su **matriksne metaloproteinaze** (MMPs-matrix metalloproteinases), kao što su **kolagenaze** (MMP-1, MMP-3 i MMP-13), **stromelisin i gelatinaza** te agrekan degradirajući enzim (ADAMTS -aggrecan-degrading enzymes) pogotovo ADAMTS-4 i ADAMTS-5 (37). Druge proteinaze su **cistein, katepsin, serin-proteaza i tkivni plazminogen activator**. Pod normalnim, nepatološkim okolnostima, aktivnost ovih degradativnih enzima je balansirana aktivnošću inhibitora kao što su **tkivni inhibitor metaloproteinaze** (TIMP - tissue inhibitor of metalloproteinase) i **inhibitor aktivatora plazminogena 7** (PAI-7-plasminogen activator inhibitor-7). Ovi inhibitori deluju tako da formiraju komplekse sa degradativnim enzimima i na taj način ih inaktiviraju. (36). U OA se uočava debalans između nivoa MMPs i inhibitora, poput TIMP. Aktiviranje matriksnih proteaza se danas smatra ključnim momentum u patogenezi nastanka OA (37).

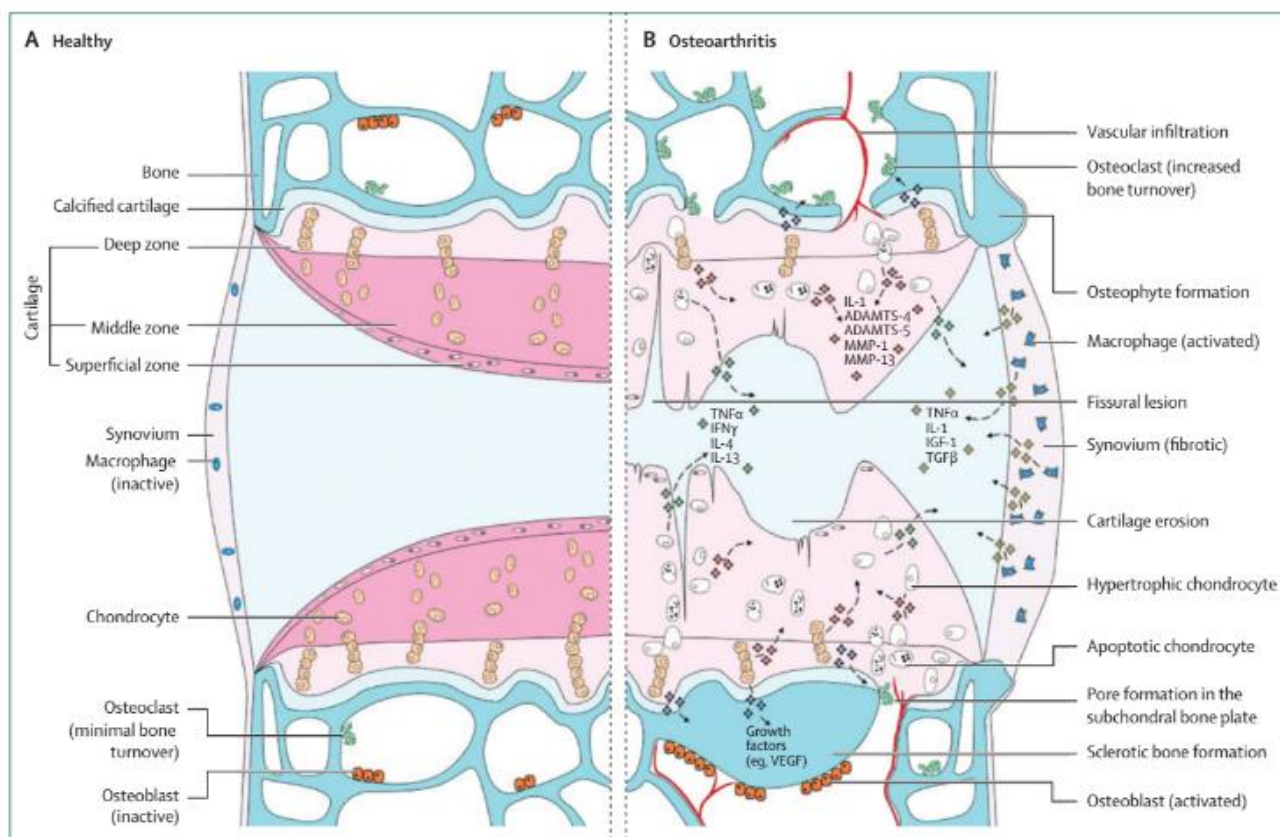
Radi daljeg pojašnjenja mehanizma delovanja regenerativnih terapija u lečenju OA, neophodno je spomenuti ulogu polipeptida. U degradaciji ili sintezi hrskavice poput **inzulinu sličnom faktoru rasta** (IGF-1-Insulin-like growth factor-1) i **transformišućem faktoru rasta-beta** (TGF-beta-transforming growth factor beta) imaju veoma aktivnu ulogu u stimulanju hondrocita ka sintezi proteoglikana, regulišu metabolizam matriksa i mogu igrati važnu ulogu u reparativnim procesima kod pacijenata koji boluju od OA (36).

Novija saznanja o mehanizmu nastanka degradacije tkiva kroz promenu fenotipa ćelija opisuju **nuclear factor-kappaB (NF-B)** protein kao familiju transkripcionih faktora koji bivaju stimulisani pro-inflamatornim citokinima, hemokinima, faktorima izazvanim streom i produktima degradacije ekstracelularnog matriksa. Jedan od moćnih aktivatora ove kaskade je **IL-1 $\beta$** . Nakon stimulacije, aktivirani NF-B molekuli pokreću ekspresiju gena koji indukuju destrukciju zgloba i progresiju OA (38). Ovo je napomenuto zato što inekcije regenerativnih preparata između ostalog stopiraju otpočinjanje kaskadne reakcije ove familije proteina u zglobu i na taj način moduliraju gensku ekspresiju.

Spomenuto je da OA utiče na sve strukture kolena, ne samo na hrskavicu. Kada se hrskavica erodira, njeni fragmenti slobodno "plutaju" po zglobnoj šupljini. Ovi odlomljeni fragmenti hrskavice oštećuju poredak sinovijalne membrane i izazivaju poremećaj rada samoga zgloba. Progresivno oštećenje hrskavice dovodi do suženja zglobnog prostora (39). Pošto se zbog toga gubi jedna od osnovnih funkcija hrskavice, a to je funkcija "šok absorbera", te dolazi do tkzv. "kost na kost" kontakta, subhondralna kost reaguje na dva načina; na nosećim površinama zgloba stvaranjem glatke, polirane strukture, poput mermera; ili, zahvaljujući hemijskim porukama, koje proizvode hondrociti u destruktivnom okruženju, osteoblasti počinju sa aktivnom sintezom nove kosti i tim remodeliranjem stvaraju se osteofiti na nenosećim površinama zgloba (40). Osteofiti se sastoje i od nove kosti ali i od nove hrskavice (36). Pošto i osteoblasti, poput hondrocita, imaju sposobnost reakcije na mehaničke stimuluse ekspresijom inflamatornih citokina i degradativnih enzima, u haotičnom remodeliranju pored osteofita nastaju i vakualizovane zone erodirane subhondralne kosti ili subhondralne ciste (41).

Ova bolest je nekada smatrana neupalnom formom artritisa i zato se nazivala “artroza”. Međutim, razvojem teorije o upalnoj patogenezi bolesti, danas je opšte prihvaćen stav da su sve promene koje u zglobu nastaju, kao i simptomi, poput bola, posledica inflamatornog procesa. Sve promene koje u zglobu nastaju, suštinski odgovaraju opisu inflamacije te odgovoru tkiva na inflamaciju. Upala je pogoršana destrukcijom hrskavice i subhondralne kosti i pojavom raspadnih produkata ovih tkiva u sinovijalnoj tečnosti. Partikule ovih degradiranih tkiva bivaju fagocitovani od strane ćelija sinovijalne membrane i to dovodi do inflamacije sinovije (42). Jednom uspostavljena inflamacija sinovije dovodi do toga da ona sama postaje izvor degradirajućih enzima poput MMPs i citokina, uključujući ranije spomenuti IL-1, IL-6, i TNF-alpha. Ove supstance difundiraju okolna tkiva izazivajući dalju degradaciju matriksa hrskavice i druge posledične reakcije ali i podstičući hondroците na dalje lučenje IL-1 i TNF-alpha stvarajući tako “circulus vitiosus” sa krajnjim efektom potpune destrukcije svih struktura zgloba (43).

Jedna od stvari koja doprinosi tom začaranom krugu degradativnih procesa je i genska alteracija važnih signalnih puteva (*TGF- $\beta$ /Smad*, *Wnt/ $\beta$ -catenin* i *Ihh* signaling pathways) koji trajno štete balansu i homeostazi zgloba potencirajući katabolički ćelijski mod aktivnosti u odnosu na anabolički mod i rezultiraju krajnim, poznatim, ishodom (44). Ovako pojednostavljen opis događaja (44–46), bi svakako bio dopunjen velikim brojem regulatornih mehanizama, opisa biohemijskih procesa i proteina, bioaktivnih molekula poput azotnog oksida (NO), prostaglandina E2 (PGE2), receptora, imunoloških puteva, fenotipskih alteracija i velikog broja drugih faktora koji stvaraju “inflamatornu supu” unutar kolena. (*Slika br. 4*)



**Slika 3.** Signalni putevi i strukturalne promene u razvoju osteoartritisa / preuzeto od S. Glyn-Jones et al., “Osteoarthritis,” *Lancet*, vol. 386, no. 9991, pp. 376–387, 2015

Sa kliničkog aspekta, posebna pažnja se pridaje nastanku hroničnog bola kao redovnog pratioca OA. Za potrebe ovog rada i činjenice da su paramteri bola praćeni sa posebnom pažnjom je dat kratak i pojednostavljen prikaz mehanizama nastanka hroničnog bola. Masovno tkivno oštećenje i posledična inflamacija svih struktura kolena, koji je tipičan morfološki nalaz OA, rezultuje oslobađanjem *proinflamatornih i nociceptivnih medijatora* (prostaglandini, bradikinin, *faktor rasta nerva* (NGF), *pro-inflamatorni citokini* (npr. TNF alfa ili IL-1 beta) i *proinflamatorni hemokini* (poput CCL2) koji se vezuju za specifične receptore na nociceptorima koji inervišu ta tkiva sa nekoliko bioloških efekata, poput neuronalne eksitacije i periferne senzitacije sa posledicom bolnosti ili oslobađanja neuropeptide poput *supstance P* i *calcitonin gen povezanog peptida* (calcitonin-gene related peptide-CGRP), koji je odgovoran za neurogenu inflamaciju (45). Jedan od "okidača" za neuroinflamaciju je izraženija neuronalna aktivnost primarnih senzornih neurona i ona se karakteriše aktivacijom satelitskih glialnih ćelija i infiltracijom ovog tkiva imunim ćelijama poput makrofaga u dorzalnim ganglijama (DRG - dorsal root ganglia) gde se nalaze ćelijska tela senzornih neurona (47). Mehanizam smanjenja bola u OA je i dalje predmet izučavanja ali bi potencijalni mehanizam smanjenja bola nakon intraartikularnih injekcija mogao biti i blokada aktivnosti **NGF** (nerve growth factor), promena sadržaja jonskih kanala, aktivacija **GPCR** (G-protein coupled receptor) i mnogi drugi targeti (45,46).

#### 1.1.4 KLINIČKA SLIKA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA

Klinički kriterijumi za dijagnostikovanje OA definisani su od strane Američke Asocijacije Reumatologa još 1986 godine (48). Kriterijumi su podeljeni u tri grupe u odnosu na dostupnost dijagnostičkih procedura lekarima: 1) klinički pregled sa laboratorijskim pretragama; 2) Klinički pregled sa radiografskim pretragama; 3) samo klinički pregled. (*Slika br.5.*)

Criteria for classification of idiopathic osteoarthritis of the knee		
Clinical and laboratory	Clinical and radiographic	Clinical*
Knee pain + at least 5 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Bony tenderness</li> <li>• Bony enlargement</li> <li>• No palpable warmth</li> <li>• ESR &lt;40 mm/hour</li> <li>• RF &lt;1:40</li> <li>• SF OA</li> </ul>	Knee pain + at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Plus osteophytes</li> </ul>	Knee pain + at least 3 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Bony tenderness</li> <li>• Bony enlargement</li> <li>• No palpable warmth</li> </ul>
92% sensitive, 75% specific	91% sensitive, 86% specific	95% sensitive, 69% specific

**Slika 4.** Kriterijumi za klasifikaciju idiopatskog osteoartritisa kolena /preuzeto od Arden N, Blanco F, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, Hunter D, Javaid MK, Rannou F, Roemer F, Reginster JY. Atlas of osteoarthritis. Springer Healthcare Limited; 2014./

**Zhang i sar.**(49) su u ime EULAR (the European League Against Rheumatism) 2010 god. predložili set kriterijuma za dijagnostikovanje OA sa osvrtom na potrebu da se definišu i oni oblici koji imaju kliničke znake OA iako na radiografiji još uvek nema promena, aludirajući na potrebu definisanja drugih entiteta OA o čemu je reči bilo i ranije. Po njima, iako je RTG nalaz zlatni standard za dijagnostikovanje OA, u slučajevima da je on nedostupan ili je nalaz uredan, kod pacijenata starijih od 40 godina života, pouzdana dijagnoza OA se može dati i ako pacijent ima bol prilikom korišćenja kolena (fizičke i rekreativne aktivnosti, normalne radne i životne aktivnosti), samo kratkotrajnu jutarnju ukočenost kolena, ograničenje funkcije kolena i jedan ili više tipičnih fizičkih znakova kao što su npr. krepitus, ograničenje pokreta, palpabilni osteofit itd. EULAR je dao i preporuku da svaki pacijent sa bolom u kolenu, bez obzira na životnu dob mora biti ispitan radi isključenja dijagnoze OA.

Po **Altmanu i sar.** (50), OA kolena ima svoje simptome i svoje znake. **Simptomi OA** su bol, smanjena funkcija kolena, ukočenje, otok, slabost, deformitet, krepitus i nestabilnost kolena. **Znaci OA** su uvećanje ili proširenje zgloba, izmenjen hod, napetost kolena, ograničenje pokreta, deformitet i nestabilnost. (51)

OA se, naravno, može dijagnostikovati i drugim metodama, poput MRI, CT ili ultrazvučnog pregleda kolena, ali je RTG nalaz i dalje najčešće korišćen. Što se tiče laboratorijskih nalaza, ne postoje laboratorijski markeri koji su specifični za OA. Oni mogu biti korišćeni za diferencijalnu dijagnozu kada postoji dilema o prisustvu auto-imune, metaboličke ili septične patogenetske komponente jer se i kod drugih tipova artritisa početni simptomi javljaju kao zahvaćenost jednog zgloba ili monoartritis. Ipak, kliničke slike tih artritisa (na primer reumatoidnog ili septičnog) su različite i samo u retkim slučajevima može doći do dijagnostičkih nedoumica (52).

### 1.1.5 TERAPIJA OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA

Terapija OA kolena sadrži veliki broj preporuka i protokola (1). Najčešće korišćen protokol je dat od strane OARSI (Osteoarthritis Research Society International) (53)(54), i AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) (55)(56).

Prema preporukama AAOS, glavni terapijski pravci su fizikalna terapija, lekovi i hirurške procedure. Sa obzirom da se radi o preporukama koje su predmet konsenzusa baziranog na nedvosmislenim pozitivnim kliničkim benefitima određenih terapijskih procedura potvrđenih u više randomizovanih kliničkih istraživanja (53–56) nedvosmisleno se preporučuju vežbe jačanja periartikularne muskulature i blagih vežbi te fizikalne terapije, redukcija telesne težine i korišćenje nesteroidnih antiinflamatornih lekova bilo oralno ili topikalno i tramadola.

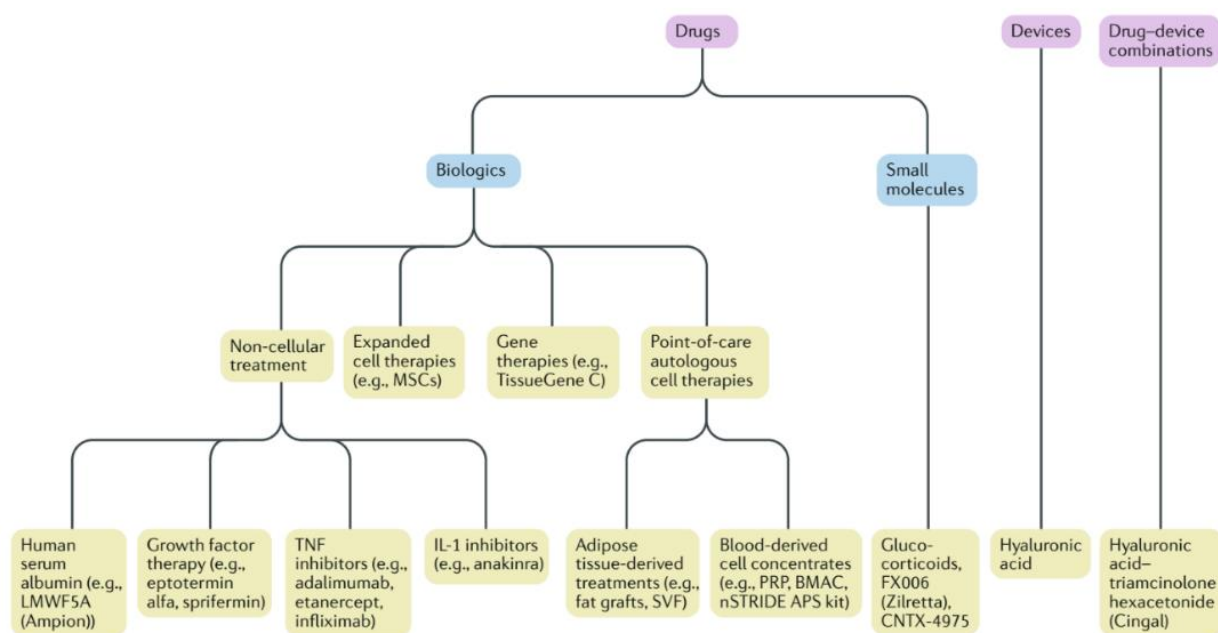
Sve ostale terapijske opcije za koje su izrađena ekspertska mišljenja poput akupunkture, masaža, elektroterapije, nošenja različitih ortoza i uložaka, oralne upotrebe lekova (acetaminofena, glukozamina, hondroitina), intraartikularnih injekcija (poput kortikosteroida, hijaluronske kiseline, regenerativnih procedura), ili operativnih zahvata (poput artroskopskog debridmana sa ili bez augmentacija regenerativnim procedurama, meniscektomija), i na kraju nefiksiranih protetskih procedura su u višoj ili manjoj meri osporene ili se preporučuju uz manjak ekspertske konsenzusa (56). Od hirurških procedura, konsenzusom se preporučuju samo ugradnje proteze kolena (uz preporuke izbegavanja izvođenja intervencije kod mlađih ljudi) i osteotomija (u slučaju postojanja osovinskih deformiteta donjeg ekstremiteta) (56).

OARSI (54) preporuke su nešto šire i sadže tri grupe terapija: **nefarmakološki modaliteti** u koje spadaju edukacija, vežbe u kući, fizikalna terapija, aerobik, vežbe mišićne snage, plivanje i vežbe u vodi, smanjenje telesne težine, šetnja, nošenje ortoza kolena, nošenje različitih rasteretnih uložaka itd; **farmakološki modaliteti** su prema ovim preporukama acetaminofen, NSAID lekove oralno i topikalno, kapsaicin, intraartikularne terapije kortikosteroida i hijaluronske kiseline, preparate glukozamina i hondroitin sulfata, diacerin i opioide u slučaju izraženog bola; od **hirurških procedura**, OARSI preporučuje ugradnju totalne i unikondilarn endoproteze, osteostomije i različite “joint preserving” procedure, artroskopski debridman i lavažu i na kraju artrodezu ili čak amputaciju ukoliko dođe do teških komplikacija primarnih hirurgija (54).

Jedna od savremenih mogućnosti koje dobijaju sve veći značaj su regenerativne procedure koje još uvek ne zauzimaju svoje mesto iako su široko korišćene pre svega zbog činjenice da se koriste tek jednu deceniju i da u literature do ovog trenutka nema dovoljno istraživanja sa "snagom" naučnog prosuđivanja poput randomizovanih kliničkih studija da bi se uradile konsenzusne evaluacije (53–56).

### 1.1.6 INTRA-ARTIKULARNE TERAPIJE OSTEOARTRITISA KOLENOG ZGLOBA

Intra-artikularne terapije predstavljaju način lečenja OA kod koga se lekovita supstanca ubrizgava direktno u bolešću zahvaćen zglob sa uglavnom simptomatskim efektom (57). Sa obzirom da je predmet ovog istraživanja vezan za intra-artikularnu administraciju regenerativnih formulacija, neophodno je ukratko predstaviti ovu terapeutsku opciju. Već je navedeno da se u preporukama OARSI pominju mogućnost davanja kortikosteroida ili preparata hijaluronske kiseline. Pored ove dva leka, danas na raspolaganju kliničarima stoji veliki broj drugih intrartikularnih terapija koje su predstavljene na (slika br. 6.)



**Slika 5.** Intraartikularne terapije za lečenje osteoartritisa kolena / preuzeto od I. A. Jones, R. Togashi, M. L. Wilson, N. Heckmann, and C. T. Vangsness, "Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 15, no. 2, pp. 77–90, 2019.

U nedavno publikovanom radu **Jones i sar.** (10) prezentovane su sve intraartikularne terapije koje su danas dostupne na većini zapadnih tržišta a koje imaju dozvolu od strane američke agencije koja je zadužena za odobravanja puštanja u promet lekova i drugih terapeutskih oblika - FDA (Food and Drug Agency). Intra-artikularne terapije su podeljene u tri grupe: **lekovi** (drugs), **sredstva** (devices) i **kombinacije lekova i sredstava**. U sredstva se ubrajaju preparati hijaluronske kiseline, o kojoj će reči biti u daljem tekstu. Kombinacije lekova i sredstava predstavljaju fabrički pakovane kombinacije preparata hijaluronske kiseline i kortikosteroida (triamcinolone-heksacetonid) koji se naziva Cingal® (58). Lekovi su podelejni u grupu preparata sa malim molekulima (u koje spadaju kortikosteroidi) i biološkim preparatima koji su podeljeni u četiri subkategorije:

- 1) **formulacije bez ćelija**, gde terapijski efekti zavise od velikih, kompleksnih molekula ili specifične miksture tih molekula koji su dobijeni biološkim procesima a kao najčešće spominjani odnosno klinički ispitani su **humani serumski albumin, TNF inhibitor, IL-1 receptor inhibitor** (kod nas poznat kao Orthokin) ili terapija **faktorima rasta**.
- 2) **uzgajane ćelijske terapije**, koje predstavljaju proizvode uzgajališta ćelija i nalaze se pod striktnim regulatornim okvirom zbog etičke i zakonske osetljivosti manipulacije ćelijama
- 3) **genske terapije** koje predstavljaju miksturu gena odgovornih za transkripciju specifičnih proteina ili kompenzaciju abnormalnih gena
- 4) i **autologne ćelijske terapije dobijene minimalnom manipulacijom** kao heterogena mikstura ćelija ili ćelijskih produkata koji se dobijaju iz krvi, kostne srži ili masnog tkiva i koji se intraartikularno administriraju bez veće manipulacije osim minimalnih fizičkih intervencija poput centrifugiranja ili filtracije. Među ovim miksturama, najpoznatije su BMAC (Bone Marrow Aspirate Concentrate), PRP (Platelet Rich plasma), MSC (Mesenchymal Stem Cells) i SVF (Stromal Vascular Fraction) koji je derivate masnog tkiva (10).

Intra-artikularno administriranje leka u teoriji deluje kao idealno terapijsko rešenje (10). Intraartikularna terapija ima nesumnjivo pozitivnih efekata kao što je izbegavanje sistemskog pojavljivanja hemijske supstance i opterećenja drugih organskih sistema metabolisanjem lekova, većom lokalnom koncentracijom leka u ciljanom organu i smanjenju sporednih efekata leka te manjoj ceni koštanja (59).

Korisni efekti intra-artikularne terapije su i u dopremanju biomolekula i ćelija koji ne mogu biti dopremljeni cirkulacijom bez ragradnje i metabolisanja a koji imaju anaboličke efekte (poput ćelija ili faktora rasta), anti-inflamatorne efekte kao i aktivnosti poput analgetskih, antidegenerativnih i lubrikantnih (60). Na ovaj način se maksimizuje efekat a minimizuje toksičnost. Kao nedostaci ovog puta administriranja leka se spominju mogućnost ozlede krvnog suda sa pojavom krvi u zglobu, ozlede hrskavice ili ligamenata, unošenja infektivnog agensa i pojave septičnog artritisa ili aplikovanje leka van zglobnog prostora (60).

Koleno je zglob sa najvećom zapreminom kod čoveka i najčešće injektirani zglob. Zapremina zgloba omogućava da se injektirana tečnost distribuirana po zglobu po određenim pravilnostima. Sinovijalni prostor je proširen proksimalno sa suprapatelarnim reesusom i distalno sa reesusima na mestima kapsularnog pripoja na tibiju. Na mestu insercije prednjeg ukrštenog ligamenta se nalaze zone mikrokaviteta u kosti gde injektirana tečnost može da se akumulira i prilikom pokreta raspoređuje kako u oba tibiofemoralna kompartmana, tako i u patelofemoralni zglob. Kod osteoartritičnog kolena zbog hiperplazije sinovije i čestog izliva u zglob, ovaj zglobni prostor je često uvećan, sa promenjenim anatomskim odnosima i posledično promenjenom mehanikom distribucije fluida. Pokretima zgloba, nakon davanja inekcije se obezbećuje pravilna distribucija tečnosti u zglobu (60,61).

Efikasnost intra-artikularnih inekcija je u nekim razmatranjima osporena i zbog važnog pitanja poput vremena zadržavanja ubrizgane supstance u zglobu (62), eventualnih sistemskih efekata (63) i tehnike davanja inekcije (64). Iz ovih razloga, razlika u rezultatima lečenja može biti kontradiktorna (10).

Svaka supstanca data intra-artikularno biva rapidno "očišćena" iz sinovijalne tečnosti uz pomoć dva mehanizma:

- a) **apsorpcijom od strane sinovije** i
- b) **limfnom drenažom**.

Transport materija kroz sinovijalno tkivo je kompleksan process koji zavisi od faktora poput veličine molekula, sterične hindrantnosti, njihove difuzabilnosti odnosno naelektrisanja, prisustva transportera (npr. albumina) itd. (65).

Zdravo sinovijalno tkivo predstavlja moćan absorber mnogih supstanci iz tečnosti zbog svoje histološke strukture. Na putu molekula ka sinovijalnom krvotoku stoje dve prepreke: kapilarni zid i sinovijalna intima. Sa obzirom na fenestriranost ovih struktura, veliki broj molekula difundira direktno, pogotovo mali molekuli. Transport supstanci ispod 10 kilodaltona(kDa) je omogućena veoma lako (59).

Sposobnost difundovanja većih molekula je limitirana njihovom veličinom. Oni koji ne mogu biti absorbovani zbog svoje veličine bivaju "očišćeni" limfnom drenažom. Veliki makromolekuli, dakle ostaju u zglobu nešto duže od malih molekula i vreme provedeno u zglobu se naziva vreme zadržavanja ("dwell time", eng.) (59) . Ono se definiše kao vreme od pojavljivanja do potpunog uklanjanja iz zglobnog prostora.

U slučaju makromolekula i proteina, a zbog velike efiksanosti limne drenaže, "dwell time" je samo nekoliko sati što predstavlja veliki problem u postizanju veće efikasnosti injektovanih supstanci (59). Što se tiče manjih molekula, iako se oni uklanjaju iz zglobnog prostora na drugačiji način, i njihovo zadržavanje u zglobu je mereno satima a ne danim ili mesecima. Tako je izračunato da albumin biva uklonjen 1,23-13.1 h, preparati hijaluronske kiseline za 26.3 h, a injekcija solubilnog NSAID ili kortikosteroida biva resorbovana u potpunosti za maksimalno 4h (66). U slučaju upale sinvoje, koji je redovan pratilac OA, dolazi do promene permeabilnosti ali se ovo vreme ne menja kada su u pitanju manji molekuli, dok se veći molekuli čak i zadržavaju nešto duže u zglobu u odnosu na zdrav zglob (65). Uprkos kratkom zadržavanju terapijskih supstanci, injekcije date u zglob nesumnjivo postižu kliničko dejstvo koje se meri mesecima i duže .Mehanizam koji do ovoga dovodi je i danas nerazjašnjen (10,67) .



## 1.2 REGENERATIVNA TERAPIJA U LEČENJU OSTEOARTRITISA KOLENA

### 1.2.1 OSNOVE REGENERATIVNE ORTOPEDIJE

Regeneracija se definiše kao proces u ljudskom telu gde se gubitak specijalizovanog tkiva nadoknađuje proliferacijom neoštećenih specijalizovanih ćelija (68). Korišćenje regenerativnih procedura u ortopediji je poznato unazad nekoliko decenija (69). Osteoinduktivne supstance dobijene iz demineralizovanog koštanog matriksa (DMB-demineralized bone matrix) su otkrivene još pre 50 godina i koriste se u kliničkoj praksi već decenijama (70). Dva aktivna sastojka DMB, koštani morfogenetski protein 2 i 7 (BMP-bone morphogenetic protein) su klonirani tokom 80-tih godina prošlog veka a odobreni su za kliničku upotrebu 2000-te godine. Čelijska terapija, u formi autologne hondrocitne implantacije (ACI-Autologous Chondocyte Implantation) se koristi od 1990-te godine (71). Sam koncept terapijskih aplikacija mezenhimalnih matičnih ćelija se razvijao od njihovog otkrivanja i opisa takođe pre nekoliko decenija (72), kao i koncept upotrebe genske terapije za regeneraciju određenih tkiva (73).

Sam termin *regenerativna medicina* je prvi put upotrebio Leland Kaiser (74) u svom radu u kome je opisivao organizaciju zdravstvene službe i dalekovidno predvideo da je to grana medicine koja će u budućnosti menjati tok hroničnih bolesti a u mnogim slučajevima će biti u stanju da regeneriše oštećene ili obolele organe (75).

Regenerativna medicina je najbrže rastuća oblast medicine, kako po istraživanjima tako i po ulaganjima u nju. U septembru 2018 god. u svetu je registrovano preko 892 kompanije koje proizvode regenerativne produkte i koje distribuiraju na svih šest kontinenata sveta. Godišnji rast u broju kompanija je 5.8% a u ulaganjima u istraživanja, i u proizvodnju novih regenerativnih produkata je procenjen na 7.4% godišnje (76)

Istraživanja matičnih ćelija su jedna od najfascinantnijih oblasti regenerativne medicine danas. Matične ćelije igraju ključnu ulogu u razvoju i regeneraciji ljudskog organizma i u srži su samog života. One se definišu kao ćelije sa sposobnošću da kontinuirano reprodukuju same sebe a neke od njih i sa sposobnošću da diferenciraju ka različitim tipovima ćelija (77).

One se nalaze u različitim fazama razvoja, od embrionskih matičnih ćelija ili *pluripotentnih* matičnih ćelija sa sposobnošću da diferenciraju ka svim organima, *multipotentnim* matičnim ćelijama sa sposobnošću diferencijacije ka određenoj embrionalnoj lozi, kojoj pripadaju mezenhimalne matične ćelije do tzv. *unipotentnih* matičnih ćelija koji diferenciraju samo ka određenim organskim sistemima u odnosu na sopstvenu lozu i odgovorne su za regeneraciju oštećenih, povređenih, obolelih ili ostarelih tkiva (78,79).

Ako cilj medicine uopšte definišemo kao potrebu da lečenjem modifikujemo bolest a ne samo da tretiramo simptome bolesti, razumljiv je rast upotrebe regenerativnih procedura u poslednjim decenijama. Ove procedure su, bile one ćelijske, genetske ili procedure sa davanjem različitih proteinskih derivata ćelija upravo usmerene ka ovom cilju - modifikovati uslove po kojima bolest nastaje. Regenerativnim procedurama smo u stanju da obnovimo tkiva, ili zamenimo drugim tkivima sličnih svojstava (76).

Za regeneraciju "ortopedskih" tkiva - kosti, hrskavice, ligamenata, mišića itd., neophodno je da postoji četiri faktora: **1) ćelije, 2) morfogenetski signali, 3) "skafoldi" ili nosači i 4) adekvatno mehaničko okruženje odnosno stimulus.** (69) .

Danas se sve više izučava upotreba mezenhimalnih matičnih ćelija (**MsC**-mesenchymal stem cells) iz različitih izvora kao i indukovanih pluripotentnih ćelija ili embrionske ćelije kao sredstvo za lečenje. **Morfogenetski signali** se uglavnom obezbeđuju ili individualnom rekombinantnom produkcijom faktora rasta ili preko autologih nativnih ćelijskih mikstura kao što su BMAC ili PRP koje su bogate trofičnim faktorima. "**Skafoldi**" ili **nosači**, koji predstavljaju trodimenzionalne strukture u koje se inkorporiraju ćelije, mogu biti kao prirodni produkti, autologi ili alograftovi, proizvedeni od sintetskih materijala ili od devitalizovanog celularnog matriksa. Kombinacija ovih faktora uz adekvatnu mehaničku stimulaciju obezbeđuje pod određenim okolnostima povoljne terapijske rezultate (69).

Postoje mnoga pitanja u vezi regenerativne medicine koje i danas ostaju otvorena i deo su istraživanja, poput njene efikasnosti, heterogenosti, bezbednosti, cene koštanja, etičke problematike. Predmet procene rizika od strane regulatornih organa je vezan za važna pitanja poput **ćelijskog donorskog izvora** (autologni, alogeni od bliskog rođaka ili potpuno alogeni, heksojeni), pitanja nivoa **manipulacije ćelijama** (uzgajanje ćelija u kulturi tkiva, eksponiranje ćelija biološkim ili hemijskim agensima, genetska modifikacija), potom pitanja **načina terapijskog korišćenja** (za strukturalne funkcije, reproduktivne funkcije, zamenu metaboličkih deficita, homologa) zatim pitanje **hirurške aplikacije** (reimplantacija, transplantacija tokom same procedure itd.) kao i pitanje **mehanizama akcije samih ćelija** (lokalno ili sistematsko delovanje) (76).

Regenerativne procedura u lečenju OA kolena treba da obezbede (80) : **anti-degradacioni efekat**, kroz inhibiranje aktivnosti matriks-degradacionih enzima; **anti-inflamatorni efekat**, blokiranjem inflamatornih medijatora; **hondrogenetski efekat**, kroz efekat anaboličkih faktora rasta na ćelije kolena; **stimulisanje**, regrutovanje i **privlačenje lokalnih ćelija**, kroz kreiranje mikro-okruženja za delovanje hemokina i citokina na lokalne ćelije i privlačenje udaljenih ćelija te promenom ćelijskog fenotipa u anabolički mod i **lokalnim efektom** u smislu ugradnje skafolda (celularnog ili acelularnog) koji ima regenerativno dejstvo ali i svojsvo davanje fizičke potpore oštećenju zgloba.

Istraživanjem etiologije i patogeneze osteoartritisa je zaključeno da se može modifikovati bolest delovanjem na kompleksne ćelijske signalne puteve sa ciljem zaustavljanja inflamacije i uz regeneraciju oštećenih tkiva (81).

Na rast trenda su uticali svi faktori: lekari, zbog uverljive naučne osnove za korišćenje ovih modaliteta, farmakoindustrija, iz jasnih ekonomskih interesa ali i sami pacijenti koji, podstaknuti famom o terapiji "matičnim ćelijama" žele neoperativno lečenje svoje bolesti uz minimalno invazivnu procedure.

### 1.2.2 KONCENTRAT ASPIRATA KOŠTANE SRŽI (BMAC)

Aspirat kostne srži (BMA- Bone Marrow Aspirate) je produkt koštane srži koji sadrži heterogenu mešavinu ćelija i bioaktivnih molekula čijom koncentracijom centrifugiranjem se dobija BMAC. Od ćelijskog sadržaja BMAC najznačajnije su mezenhimalne matične ćelije (MsC - Mesenchymal stem Cells), hematopoetske matične ćelije i trombociti, a od bioaktivnih molekula citokini i faktori rasta (*slika br. 7.*) (82), (83).

Svojim biološkim dejstvom, posebno se izdvajaju faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGF - platelet-derived growth factor), transformišući faktor rasta (TGF- $\beta$ -transforming growth factor- $\beta$ ), i koštani morfogenetski proteini (BMP - bone morphogenetic protein -2 i BMP-7).(84)

**Tabela 1.** Faktori rasta prisutni u BMAC formulaciji sa mehanizmima dejstva na ciljana tkiva /preuzeto od J. Holton, M. Imam, J. Ward, and M. Snow, "The basic science of bone marrow aspirate concentrate in chondral injuries," *Orthopedic Reviews.* 2016.

FAKTORI RASTA I CITOKINI	BIOLOŠKE FUNKCIJE
TGF - $\beta$ (Transforming Growth Factor - $\beta$ ) 1-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>stimulacija proliferacije nediferentovanih stem ćelija</li> <li>regulacija endotelne, fibroblastne i osteoblastne mitogeneze</li> <li>regulacija sinteze kolagena i sekrecije kolagenaze</li> <li>regulacija mitogenih efekata ostalih faktora rasta</li> <li>stimulacija endotelijalne hemotakse i angiogeneze</li> <li>inhibicija proliferacije makrofaga i limfocita</li> </ul>
BMP-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>hondrocitna proliferacija</li> <li>sinteza ekstracelularnog matriksa</li> <li>hipertrofija</li> </ul>
BMP-7	<ul style="list-style-type: none"> <li>sinteza ekstracelularnog matriksa</li> </ul>
Interleukin-1/Interleukin-1 $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>inflamatorni odgovor</li> <li>migracija ćelija</li> <li>regrutovanje ćelija u upalnoj zoni</li> </ul>
Interleukin-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>inflamatorni odgovor</li> <li>privalčenje MSC u upalnu zonu</li> <li>povećanje sinteze VEGF</li> <li>hipertrofija hondrocita</li> </ul>
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>promoviše angiogenezu subhondralne kosti</li> <li>regeneriše hrskavicu</li> <li>stimuliše fibrozu i adheziju trombocita</li> </ul>
PDGF (Platelet Derived Growth Factor a,b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaceľjenje rane</li> <li>sinteza kolagena</li> <li>angiogeneza</li> <li>supresija Il-1 beta</li> <li>poboljšanje signalnih aktivnosti BMP</li> </ul>
IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>povećava sintetske i metaboličke aktivnosti</li> <li>povećava sintezu kolagena i proteoglikana</li> <li>poboljšava hondrogenu diferencijaciju</li> </ul>
FGF-2 (Fibroblast Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>hondrogena diferencijacija</li> <li>kreira okruženje za aktivnost MSC</li> </ul>
FGF-18 (Fibroblast Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>hondrogena diferencijacija</li> <li>poboljšanje signalnih aktivnosti BMP</li> </ul>

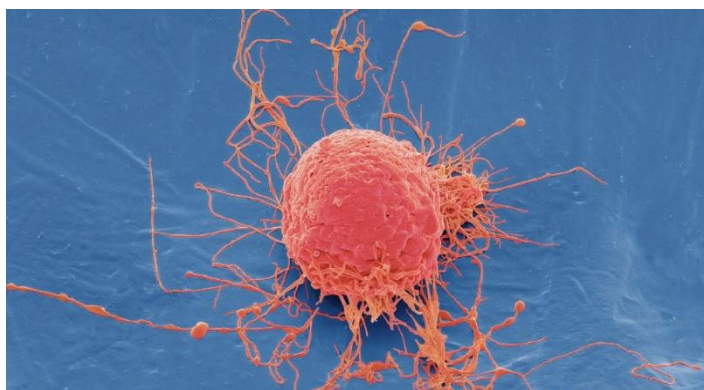
BMAC se dobija aspiracijom i koncentracijom koštane srži iz dva najčešća izvora: ilijačna krista i gornji okrajak golenjače. Nakon aspiracije, posuda sa koštanom srži i antikoagulantom se centrifugira da bi se dobila plazma i dva precipitarna segmenta: eritrociti i ostale ćelije. Odvajanjem eritrocita, dobija se ćelijska mešavina koja se naziva koncentrat aspirate koštane srži.

Aspiracija sa više mesta na istoj kosti, ili polaganjem aspiracione igle u više pravaca, postiže se bolji ćelijski kvalitet sa manje eritrocita a više ćelija kostne srži. Smatra se da nakon kratkog vremena, tokom aspiracije kostne srži, sadržaj ćelija više odgovara perifernoj venskoj krvi (85).

U aspiratu kostne srži, kada se uklone eritrociti, granulociti, nezreli mijeloidni prekursori i trombociti, MsC predstavljaju tek 0.001%-0.01% ćelijskog sadržaja mononuklearnih ćelija (86,87). U BMA se takođe nalaze eritroblasti, neutrofili, eozinofili, bazofili, monoidne ćelije (monociti koji se sastoje od mezenhimalnih matičnih ćelija i makrofaga) limfocita i plazma ćelija. Sve ove ćelije se mogu naći u različitim fazama diferencijacije i u koncentratu aspirata kostne srži, ovaj procenat se uvećava nekoliko puta(85). Kod normalnih, zdravih osoba, postoje polne razlike u procentualnom sadržaju ćelija u BMAC. Od ćelijskih loza dominiraju neutrofili i eritroblasti. Kod muškaraca se nalazi više eritroblasta nego kod žena (28.1 vs. 22.5%) dok kod žena nalazimo više neutrofila u odnosu na muškarce (37.4 vs.32.7%). Limfocite nalazimo oko 13%, eozinofile oko 2,2% monocite oko 1,3%, i bazofile oko 0,1% (88). Razlike u ćelijskom sastavu postoje i kada je u pitanju mesto aspiracije kostne srži odnosno kosti koja se aspirira. Broj mononuklearnih ćelija je mnogo veći u iliačnoj kristi u odnosu na gornji okrajak golenjače (10.05 miliona/mil prema 1.7 miliona/ml), CSR (Culture Success Rate) je 90% kod aspirate karlice, dok je sa golenjače 71% dok je Flow citometrija, imunofenotipski obrazac i trilinearna diferencijacija slična bez obzira na lokaciju (89) u smislu nepostojanja razlika u ćelijskom profilu.

Za terapijsku funkciju BMAC je značajno da hematopoetska progenitorna ćelija može da se pretvori (eng. "to morph") u mezenhimalnu matičnu ćeliju, da diferentuje ka hondroocitu i čak je mnogo osteoinduktivnija nego npr. mezenhimalna matična ćelija poreklom iz masnog tkiva (90) (91).

MsC poseduju anti-inflamatorne, imunomodulatorne, anti-apoptotične, antibakterijalne i hondrogene karakteristike (92) i poseduje sposobnost da, pod određenim uslovima, direnciraju ka osteocitima, adipocitima, miocitima i, najvažnije za tretman OA, ka hondroocitima. Da bi se ćelija mogla nazvati mezenhimalnom matičnom ćelijom, neophodno je da ispunjava sledeće uslove (93) : 1) **adherentnost** u standardnim uslovima ćelijske kulture; 2) **≥ 95% mora da eksprimira** antigen na površini ćelijske membrane CD105, CD73 i CD90 koji se potvrđuje "flow" citometrijom; 3) **samo ≤ 2% može da eksprimira** antigene CD45, CD34, CD14 i CD11b, CD79a i CD19 i HLA class II; i 4) najvažniji uslov, ove ćelije moraju da budu **sposobne da diferentiraju** ka osteoblastima, adipocitima i hondroblastima pod standardnim stimulativnim in vitro laboratorijskim uslovima. Tipičan izgled MsC prikazan je na (slika br. 7.)



Slika 6. Izgled tipične ljudske mezenhimalne matične ćelije pod elektronskim mikroskopom /dozvoljeno za korišćenje ljubaznošću autora S.Gschmeissnera

Veliku konfuziju u terminologiju i prirodu mezenhimalnih matičnih ćelija nedavno je uneo **Caplan i sar.** (94)(95), koji je pre tri decenije prvi put opisao ove ćelije dobijene iz kostne srži i tvorac izraza "mezenhimalne matične ćelije"(96).

U radu iz 1990-te (72) iznet je opis postojanja i koncept funkcionisanja multipotentnih ćelija koje pod određenim okolnostima imaju mogućnost diferenciranja ka više tkiva. Ovaj rad je otvorio poglavlje hiljada istraživačkih projekata izvedenih sa ovim ćelijama te radova publikovanih sa rezultatima koji su se vremenom menjali. Jedna od "revolucionarnih" tvrdnji, iznetih 2000-te godine je da MsC može diferencirati ka neuronu (97). Potom je došlo do promene termina u "multipotentne mezenhimalne stromalne ćelije" od strane Međunarodnog udruženja za celularnu terapiju 2006-te godine (sa sposobnošću da održavaju homeostazu mikrookruženja tkiva podržavajući svojom aktivnošću parenhimatozne matične ćelije, poput hematopoetskih matičnih ćelija (98,99)). Prvi proizvod koji je odobren od strane FDA-a a bio je baziran na MsC je registrovan 2011-te godine. Nakon toga se sve više ukazuje na različite potencijale MsC da proliferišu i diferenciraju, uz naglašavanje njihovih sekretornih sposobnosti pre nego sposobnosti stvaranja tkiva (100) pa potom se osporava njihov potencijal da stvore nova tkiva i na kraju 2017-te god. se predlaže promena imena, opet od strane **Caplana i sar.**(94), gde je predložen novi naziv "medicinalne sekretorne ćelije" (MsC-Medicinal secretoring cells) i gde je jasno rečeno: MsC nisu matične ćelije! (94).

Ove ćelije su prisutne gotovo u svakom vaskularizovanom tkivu, (opisivane su čak i u menstrualnoj krvi (101,102)) i predstavljaju **pericite**, ćelije koje okružuju krvne sudove i koje su u biohemijskoj komunikaciji sa vaskularnim endotelijalnim ćelijama. One se aktiviraju prilikom oštećenja tkiva, bilo traumom, upalom ili drugim hroničnim stanjima i imaju sposobnost sekretovanja proteina koji moduliraju imuni odgovor, smanjuju inflamaciju, podstiču zaceljenje rane i inhibiraju ćelijsku smrt (100). Ni jedna od ovih ćelija, kada se nađe u inflamatornom okruženju zgloba zahvaćenom osteoartritisom se neće diferencirati ka hondroblastu osteoblastu, sintetizovati matriks i formirati subhondralnu kost. Sa obzirom da injekcija BMAC stvara klinički efekat, a da on nije baziran na ranije pretpostavljenoj "regeneraciji", data su neka objašnjenja mehanizma delovanja ubrizganih ćelija u oboleli zglob.

**Iturriaga i sar.**(103) navode da MSCs imaju sposobnost interakcije sa različitim tipovima ćelija imunog sistema te da utiču na njihovo funkcionisanje putem dva mehanizma. **Prvo**, Msc deluju na ćelije imunog sistema direktnim „cell-to-cell“ kontaktom zahvaljujući intereakciji molekula na površini ćelijske membrane. **Drugo**, MsC mogu podstaći immune ćelije na pražnjenje njihovih depoa imunomodulatornih molekula preko solubilnih molekula ili **sekretoma** kao što su citokini, faktori rasta, imunomodulatorni faktori i ekstracelularne vezikule (EVs-extracellular vesicles) u međućelijski prostor (104,105). **Treće**, Msc takođe imaju moć adhezije na lokalitetu inflamacije i sposobnost kako regulisanja ovog inflamatornog procesa, tako i reparacije oštećenih ćelija (105).

MsC utiču kako na urođeni, tako i na stečeni imunitet. MsC deluju regulisanjem urođenog ili nativnog imunog sistema preko komunikacije i interakcije sa mijeloidnim dendritskim ćelijama (DCs-myeloid dendritic cells) i ćelijama "prirodne ubice" (NK-natural killer cells), kao i sa makrofagama. Ove ćelije stimulišu retenciju dendritskih ćelija u nezreloj fazi a sa druge strane inhibiraju proliferaciju, produkciju citokina i citotoksičnih proteina kod "mirujućih" NK ćelija. Indukujući polarizaciju fenotipa makrofaga iz pro-inflamatornog moda (M1) u anti-inflamatorni fenotipski mod (M2) pospešuju ceo process smanjenja upale te pospešuju oporavak tkiva preko lučenja IL-10 i drugih trofičnih faktora (79,106,107). Kada je u pitanju uticaj MsC na stečeni ili adaptivni imunitet, MsC su sposobne da zaustave ili uspore proliferaciju kako T tako i B limfocita. Razvoj progresije OA u inače zdravom zglobu pokretanjem upalnog procesa može biti usporen ili "umrtvljen" reakcijom MsC (108). Prisustvo pro-inflamatornih citokina (kao što su TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , or IL1- $\alpha$ ) u mikrookruženju je moćan aktivator imunoinhbitorne aktivnosti posredovane od strane MsC. Čim dobiju signal o prisustvu ovih upalnih citokina, MsC sekretuju imunosupresivne faktore kao što

su IDO, TSG6, NO, IL-10, CCL2, galektine, PEG2, and TGF- $\beta$ . Jedna od važnih sposobnosti MsC je ta da svojim delovanjem sprečavaju ćelijsku smrt ili apoptozu koja je indukovana traumom, oksidativnim stresom ili slično tako što u velikoj količini izlučuju faktore rasta kao što su IGF-1, TGF- $\beta$ 1, staniokalcin-1 (stanniocalcin-1), i IL-6 i antioksidativne molecule eritropoetin i hemoksigenazu-1 (heme oxygenase OH-1). Svoju antifibrotičnu ulogu postižu sekrecijom HGF, adrenomodulina, i FGF-b (109). MsC pod određenim uslovima imaju sposobnost oslobađanja ekstracelularnih vezikula (EVs). EVs predstavljaju cirkularne fragmente ćelijske membrane koje za sebe vezuju razne proteine i Micro-RNA i fizički ih, poput "tankera" dopremaju na udaljenije lokacije radi biološkog dejstva (110). MsC, oslobađajući EVs, igraju značajnu parakrinu ulogu u regenerativnoj medicini. Uz pomoć EVs, MsC deluju imunosupresivno na T i B ćelije ali i inhibiraju inflamatornu funkciju monocita i makrofaga(109). Egzosomi poreklom iz MsC su bogati i sa microRNAs i mRNAs sadržajem koji inhibiraju ekspresiju gena CX3CL1 i na taj način smanjuju hemoatraktivnost tkiva za privlačenje makrofaga a smanjenjem nakupljanja makrofaga smanjuju i inflamatorni mehanizam koji bi ovi pokrenuli (79). Još jedan interesantan način komunikacije između MsC i T ćelija se sprovodi preko tuneliranih nano-cevi (tunneling nanotubes) preko kojih T ćelije dobijaju signal za aktivaciju (111). Putem EVs se pored antiinflamatornih mogu dopremiti i proteini koji imaju pro-angiogenu, antiapoptotičnu i anti-fibrotičnu ulogu (109). Nedavno je prezentovana terapijska uloga EVs u osteoartritisu koja govori da putem EVs MSC u jednom trenutku mogu da suprimiraju čak i sopstvene aktivnosti (112)(113).

Sažeto, sve ove ćelije, ispuštajući u okruženje proteinske produkte, pokreću važne procese imunomodulacije koji smanjuju inflamaciju, deluju na ćelije koje su u kataboličkom modu da (putem signala i menjajući fenotipske karakteristike) počnu da deluju anabolički a da okruženju u kome su "domaće" stem ćelije "uspavane", dođe do njihove aktivacije ka proliferaciji i diferencijaciji ka ciljanom tkivu koje treba regenerisati. Ubrizgane u upalno okruženje, one "orkestriraju" (79) veliki broj biohemijskih procesa koji dovode do promena i jasno se iskazuju kroz kliničke manifestacije (114).

Bez obzira na sučeljena mišljenja, entuzijazam i skepsu, ćelijski preparati koji u sebi sadrže MsC se danas široko koriste u mnogim oblastima medicine, uspešno ili manje uspešno leče različite bolesti i stanja, u istraživanjima se ulaže veliki novac a proizvodi vezani za "matične ćelije" se pojavljuju na tržištu gotovo svake godine. U lečenju OA kolena, klinička efikasnost BMAC ili ćelijskog supstrata iz masnog je opisana u velikom broju studija (84,115–118).

Ono što ostaje kao problem ne samo kod BMAC terapije već i kod drugih regenerativnih procedura je velika heterogenost pripremljenih formulacija koje se koriste u različitim ispitivanjima a koje se potom porede i sistematizuju kroz meta-analize. BMAC se može razlikovati po lokalizaciji aspiracije kostne srži, različitim antikoagulansima, procesuiranju u različitim centrifugama, po različitim protokolima, kvantitetu aspirata koji varira od nekoliko desetina do više od sto mililitara aspirata, kvantitetu koncentrata, rastvaranju koncentrata plazmom da bi se dobio adekvatan volumen tečnosti, kvalitativnim razlikama u smislu ćelijskog sadržaja koji opet može biti varijabilan od osobe do osobe i na kraju od aplikacije terapije, u smislu davanja jedne ili više doza u vremenskim periodima dani/nedelje, sa ili bez drugih preparata poput PRP ili hijaluronske kiseline itd. (119)(120).

Sa obzirom da do danas nije predložena ni jedna klasifikacija koja bi sistematizovala ove podatke i uredila naučnu komunikaciju, jasan je razlog velike varijabilnosti kako rezultata tako i klinički preporuka i nemogućnosti reproduktabilnosti publikovanih istraživanja.

### 1.2.3 **PLAZMA OBOGAĆENA TROMBOCITIMA (PRP)**

Plazma obogaćena trombocitima (PRP - Platelet Rich Plasma) je "kovanica" koja je predložena od strane hematologa *Kingsley i sar.* još 1954. godine [118] koji su opisali proceduru dobijanja koncentrovanih trombocita za lečenje teških trombocitopenija. Na početku šezdesetih godina prošlog veka nastaju prve banke krvi sa koncentratima trombocita a rutinska priprema koncentrata trombocita počinje tokom sedamdesetih godina dvadesetog veka. Osamdesetih godina prošlog veka, počinje se sa razvojem regenerativne medicine a PRP počinje da se koristi u dermatologiji i vaskularnoj hirurgiji za lečenje kožnih ulceracija kod dijabetičara [119], potom u stomatologiji i maksilofacijalnoj hirurgiji [120]. Prepoznata kao jeftin i minimalno invazivan terapijski modalitet, PRP je istraživana i upotrebljava se u različitim oblastima poput neurohirurgije, oftalmologije, dermatologije, otorinolaringologije, plastične hirurgije i ortopedije i sportske medicine [121].

Postoji nekoliko definicija plazme obogaćene trombocitima. *Marx i sar.* [127] definišu ga kao koncentrat trombocita nekoliko puta veći od normalne vrednosti a najmanje 1.000.000 / $\mu$ L rastvorenih u plazmi. *Boswell i sar.* [128] definiše PRP kao suspenziju plazme koja sadrži sve komponente krvi u odnosima različitim od fizioloških". U literaturi se nalaze opisi različitih koncentracije trombocita koje bi mogle da se opišu kao PRP: od 200% bazalne vrednosti trombocita u krvi, 2-6 x bazalna vrednost, pa do 8 puta veće koncentracije u odnosu na bazalnu vrednost.[129]–[131]. MeSH (Medical Subject Heading Database) u svom rečniku opisuje PRP kao "koncentrat trombocita u limitiranom volumenu plazme koji se koristi u različitim procedurama hirurške regeneracije tkiva, gde faktori rasta koji potiču iz trombocita pospešuju rast tkiva i proces izlečenja", gde se akcentat se stavlja na faktore rasta.

Karakteritika plazme obogaćene trombocitima (PRP - Platelet Rich Plasma) je njegoa **heterogenost**. Ona se može uočiti počevši od same definicije PRP pa do pokušaja njegove klasifikacije ili protokolisanja za kliničku upotrebu (121). Svaka injekcija PRP je neponovljivi i unikatan autologi „koktel“ bioaktivnih supstanci koji po svom sastavu, broju ćelija, koncentratu bioaktivnih faktora, sposobnosti da izazove biološki efekat kod istog čoveka varira u zavisnosti od mnogih faktora (čak i od stresa, broja cigarete ili alkoholnog pića konzumiranog tog dana). Kakav god sadržaj aktivnih supstanci bio tog određenog momenta kada se od pacijenta uzima krv za formulaciju PRP, odnos aktivnih supstanci i koordinacija njihovih aktivnosti u organizmu biće u balansu koji nije moguće reprodukovati ili veštački proizvesti niti bi bilo moguće upotrebiti ga sa istim terapijskim dejstvom kod drugog čoveka.

Glavni funkcionalni sastojak PRP su trombociti. Trombociti su fragmenti megakariocita, koji nastaju u koštanoj srži "otcepljenjem" od megakariocitnih pseudopoda. Sa obzirom na način nastanka, trombociti su anuklearni, diskoidnog su oblika i heterogeni po svojoj veličini koja je u proseku oko 2  $\mu$ m, što ih čini najmanjim fragmentima krvi (npr. Leukociti su veličine oko 20  $\mu$ m). Kada se nađu u cirkulaciji, putuju negde oko 7-10 dana vršeći svoju biološku funkciju a potom bivaju uklonjeni i zamenjeni sa novim trombocitima (122). Normalna vrednost trombocita je od 100.000-400,000 u  $\mu$ L krvi. Primarna funkcija trombocita je u procesima hemostaze i tromboze ali je njihova uloga danas opisana i u mnogim drugim fiziološkim i patološkim procesima poput inflamacije, zarastanja rana, metastaza tumora i angiogeneze (123). Važnu ulogu u mnogim biološkim mehanizmima trombocitima daje sadržaj njihovih granula. Postoje tri vrste trombocitnih granula: "dense" granule, "alfa" granule i lizozomne granule, i u svakom trombocitu se nalazi od 50-80 granula koji su potpuno heterogene po svom sastavu. Do danas je poznato preko 300 proteina koji se nalaze u trombocitnim granulama sa velikim brojem bioloških funkcija (124). Kada se uzmu u obzir i membranski proteini samih trombocita, opisano ih je više od 1048 u suvom ostatku trombocita (122)(125) (126). Sadržaj granula trombocita sa opisom njihovih funkcija po kategorijama dat je u **tabeli br. 2**.

**Tabela 2.** Sadržaj granula trombocita sa opisom fizioloških funkcija /preuzeto od Rodriguez IA, Growney Kalaf EA, Bowlin GL, Sell SA. Platelet-rich plasma in bone regeneration: engineering the delivery for improved clinical efficacy. BioMed research international. 2014;2014.ID 392398, 15 pages, DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/392398/>

GENERALNE KATEGORIJE	SPECIFIČNI MOLEKULI	FIZIOLOŠKA ULOGA
ADHEZIVNI PROTEINI	fibrinogen, fibronektin, vitronektin, trombospondin-1, von Willebrand faktor i laminin-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>interakcija ćelijskog kontakta</li> <li>celularna adhezija</li> <li>hemotaksa</li> <li>koagulacija</li> </ul>
FAKTORI KOAGULACIJE I PRIDRUŽENI PROTEINI	faktor V, faktor XI, protein S, antitrombin, tissue factor pathway inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktivacija trombina i regulacija te aktivacije</li> <li>formiranje fibrinskog ugruška</li> </ul>
FIBRINOLITIČKI FAKTORI I DR.	plazminogen, plazminogen faktor inhibitor, alfa-2-antiplazmin, trombin-aktivirajući inhibitor fibrinolize	<ul style="list-style-type: none"> <li>produkcija i regulacija plazmina</li> </ul>
PROTEAZE I ANTIPROTEAZE	tkivni inhibitor metaloproteinaza 1-4 (TIMP 1-4), MMP 1, MMP 2, MMP 4, MMP 9 i alfa-1-antitripsin	<ul style="list-style-type: none"> <li>regulacija degradacije matriksa</li> <li>regulacija ponašanja ćelija</li> <li>itd</li> </ul>
FAKTORI RASTA, CITOKINI I HEMOKINI	opisani posebno	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisani posebno</li> </ul>
ANTIMIKROBIJALNI PROTEINI	trombocidini i kinocidini	<ul style="list-style-type: none"> <li>baktericidnost</li> <li>fungicidnost</li> </ul>
MEMBRANSKI GLIKOPROTEINI	$\alpha$ IIb $\beta$ 3, $\alpha$ v $\beta$ 3, CD-40 ligand, P-selektin, PECAM-1 CD63, tkivni faktor	<ul style="list-style-type: none"> <li>agregacija i adhezija trombocita</li> <li>inflamacija</li> <li>intereakcija trombocita i leukocita</li> </ul>
LIPIDI	sfingozin-1-fosfat, HETEs, tromboksan B2, prostaglandin F2 $\alpha$ , leukotrien B4 i lipoksan A 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>modulacija inflamacije</li> <li>migracija i proliferacija ćelija</li> <li>itd.</li> </ul>
BAZIČNI PROTEINI I DRUGI	Faktor trombocita 4, $\beta$ -tromboglobulin, endostatini, connective tissue activating peptide III, hondroitin-4, sulfati, albumini i imunoglobulini G i M	<ul style="list-style-type: none"> <li>regulacija hemotakse endotelnih ćelija</li> <li>regulacija angiogeneze</li> <li>vaskularno modelovanje</li> <li>aktivacija trombocita</li> <li>itd.</li> </ul>

Klinička upotreba PRP u ortopediji, kao rezultat pozitivnih prekliničkih i kliničkih efekata zbog njegovog anti-inflamatornog i regenerativnog dejstva je popularna u poslednjih 20 godina, kada počinje aplikacija PRP za lečenje povreda i bolesti kolena, tetiva, mišićnih povreda, hrskavice i oštećenja kuka (127–130). U poslednje vreme, popularnost PRP terapije raste eksponencijalno a poseban podsticaj za korišćenje ove terapije je došao nakon skidanja sa liste zabranjenih preparata od strane Svetskog Olimpijskog Komiteta na koju je prethodno dospelo zbog sadržaja faktora rasta (131).

Nakon značajnog porasta terapijskih indikacija i kliničke upotrebe PRP preparata u poslednjih nekoliko godina, naučna zajednica je problematizovala činjenicu da je zbog heterogenosti sadržaja PRP gotovo nemoguće na reproduktabilan i precizan način opisati i porediti njegove terapijske efekte zbog heterogenosti gotovo svih aspekata sastava i pripreme PRP. Razlike su primetne kako kada je u pitanju sam broj ćelija i sastava njihovih granula, tako i način pripreme u smislu vrste i načina centrifugiranja, aktiviranja, količine dobijenog supstrata itd. Iz tog razloga je učinjen pokušaj sistematizovanja PRP formulacija u određene klasifikacije. Postoji nekoliko zvaničnih klasifikacija PRP preparata koje su danas u upotrebi u naučnoj komunikaciji i kliničkim istraživanjima. Prvu i najčešće korišćenu je predložio *Ehrenfast i sar.* (132,133). Polazeći od ranije spomenutih problema heterogenosti kako bioloških karakteristika tako i procedure dobijanja PRP, autori su prvo definisali relevantne parametre i to

- parametri vezani za vrstu centrifuge i kita koji se koristi za centrifugiranje;
- parametri vezani za ćelijski sadržaj koncentrata, trombocita i leukocita i
- parametri vezani za prisustvo ili odsustvo fibrina.



Na osnovu razrade ovih parametara, PRP je podeljen na 4 vrste, u odnosu na sadržaj leukocita i fibrina:

- 1) *čista trombocitima obogaćena plazma (P-PRP - pure PRP)*;
- 2) *leukocitima i trombocitima obogaćena plazma (L-PRP - Leukocyte-PRP)*;
- 3) *čist trombocitima obogaćen fibrin (P-PRF - pure platelet rich fibrin)* i
- 4) *leukocitima i trombocitima obogaćen fibrin (L-PRF - Leukocyte and Platelet rich fibrin)*.

Druge klasifikacije koje su predložene od strane više autora poput *PAW klasifikacije* (134), *Mishra klasifikacije* (135), *PLRA klasifikacije* (136) i *DEPA klasifikacije* (137) koji su pored prethodno predloženih parametara uveli i način aktivacije trombocita kao i precizirali koncentraciju trombocita ili prisustvo eritrocita. Iako su ove klasifikacije danas prisutne i na njima se insistira prilikom publikacija istraživanja sa PRP preparatima, mnogo važniji parametar koji se navodi je komercijalna centrifuga i kit koji se koristi.

Klasičan, manuelni način dobijanja PRP koristi protokol od dva koraka centrifugiranja venske krvi (133,138). Prvo se određena količina venske krvi (uobičajeno je od 60-100 ml), kojoj se dodaje jedan od komercijalnih antikoagulanata, centrifugira na manjim brzinama (tkzv. softspin). Nakon određenog vremena koji se meri minutima (u zavisnosti od vrste centrifuge) stub krvi se separiše na tri sloja: Eritrociti (RBCs - Red Blood Cells), tkzv. 'buffy coat' (BC) ili srednji sloj i sloj čiste plazme siromašne trombocitima (PPP-platelet-poor plasma). BC čini samo 1% stuba ali je veoma tipičan jer se karakteriše beličastom bojom koja je u kontrastu sa izraženom crvenom bojom eritrocita koji su na dnu stuba i žutom bojom plazme koja je na vrhu stuba i sadrži uglavnom trombocite i leukocite. Da bi se dobio P-PRP, PPP i površni sloj BC se transferišu u drugu epruvetu koja se ponovo centrifugira, ovoga puta na većim obrtajima (hardspin) nekoliko minuta. Na dnu epruvete će ostati jedna frakcija BC - čisti trombociti i deo plazme sa fibrinom, dok će na vrhu preostati plazma sa leukocitima. Da bi se dobio L-PRP, PPP, ceo BC uz koji se obično aspirira i mali deo RBC se transferiše u drugu epruvetu i ponovo nekoliko minuta centrifugira na "hardspin" opciji. Kada se ukloni PPP, preostaje L-PRP koji u sebi sadrži trombocite, leukocite i minimalni broj deo eritrocita zajedno sa fibrinom i plazmom. Dakle, vrsta PRP po Ehrenfastu zavisi od debljine sloja BC koji se uzima za drugo centrifugiranje. Pošto se to čini obično pipetom ili iglom, ceo process je dosta neprecizan. Komercijalni kitovi su u značajnoj meri standardizovali ove odnose a uz dodatak brojača ćelija, filtera i drugih tehnoloških rešenja, danas je moguće izabrati koncentracije trombocita ili leukocita u odnosu na kliničku indikaciju.

Način na koji PRP deluje na ciljana tkiva je ispitivan unazad dve decenije, kako laboratorijski tako i na prekliničkim i kliničkim studijama. Direktna injekcija PRP u zglob kolena ima analgetski, antiinflamatorni i regenerativni efekat (139,140). Od preko 300 bioaktivnih proteina u granulama trombocita, faktori rasta (GF - Grow Factors) igraju najvažniju ulogu za terapeutsko dejstvo. Spisak faktora rasta koji su do sada opisani u granulama trombocita sa njihovim biološkim dejstvom dat je u *tabeli br.3*. Oni koji se nalaze u izraženijoj koncentraciji su transformišući faktor rasta beta (Transforming Growth Factor - *TGF-β*), faktor rasta poreklom od trombocita (Platelets Derived Growth Factor - *PDGF*), vaskularni endotelijalni faktor rasta (Vascular Endothelial Growth Factor - *VEGF*) i epidermalni faktor rasta (Epidermal Growth Factor - *EGF*), faktor rasta poput insulina (Insulin like Growth Factors - *IGF*), trombocitni faktor 4 (Platelet Factor-4 - *PF-4*) itd (141). Kada se trombociti nađu u inflamatornom ili ozlednom okruženju oslobađaju svoje eksosome u kojima se nalaze aktivne supstance (142). Eksosomi su male vezikule veličine 50–150 nm u dijametru i sadrže specifične protein lipide i nukleinske kiseline (DNA, mRNAs, miRNAs, i druge nekodirajuće male fragmente), sekretuju se od gotovo svih metabolički aktivnih ćelija i opisani su u plazmi obogaćenoj trombocitima (143).

**Tabela 3.** Faktori rasta u alfa granuloma trombocita važni za terapijske efekte / Preuzeto od Hara GR, Basu T. Platelet-rich plasma in regenerative medicine. Biomedical Research and Therapy. 2014 Mar 30;1(01):25-31.

FAKTORI RASTA	BIOLOŠKE FUNKCIJE
<b>TGF - <math>\beta</math></b> (Transforming Growth Factor - $\beta$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimulacija proliferacije nediferentovanih stem ćelija</li> <li>• regulacija endotelne, fibroblastne i osteoblastne mitogeneze</li> <li>• regulacija sinteze kolagena i sekrecije kolagenaze</li> <li>• regulacija mitogenih efekata ostalih faktora rasta</li> <li>• stimulacija endotelijalne hemotakse i angiogeneze</li> <li>• inhibicija proliferacije makrofaga i limfocita</li> </ul>
<b>FGF</b> (Fibroblast Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• promocija rasta i diferencijacije hondrocita i osteoblasta</li> <li>• mitogenetik za MsC, hondrocite i osteoblaste</li> </ul>
<b>PDGF</b> (Platelet Derived Growth Factor a,b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mitogenetik za MsC i osteoblaste</li> <li>• Stimuliše hemotaksu i mitogenost fibroblasta, glijе i glatkih mišićnih ćelija</li> <li>• reguliše sekreciju kolagenaze i sintezu kolagena</li> <li>• stimuliše hemotaksu makrofaga i neutrofila</li> </ul>
<b>EGF</b> (Epidermal Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimuliše endotelialnu hemotaksu i angiogenezu</li> <li>• reguliše sekreciju kolagenaze</li> <li>• stimuliše epitelnu i mezenhimalnu mitogenost</li> </ul>
<b>VEGF</b> (Vascular Endothelial Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intenzivira angiogenezu i permeabilnost krvnih sudova</li> <li>• stimuliše mitogenost endotelialnih ćelija</li> </ul>
<b>CTGF</b> (Connective tissue growth factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• promoviše angiogenezu</li> <li>• regeneriše hrskavicu</li> <li>• stimuliše fibrozu i adheziju trombocita</li> </ul>
<b>ILGF</b> (Insulin - like Growth Factor 1 and 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemotaksa fibroblasta i stimulacija sinteze proteina</li> <li>• podstiče formiranje kosti</li> </ul>
<b>PF-4</b> (platelet factor 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimuliše inicijalni influks neutrofila u ranu</li> <li>• hemoaktraktant za fibroblaste</li> </ul>
<b>Il-8</b> (interleukin 8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proinflamatorni medijator</li> <li>• regrutuje inflamatorne ćelije</li> </ul>
<b>KGF</b> (Keratinocyte Growth Factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• promoviše rast endotelialnih ćelija, njihovu migraciju adheziju i opstanak</li> <li>• angiogeneza</li> </ul>

**Torregiani i sar.** (144) su definisali sadržaj ovih eksosoma a danas se smatra da svi aktivni protein i druge materije koje služe međućelijskoj komunikaciji putuju unutar eksosoma do ciljanih ćelija da ne bi bili oštećeni ili denaturisani u međućelijskom okruženju (145,146) koje je u slučaju osteoartritisa inflamatorno i kiselo. Ovako isporučeni sadržaj aktivnih bioloških supstanci od strane aktiviranih trombocita, a pre svega citokini i faktori rasta regrutuju rezidentne stem ćelije koje bivaju stimulisane da sekretuju svoje antiinflamatorne citokine i faktore rasta rezultirajući ubrzanju procesa reparacije oštećenog tkiva, stvaranja novih tkiva kao i sinteze kolagenog matriksa. Anti-inflamatorni efekat PRP se postiže prekidanjem **NF-B kaskade** sa efektom sprečavanja aktiviranja genske ekspresije kataboličkog puta koji bi doveo do destruktivnih procesa tkiva kolena. Ključni akter zaustavljanja ovog procesa je **IGF**, **PDGF** i faktor rasta hepatocita (Hepatocyte Growth Factor-**HGF**) dok **TGF -  $\beta$**  suprimuje aktivnost monocita (140).

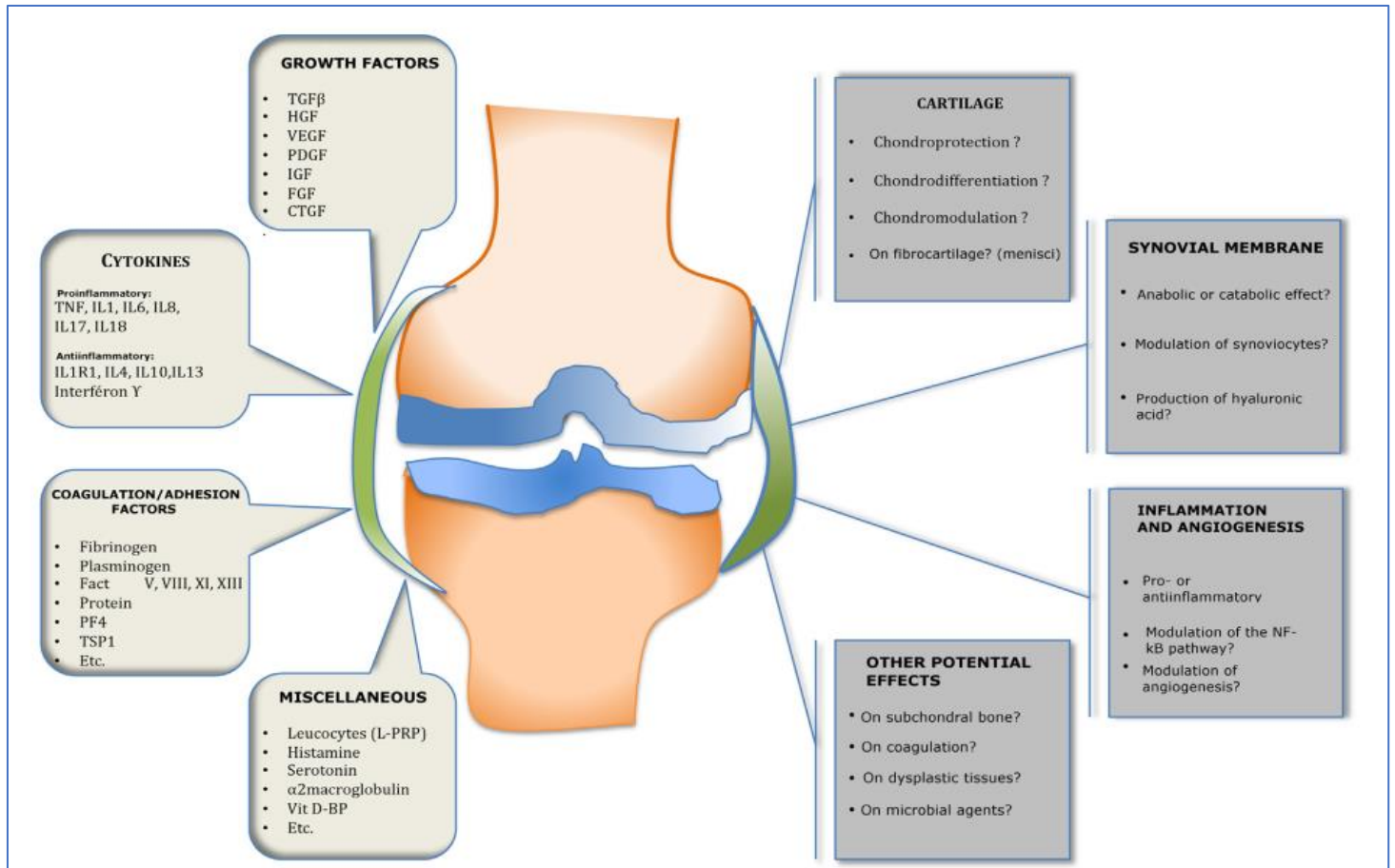
**Moussa i sar.** (141) su sublimirali efekte PRP na ćelije u kolenom zglobu zahvaćenom osteoartritisom zaključujući da PRP značajno povećava proliferaciju hondrocita, smanjuje ćelijsku apoptozu, povećava efekat autofagije kod hondrocita koji su inflamatorno izmenjeni i markirani (inflamatorni regulatori FOXO1, FOXO3 i HIF-1) te da izaziva dozno-zavisno smanjenje metaloproteinaza (MMP3, MMP13, i ADAMTS-5), i proinflamatornih citokina (IL-6 and COX-2) a povećava lučenje TGF- $\beta$ , agregana, i sintezu kolagena tip 2, TIMPs-a i intracelularno lučenje anti-

inflamatornih interleukina (IL-4, IL-10, IL-13). Na *slici br.8* i *slici br.9*) su prikazani efekti sadržaja PRP na ciljane tkiva u kolenu.

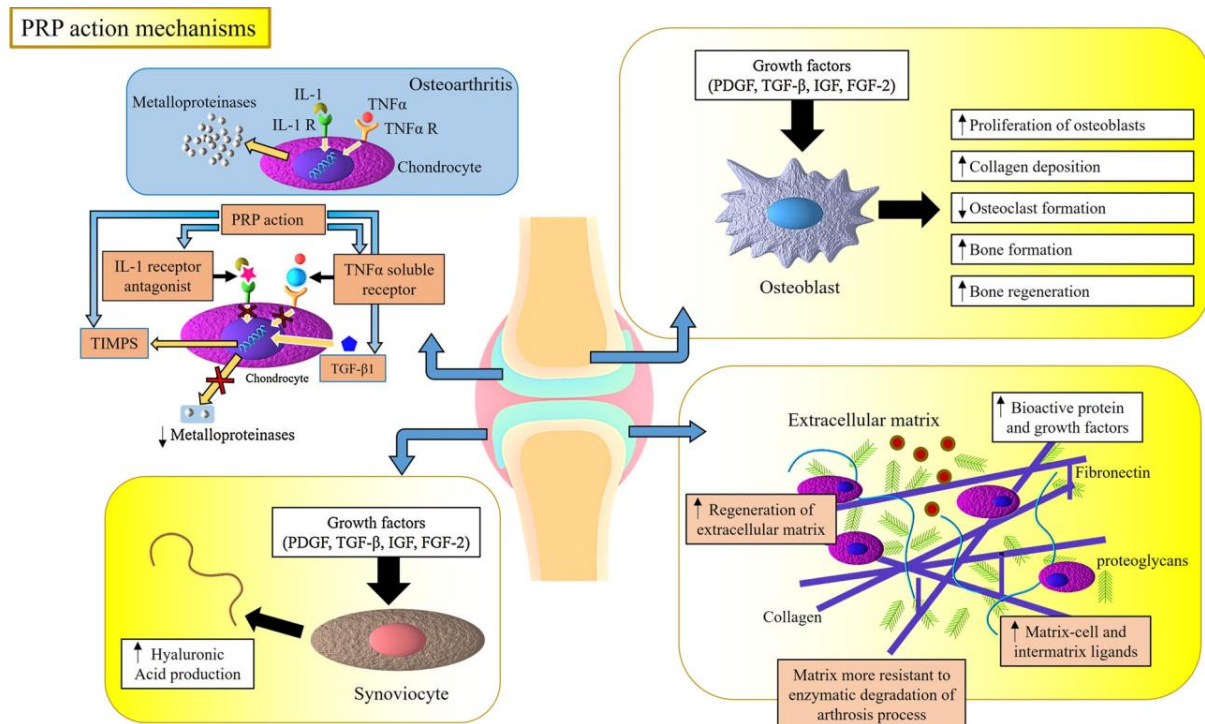
Jedno od pitanja koje je od značaja za ovaj rad je prisutvo (ili odsustvo) leukocita u formulaciji PRP i njihov uticaj na procese u kolenu zahvaćenom OA kao i kliničke efekte terapije. Za visoke koncentracije leukocita je dokazano da povećavaju ekspresiju kataboličke kaskade i povećanje inflamatornih citokina kao što su IL-1 i TNF- $\alpha$  (147) utičući na procese u OA u kolenu. U laboratorijskim istraživanjima kulture sinoviocita je utvrđeno da L-PRP pospešuje ćelijsku smrt i ekspresiju više inflamatornih markera (148,149). Kao neželjeni efekat prisustva leukocita u PRP se navodi i povećanje bola prilikom davanja intra-artikularne inekcije (150). Leukociti sadrže velike količine proteaza i kiselih hidrolaza koje u inače inflamatornom okruženju ne pospešuju pozitivne efekte regenerativnih terapija (151). Suprotno tome se navodi da prisustvo leukocita može smanjiti eventualnu infekciju te da nakon nekoliko dana od prve, bolne inflamatorne reakcije ne postoji razlika u dejstvu preparata sa ili bez leukocita te da u leukocitima takođe postoje proteinski sadržaji koji bi mogli biti korisni za terapijske efekte inekcije (152–154). *Riboh i sar.* (155) istražujući uticaj leukocita na kliničke rezultate u terapiji OA kolena sa preparatima P-PRP i L-PRP, su utvrdili da P-PRP postiže statistički značajnije kliničko dejstvo u odnosu na HA, dok kod L-PRP to nije slučaj ali da ne postoji veza između pojave neželjenih efekata sa prisustvom leukocita u formulaciji.

Rezultati terapije osteoartritisa kolena preparatima PRP su sublimirani u više meta-analiza sa ciljem upoređivanja njegovih kliničkih efekata u odnosu na nekoliko uobičajenih komparatora poput HA, inekcije kortikosteroida, slanog rastvora ili fizikalne terapije (156–161). U svakoj od njih je PRP prikazan kao klinički efikasan modalitet u odnosu na komparatore, sa određenim vremenom kliničkog trajanja i minimalnim neželjenim efektima. *Pu Chen i sar.* (162) su objavili sintezu meta-analiza sa zaključkom koji favorizuje terapiju PRP u odnosu na terapiju HA. U literaturi se nalazi i kvalitetna meta analiza (163) koja oponira stavovima u uspešnosti terapije PRP u lečenju OA kolena, tvrdeći da terapija sa PRP nije superiorna u odnosu na preparate hijaluronske kiseline

Mnoge varijable koje utiču na sastav PRP formulacije poput dijete, konzumacije alkohola ili cigareta, stresa, visokog krvnog pritiska i samog bazalnog broja trombocita u krvi svakog pojedinca (164) jesu varijable na koje u datom momentu možemo da utičemo delimično. Opisana je i varijabla fenotipa samog osteoartritisa (165) gde je naglašeno da zbog različitog nastanka procesa bolesti ova terapija može kod nekih da bude izrazito efikasna dok kod drugih, iako imaju istu bolest, terapija nema nikakvog efekta. Ono što bi moglo da unapredi protokol korišćenja PRP je pitanje načina pripreme preparata, broja inekcija koje se daju jednom ili u više navrata, vrste antikoagulansa, brzine i broja centrifugiranja, lokalizacije aplikacije, metode sa ili bez aktivacije trombocita itd. Predlozi za optimizaciju i standardizaciju danas sadrže preciziranje karakterizacije doze, sa obavezom reportovanja broja trombocita i leukocita i po mogućnosti, koncentracije faktora rasta i sa druge strane standardizacije vremena i broja aplikacija (136,164).



**Slika 7.** Glavne komponente PRP sa njihovim potencijalnim dejstvom na strukture kolena obolele od osteoartrisa /preuzeto od Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis?. *Joint Bone Spine.* 2016 Jan 1;83(1):31-6./



**Slika 8.** Mehanizmi aktivnosti PRP na kolenu zglob / preuzeto od Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018 Aug 1;104:652-60.

#### 1.2.4 PREPARATI HIJALURONSKE KISELINE (HA)

Hijaluronska kiselina-HA ( $C_{33}H_{54}N_2O_{23}$ ) je prirodni ugljeni hidrat koji se normalno nalazi u ljudskom telu i čija je molekularna težina 846,786 g/mol. HA je amorfna, providna supstanca u klasi glikozamonoglikana ili kiselih mukopolisaharida sa glavnom funkcijom popunjavanja ekstracelularnog prostora između kolagenih fibrila ali i značajnim transportnim i signalnim funkcijama (166). U biološkom okruženju, HA ima ulogu privlačenja vode, lubriciranja intracelularnih struktura i davanja volumena tkivu, na način da formira želatinozni matriks unutar koga elastin i fibrile kolagena mogu biti koagulisane i polagane po neophodnom redu (167). Njena uloga je takođe da obezbeđuje viskoelastična svojstva sinovijalnoj tečnosti. Pored sinovijalne tečnosti i hijaline hrskavice, HA se nalazi i u drugim tkivnim tečnostima poput očne "vodice", ali i u koži, umbilikalnom tkivu i mnogim drugim tkivima (167). HA se u organizmu prirodno sintetisuje putem jedinstvenog, strogo kontrolisanog i kontinuiranog procesa unutar fibroblasta, keratinocita, sinoviocita i hondrocita. Prosečan ljudski organizam od 70 kg sadrži oko 15 grama HA a svakog dana se razloži i ponovo sintetisuje oko 5 grama procesima degradacije i enzimske sinteze (168).

Što se tiče preparata HA koji se koriste u medicinske svrhe, istorijski, HA je prvi put dobijen 1934. god. iz očne "vodice" krava (169) ali je prvu ozbiljnu terapijsku primenu u ortopediji dobio tek krajem osamdesetih godina prošlog veka kada je registrovan za intraartikularnu primenu u Japanu i Italiji, a potom devedesetih godina prošlog veka u USA i Evropi. Izvori sinteze HA i dalje mogu životinjskog porekla (spominje se nekoliko izvora kod prerade životinja poput petlove krete) porekla umbilikalnog tkiva (170) ili sintetski dobijen in vitro bio-fermentacijom od strane genetski modifikovanih bakterija.

Danas, pored primene u lečenju zglobnih oboljenja, HA se u medicini koristi i kao acelularni nosač ili "skafold" u regenerativnoj medicini ali i kao "filer" u plastičnoj i rekonstruktivnoj hirurgiji (171). Pored toga, danas se razne forme HA mogu naći u kremama, gelovima, pastama, hidrogelovima, filmovima itd. kao jedno od najpopularnijih sadržaja preparata za "podmlađivanje" i "ulepšavanje".

HA se organizmu nalazi u različitim koncentracijama u odnosu na tkiva u kojima vrši svoju funkciju. Tako je njena gustina u umbilikalnom tkivu  $4100 \text{ } \eta\text{g/ml}^{-1}$ , u sinovijalnoj tečnosti je oko  $1400\text{--}3600 \text{ } \eta\text{g/ml}^{-1}$  u staklastom telu 140-150, u dermisu 200-500 a u thoracičnoj limfi tek  $0,2\text{--}50 \text{ } \eta\text{g/ml}^{-1}$  (168). Svojstva sintetičkog HA proučava reologija (nauka o strujanjima) i prema reološkim karakteristikama ona može biti podelejna prema molekularnoj težini, koncentraciji ili stepenu viskoelastičnosti (172). Prosečna molekularna težina HA u zdravom kolenu je oko 4 – 10 miliona Daltona (Da) a koncentracija je oko 0.35 g/100 mL. U normalnom ljudskom kolenu se nalazi oko 2 ml sinovijalne tečnosti sa koncentracijom HA od 2.5–4.0 mg/mL. (173–175). Najčešće se u kliničkoj primeni ovi preparati dele prema molekularnoj težini pa tako postoje injekcije HA **niske molekularne težine**, **intermedijalne** i **visoke molekularne težine**. Preparati niske molekularne težine (0.5-1.5 miliona Da) postižu maksimalnu koncentraciju kada se ubrizgaju u zglob sa jasnim anti-inflamatornim efektom ali i sa efektom smanjenja viskoelastičnosti prirodne HA u sinovijalnoj tečnosti. Preparati HA visoke molekularne težine (6-7 miliona Da) sa druge strane povećavaju retenciju fluida i viskoelastičnosti sa još snažnijim anti-inflamatornim efektom (176)(167).

Klinička efikasnost u odnosu na molekularnu težinu HA u preparatima je sa prisutnim favorizovanjem upotrebe HA visoke molekularne težine kao efikasnije solucije (177–179). Cilj hemijskih modifikacija prirodne HA i izmene njegove strukture je pojačanje efekta terapije, modulacije i kontrole terapijskog odgovora kroz i stvaranja tkzv. "pametnog materijala" koji se bolje ponaša u uslovima promene temperature, pH i jonskog sadržaja okruženja u koje se preparat ubrizgava s smanjenim eventualnim toksičnim efektom. Inovativnim hemijskim procesima poput Schiff-base reakcije, "thiol-modified HA crosslinking" procedure, "Diels–Alder click crosslinking" procedure, "enzyme crosslinking" procedure, "thermo-responsive crosslinking" procedure, "ionic crosslinking" procedure i "photo-crosslinking" procedure se dobija takozvana **Cross-Linked HA** (180) koja ima poboljšana klinička svojstva. Ono što je čini privlačnom u terapijskoj aplikaciji je da je dovoljna jedna intraartikularna doza za razliku od klasičnih HA preparata koji zahtevaju više nedeljnih aplikacija. Studija **Ha CW i sar.** (181) je prezentovala rezultate randomizovane kliničke studije i potvrdila efikasnost jedne doze cross-linked HA u odnosu na višenedeljne aplikacije što opravdava rastuću popularnost jednodoznih inekcija.

Tokom OA procesa u kolenu, kako se menjaju sve strukture kolena tako dolazi i do promene viskoziteta i smanjivanja molekularne težine HA što doprinosi progresiji bolesti i njenom načinu delovanja u inflamatornom okruženju (171). Kada se HA ubrizga u koleno, njeno je delovanje u nekoliko pravaca: šok absorpcija, lubrikacija zgloba, anti-inflamatorno delovanje, hondroprotekcija, sinteza proteoglikana i anaboličke promene matriksa (182–184). Pored dejstva samim fizičkim prisustvom, HA aktivno učestvuje u više bioloških procesa sledećim mehanizmima: hondroprotektivnim dejstvom, antiinflamatornim dejstvom, sintezom proteoglikana i glikozaminoglikana (GAG) i analgetskim efektom (182). Mehanizam **hondroprotektivnog dejstva**, HA je da se veže za CD44 ćelijski receptor i na taj način inhibira Il-1 $\beta$  ekspresiju sa čim se smanjuje produkcija metaloproteinaza MMP-1,2,3,9 i 13. Ovo je izraženije kod HA veće molekularne težine mada je prisutan i prilikom ubrizgavanja HA manje molekularne težine. (185–187). Isto tako, HA smanjuje apoptozu hondrocita, inače izraženu u OA okruženju preko istog mehanizma stvaranja HA-CD44 veze smanjivanjem ADAMTS ekspresije (Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) (188). Na isti način se smanjuje i oksidativni stres koji Il-1 -  $\beta$  izaziva povećanjem stvaranja NO (azotni oksidul) kao i smanjenje sinteze PG2 (prostaglandina-2) od strane sinoviocita (189). Intra-artikularna inekcija HA ne samo da povećava sintezu **proteoglikana i glikozaminoglikana**, u hondrocitima i njihovo izlučivanje u matriks već i smanjuje njihovu degradaciju preko mehanizma CD44-(ICAM)-1 vezujućeg efekta kao i preko aktivacije faktora rasta sličnog inzulinu (IGF)-1 (189–191). **Anti-inflamatorni efekat**, intraartikularna inekcija HA ispoljava preko supresije ekspresije Il-1  $\beta$  putem koga se smanjuje sintezu metaloproteinaza (192) kao i putem supresije sinteze pro-inflamatornih citokina IL-8, IL-6, PGE2 i TNF $\alpha$  (185,193). **Analgetski efekat** HA se postiže najverovatnije delovanjem molekula HA na jonske kanale (stretch activated ion channels) koji su neophodni za aktivnost receptora bola u obolelim tkivima i smanjenje nociocepcije (194).

Proizvodi koji sadrže preparate HA za intraartikularnu primenu u lečenju OA kolena se razlikuju po mnogim svojstvima kao što su poreklo (animalno vs. biofermentacija genetski modifikovanim bakterijama), molekularne težine (koja varira od 500-6000 kDa), distribucije molekularne težine, molekularne strukture (linearna, "cross-linked" ili oba), metode "cross-linkinga", koncentracije (koja se kreće od 0,8-30 mg/ml) volumena inekcije (0,5-6 ml) i posologije i reologije same tečnosti (195). Sve ovo predstavlja izvor velike heterogenosti u zaključivanju o terapijskim efektima HA kada je u pitanju lečenje OA kolena. **Maheu i sar.** (167) su uradili retrospektivu stavova više međunarodnih udruženja koja se bave problematikom tretiranja OA (OARSI, AAOS, ESCEO, EULAR) sa prikazom preporuka vezanih za korišćenje HA u terapiji bolesti gde se primat daje NSAID terapiji i ne postoji jasan stav o korišćenju HA kao obavezne ili nezaobilazne terapijske opcije (167).

Meta-analize na temu kliničke efikasnosti HA (196–199) favorizuju njeno korišćenje u lečenju OA zbog nesumljivog efekta na smanjenje bola i poboljšanje funkcije obolelog zgloba. *Phillips i sar.*(200) su u "network" meta analizi (NMA), koja je obrađivala podatke kliničkih istraživanja 9210 pacijenata tretiranih različitim intra-artikularnim injekcijama (kortikosteroidi, PRP, slani rastvor, HA visoke i niske molekularne težine), utvrdili da samo HA visoke molekularne težine ispunjava MID kriterijume za bol i poboljšanje funkcije zgloba. Danas se HA koristi kao najmasovnija intra-artikularna terapija u lečenju OA širom sveta (zajedno sa kortikosteroidima) i predstavlja univerzalni komparator ili "zlatni standard" kada je u pitanju ispitivanje efikasnosti drugih regenerativnih inekcija.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu dosadašnje rezultate ispitivanja postavili smo sledeće ciljeve istraživanja:

1. ispitati kliničku efikasnost regenerativnih formulacija BMAC (Bone marrow Aspirate Concentrate), PRP (Platelet rich Plasma) i HA (Hyaluronic Acid) u terapiji osteoartritisa kolena u odnosu na preinterventni period.
2. uporediti kliničku efikasnost BMAC, PRP i HA u homogenim grupama pacijenata tokom vremena.
3. ispitati kvalitet života pacijenata tretiranim ovim regenerativnim preparatima, kako u odnosu na preinterventni period tako i međusobno.
4. ispitati uticaj indeksa telesne mase, težine OA kolena i godina starosti na kliničku efikasnost BMAC.
5. ispitati da li lokacija portala davanja BMAC terapije utiče na konačni klinički rezultat.



## 3. METODOLOGIJA

### 3.1 TIP STUDIJE, MESTO I VREME ISTRAŽIVANJA

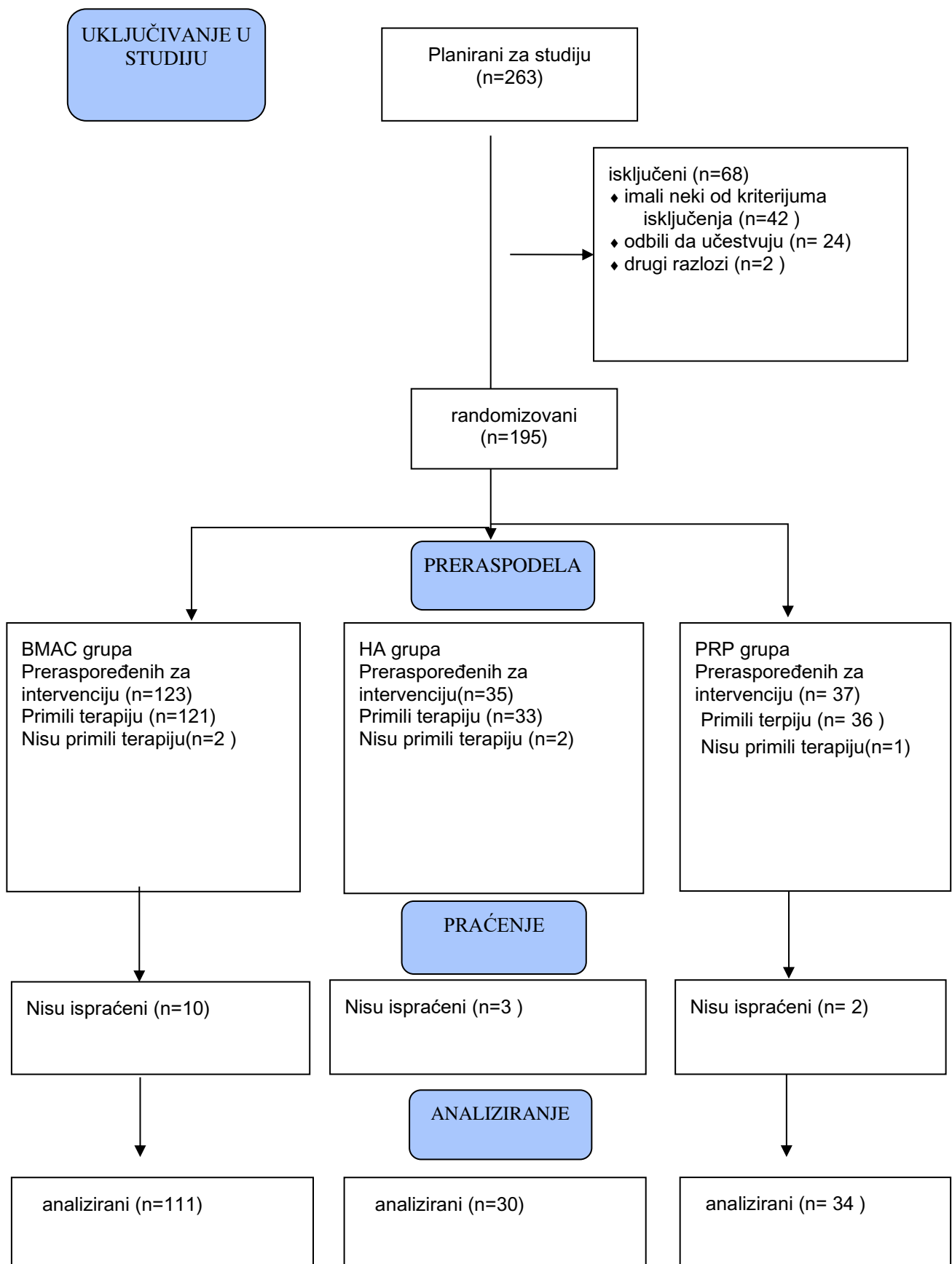
Istraživanje je sprovedeno u Kliničkom Centru Vojvodine, na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju u period od aprila 2016 god. Do decembra 2017 godine. Za ovo istraživanje je dobijena saglasnost Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine broj 00-81/319 i 00-81/321 od 25.04 2016. godine. Studija je registrovana na portal [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) pod brojem **NCT03825133**.

Pacijenti su uključivani u studiju po tipu blok randomizacije. Tokom 2016. godine, je tretirano 123 pacijenta intraartikularnim injekcijama BMAC, koji su randomizovani u tri grupe po mestu davanja intraartikularne aplikacije. U septembru 2017-te godine, druga grupa od ukupno 72 pacijenata je po istom studijskom protokolu uključena u istraživanje i randomizovana u druge dve grupe: PRP i HA grupu. Svi pacijenti su prethodno pregledani, uradjena im je neophodna dijagnostika i upoznati su studijskim protokolom te su nakon toga potpisali informisani pristanak.

### 3.2 ISPITANICI

Svi pacijenti su morali da ispune kriterijume uključenja i isključenja. Kriterijumi uključenja po studijskom protokolu su bili: punoletni pacijenti koji boluju od simptomatskog oteoartritisa kolena Kelgren-Lawrence gradusa 2-4, koji imaju tegobe unazad najmanje 12 meseci.

Kriterijumi isključenja su podrazumevali prisustvo multidirekcionne nestabilnosti kolena, teških osovinskih deformiteta kolena (varus/valgus preko 10 stepeni), prisustvo autoimunih bolesti zglobova poput reumatoidnog artritisa ili ankilizirajućeg spondilitisa, prisustvo septičnog artritisa ili dokazane teže infekcije drugih organskih sistema, prisustvo hematoloških bolesti, koagulopatija, malignih bolesti, imune deficijencije ili težih hroničnih bolesti poput hronične opstruktivne bolesti pluća, kardiopijopatije i sl. Na *grafikonu br.1.* je prikazan ceo postupak randomizacije pacijenata.



Grafikon 1. "Flow Diagram" sprovedenog istraživanja

### **3.3 METODA ASPIRACIJE KOŠTANE SRŽI**

Za izvođenje procedure aspiracije koštane srži, pacijent je zamoljen da se dan pre intervencije dobro hidrira i da na dan intervencije uzme samo lak doručak.

Pacijent se postavlja u ležeći položaj, potom se predeo oko golenjačne kvržice na potkolenici (*tuberositas tibiae* lat.) na istoj nozi gde se vrši intervencija na kolenu dezinfikuje, izoluje i ubrizga se lokalni anestetik (Lidokain 2ml) u zonu 10 mm medijalno i distalno od golenjačne kvržice od kože do periosta.

Potom se učini minimalna incizija kože skalpelom i plasira se troakar koji je ušrafljen na bušilicu u predeo koštanog kanala i spongiozne kosti. Paralelno sa tim se pripremaju dva šprica od 50 ml. u koje se aspirira 10 ml antikoagulanta (ACD - acid citrate dextrose formula A). Sporim izvlačenjem troakara od spongioze ka korteksu uz aspiriranje koštane srži obezbeđuje se da sadržaj aspirate bude koštana srž a ne periferna krv u što je moguće većoj meri. Kada se oba šprica napune, trakar se vadi iz kosti a na mesto incizije se plasira jedan kožni šav.

### **3.4 METODA PRIPREME BMAC**

Koštana srž se potom filtrira kroz 150-mikronski filter da bi se uklonili eventualni fragmenti kosti i koagulum.

Potom se pokreće process koncentrisanja ćelija u zatvorenom sistemu koristeći Angel® (Artrex) centrifuga sistem sa “double spinning” procedurom programiranom za procedure dobijanja BMAC i koja traje oko 23 minuta. Nakon centrifugiranja, dobija se 5-6 ml ćeliskog koncentrata koji se rastvori u 4-5 ml autologe plazme koja se dobija kao nusprodukt filtracije da bi se dobilo 10 ml injekcionog sadržaja.

Ovako dobijen sadržaj se potom ubrizga u obolelo koleno nakon prethodne dezinfekcije polja.

### **3.5 KONTROLA KVALITETA UZORKA BMAC**

Za svakog pacijenta je nakon koncentracije aspirata uzeta količina od oko 0,5 ml za uzorkovanje. Uzorci su uzimani za analizu TNC (Total Nucleated Cells - Ukupan broj nukleiranih ćelija) kao i za analizu viabilnosti ćelija. Procedura utvrđivanja ova dva parametra kod svih uzoraka rađena je sa “7-Amino Actinomycin D (7-AAD) fluorochrome” metodom.

Za 20 slučajno odabranih uzoraka, rađena je analiza “flow cytometry immunophenotyping” korišćenjem antihuman “mAbs” u različitim kombinacijama za multicolor analizu CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD14, CD10, CD45, CD34, CD90, CD73, CD133, CD105 and CD271 receptora na ćeliskom zidu. Gorepomenuta “Flow cytometry” analiza je rađena na aparatu “Beckman Coulter FC 500 flow cytometer” sa CXP softverom za analiziranje.

### 3.6 METODA INTRAARTIKULARNE APLIKACIJE BMAC

Za svaku proceduru, koristila se igla dimenzija 18 G x 1<sup>1/2</sup> (1.2 x 40mm). Svaka injekcija je davana od strane istog doktora, koristeći anatomske karakteristike portala, bez korišćenja fluorografije ili ultrazvuka.

U grupi BMAC, pacijenti su randomizovani u tri grupe a injekcije su davane u tri različita portala koji se najčešće koriste za intraartikularno apliciranje lekova u koleno:

1. **anterolateralni portal (AL)** gde je pacijent u ležećem položaju, sa kolenom u punoj ekstenziji i gde je traženo da prilikom davanja injekcije pacijent uradi izometrijsku kontrakciju četvoroglavog mišića buta (*musculus kvadriceps* lat.), kako je opisao **Wada** (201) i gde se igla plasira saspoljašnje strane kolena 10 mm iznad zglobne linije neposredno uz ligament čašice (*lig. patellae* lat. ) kroz palpabilnu meku tačku (soft spot eng.) kada se noga sa zgrčenim četvoroglavim mišićem savije do između 100° i 130°, uz unutrašnju rotaciju stopala kako je opisao **Hussein** (202).
2. **Anteromedijalni portal (AM)** koji se nalazi 10 mm iznad zglobne linije i 10 mm uz unutrašnju ivicu ligamenta čašice (*lig. patellae* lat. ) kroz palpabilnu meku tačku (soft spot eng.) sa nogom identično savijenom i sa stopalom identično rotiranom unutra kako je opisano za prethodni portal. (203) i
3. **Superolateralni portal (SL)** koji podrazumeva inserciju igle 10 mm iznad i 10 mm spolja od gornjeg pola čašice pod uglom od 45° dok je pacijent u ležećem položaju sa nogom koja je u potpunosti ispružena kako je opisao **Zuber** (204).

Nakon davanja injekcije, pacijentu se koleno pasivno savija i opruža oko 10 puta da bi došlo do distribucije tečnosti u sve kompartmane kolena te im se odmah odobrava hod sa punim osloncem.

### 3.7 POSTINTERVENTE PREPORUKE

Nakon intervencije, pacijenti su otpušteni sa preporukom da se uzdrže od čučanja, klečanja, nošenja terete i težeg rada u narednih 7 dana kao i da otpočnu fizikalnu terapiju po mogućnosti te su dati saveti i preporuke za vežbe u kućnim uslovima sa posebnim osvrtom na vežbe kvadricepsa.

Preporučeno je i smanjenje težih fizičkih aktivnosti u period od 3 nedelje. Pacijentima je savetovano da uzimaju nesteroidni antiinflamatorni lek Dexketoprofen (Dexomen) od 25mg po potrebi. Pod potrebom se podrazumevali prisustvo bolova koje pacijenti ne mogu da tolerišu.

Tokom praćenja, pacijenti su zamoljeni da verifikuju svaku potrebu da koriste analgetik.

### 3.8 METODA PRIPREME PRP I DAVANJA INJEKCIJE

Za pripremu PRP iz periferne vene u kubitalnoj regiji ruke pacijenta uzeto je 60 ml krvi koja se spaja sa antikoagulantom "acidum citrate dextrose formula A (ACD-A)" u odnosu 7:1. Potom se kontejner sa krvi i antikoagulantom stavlja u potpuno automatizovani sistem centrifuga Angel® (Artrex) unoseći program za separaciju krvi u tri frakcije (PRP, RBC (Red Blood Cells - crvena krvna zrnca ili eritrociti) i PPP (Platelet Poor Plasma - plazma bez trombocita).

Nakon procesa centrifugiranja, PRP koji se dobija je sa koncentracijom trombocita koja je 6-8 puta veća od bazalnih vrednosti.

Po programu centrifuge, u ovako dobijenoj formulaciji koncentracija leukocita je 2-3 puta veća od bazalnih vrednosti. Ovako dobijen PRP se po klasifikaciji po *Ehrenfastu* (133) definiše kao L-PRP (Leukocyte-Platelet Rich Plasma - plazma bogata trombocitima i leukocitima).

Nakon pripreme preparata PRP, koža na kolenu se dezinfikuje i mesto uboda se izoluje. Sve inekcije PRP su date u suprapatelarni lateralni portal koji je opisao *Zuber i sar.* (204) inekcijom promera 20G.

Nakon davanja inekcije, na mesto uboda plasira se suvi prevoj, učini se fleksija i ekstenzija kolena 10 puta i pacijent se otpušta uz preporuke koje su identične preporukama datim za pacijente BMAC grupe.

### 3.9 SADRŽAJ PREPARATA HIJALURONSKE KISELINE

Grupi pacijenata koji su tretirani preparatom hijaluronske kiseline, date su inekcije tri inekcije Cartinorm® koje proizvodi Goodwill Pharma iz Mađarske na 7 dana. Ove inekcije predstavljaju viskoznu soluciju visokomolekularne frakcije purifikovanog 1% Natrijum-hijaluronata. Ovaj preparat je sa PH od 6.8–7.6.

Pakovanje preparata je u sterilnoj epruveti od 2 ml koja sadrži 20 mg Natrijum-hijaluronata, 16.6 mg Natrijum-hlorida, 0.52 mg Kalijum-dihidrogen-fosfat, 2.8 mg dibazičnog Natrijum-fosfata-dihidrata i oko 2 cc injekcione vode.

Nakon pripreme otvaranja pakovanja inekcije, koža na kolenu se dezinfikuje i mesto uboda se izoluje. Sve inekcije HA su date u suprapatelarni lateralni portal koji je opisao *Zuber i sar.* (204) sa inekcijom promera 20G.

Nakon davanja inekcije, na mesto uboda plasira se suvi prevoj, učini se savijanje i opružanje kolena 10 puta. Cela procedura se ponavlja za 7 i 14 dana.

Nakon poslednje, treće inekcije, pacijent se otpušta uz preporuke koje su identične preporukama datim za pacijente BMAC grupe.

### 3.10 PRIKUPLJANJE PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA

Pacijenti su pre intervencije zamoljeni da popune upitnike u vezi stanja svog kolena i to VASp skalu, WOMAC skalu, KOOS skalu, IKDC skalu i SF-36 skalu.

Neposredno nakon intervencije, pacijenti su zamoljeni da opišu bol tokom same intervencije **Visual Analog Scale Pain (VASp)** skalom (205).

Ista ova skala se koristi da se opiše bol u kolenu pre intervencije kao i nakon 3, 7, 14 i 21 dan. **VASp** skala je skala koja meri subjektivan osećaj bola pacijenata i ima nekoliko svojih verzija (numerička, linearna ili grafička). Neposredno nakon intervencije, pacijenti su zamoljeni da ocene bol prilikom uboda i injektiranja sadržaja inekcije VASp numeričkom verzijom skale (skala u rasponu od **0** - "nema bola" do **10** - "najači mogući bol").

Pacijenti su zamoljeni potom da dođu na pregled nakon jednog, tri, šest devet i dvanaest meseci. Tokom celog perioda praćenja, pacijenti su zamoljeni da evidentiraju pojavu bilo kakvog neželjenog događaja u vezi sa intervencijom na kolenu kao i da evidentiraju upotrebu lekova protiv bolova i izvoženje fizikalne terapije.

Na svim kontrolama se pored fizikalnog pregleda kolena pacijenata i evidentiranja eventualnih abnormalnosti, pacijenti upućuju da popune sledeće upitnike:

**WOMAC** (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, version 3.1) (206) skala koja je jedna od najčešće korišćena skala za procenu težine osteoartritisa kolena i kuka i sastoji se od tri sub-skale: **a)** bol tokom određenih pokreta, položaja tela ili aktivnosti, **b)** stepenom ukočenja zgloba i **c)** sposobnosti da se izvedu određene uobičajene dnevne aktivnosti. Ima nekoliko verzija u odnosu na broj odgovora ali je konstruisana tako da najviši skor prikazuje najteže stanje kolena dok je najniži skor pokazatelj dobre funkcije kolena. Skala sadrži pet pitanja o bolu, dva pitanja o stepenu ukočenosti zgloba i 17 pitanja o fizičkim funkcijama kolena.

**KOOS sveukupna skala** (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score Overall-KOOS overall ili KOOSo) (207) u okviru koje su posebno izdvojeni rezultati **KOOS bol skale** (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score skala bola - KOOS pain ili KOOSp) kao dobar pokazatelj kretanja subjektivnog osećaja bola kroz posmatrano vreme. KOOS skala je najčešće korišćena skala za evaluaciju težine postraumatskog i ranog osteoartritisa kod mlađih ljudi kao i drugih traumatskih stanja koji mogu da vode ka ranom OA, poput povrede prednje i zadnje ukštene veze, meniskusa ili hrskavice. Sastoji se od 5 sub-skala: **a)** frekvencija i intenzitet bola tokom funkcionalnih aktivnosti; **b)** simptomi poput ukočenja zgloba ili otoka zgloba, grebanja ili "škljocanja" kolena i drugih redukcija pokreta; **c)** tegobe tokom izvođenja dnevnih radnih i životnih aktivnosti; **d)** tegobe tokom izvođenja sportskih i rekreativnih aktivnosti; **e)** i kvalitet života povezan sa problemima kolena. Skala se sastoji od 42 pitanja i dizajnirana je tako da je najniži skor vezan za najteže oštećenje kolena dok je najviši skor onaj kod potpuno zdravog kolena.

**IKDC** (International Knee Documentation Committee) skala (208). Ova skala je često korišćena kod evaluacije stanja kolena kako kod sportskih i drugih traumatskih oštećenja tako i kod procene težine osteoartritisa i ograničenja koje bolest proizvodi. Sastoji se od tri dela ili sub-skale: **a)** simptomi koji uključuju bol, ukočenje, otok, "propadanje" kolena ili nestabilnost i "škljocanje" kolena, **b)** sportske aktivnosti i svakodnevne aktivnosti i **c)** trenutno stanje kolena i stanje kolena pre povrede. Skala ukupno sadrži 18 pitanja (7 za simptome, 1 pitanje za sport, 9 pitanja za sportske aktivnosti i 1 pitanje za trenutno stanje kolena). Skala se kreće od 0-100, gde je maksimalan broj namenjen kolenu koje je potpuno zdravo.

**SF 36** (Short Form 36) (209) je najčešće korišćena generička skala koja ima funkciju da izmeri generalno stanje zdravlja. Sastoji se od dva sumarna skora: zbir fizičkih komponenti i zbir mentalnih komponenti. SF-36 skala sadrži ukupno 36 pitanja, od kojih je 35 pitanja ulazi u kalkulaciju u osam izdvojenih skorova i devetog kao sumarnog: **a)** fizičke funkcije, **b)** fizička ograničenja **c)** telesni bol, **d)** generalno zdravlje, **e)** vitalnost, **f)** socijalno funkcionisanje, **g)** emocionalna ograničenja i **h)** emotivno blagostanje i sumarni skor **i)** promena zdravlja. Skala se kreće u rasponu 0-100, gde je 0 rezervisana za najteže stanje a 100 predstavlja odraz potpunog zdravlja. Rezultati za ovu skalu mereni su RAND SF36 metodologijom.

Nakon poslednje kontrole a 12 meseci nakon intervencije, pacijenti se izjašnjavaju da li bi ponovili intervenciju sa tri moguća odgovora: **da**, **ne** i **možda**. Pacijenti odogovaraju na pitanja vezana za eventualne neželjene događaje a u vezi sa kolenom ili prirodnom procedura, korišćenje lekova i fizikalne terapije.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka je prikazana kao n (%),  $as \pm sd$  ili medijana (min-max). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: **Hi-kvadrat test** i **Jednofaktorska analiza varijanse**. Za modelovanje odnosa zavisnih varijabli u ponovljenim merenjima sa potencijalnim prediktorima korišćeni su **Analiza varijanse ponovljenih merenja sa međugrupnim faktorom** i **Linearni mešoviti model**. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu ili R programskom okruženju (R Core Team, 2019).

## 4. REZULTATI

### 4.1 DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA

U ispitivanju je učestvovalo ukupno 175 pacijenata koji su bili podjeljeni u tri grupe prema vrsti terapije - pacijenti koji su dobijali BMAC, pacijenti koji su tretirani sa PRP i pacijenti koji su tretirani sa preparatima hijaluronske kiseline.

Distribucija po polu je prikazana u **tabeli br. 4**. Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika po polu između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat = 0.943;  $p = 0.624$ ).

**Tabela 4.** Distribucija pacijenata u posmatranim grupama po polu

			Pol		Total
			muški	ženski	
Intervencija	BMAC	N	57	54	111
		%	51.4%	48.6%	100.0%
	HA	N	13	17	30
		%	43.3%	56.7%	100.0%
	PRP	N	15	19	34
		%	44.1%	55.9%	100.0%
Total	N	85	90	175	
	%	48.6%	51.4%	100.0%	

Kod pacijenata u sve tri grupe, godine starosti prikazane su u **tabeli br. 5**. Jednofaktorskom analizom varijanse (One Way ANOVA) nije dobijena statistički značajna razlika u godinama starosti između ispitivanih grupa ( $F = 0.728$ ;  $p = 0.485$ ).

**Tabela 5.** Distribucija pacijenata u posmatranim grupama po starosti

	N	Mean	SD	Min	Max
BMAC	111	56.99	10.81	24.00	82.00
HA	30	59.43	14.02	21.00	81.00
PRP	34	58.88	11.27	32.00	77.00
Total	175	57.78	11.48	21.00	82.00

Kod pacijenata u sve tri grupe, distribucija BMI je prikazana u **tabeli br. 6**. Jednofaktorskom analizom varijanse (One Way ANOVA) nije dobijena statistički značajna razlika u BMI između ispitivanih grupa ( $F = 1.136$ ;  $p = 0.323$ ).



**Tabela 6.** Distribucija pacijenata u posmatranim grupama po indexu telesne mase (BMI)

	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>BMAC</b>	111	28.61	4.53	20.96	43.77
<b>HA</b>	30	29.98	5.24	17.73	38.57
<b>PRP</b>	34	28.47	4.54	18.25	38.06
<b>Total</b>	175	28.82	4.67	17.73	43.77

Kod pacijenata u sve tri grupe, distribucija po Kelgren-Lawrence (KL) skali prikazana je u **tabeli br. 7**. Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika po KL grade između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat = 6.661;  $p = 0.155$ ).

**Tabela 7.** Distribucija pacijenata po Kelgren-Lawrence skali

		<b>KL grade</b>			<b>Total</b>	
		<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>		
<b>Intervencija</b>	<b>BMAC</b>	<b>N</b>	49	46	16	111
		<b>%</b>	44.1%	41.4%	14.4%	100.0%
	<b>HA</b>	<b>N</b>	13	8	9	30
		<b>%</b>	43.3%	26.7%	30.0%	100.0%
	<b>PRP</b>	<b>N</b>	12	12	10	34
		<b>%</b>	35.3%	35.3%	29.4%	100.0%
<b>Total</b>	<b>N</b>	74	66	35	175	
	<b>%</b>	42.3%	37.7%	20.0%	100.0%	

Nakon intervencije, svi pacijenti su ocenjivali bol prilikom uboda i ubrizgavanja sadržaja inekcije sa VAS skalom (0-nema bola, 10-najači mogući bol). Distribucija ovih rezultata prikazana je u **tabeli br. 8**. Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u bolu prilikom uboda ( $F = 1.492$ ;  $p = 0.228$ ) ni u Bol injekcija ( $F = 1.741$ ;  $p = 0.178$ ).

**Tabela 8.** Distribucija bola prilikom uboda i injekcije mereno VASp skalom za sve tri grupe

<b>Merenje</b>		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Med</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Bol prilikom uboda</b>	BMAC	111	3.52	3.07	3.00	0.00	10.00
	HA	30	3.97	2.30	3.00	1.00	9.00
	PRP	34	4.47	2.64	4.00	0.00	10.00
<b>Bol injekcija</b>	BMAC	111	3.59	2.85	3.00	0.00	10.00
	HA	30	3.57	2.21	3.00	0.00	9.00
	PRP	34	4.56	2.69	4.00	0.00	10.00

## 4.2 REZULTATI SADRŽAJA BMAC I PRP

Kontrolom kvaliteta sadržaja merenom multiparameterskom flow-citometrijom (multiparameter flowcytometry) dobija se veoma visok stepen viabilnosti ćelija (98.2±0.7 % of cells showed no staining for 7AAD dye) sa brojem TNC od 25±6,32x10<sup>6</sup> /mL. Analizom specifičnih markera za populaciju mezenhimalnih matičnih ćelija (CD34 + CD45 + HSC i CD34 -CD45) koja je rađena za 20 slučajno izabranih uzoraka pokazuje prisustvo CD271 +CD90 + HSC i CD271 + CD90 + MSC ćelija (20830.33±34892.29 cells/mL BMAC i 2775.045±3920.336 cells/mL BMAC u ponovljenim merenjima).

Prosečan broj trombocita u uzorku krvi pre centrifugiranja je bio 320,37 x 10<sup>6</sup> / ml a broj leukocita je bio 7.07 x10<sup>6</sup> /ml. Nakon centrifugiranja i koncentrisanja, prosečan broj trombocita se popeo na 2179,31x10<sup>6</sup> /ml dok se broj leukocita penje na 16,16 x 10<sup>6</sup> /ml .

Računajući klasifikacijom koju je predložio Ehrenfast (133) (koja preporučuje prikazivanje prosečnog broja trombocita u odnosu na broj uvećanja sadržaja trombocita u odnosu na bazičnu vrednost) te prisustva ili odsustva leukocita, sa obzirom da je prosečna koncentracija trombocita bila **7,23 x baseline** a za leukocite je bila **2,22 x baseline**. Ove vrednosti su bile u skladu sa očekivanim programom centrifuge i što je planirano definisalo našu formulaciju kao **L-PRP** (Leukocyte and Platelet rich plasma)

## 4.3 REZULTATI NEŽELJENIH DOGAĐAJA VEZANIH ZA INTERVENCIJU

Tokom praćenja pacijenata u periodu od 12 meseci, niti u jednoj od interventnih grupa nije bilo izveštavanja od strane pacijenata o ozbiljnim neželjenim događajima koji bi na bilo koji način mogli biti vezani za prirodu bolesti, aspiraciju koštane srži za pripremu BMAC inekcije, uzimanja krvi za pripremu PRP inekcije, davanje intraartikularne inekcije, postinterventni oporavak i praćenje. Kod 11 pacijenata BMAC grupe, 2 pacijenta grupe HA i 4 pacijenta PRP je došlo do blažeg otoka kolena koji je trajao ne duže od 7 dana i nije se smatrao ozbiljnim neželjenim događajem već blagom post-injekcionom reakcijom koja je sanirana bez posledica.

## 4.4 REZULTATI VIZUELNE ANALOGNE SKALE BOLA I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Kao što je napomenuto, svi pacijenti su ocenjivali bol u tretiranom kolenu pre intervencije te nakon trećeg, sedmog, četrnaestog i dvadeset prvog dana Vizuelnom Analognom Skalom bola (VASp skalom) odgovarajući na pitanje da ocene bol ocenom koja se kreće od "0" - nema bola do "10" - najači mogući bol. Rezultati su prikazani u **tabeli br. 9**. Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{Merenje}} = 311.682$ ;  $p < 0.001$ ), po faktoru Intervencija ( $F_{\text{Intervencija}} = 31.996$ ;  $p < 0.001$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{Merenje*Intervencija}} = 22.772$ ;  $p < 0.001$ ).

**Tabela 9.** Distribucija VASp skale po grupama pre intervencije i nakon 3, 7 14 i 21 dan

Merenje	Intervencija	Mean	SD	N
Pre intervencije	BMAC	7.17	1.61	111
	HA	6.90	1.81	30
	PRP	6.94	1.79	34
	Total	7.08	1.68	175
3.dan	BMAC	1.81	1.85	111
	HA	4.33	2.25	30
	PRP	4.06	2.60	34
	Total	2.68	2.37	175
7.dan	BMAC	1.09	1.42	111
	HA	4.10	2.35	30
	PRP	3.85	2.89	34
	Total	2.14	2.39	175
14.dan	BMAC	0.89	1.13	111
	HA	3.70	2.69	30
	PRP	3.21	2.53	34
	Total	1.82	2.18	175
21.dan	BMAC	0.92	1.08	111
	HA	2.57	2.65	30
	PRP	3.35	2.76	34
	Total	1.67	2.10	175

Iz *tabele br. 10* vidi se da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u VASp, dok je u svim ostalim merenjima BMAC gupa razlikuje od ostale dve. Između grupa PRP i hijaluronske kiseline nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od merenja.

**Tabela 10.** Međugrupna poređenja VASp Bonferonijevim testom

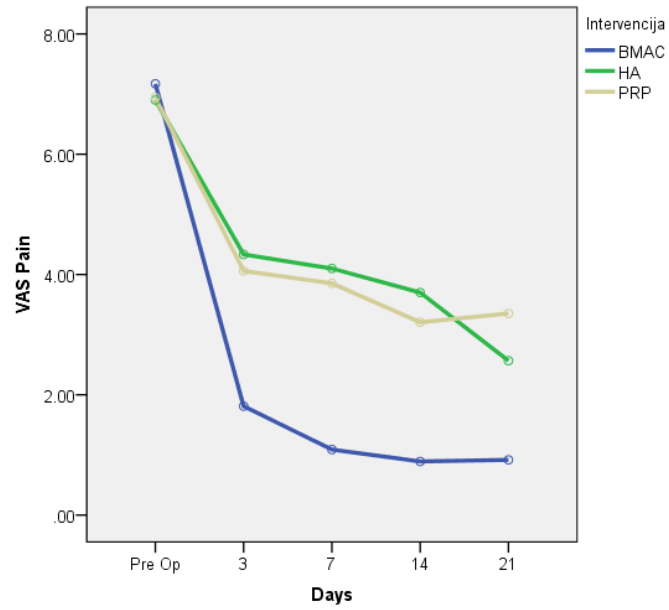
Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	Mean Difference (I-J)	p
pre	BMAC	HA	0.271	1.000
		PRP	0.230	1.000
	HA	PRP	-0.041	1.000
3.dan	BMAC	HA	-2.523	< <b>0.001</b>
		PRP	-2.248	< <b>0.001</b>
	HA	PRP	0.275	1.000
7.dan	BMAC	HA	-3.010	< <b>0.001</b>
		PRP	-2.763	< <b>0.001</b>
	HA	PRP	0.247	1.000
14.dan	BMAC	HA	-2.808	< <b>0.001</b>
		PRP	-2.314	< <b>0.001</b>
	HA	PRP	0.494	0.831
21.dan	BMAC	HA	-1.648	< <b>0.001</b>
		PRP	-2.434	< <b>0.001</b>
	HA	PRP	-0.786	0.270

Iz *tabele br.11* vidimo da je u sve tri ispitivane grupe došlo do statistički značajnog smanjenja VASp nakon 3 dana u odnosu na preoperativni VASp. Iz merenja u merenje nastavlja se smanjenje VASp ali posle sedmog dana pad je manji tako da ta razlika nije statistički značajna.

**Tabela 11.** Unutargrupna poređenja VASp Bonferonijevim testom

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>Mean Difference (I-J)</b>	<b>p</b>
BMAC	Pre	3. dana	5.360	< <b>0.001</b>
		7. dana	6.081	< <b>0.001</b>
		14. dana	6.279	< <b>0.001</b>
		21. dana	6.252	< <b>0.001</b>
	3. dana	7. dana	0.721	< <b>0.001</b>
		14. dana	0.919	< <b>0.001</b>
		21. dana	0.892	< <b>0.001</b>
	7. dana	14. dana	0.198	< <b>0.001</b>
		21. dana	0.171	1.000
	14. dana	21. dana	-0.027	1.000
HA	Pre	3. dana	2.567	< <b>0.001</b>
		7. dana	2.800	< <b>0.001</b>
		14. dana	3.200	< <b>0.001</b>
		21. dana	4.333	< <b>0.001</b>
	3. dana	7. dana	0.233	1.000
		14. dana	0.633	0.169
		21. dana	1.767	< <b>0.001</b>
	7. dana	14. dana	0.400	0.229
		21. dana	1.533	< <b>0.001</b>
	14. dana	21. dana	1.133	< <b>0.001</b>
PRP	Pre	3. dana	2.882	< <b>0.001</b>
		7. dana	3.088	< <b>0.001</b>
		14. dana	3.735	< <b>0.001</b>
		21. dana	3.588	< <b>0.001</b>
	3. dana	7. dana	0.206	1.000
		14. dana	0.853	0.007
		21. dana	0.706	0.180
	7. dana	14. dana	0.647	0.001
		21. dana	0.500	0.418
	14. dana	21. dana	-0.147	1.000

Ovo je lepo prikazano i na **grafikonu broj 2.**



**Grafikon 2.** Grafički prikaz distribucije rezultata VASp skale po danima i grupama

## 4.5 REZULTATI KOOS SKALE BOLA I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Pacijenti su u okviru KOOS sveukupne (KOOS overall) skale popunjavali KOOS bol (KOOS pain skalu - KOOSp) pre intervencije i nakon prvog, trećeg, šestog devetog i dvanaestog meseca od intervencije. Rezultati srednjih vrednosti dati su u *tabeli br.12*.

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{Merenje}} = 48.430$ ;  $p < 0.001$ ), po faktoru Intervencija ( $F_{\text{Intervencija}} = 12.026$ ;  $p < 0.001$ ) dok u interakciji oba faktora nije dobijena statistički značajna razlika ( $F_{\text{Merenje*Intervencija}} = 1.354$ ;  $p = 0.197$ ).

**Tabela 12.** Distribucija vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

Merenje	Intervencija	Mean	SD	N
Pre intervencije	BMAC	48.24	17.66	111
	HA	39.09	15.35	30
	PRP	41.96	18.82	34
	Total	45.45	17.83	175
1.mesec	BMAC	67.13	18.40	111
	HA	54.95	19.30	30
	PRP	56.31	20.19	34
	Total	62.94	19.60	175
3.meseca	BMAC	70.35	20.32	111
	HA	52.14	20.08	30
	PRP	57.99	21.92	34
	Total	64.83	21.81	175
6. meseci	BMAC	71.55	19.07	111
	HA	54.33	18.44	30
	PRP	58.54	26.19	34
	Total	66.07	21.69	175
9.meseci	BMAC	71.46	19.53	111
	HA	54.04	19.28	30
	PRP	62.75	25.43	34
	Total	66.78	21.70	175
12.meseci	BMAC	72.63	20.25	111
	HA	57.32	23.37	30
	PRP	64.43	25.02	34
	Total	68.41	22.46	175

Iz *tabele br.13* vidi se da je preoperativno KOOSp bio statistički značajno veći u grupi BMAC nego u grupi HA, dok između ostale dve grupe nije bilo statistički značajne razlike. U svim ostalim merenjima BMAC gupa razlikuje od grupe HA. Grupa BMAC ima statistički značajno bolje vrednosti od grupe PRP nakon 1 meseca, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Rezultati su bolji i nakon 9 i 12 meseci ali ta razlika nije statistički značajna. Između grupa PRP i hijaluronske kiseline nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od merenja.

Tabela 13. Medugrupna poređenja KOOSp Bonferonijevim testom

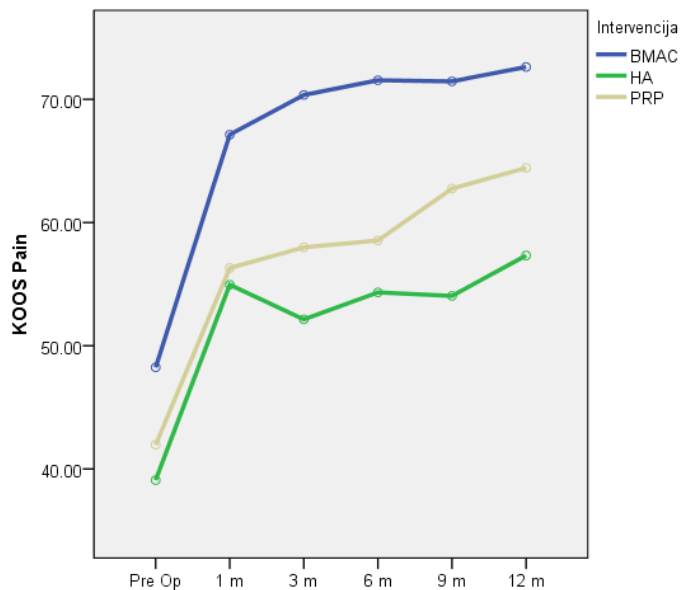
Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	Mean Difference (I-J)	P
Pre intervencije	BMAC	HA	9.154	<b>0.036</b>
		PRP	6.284	0.207
	HA	PRP	-2.870	1.000
1.mesec	BMAC	HA	12.184	<b>0.006</b>
		PRP	10.829	<b>0.012</b>
	HA	PRP	-1.355	1.000
3.mesec	BMAC	HA	18.214	<b>&lt; 0.001</b>
		PRP	12.364	<b>0.008</b>
	HA	PRP	-5.850	0.775
6.mesec	BMAC	HA	17.222	<b>&lt; 0.001</b>
		PRP	13.009	<b>0.004</b>
	HA	PRP	-4.213	1.000
9.mesec	BMAC	HA	17.413	<b>&lt; 0.001</b>
		PRP	8.705	0.101
	HA	PRP	-8.709	0.287
12.mesec	BMAC	HA	15.301	<b>0.002</b>
		PRP	8.191	0.170
	HA	PRP	-7.110	0.583

U sve tri grupe zabeležen je visoko statistički značajan porast vrednosti KOOSp nakon mesec dana u odnosu na KOOSp preoperativno. Ovi rezultati su prikazani u *tabeli br. 14*

Tabela 14. Unutargrupna poređenja KOOSp Bonferonijevim testom

Intervencija	(I) Merenje	(J) Merenje nakon	Mean Difference (I-J)	p
BMAC	pre	1.mesec	-18.890	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	-22.108	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	-23.303	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	-23.213	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	-24.380	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	-15.860	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	-13.047	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	-15.236	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	-14.954	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	-18.233	<b>&lt; 0.001</b>
PRP	pre	1.mesec	-14.345	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	-16.027	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	-16.579	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	-20.792	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	-22.474	<b>&lt; 0.001</b>

I u ostalim merenjima beleži se dalji rast KOOS Pain ali ta razlika nije statistički značajna. Sve navedeno se prikazuje i na **grafikonu br. 3**. Dakle, i nakon 12 meseci, ovaj parameter je statistički značajno različit za sve tri vrste terapija u odnosu na preinterventne vrednosti. U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.



**Grafikon 3.** Grafički prikaz kretanja KOOS pain vrednosti preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci posle intervencije

## 4.6 REZULTATI KOOS SVEUKUPNE SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{Merenje}} = 65.995$ ;  $p < 0.001$ ) i po faktoru Intervencija ( $F_{\text{Intervencija}} = 14.487$ ;  $p < 0.001$ ), ali ne i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{Merenje*Intervencija}} = 2.037$ ;  $p = 0.051$ ). U **tabeli br.15**, date su vrednosti ove skale pre intervencije i tokom posmatranog vremena.



**Tabela 15.** Distribucija vrednosti KOOS sveukupne skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

<b>Merenje</b>	<b>Intervencija</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
Pre intervencije	BMAC	43.18	16.80	111
	HA	32.40	16.86	30
	PRP	39.19	17.01	34
	Total	41.81	23.06	175
1.mesec	BMAC	62.38	17.57	111
	HA	46.86	18.75	30
	PRP	53.29	19.49	34
	Total	57.96	19.07	175
3.meseca	BMAC	67.03	19.98	111
	HA	46.80	17.69	30
	PRP	54.63	18.91	34
	Total	61.15	20.93	175
6. meseci	BMAC	68.09	19.57	111
	HA	48.79	17.13	30
	PRP	58.94	21.39	34
	Total	63.00	20.79	175
9.meseci	BMAC	68.84	19.72	111
	HA	46.58	19.54	30
	PRP	59.98	24.36	34
	Total	63.30	22.18	175
12.meseci	BMAC	68.52	20.72	111
	HA	51.86	20.21	30
	PRP	61.24	24.34	34
	Total	64.25	22.17	175

KOOS Overall bio je statistički značajno veći u grupi BMAC nego u HA Preinterventno i u ostalim vremenima merenja; u grupi BMAC u odnosu na PRP u 1 i 3 mesecu; dok se HA i PRP grupe ne razlikuju po vrednostima KOOS Overall u nijednom merenju. Sve ove vrednosti su prikazane u *tabeli br. 16.*

**Tabela 16.** Tabela Medugrupna poređenja KOOS Overall Bonferonijem testom

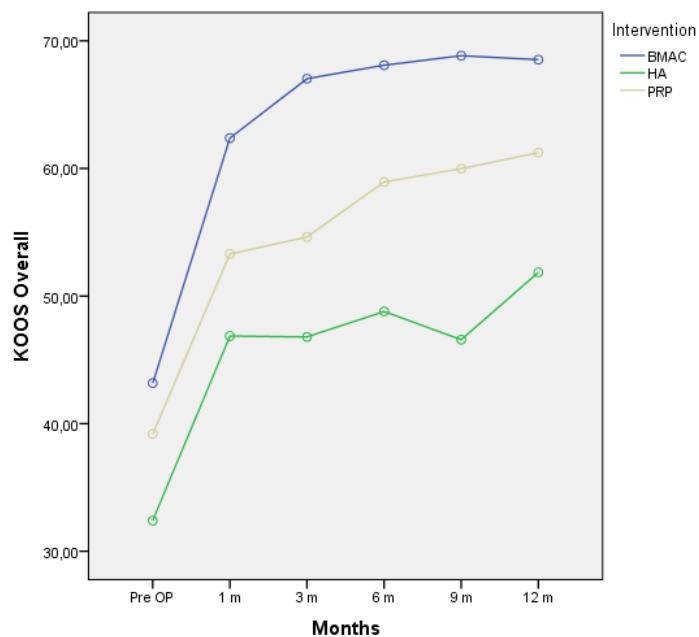
<b>Merenje</b>	<b>(I) Intervencija</b>	<b>(J) Intervencija</b>	<b>Mean Difference (I-J)</b>	<b>P</b>
pre	BMAC	HA	10.777	0.007
		PRP	3.984	0.688
	HA	PRP	-6.792	0.328
1.mesec	BMAC	HA	15.516	< <b>0.001</b>
		PRP	9.087	<b>0.035</b>
	HA	PRP	-6.430	0.477
3.mesec	BMAC	HA	20.237	< <b>0.001</b>
		PRP	12.404	<b>0.004</b>
	HA	PRP	-7.833	0.327
6.mesec	BMAC	HA	19.298	< <b>0.001</b>
		PRP	9.151	0.054
	HA	PRP	-10.148	0.119
9.mesec	BMAC	HA	22.257	< <b>0.001</b>
		PRP	8.855	<b>0.090</b>
	HA	PRP	-13.402	<b>0.031</b>
12.mesec	BMAC	HA	16.665	<b>0.001</b>
		PRP	7.284	<b>0.252</b>
	HA	PRP	-9.381	0.245

U *tabeli broj 17.* su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

**Tabela 17.** Tabela Unutargrupna poređenja KOOS Overall Bonferonijenim testom

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje</b>	<b>Mean Difference (I-J)</b>	<b>P</b>
BMAC	pre	1.mesec	-19.202	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	-23.855	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	-24.912	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	-25.659	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	-25.345	<b>&lt; 0.001</b>
	1.mesec	3.meseci	-4.653	<b>0.013</b>
		6. meseci	-5.710	<b>0.001</b>
		9. meseci	-6.456	<b>0.002</b>
		12. meseci	-6.143	<b>0.008</b>
HA	pre	1.mesec	-14.462	<b>0.023</b>
		3. meseca	-14.395	<b>0.026</b>
		6. meseci	-16.391	<b>0.009</b>
		9. meseci	-14.179	<b>0.047</b>
		12. meseci	-19.456	<b>0.001</b>
	9. meseci	12. meseci	-5.278	<b>0.028</b>
PRP	pre	1.mesec	-14,099	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	-15,435	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	-19,746	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	-20,788	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	-22,045	<b>&lt; 0.001</b>

Kao što se uočava iz prethodne tabele u svim merenjima došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS overall ali je najbrži i najveći porast zabeležen u grupi BMAC. To se uočava i na *grafikonu broj 4*. I za ovu skalu, čak i nakon 12 meseci, ovaj parameter je statistički značajno različit za sve tri vrste terapija u odnosu na preintervente vrednosti.



**Grafikon 4.** *Grafički prikaz kretanja KOOS overall vrednosti preinterventno i nakon 1,3,6,9,i 12 meseci posle intervencije*

## 4.7 REZULTATI WOMAC SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Analizom varijanse za ponovljena merenja WOMAC skale dobijena je statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{Merenje}} = 36.629$ ;  $p < 0.001$ ), po faktoru Intervencija ( $F_{\text{Intervencija}} = 5.255$ ;  $p = 0.006$ ) dok u interakciji oba faktora nije dobijena statistički značajna razlika ( $F_{\text{Merenje*Intervencija}} = 1.660$ ;  $p = 0.120$ ). U **tabeli br.18**, date su distribucije vredosti WOMAC skale preinterventno i tokom posmatranog perioda.

**Tabela 18.** Distribucija vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

	Intervencija	Mean	SD	N
Pre intervencije	BMAC	44.34	18.67	111
	HA	46.41	14.98	30
	PRP	48.12	17.02	34
	Total	45.43	17.75	175
1.mesec	BMAC	29.09	18.63	111
	HA	41.17	18.77	30
	PRP	35.80	19.80	34
	Total	32.46	19.36	175
3.meseca	BMAC	26.64	21.49	111
	HA	39.05	18.41	30
	PRP	33.84	19.05	34
	Total	30.16	21.01	175
6. meseci	BMAC	25.21	20.51	111
	HA	37.71	16.31	30
	PRP	31.21	21.26	34
	Total	28.52	20.47	175
9.meseci	BMAC	24.24	20.48	111
	HA	36.98	17.22	30
	PRP	31.22	23.30	34
	Total	27.78	21.03	175
12.meseci	BMAC	24.34	20.91	111
	HA	35.29	17.39	30
	PRP	31.06	23.34	34
	Total	27.52	21.20	175

Preinterventno, nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima WOMAC između ispitivanih grupa. U ostalim merenjima zabeležena je statistički značajna razlika između grupa BMAC i HA. Bolji rezultati su bili u grupi BMAC što je prikazano u **tabeli br. 19**. Veće vrednosti WOMAC zabeležene su i u grupi BMAC u odnosu na grupu PRP ali ta razlika nije statistički značajna.

**Tabela 19.** Međugrupna poređenja WOMAC Bonferonijenim testom

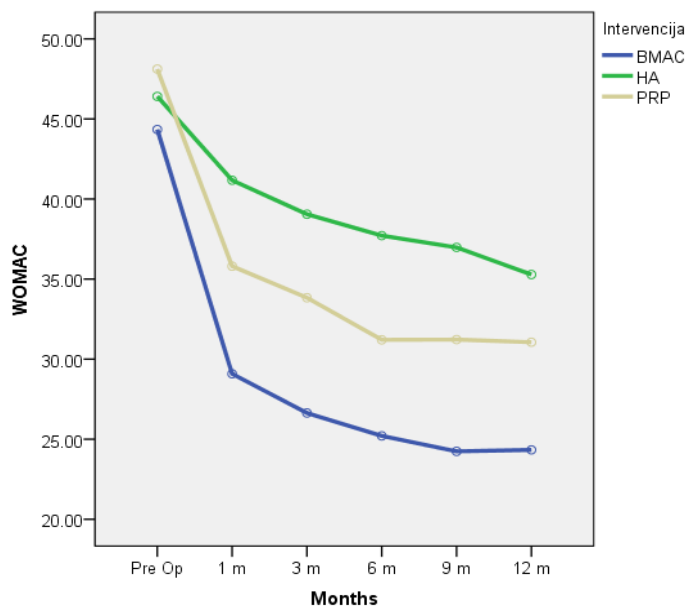
<b>Merenje</b>	<b>(I) Intervencija</b>	<b>(J) Intervencija</b>	<b>Mean Difference (I-J)</b>	<b>p</b>
pre	BMAC	HA	-2.068	1.000
		PRP	-3.777	0.841
	HA	PRP	-1.710	1.000
1.mesec	BMAC	HA	-12.085	<b>0.007</b>
		PRP	-6.718	0.214
	HA	PRP	5.368	0.774
3.mesec	BMAC	HA	-12.415	<b>0.011</b>
		PRP	-7.199	0.227
	HA	PRP	5.216	0.937
6.mesec	BMAC	HA	-12.504	<b>0.008</b>
		PRP	-6.000	0.384
	HA	PRP	6.504	0.589
9.mesec	BMAC	HA	-12.735	<b>0.009</b>
		PRP	-6.979	0.255
	HA	PRP	5.756	0.795
12.mesec	BMAC	HA	-10.949	<b>0.035</b>
		PRP	-6.720	0.306
	HA	PRP	4.229	1.000

U tabeli ispod (*tabela br.20*) su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

Tabela 20. Unutargrupna poređenja WOMAC skale Bonferonijemim testom

Intervencija	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
BMAC	pre	1.mesec	15.256	< <b>0.001</b>
		3. meseca	17.705	< <b>0.001</b>
		6. meseci	19.134	< <b>0.001</b>
		9. meseci	20.100	< <b>0.001</b>
		12. meseci	20.007	< <b>0.001</b>
	1.mesec	3.meseci	2.450	1.000
		6. meseci	3.878	<b>0.045</b>
		9. meseci	4.845	<b>0.034</b>
		12. meseci	4.751	<b>0.048</b>
HA	pre	1.mesec	5.238	1.000
		3. meseca	7.358	0.642
		6. meseci	8.698	0.247
		9. meseci	9.433	0.165
		12. meseci	11.125	<b>0.048</b>
PRP	Pre	1.mesec	12.316	< <b>0.001</b>
		3. meseca	14.284	<b>0.001</b>
		6. meseci	16.912	< <b>0.001</b>
		9. meseci	16.899	< <b>0.001</b>
		12. meseci	17.064	< <b>0.001</b>

U sve tri grupe zabeležen je visoko statistički značajno smanjenje vrednosti WOMAC skale nakon mesec dana u odnosu na WOMAC preinterventno kao što je prikazano u *tabeli br.20*. Takođe, u ostalim merenjima beleži se dalje smanjenje vrednosti WOMAC skale ali ta razlika nije statistički značajna. Ove vrednosti su lepo iskazane in a *grafikonu br. 5*. Dakle, i nakon 12 meseci, ovaj parameter je statistički značajno različit za sve tri vrste terapija u odnosu na preintervente vrednosti.



**Grafikon 5.** *Grafički prikaz kretanja vrednost WOMAC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9,i 12 meseci posle intervencije*



## 4.8 REZULTATI IKDC SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{Merenje}} = 36.949$ ;  $p < 0.001$ ), po faktoru Intervencija ( $F_{\text{Intervencija}} = 14.005$ ;  $p = 0.009$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{Merenje*Intervencija}} = 2.696$ ;  $p < 0.001$ ). Distribucija rezultata ove skale, dati su u *tabeli br. 21*.

**Tabela 21.** Distribucija vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

MERENJE	Intervencija	Mean	SD	N
Pre intervencije	BMAC	36.19	14.18	111
	HA	28.57	11.43	30
	PRP	32.89	12.75	34
	Total	34.25	13.71	175
1.mesec	BMAC	49.13	16.70	111
	HA	36.09	16.39	30
	PRP	42.14	18.88	34
	Total	45.54	17.74	175
3.meseca	BMAC	54.20	18.87	111
	HA	36.31	11.43	30
	PRP	41.85	18.60	34
	Total	48.74	19.17	175
6. meseci	BMAC	56.18	20.10	111
	HA	35.39	15.22	30
	PRP	46.45	19.81	34
	Total	50.73	20.77	175
9.meseci	BMAC	56.94	19.48	111
	HA	38.22	16.52	30
	PRP	48.48	22.67	34
	Total	52.09	20.82	175
12.meseci	BMAC	57.62	21.84	111
	HA	42.40	17.55	30
	PRP	48.55	20.83	34
	Total	53.25	21.73	175

U svim merenjima zabeležene su više vrednosti IKDC skale u grupi BMAC nego u grupama HA i PRP kao što se vidi u *tabeli br.22*.

**Tabela 22.** Međugrupna poređenja IKDC skale Bonferonijemim testom

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	Mean Difference (I-J)	p
pre	BMAC	HA	7.622	<b>0.020</b>
		PRP	3.302	0.640
	HA	PRP	-4.320	0.608
1.mesec	BMAC	HA	13.046	<b>0.001</b>
		PRP	6.989	0.115
	HA	PRP	-6.057	0.477
3.mesec	BMAC	HA	17.892	< <b>0.001</b>
		PRP	12.354	<b>0.002</b>
	HA	PRP	-5.538	0.646
6.mesec	BMAC	HA	20.794	< <b>0.001</b>
		PRP	9.728	<b>0.033</b>
	HA	PRP	-11.066	0.070
9.mesec	BMAC	HA	18.716	< <b>0.001</b>
		PRP	8.452	0.089
	HA	PRP	-10.264	0.116
12.mesec	BMAC	HA	15.224	<b>0.002</b>
		PRP	9.070	0.086
	HA	PRP	-6.155	0.730

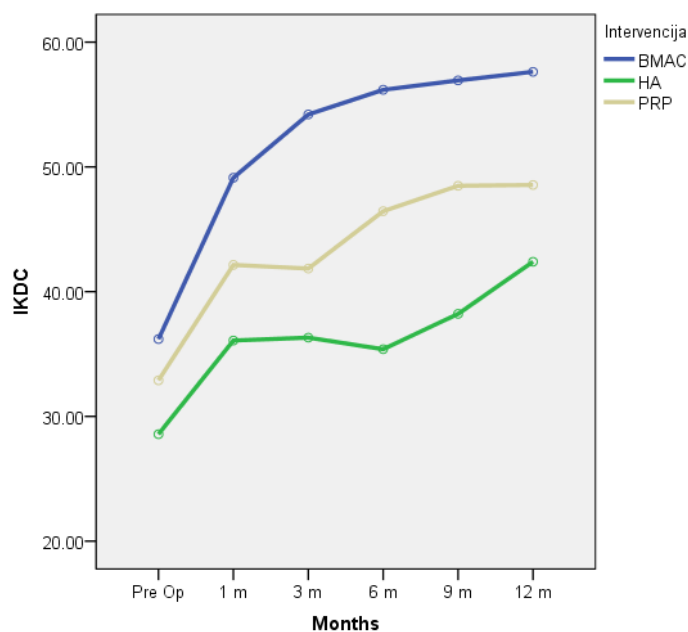
Između grupa HA i PRP nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od merenja mada su nešto veće vrednosti u grupi PRP kao što pokazuju rezultati prikazani u *tabeli br.23*.

U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

**Tabela 23.** Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijemim testom

Intervencija	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	P
BMAC	pre	1.mesec	-12.938	< 0.001
		3. meseca	-18.009	< 0.001
		6. meseci	-19.986	< 0.001
		9. meseci	-20.741	< 0.001
		12. meseci	-21.426	< 0.001
	1.mesec	3.meseci	-5.071	0.004
		6. meseci	-7.049	< 0.001
		9. meseci	-7.804	< 0.001
		12. meseci	-8.488	< 0.001
HA	pre	1.mesec	-7.514	0.060
		3. meseca	-7.739	0.130
		6. meseci	-6.814	0.619
		9. meseci	-9.647	0.083
		12. meseci	-13.824	0.003
PRP	pre	1.mesec	-9.251	0.003
		3. meseca	-8.957	0.019
		6. meseci	-13.561	< 0.001
		9. meseci	-15.591	< 0.001
		12. meseci	-15.659	< 0.001

U sve tri ispitivane grupe došlo je do statistički značajnog porasta IKDC skale ali je najveći porast zabeležen u grupi BMAC. Sve ovo je ilustrovano u *grafikonu br. 6*. Kao i kod drugih skala, čak i nakon 12 meseci, ovaj parameter je statistički značajno različit za sve tri vrste terapija u odnosu na preintervente vrednosti.



**Grafikon 6.** Grafički prikaz kretanja vrednost IKDC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9,i 12 meseci posle intervencije

## 4.9 REZULTATI SF-36 SKALE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Kao što je napomenuto ranije, SF 36 skala je podelejna na 9 skala: osam izdvojenih skorova i devetog kao sumarnog: *a)* fizičke funkcije, *b)* fizička ograničenja *c)* telesni bol, *d)* generalno zdravlje, *e)* vitalnost, *f)* socijalno funkcionisanje, *g)* emocionalna ograničenja i *h)* emotivno blagostanje i sumarni skor *i)* promena generalnog zdravlja.

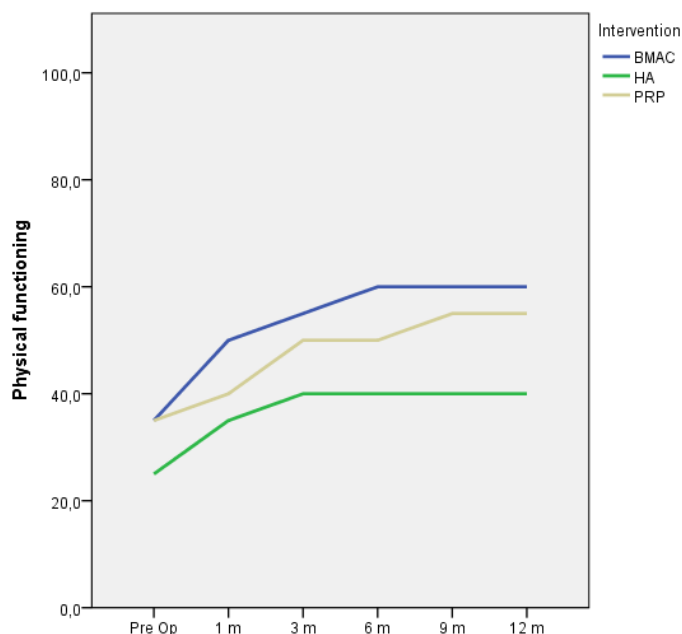
### 4.9.1 SKALA " FIZIČKE FUNKCIJE" ILI "PHYSICAL FUNCTIONING"

Vrednosti za ovu skalu data je u *tabeli br 24.*

**Tabela 24.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Pysical functioning" tokom ispitivanog perioda

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	35.00	20.94	35.00	0.00	95.00
	HA	30	26.67	18.49	25.00	0.00	75.00
	PRP	34	32.06	21.07	35.00	0.00	80.00
	Total	175	33.00	20.69	34.80	0.00	95.00
1. mesec	BMAC	111	52.75	21.19	50.00	5.00	100.00
	HA	30	36.83	21.11	35.00	0.00	85.00
	PRP	34	41.08	22.22	40.00	0.00	95.00
	Total	175	47.75	22.29	50.00	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	56.77	23.82	55.00	0.00	100.00
	HA	30	38.67	21.37	40.00	0.00	95.00
	PRP	34	49.71	24.80	50.00	0.00	95.00
	Total	175	52.30	24.45	50.00	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	61.40	23.98	60.00	0.00	100.00
	HA	30	35.50	19.54	40.00	0.00	85.00
	PRP	34	51.76	23.77	50.00	5.00	100.00
	Total	175	55.09	25.06	55.00	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	59.86	24.75	60.00	10.00	100.00
	HA	30	38.00	24.52	40.00	0.00	95.00
	PRP	34	53.24	26.68	55.00	0.00	100.00
	Total	175	54.83	26.23	55.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	61.71	23.99	60.00	0.00	100.00
	HA	30	39.17	25.36	40.00	0.00	95.00
	PRP	34	53.24	25.01	55.00	5.00	100.00
	Total	175	56.20	25.71	55.00	0.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti "Pysical functioning" ( $b=4.000$ ;  $p<0.001$ ). Tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima "Pysical functioning" između BMAC grupe u odnosu na HA grupu ( $p<0.001$ ) i PRP grupu ( $p=0.006$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.108$ ). Ove vrednosti su vizuelizovane na *grafikonu br.7*.



**Grafikon 7.** Grafički prikaz medijana Pysical functioning po mesecima i grupama

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima "Pysical functioning" između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 25*.

**Tabela 25.** Međugrupna poređenja vrednosti skale "Pysical functioning" u svim tačkama merenja

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	p
Pre intervencije	BMAC	HA	0.171
		PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	<b>0.001</b>
		PRP	<b>0.011</b>
3.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.368
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.149
9.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.465
12.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.261
	HA	PRP	0.123

U **tabeli 26.** prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Pysical functioning" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

**Tabela 26.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti *Pysical functioning* u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>p</b>
BMAC	pre	1. mesec	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1. mesec	<b>0.050</b>
		3. meseca	<b>0.012</b>
		6. meseci	0.118
		9. meseci	<b>0.040</b>
		12. meseci	<b>0.023</b>
PRP	pre	1. mesec	1.000
		3. meseca	<b>0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>

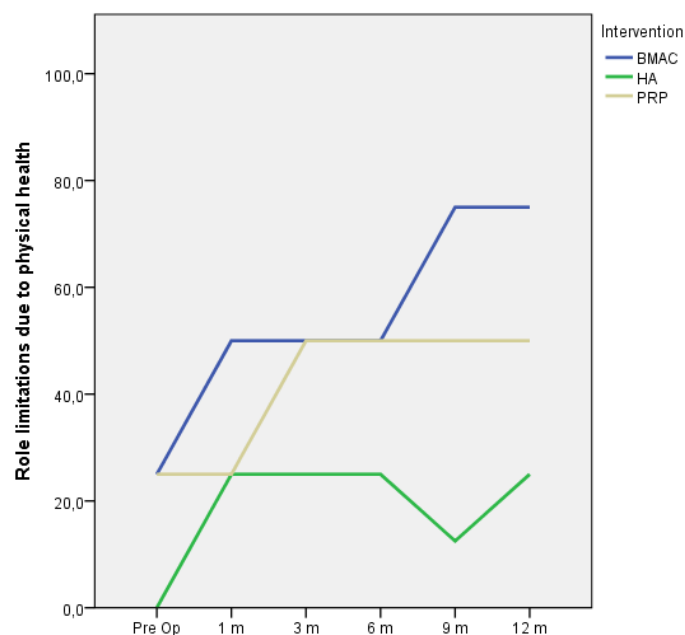
#### 4.9.2 SKALA "FIZIČKA OGRANIČENJA ILI "ROLE LIMITATIONS DUE TO PHYSICAL HEALTH"

Kada je u pitanju ova skala, u **tabeli br.27** date su vrednosti koje su merene protokom vremena.

**Tabela 27.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Role limitations due to physical health" tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	24.55	31.26	25.00	0.00	100.00
	HA	30	15.00	26.75	0.00	0.00	100.00
	PRP	34	27.21	33.92	25.00	0.00	100.00
	Total	175	23.43	31.16	0.00	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	46.85	37.40	50.00	0.00	100.00
	HA	30	32.50	37.23	25.00	0.00	100.00
	PRP	34	41.18	40.77	25.00	0.00	100.00
	Total	175	43.29	38.21	50.00	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	55.90	37.68	50.00	0.00	100.00
	HA	30	33.33	34.95	25.00	0.00	100.00
	PRP	34	43.38	40.97	50.00	0.00	100.00
	Total	175	49.60	38.70	50.00	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	57.05	41.17	50.00	0.00	100.00
	HA	30	31.85	32.10	25.00	0.00	100.00
	PRP	34	43.38	40.03	50.00	0.00	100.00
	Total	175	50.07	40.55	50.00	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	59.53	39.60	75.00	0.00	100.00
	HA	30	25.00	32.16	12.50	0.00	100.00
	PRP	34	45.45	40.24	50.00	0.00	100.00
	Total	175	50.91	40.49	50.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	60.90	38.66	75.00	0.00	100.00
	HA	30	25.83	32.49	25.00	0.00	100.00
	PRP	34	56.62	39.56	62.50	0.00	100.00
	Total	175	54.06	39.82	50.00	0.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti "Role limitations due to physical health" ( $b=5.043$ ;  $p<0.001$ ). Ukupno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima "Role limitations due to physical health" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p<0.001$ ) i PRP ( $p=0.049$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.086$ ). Kretanje ovih vrednosti se vizuelizuje i na **grafikonu br.8**.



**Grafikon 8.** Grafički prikaz medijana skale "Role limitations due to physical health" po mesecima i grupama

Kada su u pitanju međugrupna poređenja, vrednosti su date u **tabeli br.28** kao i statističko poređenje.

**Tabela 28.** Međugrupna poređenja Role limitations due to physical health u svim tačkama merenja

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	p
Pre intervencije	BMAC	HA	0.198
		PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	0.165
		PRP	1.000
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.014</b>
		PRP	0.261
6.mesec	BMAC	HA	<b>0.011</b>
		PRP	0.244
9.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.249
12.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	<b>0.010</b>

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima skale "Role limitations due to physical health" između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku **tabele br. 28**.



U *tabeli br.29.* prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Role limitations due to physical health" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

**Tabela 29.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti *Role limitations due to physical health* u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje Nakon</b>	<b>p</b>
BMAC	pre	1. mesec	< <b>0.001</b>
		3. meseca	< <b>0.001</b>
		6. meseci	< <b>0.001</b>
		9. meseci	< <b>0.001</b>
		12. meseci	< <b>0.001</b>
HA	pre	1. mesec	0.342
		3. meseca	0.284
		6. meseci	0.214
		9. meseci	1.000
		12. meseci	0.937
PRP	pre	1. mesec	1.000
		3. meseca	1.000
		6. meseci	1.000
		9. meseci	0.784
		12. meseci	<b>0.046</b>

U *tabeli br.29.* prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Role limitations due to physical health" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

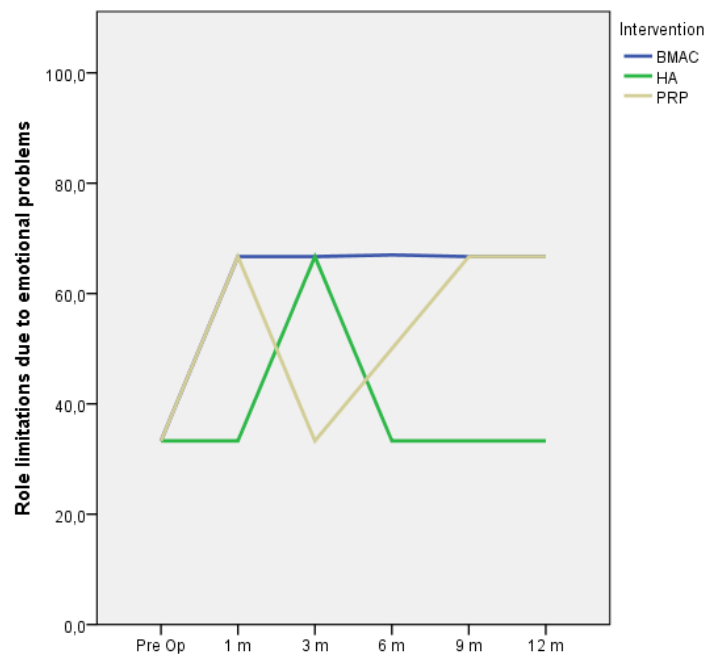
#### 4.9.3 SKALA "EMOTIVNA OGRANIČENJA" ILI "ROLE LIMITATIONS DUE TO EMOTIONAL PROBLEMS"

Kada je u pitanju ova skala, u *tabeli br.30* date su vrednosti koje su merene protokom vremena.

**Tabela 30.** Srednje vrednosti i varijabilitet "Role limitations due to emotional problem"s tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	35.73	38.59	33.30	0.00	100.00
	HA	30	44.44	39.48	33.30	0.00	100.00
	PRP	34	46.07	41.05	33.30	0.00	100.00
	Total	175	39.23	39.27	33.30	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	57.28	42.20	66.70	0.00	100.00
	HA	30	51.11	40.81	33.30	0.00	100.00
	PRP	34	51.96	41.19	66.70	0.00	100.00
	Total	175	55.19	41.63	66.70	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	66.37	39.31	66.70	0.00	100.00
	HA	30	56.35	38.27	66.70	0.00	100.00
	PRP	34	49.99	42.05	50.00	0.00	100.00
	Total	175	61.47	40.03	66.70	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	66.99	39.06	67.00	0.00	100.00
	HA	30	46.66	38.76	33.30	0.00	100.00
	PRP	34	51.47	42.72	58.35	0.00	100.00
	Total	175	60.49	40.45	66.70	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	65.76	39.30	66.70	0.00	100.00
	HA	30	42.22	37.08	33.30	0.00	100.00
	PRP	34	55.56	43.04	66.70	0.00	100.00
	Total	175	59.76	40.44	66.70	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	68.08	38.00	66.70	0.00	100.00
	HA	30	36.99	37.21	33.30	0.00	100.00
	PRP	34	62.50	41.27	66.70	0.00	100.00
	Total	175	61.66	39.96	66.70	0.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti Role limitations due to emotional problems ( $b=3.583$ ;  $p<0.001$ ). Generalno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima Role limitations due to emotional problems između BMAC grupe u odnosu na HA grupu ( $p=0.038$ ), dok se PRP grupa ne razlikuje statistički značajno u odnosu na BMAC grupu ( $p=0.127$ ) i HA grupu ( $p=0,591$ ). Ove vrednosti su takođe vizuelizovane i na *grafikonu br.9*.



**Grafikon 9.** Grafički prikaz medijana skale "Role limitations due to emotional problems" po mesecima i grupama

U **tabeli broj 31.**, date su vrednosti međusobnog poređenja po grupama protokom vremena sa statističkom obradom.

**Tabela 31.** Međugrupna poređenja skale "Role limitations due to emotional problems" u svim tačkama merenja.

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	p
Pre intervencije	BMAC	HA	0.819
		PRP	0.582
1.mesec	BMAC	HA	1.000
		PRP	1.000
3.mesec	BMAC	HA	0.477
		PRP	0.123
6.mesec	BMAC	HA	<b>0.039</b>
		PRP	0.154
9.mesec	BMAC	HA	<b>0.013</b>
		PRP	0.719
12.mesec	BMAC	HA	<b>0.001</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	<b>0.042</b>

Preoperativno, nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Role limitations due to emotional problems između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 31*. U *tabeli br.32* prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Role limitations due to emotional problems" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

**Tabela 32.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti Role limitations due to emotional problems u odnosu na preoperativnu vrednost

Intervencija	(I) Merenje	(J) Merenje nakon	p
BMAC	pre	1.mesec	<b>0.001</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	0.625
		6. meseci	1.000
		9. meseci	1.000
		12. meseci	0.335
PRP	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	1.000
		6. meseci	1.000
		9. meseci	1.000
		12. meseci	1.000

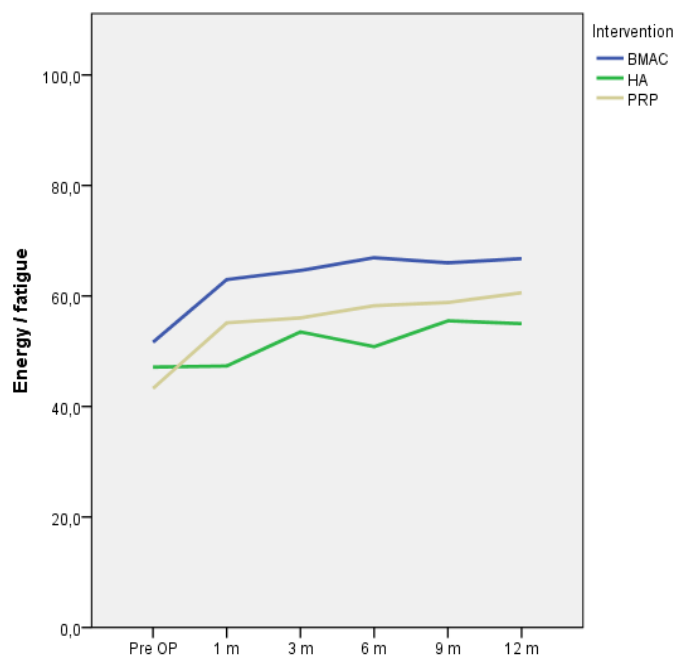
#### 4.9.4 SKALA "VITALNOST" ILI "ENERGY/FATIGUE"

Kada je u pitanju ova skala, u *tabeli br.33* date su srednje vrednosti i varijabilitet tokom ispitivanog perioda.

**Tabela 33.** Srednje vrednosti i varijabilitet Energy/Fatigue tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	51.62	19.65	50.00	5.00	100.00
	HA	30	47.13	19.42	45.00	15.00	85.00
	PRP	34	43.26	19.04	45.00	0.00	75.00
	Total	175	49.23	19.67	50.00	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	62.97	17.31	65.00	15.00	100.00
	HA	30	47.33	17.26	45.00	20.00	85.00
	PRP	34	55.15	19.71	55.00	15.00	95.00
	Total	175	58.77	18.69	60.00	15.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	64.60	17.98	65.00	25.00	100.00
	HA	30	53.50	18.01	55.00	10.00	95.00
	PRP	34	56.03	22.11	55.00	0.00	100.00
	Total	175	61.03	19.34	60.00	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	66.92	18.08	66.50	25.00	100.00
	HA	30	50.83	17.27	50.00	10.00	85.00
	PRP	34	58.24	24.46	62.50	5.00	100.00
	Total	175	62.48	20.23	65.00	5.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	66.00	18.88	65.00	15.00	100.00
	HA	30	55.50	18.16	55.00	20.00	90.00
	PRP	34	58.82	26.26	60.00	0.00	100.00
	Total	175	62.81	20.73	65.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	66.76	19.85	65.00	15.00	100.00
	HA	30	55.00	17.67	55.00	20.00	90.00
	PRP	34	60.59	22.92	65.00	5.00	100.00
	Total	175	63.54	20.53	65.00	5.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti skale "Energy/Fatigue" ( $b=2.432$ ;  $p<0.001$ ). Ukupno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima skale "Energy/Fatigue" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p=0.032$ ) i PRP ( $p<0.001$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.088$ ). Sve se ovo vizuelizuje i u na grafikonu ispod.



**Grafikon 10.** Grafički prikaz medijana skale "Energy/Fatigue" po mesecima i grupama

U **tabeli broj 34.**, dat je prikaz međusobnih poređenja ove skale kao i statistička obrada istih.

**Tabela 34.** Međugrupna poređenja skale "Energy/Fatigue" u svim tačkama merenja.

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	P
Pre intervencije	BMAC	HA	0.531
		PRP	0.111
1.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.145
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.008</b>
		PRP	0.057
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.189
9.mesec	BMAC	HA	<b>0.022</b>
		PRP	0.503
12.mesec	BMAC	HA	<b>0.004</b>
		PRP	0.436
	HA	PRP	0.392

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima skale "Energy/Fatigue" između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 34*.

**Tabela 35.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti Energy/Fatigue u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>P</b>
BMAC	pre	1.mesec	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	1.000
		6. meseci	1.000
		9. meseci	<b>0.050</b>
		12. meseci	0.118
PRP	pre	1.mesec	<b>0.009</b>
		3. meseca	0.777
		6. meseci	<b>0.039</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>

U *tabeli br. 35*, prikazana je za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Energy/Fatigue" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

#### 4.9.5 SKALA "EMOTIVNO BLAGOSTANJE" ILI "EMOTIONAL WELL-BEING"

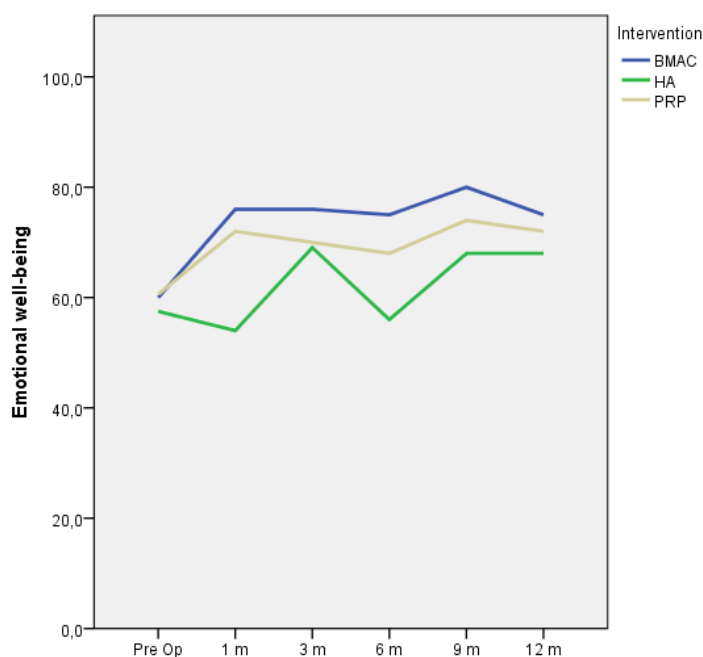
Kada je u pitanju ova skala, srednje vrednosti i varijabilitet prikazani su u *tabeli br. 36*.

**Tabela 36.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Emotional well-being" tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	60.54	21.33	60.00	8.00	100.00
	HA	30	57.20	21.62	57.50	12.00	96.00
	PRP	34	57.03	20.80	60.60	0.00	96.00
	Total	175	59.29	21.22	60.00	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	72.33	18.23	76.00	28.00	100.00
	HA	30	58.67	19.49	54.00	24.00	92.00
	PRP	34	65.06	21.36	72.00	16.00	100.00
	Total	175	68.57	19.70	72.00	16.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	73.87	18.27	76.00	24.00	100.00
	HA	30	64.82	17.73	69.05	20.00	88.00
	PRP	34	66.91	22.02	70.00	4.00	100.00
	Total	175	70.97	19.24	72.00	4.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	76.61	17.77	75.00	20.00	100.00
	HA	30	60.93	16.90	56.00	16.00	92.00
	PRP	34	66.82	22.60	68.00	0.00	100.00
	Total	175	72.02	19.60	75.00	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	76.18	18.62	80.00	20.00	100.00
	HA	30	65.07	16.94	68.00	28.00	96.00
	PRP	34	67.18	26.75	74.00	0.00	100.00
	Total	175	72.53	20.65	75.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	75.92	17.49	75.00	20.00	100.00
	HA	30	68.93	15.46	68.00	32.00	96.00
	PRP	34	69.76	20.38	72.00	12.00	100.00
	Total	175	73.53	17.95	75.00	12.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti Emotional well-being ( $b=2.403$ ;  $p<0.001$ ). Ukupno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima skale "Emotional well-being" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p=0.014$ ) i PRP ( $p=0.001$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.554$ ). Sve se ovo vizuelizuje i na grafikonu ispod.





**Grafikon 11.** Grafički prikaz medijana skale "Emotional well-being" po mesecima i grupama

Međugrupna poređenja za ovu skalu, prikazana su u **tabeli br.37**, kao i rezultati statističke obrade.

**Tabela 37.** Međugrupna poređenja Emotional well-being u svim tačkama merenja

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	P
Pre intervencije	BMAC	HA	1.000
		PRP	1.000
	HA	PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	<b>0.003</b>
		PRP	0.278
	HA	PRP	0.504
3.mesec	BMAC	HA	0.054
		PRP	0.408
	HA	PRP	1.000
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	<b>0.043</b>
	HA	PRP	0.352
9.mesec	BMAC	HA	<b>0.004</b>
		PRP	0.316
	HA	PRP	0.516
12.mesec	BMAC	HA	0.052
		PRP	0.225
	HA	PRP	1.000

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Emotional well-being između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku **tabele br. 37**.

**Tabela 38.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti skale "Emotional well-being" u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>p</b>
BMAC	pre	1.mesec	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	0.078
		6. meseci	1.000
		9. meseci	0.145
		12. meseci	<b>0.002</b>
PRP	pre	1.mesec	0.902
		3. meseca	1.000
		6. meseci	0.970
		9. meseci	<b>0.025</b>
		12. meseci	<b>0.004</b>

U **tabeli br.38**, prikazana je za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Emotional well-being" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

#### 4.9.6 SKALA "SOCIJALNOG FUNKCIONISANJA" ILI "SOCIAL FUNCTIONING"

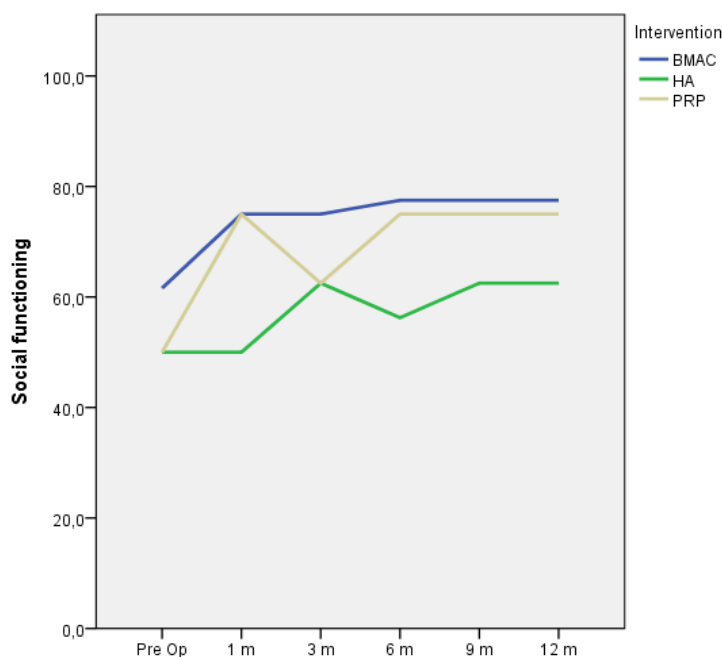
Vrednosti ove, u vidu srednjih vrednosti i varijabiliteta su prikazani u *tabeli br. 39*.

**Tabela 39.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Social functioning" tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	60.23	25.36	61.60	0.00	100.00
	HA	30	54.33	25.49	50.00	12.50	100.00
	PRP	34	55.15	24.45	50.00	12.50	100.00
	Total	175	58.23	25.20	60.60	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	72.30	20.39	75.00	12.50	100.00
	HA	30	57.08	26.40	50.00	0.00	100.00
	PRP	34	68.34	24.62	75.00	12.50	100.00
	Total	175	68.92	22.92	75.00	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	74.10	19.99	75.00	25.00	100.00
	HA	30	62.08	24.89	62.50	12.50	100.00
	PRP	34	65.91	25.05	62.50	12.50	100.00
	Total	175	70.45	22.35	75.00	12.50	100.00
6. meseci	BMAC	111	77.21	20.16	77.50	25.00	100.00
	HA	30	57.50	23.12	56.25	12.50	100.00
	PRP	34	71.68	23.50	75.00	12.50	100.00
	Total	175	72.75	22.44	75.00	12.50	100.00
9. meseci	BMAC	111	77.41	21.67	77.50	12.50	100.00
	HA	30	62.50	23.67	62.50	12.50	100.00
	PRP	34	70.96	28.99	75.00	0.00	100.00
	Total	175	73.60	24.11	75.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	76.48	22.04	77.50	12.50	100.00
	HA	30	62.92	19.55	62.50	12.50	100.00
	PRP	34	72.21	26.44	75.00	5.00	100.00
	Total	175	73.32	22.99	75.00	5.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti skale "Social functioning" ( $b=2.623$ ;  $p<0.001$ ).

Sve u svemu, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima skale "Social functioning" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p<0.001$ ) i PRP ( $p=0.043$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.123$ ). Ovo se vizuelizuje i na *grafikonu br. 12*.



**Grafikon 12.** Grafički prikaz medijana Social functioning po mesecima i grupama

Vrednosti međugrupnih poređenja kao i statistička analiza prikazani su u *tabeli br. 40* u nastavku teksta.

**Tabela 40.** Međugrupna poređenja Social functioning u svim tačkama merenja

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	p
Pre intervencije	BMAC	HA	0.729
		PRP	0.621
	HA	PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	<b>0.011</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	0.212
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.035</b>
		PRP	0.263
	HA	PRP	1.000
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.508
	HA	PRP	0.058
9.mesec	BMAC	HA	<b>0.002</b>
		PRP	0.718
	HA	PRP	0.185
12.mesec	BMAC	HA	<b>0.003</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	0.130

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima skale "Social functioning" između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 40*.

**Tabela 41.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti skale "Social functioning" u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>P</b>
BMAC	pre	1.mesec	<b>0.006</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	1.000
		6. meseci	1.000
		9. meseci	0.577
		12. meseci	0.342
PRP	pre	1.mesec	0.777
		3. meseca	1.000
		6. meseci	0.143
		9. meseci	<b>0.013</b>
		12. meseci	<b>0.010</b>

U *tabeli br.41*, prikazana je za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Social functioning" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

#### 4.9.7 SKALA "BOL" ILI "PAIN"

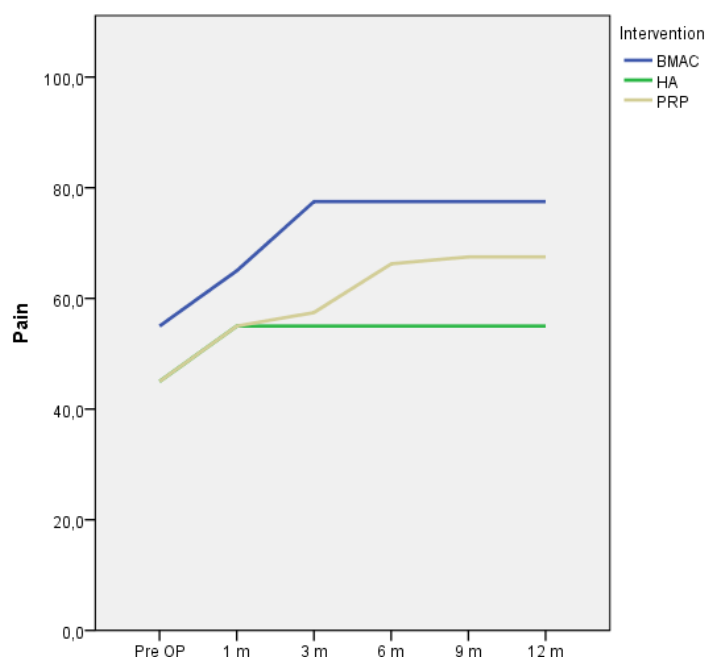
Vrednosti ove skale, iskazane kroz srednje vrednosti i vrednosti varijabiliteta, iskazane su u *tabeli br.42.*

**Tabela 42.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Pain" tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	49.88	20.69	55.00	0.00	100.00
	HA	30	44.73	19.41	45.00	0.00	77.50
	PRP	34	43.40	21.27	45.00	0.00	77.50
	Total	175	47.74	20.67	50.10	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	65.91	16.65	65.00	12.50	100.00
	HA	30	50.62	21.37	55.00	0.00	90.00
	PRP	34	58.25	22.28	55.00	22.50	100.00
	Total	175	61.80	19.50	65.00	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	70.93	18.50	77.50	32.50	100.00
	HA	30	55.16	22.05	55.00	0.00	90.00
	PRP	34	61.00	24.00	57.45	0.00	100.00
	Total	175	66.30	21.14	67.50	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	74.53	19.45	77.50	20.00	100.00
	HA	30	55.98	18.09	55.00	22.50	100.00
	PRP	34	64.04	25.58	66.25	0.00	100.00
	Total	175	69.31	21.70	75.00	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	73.56	19.63	77.50	20.00	100.00
	HA	30	51.25	23.82	55.00	0.00	90.00
	PRP	34	61.99	29.83	67.50	0.00	100.00
	Total	175	67.49	24.12	75.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	72.82	20.88	77.50	20.00	100.00
	HA	30	55.00	21.52	55.00	0.00	90.00
	PRP	34	66.62	26.13	67.50	10.00	100.00
	Total	175	68.56	22.94	72.70	0.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti Pain ( $b=3.548$ ;  $p<0.001$ ).

Takođe, sveukupno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima skale "Pain" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p<0.001$ ) i PRP ( $p<0.001$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.353$ ). Sve se ovo vizuelizuje i na *grafikonu br.13.*



**Grafikon 13.** Grafički prikaz medijana skale "Pain" po mesecima i grupama

U *tabeli br.43*, dat je prikaz međugrupnih poređenja kao i vrednosti statističke obrade.

**Tabela 43.** Međugrupna poređenja skale "Pain" u svim tačkama merenja.

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	P
Pre intervencije	BMAC	HA	0.750
		PRP	0.465
	HA	PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	<b>0.002</b>
		PRP	0.227
	HA	PRP	0.433
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.001</b>
		PRP	0.079
	HA	PRP	0.633
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.195
	HA	PRP	0.123
9.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.234
	HA	PRP	0.130
12.mesec	BMAC	HA	<b>0.001</b>
		PRP	0.643
	HA	PRP	0.103

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima skale "Pain" između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 43*.

Tabela 44. Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti skale "Pain" u odnosu na preoperativnu vrednost.

Intervencija	(I) Merenje	(J) Merenje nakon	p
BMAC	pre	1.mesec	< <b>0.001</b>
		3. meseca	< <b>0.001</b>
		6. meseci	< <b>0.001</b>
		9. meseci	< <b>0.001</b>
		12. meseci	< <b>0.001</b>
HA	pre	1.mesec	0.107
		3. meseca	0.063
		6. meseci	<b>0.005</b>
		9. meseci	0.236
		12. meseci	<b>0.006</b>
PRP	pre	1.mesec	<b>0.013</b>
		3. meseca	<b>0.018</b>
		6. meseci	<b>0.002</b>
		9. meseci	< <b>0.001</b>
		12. meseci	< <b>0.001</b>

U *tabeli br.44*, prikazana je za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Pain" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.



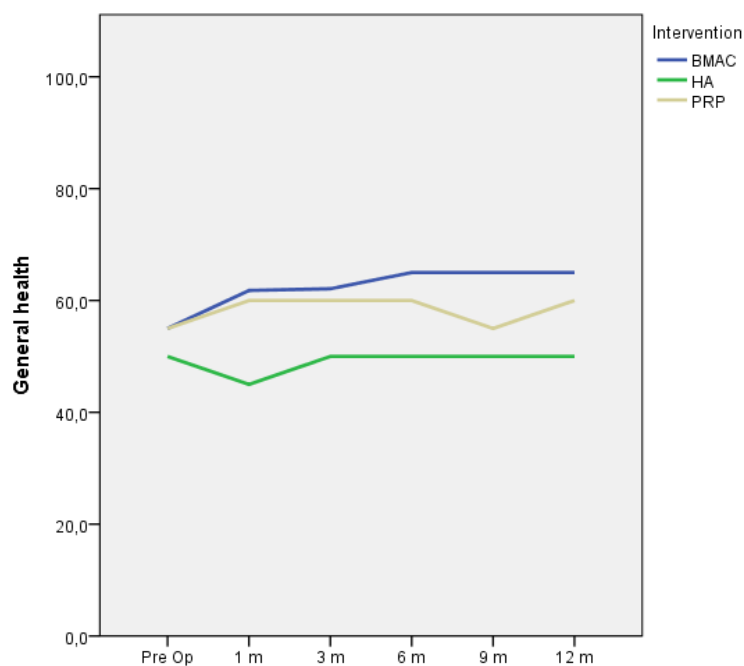
#### 4.9.8 SKALA "GENERALNO ZDRAVLJE" ILI "GENERAL HEALTH"

Što se tiče vrednosti ove skale, srednja vrednost i varijabilitet su iskazani u **tabeli br.45**.

**Tabela 45.** Srednje vrednosti i varijabilitet General health tokom ispitivanog perioda

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	57.16	17.91	55.00	15.00	100.00
	HA	30	48.50	12.88	50.00	25.00	80.00
	PRP	34	57.50	15.19	55.00	30.00	95.00
	Total	175	55.74	16.88	55.00	15.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	62.57	16.93	61.80	30.00	100.00
	HA	30	49.34	11.58	45.00	30.00	80.00
	PRP	34	59.85	17.77	60.00	20.00	90.00
	Total	175	59.78	16.95	60.00	20.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	62.63	17.78	62.10	25.00	100.00
	HA	30	50.80	13.09	50.00	25.00	80.00
	PRP	34	57.88	17.71	60.00	15.00	100.00
	Total	175	59.68	17.54	60.00	15.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	64.01	18.47	65.00	25.00	100.00
	HA	30	49.84	11.71	50.00	25.00	80.00
	PRP	34	59.41	17.48	60.00	20.00	100.00
	Total	175	60.69	18.01	60.00	20.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	63.78	18.49	65.00	20.00	100.00
	HA	30	50.67	12.37	50.00	25.00	80.00
	PRP	34	60.15	18.40	55.00	25.00	100.00
	Total	175	60.83	18.15	60.00	20.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	64.91	18.00	65.00	20.00	100.00
	HA	30	50.17	13.86	50.00	20.00	80.00
	PRP	34	61.47	17.12	60.00	30.00	100.00
	Total	175	61.71	17.95	65.00	20.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti General health ( $b=0.972$ ;  $p<0.001$ ). Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima General health između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p=0.001$ ) i PRP ( $p=0.006$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.943$ ). Sve ovo se vizuelizuje na **grafikonu br.14**.



**Grafikon 14.** Grafički prikaz medijana General health po mesecima i grupama

Statistika za međugrupna poređenja za ovu skalu je iskazana u **tabeli br.46** kao i vrednosti statističkih poređenja u jedinici vremena.

**Tabela 46.** Međugrupna poređenja skale "General health" u svim tačkama merenja.

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	P
Pre intervencije	BMAC	HA	<b>0.015</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	<b>0.039</b>
1.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	1.000
	HA	PRP	<b>0.016</b>
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.001</b>
		PRP	0.459
	HA	PRP	0.229
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.686
	HA	PRP	<b>0.046</b>
9.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.804
	HA	PRP	0.057
12.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	0.516
	HA	PRP	<b>0.031</b>

Preoperativno postojala je statistički značajna razlika u vrednostima General health HA grupe u odnosu na BMAC grupu ( $p=0,015$ ) i PRP grupu ( $p=0,039$ ). Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku **tabele br. 46**.

**Tabela 47.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti skale "General health" u odnosu na preoperativnu vrednost.

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>P</b>
BMAC	pre	1.mesec	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	<b>0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	0.890
		6. meseci	1.000
		9. meseci	0.515
		12. meseci	1.000
PRP	pre	1.mesec	1.000
		3. meseca	1.000
		6. meseci	1.000
		9. meseci	1.000
		12. meseci	0.720

U **tabeli br.47** prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "General health" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

#### 4.9.9 SKALA "PROMENA ZDRAVLJA" ILI "HEALTH CHANGE"

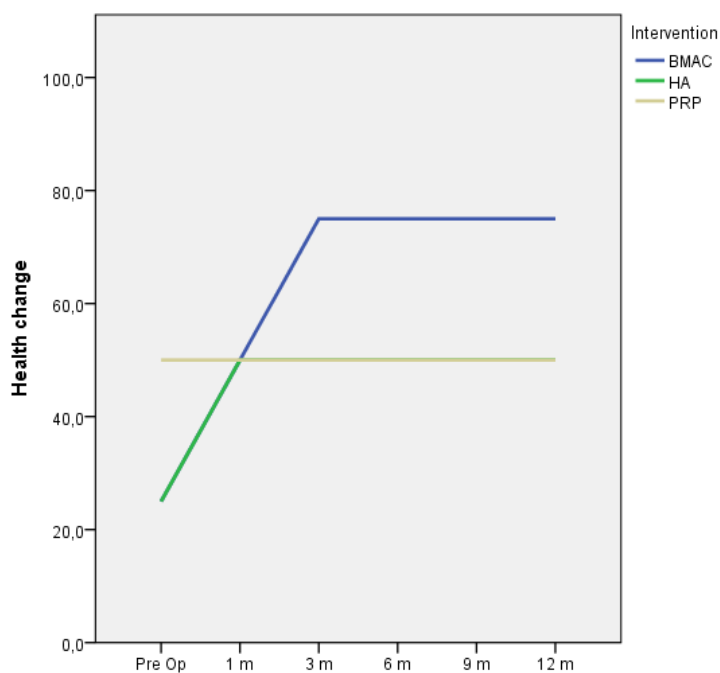
Konačno, u ovoj skali koja prikazuje sublimaciju prethodnih i pokazuje generalno subjektivni odnos pacijenta prema promeni sveukupnog zdravlja, srednje vrednosti i varijabilitet su iskazani u **tabeli br.48**.

**Tabela 48.** Srednje vrednosti i varijabilitet skale "Health change" tokom ispitivanog perioda.

Merenje	Intervencija	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Pre intervencije	BMAC	111	37.61	22.83	25.00	0.00	100.00
	HA	30	38.33	23.43	25.00	0.00	100.00
	PRP	34	38.65	16.39	50.00	0.00	75.00
	Total	175	37.94	21.73	25.00	0.00	100.00
1. mesec	BMAC	111	57.21	26.20	50.00	0.00	100.00
	HA	30	47.50	25.72	50.00	0.00	100.00
	PRP	34	47.79	19.82	50.00	0.00	100.00
	Total	175	53.71	25.30	50.00	0.00	100.00
3. meseca	BMAC	111	67.57	23.26	75.00	25.00	100.00
	HA	30	51.67	22.68	50.00	0.00	100.00
	PRP	34	59.49	23.37	50.00	0.00	100.00
	Total	175	63.27	23.85	59.50	0.00	100.00
6. meseci	BMAC	111	70.21	21.87	75.00	25.00	100.00
	HA	30	49.33	20.87	50.00	0.00	100.00
	PRP	34	58.09	24.40	50.00	0.00	100.00
	Total	175	64.28	23.59	69.80	0.00	100.00
9. meseci	BMAC	111	74.10	20.49	75.00	25.00	100.00
	HA	30	50.83	17.96	50.00	25.00	100.00
	PRP	34	59.56	28.21	50.00	0.00	100.00
	Total	175	67.29	23.62	75.00	0.00	100.00
12. meseci	BMAC	111	73.20	22.79	75.00	0.00	100.00
	HA	30	57.50	23.81	50.00	25.00	100.00
	PRP	34	61.03	22.35	50.00	25.00	100.00
	Total	175	68.14	23.73	75.00	0.00	100.00

Sveukupno, tokom ispitivanog perioda, došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti skale "Health change" ( $b=5.507$ ;  $p<0.001$ ).

Kada se pogleda ukupan rezultat, tokom ispitivanog perioda, postoji statistički značajna razlika u vrednostima skale "Health change" između BMAC grupe u odnosu na HA ( $p<0.001$ ) i PRP ( $p<0.001$ ) grupu, dok se HA i PRP grupe ne razlikuju statistički značajno ( $p=0.676$ ). Sve ovo se lepo vizuelizuje i na grafikonu ispod.



Grafikon 15. Grafički prikaz medijana skale "Health change" po mesecima i grupama

Međusobna poređenja sa statističkom obradom su prikazana u sledećoj tabeli u jedinici vremena.

Tabela 49. Međugrupna poređenja skale "Health change" u svim tačkama merenja

Merenje	(I) Intervencija	(J) Intervencija	P
Pre intervencije	BMAC	HA	1.000
		PRP	1.000
	HA	PRP	1.000
1.mesec	BMAC	HA	0.153
		PRP	0.147
	HA	PRP	1.000
3.mesec	BMAC	HA	<b>0.003</b>
		PRP	0.258
	HA	PRP	0.491
6.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	<b>0.026</b>
	HA	PRP	0.469
9.mesec	BMAC	HA	<b>&lt;0.001</b>
		PRP	<b>0.011</b>
	HA	PRP	0.248
12.mesec	BMAC	HA	<b>0.003</b>
		PRP	<b>0.018</b>
	HA	PRP	1.000

Preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Health change između ispitivanih grupa. Statistička značajnost u svim ostalim merenjima može se videti u nastavku *tabele br. 49*.

**Tabela 50.** Unutargrupna poređenja postoperativnih vrednosti skale "Health change" u odnosu na preoperativnu vrednost

<b>Intervencija</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje nakon</b>	<b>P</b>
BMAC	pre	1. mesec	<b>&lt; 0.001</b>
		3. meseca	<b>&lt; 0.001</b>
		6. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		9. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
		12. meseci	<b>&lt; 0.001</b>
HA	pre	1. mesec	1.000
		3. meseca	0.342
		6. meseci	0.937
		9. meseci	0.681
		12. meseci	<b>0.018</b>
PRP	pre	1. mesec	1.000
		3. meseca	<b>0.043</b>
		6. meseci	<b>0.043</b>
		9. meseci	<b>0.018</b>
		12. meseci	<b>0.004</b>

U *tabeli 50.* prikazana je, za sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost postoperativnih vrednosti skale "Health change" tokom ispitivanog perioda u odnosu na preoperativnu vrednost.

## 4.10 KLINIČKI REZULTATI U ODNOSU NA MESTO INTRAARTIKULARNE APLIKACIJE NA KOLENU I ZNAČAJNOST RAZLIKA

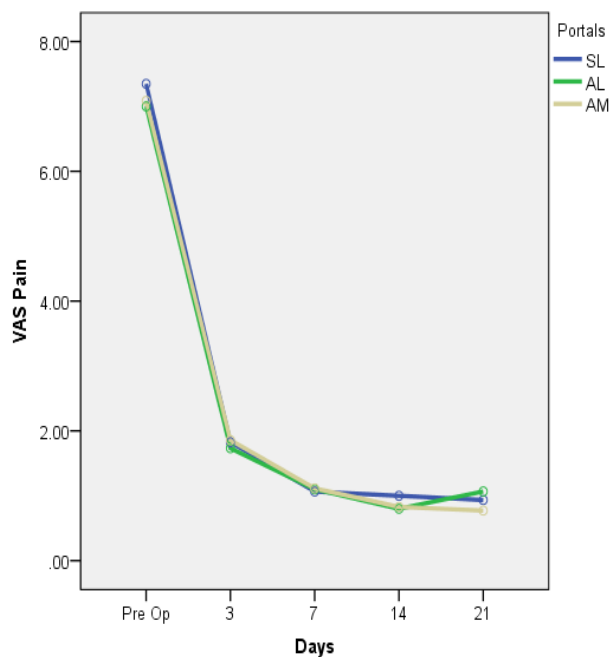
Kao što je napomenuto ranije, pacijenti koji su tretirani sa BMAC su randomizovani u tri grupe prema lokalizaciji portala: superolateralni (SL), anteromedijalni (AM) i anterolateralni (AL). Karakteristike pacijenata date su u *tabeli br. 51*.

**Tabela 51.** Karakteristike pacijenata po starosti, polu indeksu telesne mase i stanju kolena mereno KL skalom u posmatranim grupama

KARAKTERISTIKE	SUPEROLATERALNI PORTAL (SL)	ANTEROLATERALNI PORTAL (AL)	ANTEROMEDIALNI PORTAL (AM)
Broj pacijenata	46	30	35
Starost u godinama ( mean±SD)	57.72±10.48	57.83±10.77	55.31±11.38
Pol	Male: 29	Male: 16	Male: 15
	Female: 17	Female: 14	Female: 20
KL gradus (%)	Grade 2: 22 (47.8%)	Grade 2: 12 (40.0%)	Grade 2: 15 (42.9%)
	Grade 3: 18 (39.1%)	Grade 3: 12 (40.0%)	Grade 3: 16 (45.7%)
	Grade 4: 6 (13.0%)	Grade 4: 6 (20.0%)	Grade 4: 4 (11.4%)
BMI (mean±SD)	28.72±5.13	28.36±4.14	28.58±4.12
VAS pain injekcija	3.64±2.60	3.56±3.36	3.69±3.02

Između posmatranih grupa pacijenata, nije bilo statistički značajne razlike (SSD) po distribuciji godina starosti (One-way ANOVA-F=0.587; p=0.558), pola (Pearson Chi-Square = 4.005; p = 0.135), indeksa telesne mase-BMI (One-way ANOVA-F = 0.019; p = 0.982) i stepena osteoartritisa izraženog Kelgren-Lawrence skalom. (Pearson Chi-Square = 0.177; p = 0.996). U posmatranim grupama, nije bilo SSD po pitanju bola prilikom injektiranja terapije izraženom skalom VAS (One-way ANOVA F = 0.017; p = 0.983).

Uočena je statistički značajna razlika u smanjenju bola kada se poredi preinterventni bol i bol nakon 3, 7, 14 i 21 dan, mereno VASp skalom ( $F_{\text{measures}} = 699,42$ ;  $p < 0,001$ ). Nisu uočene SSD u padu VASp skale u poređenju sa lokalizacijom portala ( $F_{\text{portal}} = 0,109$ ;  $p = 0,897$ ) kao i sa kretanjem opisanog pada na skali bola tokom vremena u odnosu na portal SSD ( $F_{\text{measurement*portal}} = 0,434$ ;  $p = 0,898$ ). Sve je ovo grafički prikazano na *grafikonu broj 16*.



**Grafikon 16.** Kretanja VASp vrednosti po portalima u odnosu na posmatrani period

Statistička merenja su urađena poređenjem svih skala po portalima i ona su prikazana u daljem tekstu.

Što se tiče KOOS pain skale, dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS p po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 57,036$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru portal ( $F_{\text{portal}} = 1,512$ ;  $p = 0,226$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*portal}} = 0,970$ ;  $p = 0,469$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Vrednosti ove skale dati su u **tabeli br.52**.



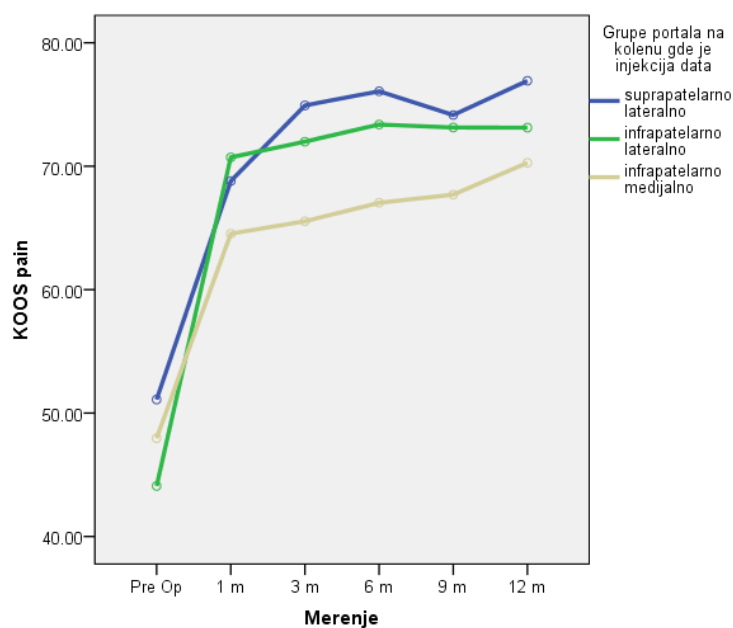
**Tabela 52.** Distribucija vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

MERENJE	PORTALI	$\bar{x}$	SD	N
preinterventno	SL	51,10	18,79	43
	AL	44,09	19,20	24
	AM	47,96	15,66	30
	Total	48,40	18,02	97
1.mesec	SL	68,80	19,17	43
	AL	70,72	16,91	24
	AM	64,53	17,00	30
	Total	67,95	17,96	97
3.mesec	SL	74,92	18,57	43
	AL	71,99	19,69	24
	AM	65,54	22,11	30
	Total	71,30	20,19	97
6.mesec	SL	76,07	17,13	43
	AL	73,38	17,16	24
	AM	67,04	22,15	30
	Total	72,61	19,03	97
9.mesec	SL	74,15	18,55	43
	AL	73,14	22,27	24
	AM	67,70	21,51	30
	Total	71,90	20,43	97
12.mesec	SL	76,92	18,97	43
	AL	73,13	18,62	24
	AM	70,28	23,87	30
	Total	73,93	20,52	97

U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS p nakon jednog meseca u odnosu na KOOS pre Op. I dalje se uočava blag porast KOOS p (najveći u grupi SL a najmanji u grupi AM) ali ta razlika nije statistički značajna. Razlike unutar grupa nije bilo od prvog do dvanestog meseca ali je uočljivo SSD i nakon 12 meseci u odnosu na preinterventnu vrednost u sve tri grupe što je vidljivo u **tabeli br.53**. Distribucija vrednosti je prikazana i u **grafikonu br.17**. U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

Tabela 53. Unutargrupna poređenja KOOSp skale Bonferonijem testom

Portal na kolenu gde je injekcija data	(I) Merenje	(J) Merenje	Prosečna razlika (I-J)	p
SL	Pre intervencije	1.mesec	-17,701	< 0,001
		3.mesec	-23,827	< 0,001
		6.mesec	-24,974	< 0,001
		9.mesec	-23,052	< 0,001
		12.mesec	-25,824	< 0,001
AL	Pre intervencije	1.mesec	-26,624	< 0,001
		3.mesec	-27,897	< 0,001
		6.mesec	-29,283	< 0,001
		9.mesec	-29,043	< 0,001
		12.mesec	-29,031	< 0,001
AM	Pre intervencije	1.mesec	-16,568	< 0,001
		3.mesec	-17,576	< 0,001
		6.mesec	-19,073	< 0,001
		9.mesec	-19,736	< 0,001
		12.mesec	-22,312	< 0,001



Grafikon 17. Kretanja vrednosti KOOSp skale po portalima u odnosu na posmatrani period

U KOOS overall skali, identično kao i sa prethodnim skalama, dobijena je visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 79,544$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru portal ( $F_{\text{portal}} = 1,386$ ;  $p = 0,255$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*portal}} = 1,282$ ;  $p = 0,237$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Ove vrednosti sdu iskazane u **tabeli broj 54**.

**Tabela 54.** Distribucija vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

MERENJE	PORTAL	$\bar{x}$	SD	N
Pre intervencije	SL	44,64	16,88	44
	AL	40,55	17,39	24
	AM	41,89	18,82	31
	Total	42,79	17,53	99
1.mesec	SL	62,52	19,89	44
	AL	65,05	14,80	24
	AM	61,09	17,30	31
	Total	62,68	17,85	99
3.meseca	SL	70,91	18,86	44
	AL	68,27	18,37	24
	AM	61,80	21,89	31
	Total	67,41	19,94	99
6. meseci	SL	71,40	18,33	44
	AL	70,02	17,54	24
	AM	63,44	23,18	31
	Total	68,58	19,92	99
9.meseci	SL	71,56	19,15	44
	AL	71,11	21,28	24
	AM	63,82	21,78	31
	Total	69,03	20,61	99
12.meseci	SL	73,17	20,59	44
	AL	68,44	20,10	24
	AM	63,37	23,73	31
	Total	68,96	21,71	99

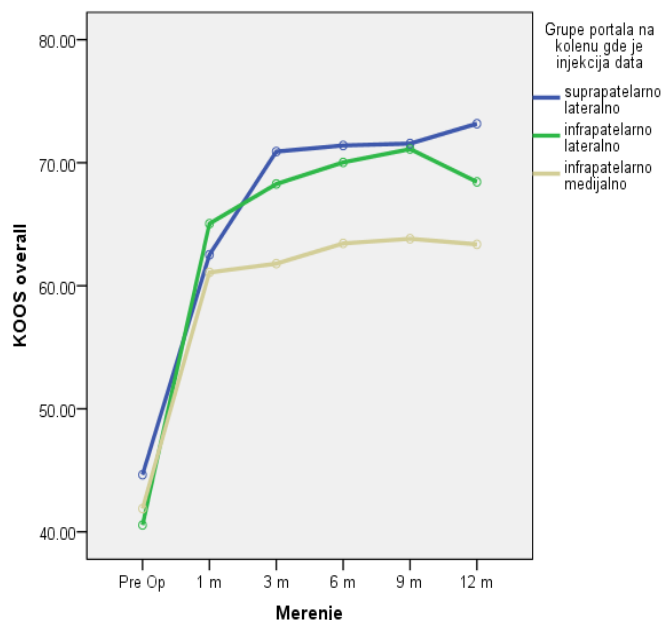
U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS o nakon jednog meseca u odnosu na KOOS o pre Op. U grupi SL došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS o nakon tri meseca u odnosu na KOOS o nakon jednog meseca.

U ostale dve grupe nije bilo statistički značajnog povećanja KOOS o nakon tri meseca u odnosu na KOOS o nakon mesec. Prikaz kretanja ovih vrednosti dat je **u tabeli br. 55** kao i grafički prikazan na **grafikonu br. 18**.

U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

Tabela 55. Unutargrupna poređenja KOOS overall skale Bonferonijem testom

Portal na kolenu gde je injekcija data	(I) Merenje	(J) Merenje	Prosečna razlika (I-J) (I-J)	p
SL	Pre intervencije	1.mesec	-17,883	< 0,001
		3.mesec	-26,268	< 0,001
		6.mesec	-26,766	< 0,001
		9.mesec	-26,918	< 0,001
		12.mesec	-28,534	< 0,001
	1.mesec	3.mesec	-8,385	0,004
		6.mesec	-8,883	0,002
		9.mesec	-9,035	0,015
12.mesec		-10,651	0,003	
AL	Pre intervencije	1.mesec	-24,492	< 0,001
		3.mesec	-27,717	< 0,001
		6.mesec	-29,471	< 0,001
		9.mesec	-30,558	< 0,001
		12.mesec	-27,888	< 0,001
AM	Pre intervencije	1.mesec	-19,196	,000
		3.mesec	-19,906	,000
		6.mesec	-21,552	,000
		9.mesec	-21,929	,000
		12.mesec	-21,477	,000



Grafikon 18. Kretanja vrednosti KOOSp skale po portalima u odnosu na posmatrani period

Pri merenju WOMAC skalom za sva tri portala, takođe je dobijena visoko statistički značajna razlika u po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 43,734$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru portal ( $F_{\text{portal}} = 0,129$ ;  $p = 0,879$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*portal}} = 0,880$ ;  $p = 0,552$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Vrednosti su prikazane u **tabeli br. 56**.

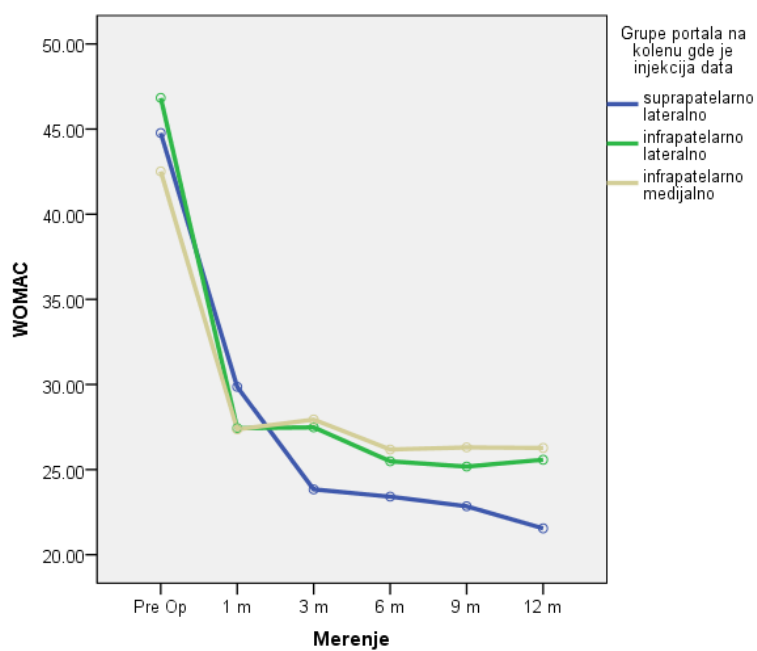
**Tabela 56.** Distribucija vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

MERENJE	PORTAL	$\bar{x}$	SD	N
Pre intervencije	SL	44,77	18,97	44
	AL	46,83	20,73	25
	AM	42,52	19,39	33
	Total	44,55	19,42	102
1.mesec	SL	29,86	20,70	44
	AL	27,43	20,72	25
	AM	27,36	15,42	33
	Total	28,46	19,01	102
3.meseca	SL	23,84	19,94	44
	AL	27,48	23,40	25
	AM	27,94	22,55	33
	Total	26,06	21,55	102
6. meseci	SL	23,41	19,27	44
	AL	25,49	22,23	25
	AM	26,18	21,21	33
	Total	24,82	20,48	102
9.meseci	SL	22,85	21,02	44
	AL	25,18	22,60	25
	AM	26,30	22,72	33
	Total	24,54	21,80	102
12.meseci	SL	21,55	21,92	44
	AL	25,58	22,94	25
	AM	26,27	21,88	33
	Total	24,07	22,05	102

U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja WOMAC nakon jednog meseca u odnosu na WOMAC pre Op. U grupi SL došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti WOMAC o nakon 6 I 12 meseci u odnosu na WOMAC o nakon jednog meseca. Kretanje ovih vrednosti prikazano je u **tabeli br. 57**. U ostale dve grupe nije bilo statistički značajnog smanjenja WOMAC u odnosu na WOMAC nakon mesec dana. Na **grafikonu br. 19**, dat je grafički prikaz ovih promena. U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

Tabela 57. Unutargrupna poređenja WOMAC skale Bonferonijem testom

Portal na kolenu gde je injekcija data	(I) Merenje	(J) Merenje	Prosečna razlika (I-J)	p
SL	Pre intervencije	1.mesec	14,914	< 0,001
		3.mesec	20,936	< 0,001
		6.mesec	21,361	< 0,001
		9.mesec	21,927	< 0,001
		12.mesec	23,223	< 0,001
AL	Pre intervencije	1.mesec	19,400	< 0,001
		3.mesec	19,352	< 0,001
		6.mesec	21,344	< 0,001
		9.mesec	21,654	< 0,001
		12.mesec	21,254	< 0,001
AM	Pre intervencije	1.mesec	15,152	< 0,001
		3.mesec	14,576	0,001
		6.mesec	16,333	< 0,001
		9.mesec	16,212	< 0,001
		12.mesec	16,242	0,001



Grafikon 19. Kretanja vrednosti WOMAC skale po portalima u odnosu na posmatrani period

Kada merimo rezultate IKDC testa, za sva tri portala dobijena je visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 48,891$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru portal ( $F_{\text{portal}} = 1,551$ ;  $p = 0,217$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*portal}} = 1,175$ ;  $p = 0,217$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, a vrednosti su prikazane u **tabeli br. 58**.

**Tabela 58.** Distribucija vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon posmatranog perioda do dvanaestog meseca

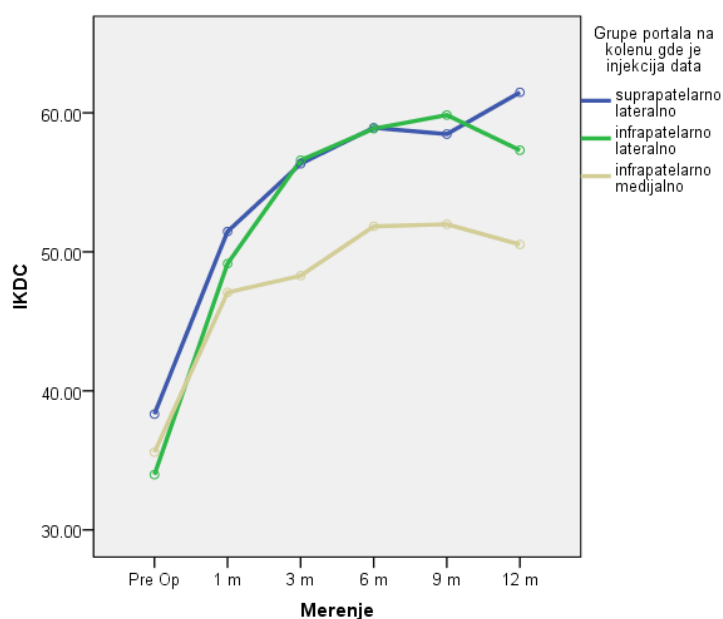
Merenje	Portal	$\bar{x}$	SD	N
Pre intervencije	SL	38,32	14,54	44
	AL	33,97	13,86	25
	AM	35,59	15,59	32
	Total	36,38	14,69	101
1.mesec	SL	51,47	17,83	44
	AL	49,15	15,91	25
	AM	47,08	16,96	32
	Total	49,50	17,03	101
3.meseca	SL	56,33	18,66	44
	AL	56,59	18,59	25
	AM	48,28	21,75	32
	Total	53,85	19,85	101
6. meseci	SL	58,93	20,18	44
	AL	58,86	15,91	25
	AM	51,83	24,12	32
	Total	56,66	20,67	101
9.meseci	SL	58,47	20,45	44
	AL	59,84	19,52	25
	AM	51,98	20,95	32
	Total	56,75	20,45	101
12.meseci	SL	61,47	22,78	44
	AL	57,31	22,16	25
	AM	50,53	24,20	32
	Total	56,97	23,34	101

U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja IKDC nakon jednog meseca u odnosu na vrednost preinterventno dok dalje statistički značajno povećanje vrednosti IKDC zapažamo u grupama SL i AL dok u grupi AM nema statistički značajnog povećanja IKDC. Kretanje ovih vrednosti je prikazano kako u *tabeli br. 59*, tako i na *grafikonu br. 20*.

U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

**Tabela 59.** Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijemim testom

Portal na kolenu gde je injekcija data	(I) Merenje	(J) Merenje	Prosečna razlika (I-J)	p
SL	Pre intervencije	1.mesec	-13,143	< 0,001
		3.mesec	-18,007	< 0,001
		6.mesec	-20,602	< 0,001
		9.mesec	-20,143	< 0,001
		12.mesec	-23,148	< 0,001
AL	Pre intervencije	1.mesec	-15,180	< 0,001
		3.mesec	-22,620	< 0,001
		6.mesec	-24,888	< 0,001
		9.mesec	-25,868	< 0,001
		12.mesec	-23,336	< 0,001
AM	Pre intervencije	1.mesec	-11,491	0,001
		3.mesec	-12,697	0,001
		6.mesec	-16,247	< 0,001
		9.mesec	-16,397	< 0,001
		12.mesec	-14,941	< 0,001



**Grafikon 20.** Kretanja vrednosti IKDC skale po portalima u odnosu na posmatrani period



## 4.11 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA TEŽINU ARTROZE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Kao što je navedeno u *tabeli br. 7*, svi pacijenti su podeljeni u grupe prema težini artroze iskazane Kelgren-Lawrence skalom (KL). U BMAC grupi je bilo 49 pacijenata koji su uvršteni u KL grupu II, 46 pacijenata je uvršteno u KL grupu III a 16 pacijenata je uvršteno u KL grupu IV.

Ispitivanjem kretanja vrednosti kliničkih parametara iskazanih kroz merenja ranije pomenutih skala je utvrđivana povezanost težine bolesti sa poboljšanjem kliničkih parametara bolesti ili prestankom terapijskih efekata u odnosu na težinu bolesti.

Kod ispitivanja VAS pain skale, dobijena je visoko statistički značajna razlika u VAS p po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 590,654$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru KL Grade ( $F_{\text{KL Grade}} = 2,066$ ;  $p = 0,132$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*KL Grade}} = 0,902$ ;  $p = 0,515$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Vrednosti VASp preinterventno kao i kroz vremenski period od intervencije su iskazane u *tabeli br. 60*.

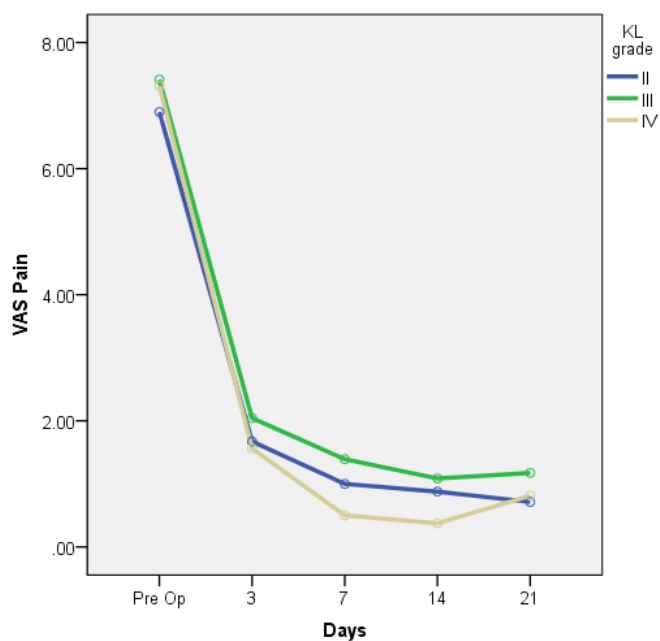
**Tabela 60.** Distribucija vrednosti VAS pain skale preinterventno i nakon 3,7 14 i 21. dan u grupama podeljenim na osnovu težine artroza merene KL skalom.

Merenje	KL gradus	Mean	SD	N
Pre intervencije	II	6.90	1.53	49
	III	7.41	1.64	46
	IV	7.31	1.74	16
	Total	7.17	1.61	111
3.dan	II	1.67	1.46	49
	III	2.04	2.25	46
	IV	1.56	1.63	16
	Total	1.81	1.85	111
7.dan	II	1.00	1.24	49
	III	1.39	1.67	46
	IV	0.50	0.89	16
	Total	1.09	1.42	111
14.dan	II	0.88	0.90	49
	III	1.09	1.41	46
	IV	0.38	0.62	16
	Total	0.89	1.13	111
21.dan	II	0.71	0.84	49
	III	1.17	1.22	46
	IV	0.81	1.22	16
	Total	0.92	1.08	111

U sve tri KL grade grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja VAS pain skale nakon tri dana u odnosu na VAS p pre intervencije. Takođe dolazi do statistički značajnog pada sedmog dana u odnosu na VAS p trećeg dana. I dalje se uočava pad VAS p ali ta razlika nije statistički značajna. Distribucija i kretanje ovih vrednosti prikazana je u *tabeli br.61* kao in a *grafikonu broj 21*. U tabeli ispod su prikazana samo unutargrupna merenja kod kojih je postojala statistički značajna razlika.

**Tabela 61.** Unutargrupna poređenja VAS pain skale Bonferonijem testom u odnosu na težinu osteoartritis

<b>KL gradus</b>	<b>(I) Merenje</b>	<b>(J) Merenje</b>	<b>Mean Difference (I-J)</b>	<b>p</b>
II	Pre	3. dana	5.224	< 0.001
		7. dana	5.898	< 0.001
		14. dana	6.020	< 0.001
		21. dana	6.184	< 0.001
	3. dan	7. dana	0.673	0.003
		14. dana	0.796	0.001
21. dana		0.959	0.001	
III	Pre	3. dana	5.370	< 0.001
		7. dana	6.022	< 0.001
		14. dana	6.326	< 0.001
		21. dana	6.239	< 0.001
	3. dan	7. dana	0.652	0.006
		14. dana	0.957	< 0.001
		21. dana	0.870	0.004
7. dan	14. dan	0.304	0.039	
IV	Pre	3. dana	5.750	< 0.001
		7. dana	6.813	< 0.001
		14. dana	6.938	< 0.001
		21. dana	6.500	< 0.001
	3. dan	7. dana	1.062	0.009
		14. dana	1.187	0.005



**Grafikon 21.** Grafički prikaz kretanja vrednosti VAS pain skale preinterventno i nakon 3, 7, 14 i 21 dan u odnosu na težinu bolesti iskazane Kelgren-Lawrence skalom.

Kada je u pitanju KOOS pain skale merene preinterventno i nakon 1,3 6 9 i 12 meseci, u odnosu na težinu bolesti iskazanu kroz Kelgren-Lawrence skalom, dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS p po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 58,397$ ;  $p < 0,001$ ). Nije dobijenai statistički značajna razlika po faktoru KL grade ( $F_{\text{KL Grade}} = 2,027$ ;  $p = 0,137$ ).

U interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje} \times \text{KL Grade}} = 1,879$ ;  $p = 0,045$ ) dobijena je statistički značajna razlika. U **tabeli br. 62.** iskazane su ove vrednosti dok su u **tabeli br. 63.** prikazana međugrupna poređenja tokom vremena.

**Tabela 62.** Distribucija vrednosti KOOS pain skale u odnosu na KL gradus preintervento i nakon 1,3 6,9 i 12 meseci.

Merenje	KL grade	Mean	SD	N
Pre intervencije	II	48.44	18.50	49
	III	47.41	16.16	46
	IV	50.06	20.08	16
	Total	48.24	17.66	111
1.mesec	II	67.99	17.14	49
	III	67.03	17.05	46
	IV	64.80	25.74	16
	Total	67.13	18.40	111
3.meseca	II	74.28	18.85	49
	III	68.70	18.54	46
	IV	63.08	27.30	16
	Total	70.35	20.32	111
6. meseci	II	74.83	16.78	49
	III	70.92	18.30	46
	IV	63.31	25.52	16
	Total	71.55	19.07	111
9.meseci	II	76.40	16.76	49
	III	68.68	20.15	46
	IV	64.30	22.85	16
	Total	71.46	19.53	111
12.meseci	II	78.01	18.11	49
	III	69.25	20.99	46
	IV	65.84	21.36	16
	Total	72.63	20.25	111

**Tabela 63.** Međugrupna poređenja KOOS Pain Bonferoni skalom u odnosu na težinu bolesti

Merenje	(I) KL grade	(J) KL grade	Mean Difference (I-J)	p
Pre intervencije	II	III	0.901	1.000
		IV	3.049	1.000
	III	IV	2.148	1.000
1.mesec	II	III	-0.500	1.000
		IV	7.434	0.193
	III	IV	7.934	0.159
3.mesecca	II	III	1.563	1.000
		IV	16.543	<b>0.001</b>
	III	IV	14.980	<b>0.002</b>
6. meseci	II	III	2.090	1.000
		IV	13.359	<b>0.007</b>
	III	IV	11.268	<b>0.036</b>
9. meseci	II	III	4.098	0.745
		IV	16.893	<b>&lt; 0.001</b>
	III	IV	12.795	<b>0.012</b>
12. meseci	II	III	4.948	0.556
		IV	14.013	<b>0.007</b>
	III	IV	9.065	0.151

Nakon 3 meseca vrednostoi KOOS pain su statistički značajno manje u grupi KL gradus IV nego u grupama KL gradus. II i Kl gradus III.

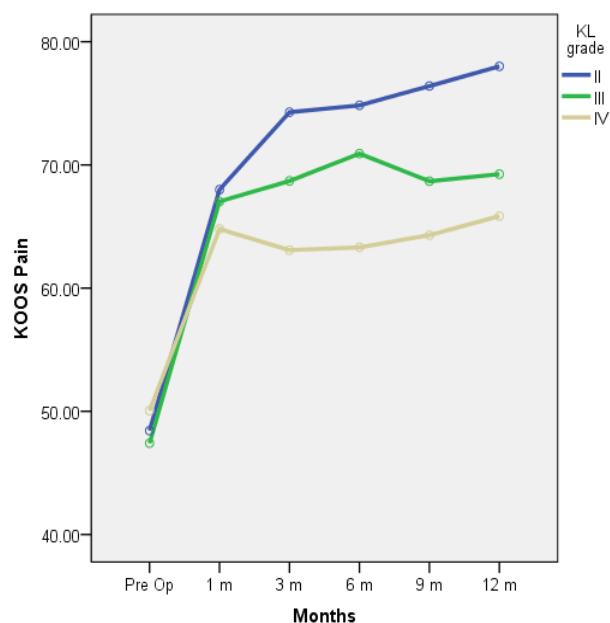
Tako je ostalo i nakon 6 ,9 i 12 meseci. Između grupa sa Kl gradus II i KL Grade III nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od vremena kontrole.

**Tabela 64.** Unutargrupna poređenja KOOS pain skale Bonferonijevim testom

KL grade	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
II	Pre intervencije	1.mesec	-19.557	< <b>0.001</b>
		3.mesec	-25.844	< <b>0.001</b>
		6.mesec	-26.396	< <b>0.001</b>
		9.mesec	-27.968	< <b>0.001</b>
		12.mesec	-29.571	< <b>0.001</b>
	1.mesec	3.mesec	-6.287	0.075
		6.mesec	-6.839	<b>0.034</b>
		9.mesec	-8.411	<b>0.031</b>
		12.mesec	-10.014	<b>0.009</b>
III	Pre intervencije	1.mesec	-19.622	< <b>0.001</b>
		3.mesec	-21.287	< <b>0.001</b>
		6.mesec	-23.507	< <b>0.001</b>
		9.mesec	-21.270	< <b>0.001</b>
		12.mesec	-21.841	< <b>0.001</b>
IV	Pre intervencije	1.mesec	-14.741	<b>0.035</b>
		3.mesec	-13.024	0.127
		6.mesec	-13.248	0.142
		9.mesec	-14.238	0.111
		12.mesec	-15.784	0.051

U sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS pain nakon jednog meseca u odnosu na KOOS pain preinterventno što je prikazano u **tabeli br.64**.

I dalje se uočava porast vrednosti KOOS pain u grupama KL Grade II (gde su vrednosti rasta ovog skora značajno različite 3., 6. i 12-tog meseca u odnosu ne samo na vrednost pre intervencije već i nakon prvog meseca dok te vrednosti poređene međusobno nisu više značajne), KL Grade III (gde se razlike uočljive nakon prvog meseca u odnosu na preinterventni period do 12. meseca ali se dalje, poređenjem grupa po protoku vremena te razlike ne uočavaju) dok u grupi KL Grade IV vrednosti KOOS pain se statistički razlikuju samo nakon prvog meseca, a kasnije ostaju približno iste kada se poredi međusobno po faktoru vremena. Sva ova kretanja su lepo grafički prikazana u **grafikonu br. 22**.



**Grafikon 22.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na težinu bolesti iskazane Kelgren-Lawrence skalom.

Kada posmatramo distribuciju vrednosti KOOS overall skale, dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS o po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 61,684$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru KL Grade ( $F_{\text{KL Grade}} = 3,004$ ;  $p = 0,054$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. U interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*KL Grade}} = 2,296$ ;  $p = 0,027$ ) dobijena je statistički značajna razlika. U **tabeli br.65** su prikazane ove vrednosti.

**Tabela 65.** Distribucija vrednosti KOOS overall skale u odnosu na KL grade preintervento i nakon 1,3 6,9 i 12 meseci

<b>Merenje</b>	<b>KL grade</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
Pre intervencije	II	43.39	17.34	49
	III	42.80	16.58	46
	IV	43.63	16.80	16
	Total	43.18	16.80	111
1.mesec	II	65.27	15.47	49
	III	60.56	18.12	46
	IV	58.78	21.47	16
	Total	62.38	17.57	111
3.mesece	II	71.93	18.78	49
	III	64.45	19.24	46
	IV	59.48	22.97	16
	Total	67.03	19.98	111
6. meseci	II	71.79	18.63	49
	III	67.38	18.36	46
	IV	58.83	23.40	16
	Total	68.09	19.57	111
9.meseci	II	74.57	16.97	49
	III	65.39	20.24	46
	IV	61.20	22.26	16
	Total	68.84	19.72	111
12.meseci	II	74.59	18.68	49
	III	65.12	20.90	46
	IV	59.71	21.96	16
	Total	68.52	20.72	111



**Tabela 66.** Međugrupna poređenja KOOS sveukupne vrednosti Bonferoni skalom u odnosu na težinu bolesti

Merenje	(I) KL grade	(J) KL grade	Mean Difference (I-J)	Sig.
Pre intervencije	II	III	0.596	1.000
		IV	-0.233	1.000
	III	IV	-0.829	1.000
1.mesec	II	III	4.711	0.580
		IV	6.494	0.603
	III	IV	1.783	1.000
3.meseca	II	III	7.483	0.197
		IV	12.449	0.089
	III	IV	4.966	1.000
6. meseci	II	III	4.410	0.801
		IV	12.955	0.064
	III	IV	8.544	0.388
9. meseci	II	III	9.182	0.065
		IV	13.369	0.051
	III	IV	4.187	1.000
12. meseci	II	III	9.470	0.071
		IV	14.888	<b>0.034</b>
	III	IV	5.418	1.000

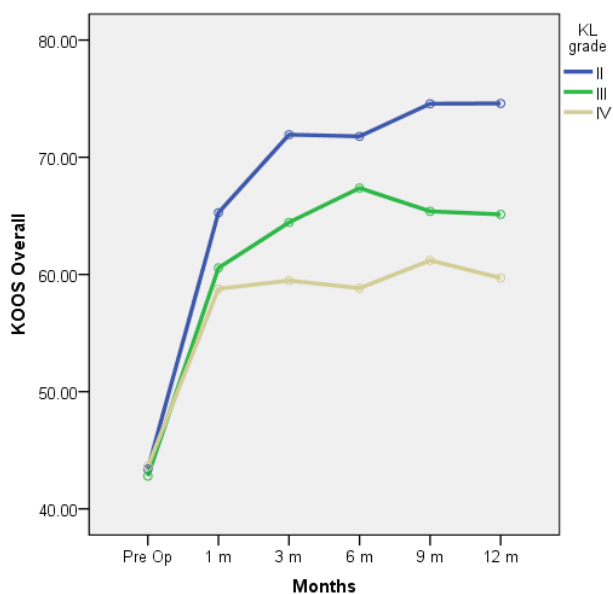
Kod ove skale, u svim vremenima, vrednosti KOOS overall bile su najveće u grupi KL gradus II a najmanje u Grupi KL gradus IV. Nakon 12 meseci dobijena je statistički značajna razlika između vrednosti KOOS overall u grupi KL gradus II i grupi KL gradus IV. Što je prikazano u *tabeli br. 66*.

U sve tri KL grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS overall nakon jednog meseca u odnosu na KOOS overall preinterventno. U grupi KL Grade II, došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS overall nakon tri meseca u odnosu na KOOS overall nakon jednog meseca i taj rast se nastavlja do 12. meseca.

U grupi KL gradus II nije bilo statistički značajnog povećanja KOOS overall nakon tri meseca u odnosu na KOOS overall nakon mesec dana ali se beleži blagi porast vrednosti. Vrednosti KOOS overall u grupi KL gradus IV ostaju na približno istom nivou do kraja posmatranog perioda. Sve je ovo prikazano u *tabeli br.67* kao i vizuelizovano na *grafikonu br.23*. Prikazana su samo međugrupna poređenja gde je dolazilo do statistički značajnih razlika.

**Tabela 67.** Unutargrupna poređenja KOOS overall skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

KL grade	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
II	Pre intervencije	1.mesec	-21.877	<b>.000</b>
		3.mesec	-28.537	<b>.000</b>
		6.mesec	-28.394	<b>.000</b>
		9.mesec	-31.178	<b>.000</b>
		12.mesec	-31.202	<b>.000</b>
	1.mesec	3.mesec	-6.660	<b>.014</b>
		6.mesec	-6.517	<b>.017</b>
		9.mesec	-9.300	<b>.003</b>
12.mesec		-9.325	<b>.006</b>	
III	Pre intervencije	1.mesec	-17.762	<b>.000</b>
		3.mesec	-21.650	<b>.000</b>
		6.mesec	-24.580	<b>.000</b>
		9.mesec	-22.591	<b>.000</b>
		12.mesec	-22.328	<b>.000</b>
	1.mesec	3.mesec	-3.888	.860
		6.mesec	-6.818	<b>.015</b>
		9.mesec	-4.829	.803
12.mesec		-4.566	1.000	
IV	Pre intervencije	1.mesec	-15.150	<b>.022</b>
		3.mesec	-15.855	<b>.009</b>
		6.mesec	-15.206	<b>.024</b>
		9.mesec	-17.575	<b>.004</b>
		12.mesec	-16.081	<b>.015</b>



**Grafikon 23.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na težinu bolesti iskazane Kelgren-Lawrence skalom

Slični rezultati kao sa prethodnom skalom su dobijeni i u skali merenja WOMAC. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u WOMAC po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 33,636$   $p < 0,001$ ) i po faktoru KL Grade ( $F_{\text{KL Grade}} = 5,035$ ;  $p = 0,008$ ). U interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*KL Grade}} = 1,439$ ;  $p = 0,160$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Distribucija vrednosti prikazana je u **tabeli br.68**.

**Tabela 68.** Distribucija vrednosti WOMAC skale u odnosu na KL gradus preintervento i nakon 1,3 6,9 i 12 meseci

Merenje	KL grade	Mean	SD	N
Pre intervencije	II	41.78	19.32	49
	III	47.62	16.51	46
	IV	42.78	22.09	16
	Total	44.34	18.67	111
1.mesec	II	23.22	14.61	49
	III	34.63	20.34	46
	IV	31.11	20.25	16
	Total	29.09	18.63	111
3.meseca	II	20.93	16.89	49
	III	31.52	23.59	46
	IV	30.07	24.76	16
	Total	26.64	21.49	111
6. meseci	II	20.29	16.15	49
	III	28.67	23.11	46
	IV	30.32	22.45	16
	Total	25.21	20.51	111
9.meseci	II	17.08	14.89	49
	III	30.30	23.73	46
	IV	28.76	19.40	16
	Total	24.24	20.48	111
12.meseci	II	16.83	15.83	49
	III	29.66	22.49	46
	IV	32.01	23.51	16
	Total	24.34	20.91	111

U svim vremenima kontrole vrednosti WOMAC bile su najniže u grupi KL Grade II. Dobijena je statistički značajna razlika u vrednostima WOMAC između grupe Kl Grade II i grupa KL Grade III i IV nakon 9 i 12meseci. Između grupa KL Grade III i KL Grade IV nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od vremena kontrole. Ovi rezultati su prikazani u **tabeli br.69**.

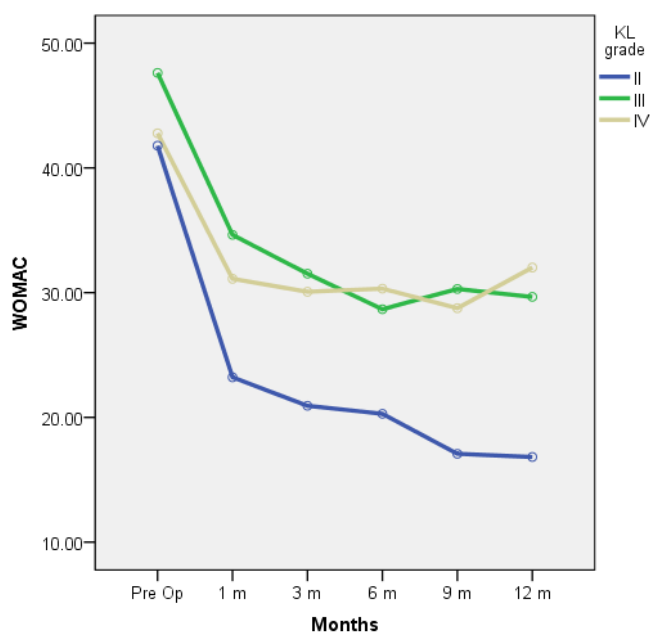
**Tabela 69.** Međugrupna poređenja KOOS Overall vrednosti Bonferoni skalom u odnosu na težinu bolesti

Merenje	(I) KL grade	(J) KL grade	Mean Difference (I-J)	p
Pre intervencije	II	III	-5.838	0.390
		IV	0-.995	1.000
	III	IV	4.842	1.000
1.mesec	II	III	-11.418	<b>0.008</b>
		IV	-7.896	0.392
	III	IV	3.522	1.000
3.mesecca	II	III	-10.591	<b>0.048</b>
		IV	-9.138	0.404
	III	IV	1.453	1.000
6. meseci	II	III	-8.380	0.138
		IV	-10.029	0.263
	III	IV	-1.649	1.000
9. meseci	II	III	-13.213	<b>0.004</b>
		IV	-11.673	0.124
	III	IV	1.540	1.000
12. meseci	II	III	-12.833	<b>0.007</b>
		IV	-15.184	<b>0.029</b>
	III	IV	-2.351	1.000

U sve tri KL Grade grupe došlo je do statistički značajnog smanjenja WOMAC nakon jednog meseca u odnosu na WOMAC pre Op. U sve tri grupe beleži se dalje smanjenje vrednost WOMAC ali je WOMAC najmanji u KL Grade grupi II. Ovi rezultati su prikazani u *tabeli br.70* kao i na *grafikonu broj 24*.

**Tabela 70.** Unutargrupna poređenja WOMAC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

KL grade	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
II	Pre intervencije	1.mesec	18.563	< 0.001
		3.mesec	20.849	< 0.001
		6.mesec	21.490	< 0.001
		9.mesec	24.696	< 0.001
		12.mesec	24.951	< 0.001
III	Pre intervencije	1.mesec	12.983	< 0.001
		3.mesec	16.096	< 0.001
		6.mesec	18.948	< 0.001
		9.mesec	17.321	< 0.001
		12.mesec	17.955	< 0.001
IV	Pre intervencije	1.mesec	11.662	0.016
		3.mesec	12.706	0.020
		6.mesec	12.456	0.023
		9.mesec	14.019	0.010
		12.mesec	10.763	0.063



**Grafikon 24.** Grafički prikaz kretanja vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na težinu bolesti iskazane Kelgren-Lawrence skalom

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u IKDC po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 39,954$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru KL grade ( $F_{\text{KL Grade}} = 2,063$ ;  $p = 0,132$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*KL Grade}} = 1,160$ ;  $p = 0,315$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, Ni u jednom od vremena kontrole nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima IKDC između grupa. Vrednosti IKDC skale su prikazane u **tabeli br. 71**.

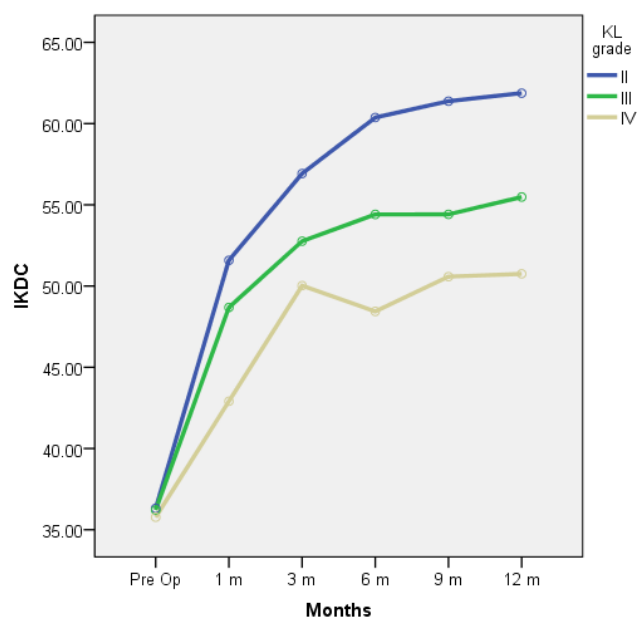
**Tabela 71.** Distribucija vrednosti IKDC skale u odnosu na KL gradus preintervento i nakon 1,3 6,9 i 12 meseci

Merenje	KL grade	Mean	SD	N
Pre intervencije	II	36.32	14.66	49
	III	36.21	13.30	46
	IV	35.77	16.01	16
	Total	36.19	14.18	111
1.mesec	II	51.59	13.49	49
	III	48.68	18.11	46
	IV	42.91	20.41	16
	Total	49.13	16.70	111
3.mesece	II	56.92	18.78	49
	III	52.76	18.89	46
	IV	50.02	19.07	16
	Total	54.20	18.87	111
6. meseci	II	60.37	19.42	49
	III	54.41	19.75	46
	IV	48.44	21.32	16
	Total	56.18	20.10	111
9.meseci	II	61.38	18.89	49
	III	54.41	18.91	46
	IV	50.58	20.96	16
	Total	56.94	19.48	111
12.meseci	II	61.87	22.23	49
	III	55.48	21.23	46
	IV	50.75	21.01	16
	Total	57.62	21.84	111

U grupama KL stepena II i KL stepena III došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti IKDC nakon prvog meseca u odnosu na vrednosti IKDC pre intervencije dok je u grupi KL gradus IV do statistički značajnog povećanja došlo tek nakon 3 meseca, što je prikazano u **tabeli br.72**. I dalje dolazi do statistički značajnog povećanja vrednosti IKDC u KL grupi II dok je u ostale dve grupe povećanje manje inije statistički značajna. Sve ovo je prikazano in a **grafikonu br.25**.

Tabela 72. Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

KL grade	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
II	Pre intervencije	1.mesec	-15.269	< 0.001
		3.mesec	-20.606	< 0.001
		6.mesec	-24.057	< 0.001
		9.mesec	-25.063	< 0.001
		12.mesec	-25.557	< 0.001
	1. mesec	3	-5.337	0.144
		4	-8.788	0.002
		5	-9.794	0.001
		6	-10.288	0.003
III	Pre intervencije	1.mesec	-12.472	< 0.001
		3.mesec	-16.548	< 0.001
		6.mesec	-18.195	< 0.001
		9.mesec	-18.200	< 0.001
		12.mesec	-19.267	< 0.001
IV	Pre intervencije	1.mesec	-7.138	0.741
		3.mesec	-14.256	0.014
		6.mesec	-12.669	0.154
		9.mesec	-14.813	0.032
		12.mesec	-14.981	0.082



Grafikon 25. Grafički prikaz kretanja vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na težinu bolesti iskazane Kelgren-Lawrence skalom

## 4.12 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA INDEKS TELESNE MASE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

U grupi pacijenata koji su tretirani BMAC terapijom, učinjena je podela prema Indeksu telesne mase (Body Mass Index-BMI). Pacijenti su podeljeni u tri grupe, ispod BMI 25, između 25 i 30 i preko BMI 30. Prosečna vrednost BMI celokupne populacije pacijenata je bila 28.61.

Distribucija vrednosti VAS pain skale po grupama, preinterventno i nakon 3,7,14 i 21 dan je data u *tabeli br. 73*.

**Tabela 73.** Distribucija vrednosti VAS pain skale u odnosu na indeks telesne mase preinterventno i nakon 3,7 14 i 21. dan

Merenje	Grupe po BMI	Mean	SD	N
Pre intervencije	<=25.00	7.23	1.60	22
	25.01-30.00	7.37	1.60	51
	> 30,00	6.87	1.63	38
	Total	7.17	1.61	111
3.dan	<=25.00	1.77	1.85	22
	25.01-30.00	1.90	1.69	51
	> 30,00	1.71	2.08	38
	Total	1.81	1.85	111
7.dan	<=25.00	1.14	1.73	22
	25.01-30.00	1.12	1.29	51
	> 30,00	1.03	1.42	38
	Total	1.09	1.42	111
14.dan	<=25.00	.91	1.41	22
	25.01-30.00	.88	1.03	51
	> 30,00	.89	1.11	38
	Total	.89	1.13	111
21.dan	<=25.00	.95	1.13	22
	25.01-30.00	.82	.99	51
	> 30,00	1.03	1.17	38
	Total	.92	1.08	111

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u VAS p po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 644.344$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru BMI ( $F_{\text{BMI}} = 0,122$ ;  $p = 0,885$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*BMI}} = 0,690$ ;  $p = 0,700$ ) nije dobijena statistički značajna razlika.

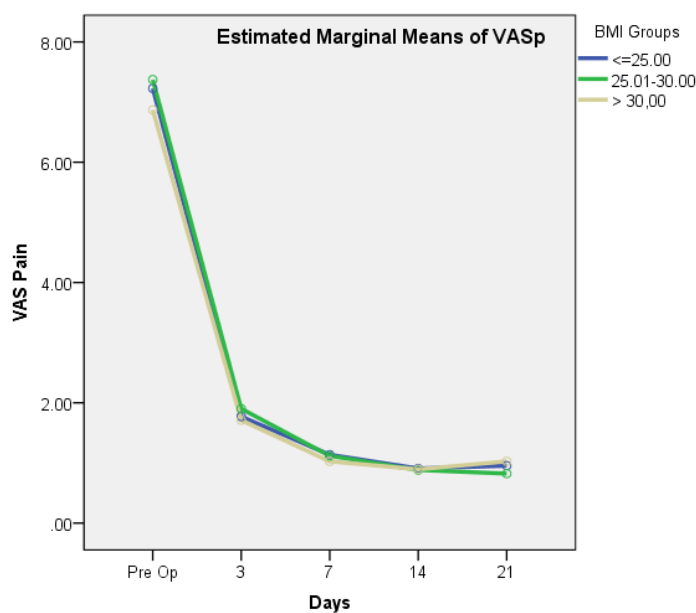
U sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja VAS pain nakon tri dana u odnosu na VAS pain preinterventno.

Takođe dolazi do statistički značajnog pada sedmog dana u odnosu na VAS pain trećeg dana. I dalje se uočava pad VAS pain ali ta razlika nije statistički značajna te je izostavljena iz daljeg tabelarnog prikazivanja. Sve je ovo prikazano u *tabeli br.74* kao i na *grafikonu br.26*.



**Tabela 74.** Unutargrupna poređenja VAS pain skale Bonferonijemim testom u odnosu na indeks telesne mase (BMI).

Grupe po BMI	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	P
≤25.00	Pre	3. dana	5.455	< 0.001
		7. dana	6.091	< 0.001
		14. dana	6.318	< 0.001
		21. dana	6.273	< 0.001
	3. dan	7. dana	0.636	0.191
		14. dana	0.864	0.028
21. dana		0.818	0.196	
25.01-30.00	Pre	3. dana	5.471	< 0.001
		7. dana	6.255	< 0.001
		14. dana	6.490	< 0.001
		21. dana	6.549	< 0.001
	3. dan	7. dana	0.784	< 0.001
		14. dana	1.020	< 0.001
21. dana		1.078	< 0.001	
> 30,00	Pre	3. dana	5.158	< 0.001
		7. dana	5.842	< 0.001
		14. dana	5.974	< 0.001
		21. dana	5.842	< 0.001
	3. dan	7. dana	0.684	0.011
		14. dana	0.816	0.002
21. dana		0.684	0.105	



**Grafikon 26.** Grafički prikaz kretanja vrednosti VAS pain skale preinterventno i nakon 3, 7, 14 i 21 dan u odnosu na Indeks telesne mase (BMI)

Kada je u pitanju KOOS pain skala, međusobnim poređenjem dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS pain skali po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 63,537$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru BMI ( $F_{\text{BMI}} = 1,337$ ;  $p = 0,267$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*BMI}} = 1,217$ ;  $p = 0,277$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, U **tabeli br.75** je prikazana distribucija ovih vrednosti.

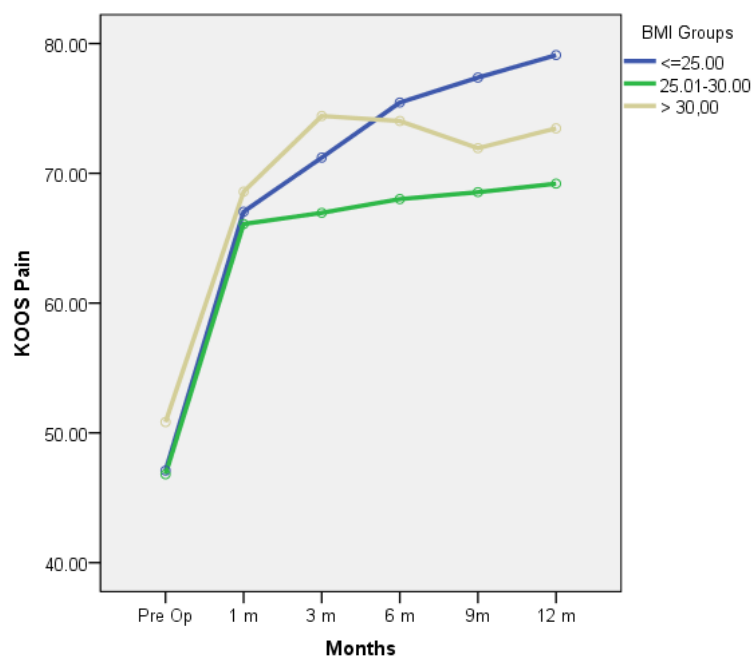
**Tabela 75.** Distribucija vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u grupama podeljenim po BMI

Merenje	Grupe po BMI	Mean	SD	N
Pre intervencije	<=25.00	47.09	17.87	22
	25.01-30.00	46.81	17.55	51
	> 30,00	50.83	17.86	38
	Total	48.24	17.66	111
1.mesec	<=25.00	67.04	20.52	22
	25.01-30.00	66.09	19.00	51
	> 30,00	68.59	16.62	38
	Total	67.13	18.40	111
3.meseca	<=25.00	71.21	23.01	22
	25.01-30.00	66.95	21.96	51
	> 30,00	74.42	15.56	38
	Total	70.35	20.32	111
6. meseci	<=25.00	75.46	17.75	22
	25.01-30.00	68.01	20.21	51
	> 30,00	74.03	17.81	38
	Total	71.55	19.07	111
9.meseci	<=25.00	77.38	22.67	22
	25.01-30.00	68.55	17.61	51
	> 30,00	71.94	19.77	38
	Total	71.46	19.53	111
12.meseci	<=25.00	79.11	20.97	22
	25.01-30.00	69.20	20.46	51
	> 30,00	73.46	19.01	38
	Total	72.63	20.25	111

U sve tri grupe po telesnoj masi došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS pain skale nakon jednog meseca u odnosu na KOOS pain skalu preinterventno. I dalje se uočava blag porast KOOS pain skale ali nema statistički značajne razlike te je izostavljen prikaz rezultata iz tabele. Sve ovo je prikazano **u tabeli br. 76** kao i na **grafikonu br.27**

**Tabela 76.** Unutargrupna poređenja KOOS pain skale Bonferonijevim testom merene u grupama po BMI u odnosu na protok vremena

Grupe po BMI	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	P
<=25.00	Pre intervencije	1.mesec	-19.948	< 0.001
		3.mesec	-24.118	< 0.001
		6.mesec	-28.362	< 0.001
		9.mesec	-30.284	< 0.001
		12.mesec	-32.015	< 0.001
25.01-30.00	Pre intervencije	1.mesec	-19.281	< 0.001
		3.mesec	-20.141	< 0.001
		6.mesec	-21.202	< 0.001
		9.mesec	-21.734	< 0.001
		12.mesec	-22.391	< 0.001
> 30,00	Pre intervencije	1.mesec	-17.752	< 0.001
		3.mesec	-23.583	< 0.001
		6.mesec	-23.195	< 0.001
		9.mesec	-21.104	< 0.001
		12.mesec	-22.631	< 0.001



**Grafikon 27.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1, 3,6,9 i 12 meseci u odnosu na indeks telesne mase (BMI)

Slične nalaze uočavamo i kod mesernja KOOS overall skalom. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS overall skale po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 90,851$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru BMI ( $F_{\text{BMI}} = 1,697$ ;  $p = 0,188$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*BMI}} = 1,700$ ;  $p = 0,071$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, Prikaz distribucije vrednosti ove skale dat je u **tabeli br.78**.

Ni u jednom od vremena kontrole nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima KOOS overall skale između BMI grupa.

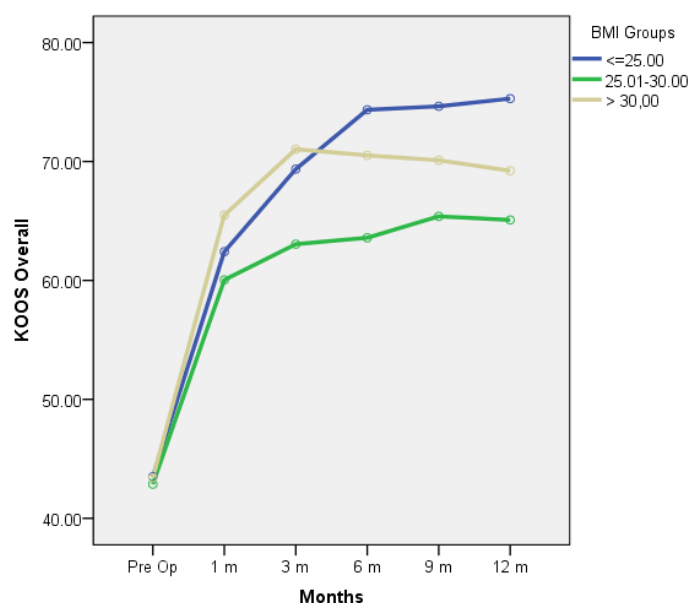
**Tabela 77.** Distribucija vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 mesec u grupama po BMI indeksu.

Merenje	Grupe po BMI	Mean	SD	N
Pre intervencije	<=25.00	43.50	18.18	22
	25.01-30.00	42.87	15.72	51
	> 30,00	43.41	17.82	38
	Total	43.18	16.80	111
1.mesec	<=25.00	62.42	19.21	22
	25.01-30.00	60.05	18.57	51
	> 30,00	65.49	14.98	38
	Total	62.38	17.57	111
3.meseca	<=25.00	69.36	22.37	22
	25.01-30.00	63.05	21.02	51
	> 30,00	71.03	16.25	38
	Total	67.03	19.98	111
6. meseci	<=25.00	74.35	19.80	22
	25.01-30.00	63.59	19.70	51
	> 30,00	70.51	18.28	38
	Total	68.09	19.57	111
9.meseci	<=25.00	74.64	23.15	22
	25.01-30.00	65.39	18.56	51
	> 30,00	70.10	18.68	38
	Total	68.84	19.72	111
12.meseci	<=25.00	75.29	22.21	22
	25.01-30.00	65.08	20.44	51
	> 30,00	69.22	19.69	38
	Total	68.52	20.72	111

Kao što se uočava u **tabeli br. 78**, u sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja KOOS overall skale nakon jednog meseca u odnosu na KOOS overall skalu preinterventno. I dalje dolazi do povećanja vrednosti KOOS o i ono je najveće u grupi BMI≤25 ali nije statistički značajno protokom vremena te je izostavljeno iz tabelarnog prikaza. Kretanje vrednosti ove skale tokom vremena po grupama je prikazano i **na grafikonu br.28**.

**Tabela 78.** Unutargrupna poređenja KOOS overall skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

Grupe po BMI	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
≤25.00	Pre intervencije	1.mesec	-18.918	< 0.001
		3.mesec	-25.859	< 0.001
		6.mesec	-30.850	< 0.001
		9.mesec	-31.141	< 0.001
		12.mesec	-31.786	< 0.001
	1. mesec	3.mesec	-6.941	0.300
		6.mesec	-11.932	0.001
		9.mesec	-12.223	0.013
		12.mesec	-12.868	0.014
25.01-30.00	Pre intervencije	1.mesec	-17.179	< 0.001
		3.mesec	-20.184	< 0.001
		6.mesec	-20.720	< 0.001
		9.mesec	-22.524	< 0.001
		12.mesec	-22.218	< 0.001
> 30,00	Pre intervencije	1.mesec	-22.081	< 0.001
		3.mesec	-27.622	< 0.001
		6.mesec	-27.102	< 0.001
		9.mesec	-26.692	< 0.001
		12.mesec	-25.813	< 0.001



**Grafikon 28.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon 1, 3,6,9 i 12 meseci u odnosu na indeks telesne mase (BMI)

Kada su u pitanju vrednosti merene WOMAC skalom, dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima WOMAC po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 47,265$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru BMI ( $F_{\text{BMI}} = 0,291$ ;  $p = 0,747$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*BMI}} = 0,448$ ;  $p = 0,923$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, Ove vrednosti su iskazane u **tabeli br.79**

**Tabela 79.** Distribucija vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u grupama po BMI indeksu.

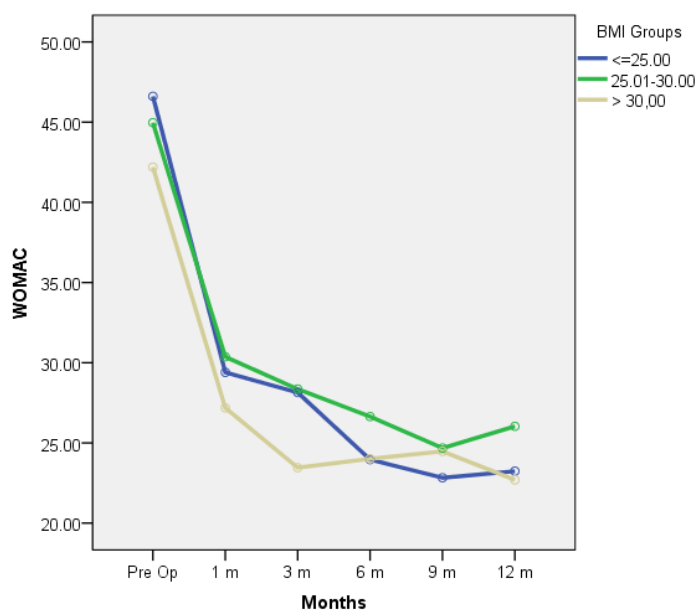
Merenje	Grupe po BMI	Mean	SD	N
Pre intervencije	<=25.00	46.61	22.31	22
	25.01-30.00	44.96	18.19	51
	> 30,00	42.19	17.28	38
	Total	44.34	18.67	111
1.mesec	<=25.00	29.40	23.65	22
	25.01-30.00	30.37	16.53	51
	> 30,00	27.18	18.41	38
	Total	29.09	18.63	111
3.mesece	<=25.00	28.14	25.58	22
	25.01-30.00	28.36	20.50	51
	> 30,00	23.46	20.43	38
	Total	26.64	21.49	111
6. meseci	<=25.00	23.96	24.84	22
	25.01-30.00	26.64	19.49	51
	> 30,00	24.01	19.53	38
	Total	25.21	20.51	111
9.meseci	<=25.00	22.83	27.36	22
	25.01-30.00	24.68	16.63	51
	> 30,00	24.47	21.14	38
	Total	24.24	20.48	111
12.meseci	<=25.00	23.24	27.59	22
	25.01-30.00	26.03	17.79	51
	> 30,00	22.70	20.80	38
	Total	24.34	20.91	111

Na osnovu dobijenih vrednosti, niti u jednom od vremena kontrole nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima WOMAC između BMI grupa.

Kako se uočava u **tabeli br. 80**, u sve tri dobne grupe došlo je do statistički značajnog smanjenja WOMAC nakon jednog meseca u odnosu na WOMAC pre Op. U sve tri grupe beleži se dalje smanjenje vrednost WOMAC ali nema statistički značajne razlike. Međusobna poređenja vrednosti između perioda merenja koja nisu bila statistički značajna su izostavljena iz tabelarnog prikaza. Kretanje vrednosti se vizuelizuje na **grafikonu br.29**.

**Tabela 80.** Unutargrupna poređenja WOMAC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

Grupe po BMI	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<=25.00	Pre intervencije	1.mesec	17.209	< 0.001
		3.mesec	18.468	0.001
		6.mesec	22.650	< 0.001
		9.mesec	23.782	< 0.001
		12.mesec	23.373	< 0.001
25.01-30.00	Pre intervencije	1.mesec	14.596	< 0.001
		3.mesec	16.608	< 0.001
		6.mesec	18.324	< 0.001
		9.mesec	20.286	< 0.001
		12.mesec	18.933	< 0.001
> 30,00	Pre intervencije	1.mesec	15.011	< 0.001
		3.mesec	18.737	< 0.001
		6.mesec	18.187	< 0.001
		9.mesec	17.720	< 0.001
		12.mesec	19.499	< 0.001



**Grafikon 29.** Grafički prikaz kretanja vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon 1, 3,6,9 i 12 meseci u odnosu na indeks telesne mase (BMI)

Analizom rezultata vrednosti IKDC skale, dobijaju se slične vrednosti kao i prethodno prikazano. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima IKDC skale po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 55,619$ ;  $p < 0,001$ ).

Po faktoru BMI ( $F_{\text{BMI}} = 1,310$ ;  $p = 0,274$ ) i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*BMI}} = 0,422$ ;  $p = 0,936$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, Distribucije vrednosti iskazane su u **tabeli br.81**.

Isto kao sa prethodnom skalom, niti u jednom od vremena kontrole nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima IKDC između BMI grupa.

**Tabela 81.** Distribucija vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u grupama po BMI indeksu.

Merenje	Grupe po BMI	Mean	SD	N
Pre intervencije	<=25.00	36.71	16.53	22
	25.01-30.00	34.97	15.43	51
	> 30,00	37.54	10.81	38
	Total	36.19	14.18	111
1.mesec	<=25.00	51.25	20.57	22
	25.01-30.00	47.00	16.57	51
	> 30,00	50.77	14.37	38
	Total	49.13	16.70	111
3.meseca	<=25.00	57.27	18.53	22
	25.01-30.00	51.67	19.83	51
	> 30,00	55.83	17.76	38
	Total	54.20	18.87	111
6. meseci	<=25.00	59.53	22.59	22
	25.01-30.00	53.23	20.17	51
	> 30,00	58.21	18.40	38
	Total	56.18	20.10	111
9.meseci	<=25.00	60.48	21.08	22
	25.01-30.00	54.33	19.63	51
	> 30,00	58.38	18.31	38
	Total	56.94	19.48	111
12.meseci	<=25.00	63.56	22.86	22
	25.01-30.00	53.88	21.83	51
	> 30,00	59.20	20.87	38
	Total	57.62	21.84	111

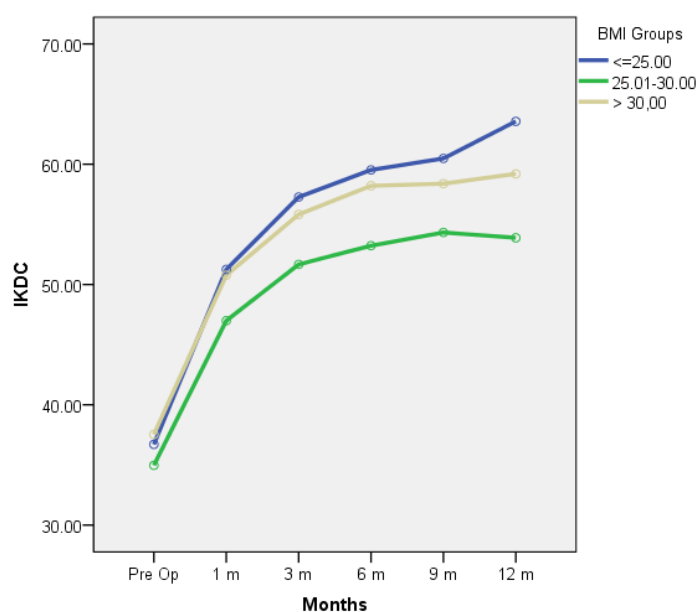
U **tabeli br.82** prikazano je poređenje merenja po faktoru vremena. U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja vrednosti IKDC skale nakon jednog meseca u odnosu na vrednost IKDC skale pre intervencije.

I dalje dolazi do povećanja vrednosti IKDC skale u svakoj od BMI grupa ali ta razlika nije statistički značajna te su ta poređenja isključena iz tabelarnog prikaza. Sve se ovo prikazuje i na **grafikonu br.30**.



**Tabela 82.** Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

Grupe po BMI	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<=25.00	Pre intervencije	1.mesec	-14.541	< 0.001
		3.mesec	-20.559	< 0.001
		6.mesec	-22.814	< 0.001
		9.mesec	-23.768	< 0.001
		12.mesec	-26.850	< 0.001
	1.mesec	3.mesec	-6.018	0.740
		6.mesec	-8.273	0.192
		9.mesec	-9.227	0.119
		12.mesec	-12.309	0.041
25.01-30.00	Pre intervencije	1.mesec	-12.027	< 0.001
		3.mesec	-16.702	< 0.001
		6.mesec	-18.259	< 0.001
		9.mesec	-19.359	< 0.001
		12.mesec	-18.914	< 0.001
	1.mesec	3.mesec	-4.675	< 0.001
		6.mesec	-6.231	< 0.001
		9.mesec	-7.331	0.021
> 30,00	Pre intervencije	1.mesec	-13.232	< 0.001
		3.mesec	-18.287	< 0.001
		6.mesec	-20.668	< 0.001
		9.mesec	-20.845	< 0.001
		12.mesec	-21.658	< 0.001



**Grafikon 30.** Grafički prikaz kretanja vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon 1, 3,6,9 i 12 meseci u odnosu na indeks telesne mase (BMI)

#### 4.13 KLINIČKI REZULTATI KOD BMAC GRUPE U ODNOSU NA STAROST PACIJENATA I ZNAČAJNOST RAZLIKA

U grupi pacijenata koji su tretirani BMAC terapijom, učinjena je podela prema životnoj dobi. Pacijenti su podeljeni u tri proizvoljne grupe: ispod 55 godina života, između 55 i 65 godina života i preko 65 godina života. Prosečna vrednost godina starosti celokupne populacije pacijenata je bila oko 57 godina (56.99).

Kada se radi o vrednostima VAS pain skale po prethodno naznačenim grupama, dobijena je visoko statistički značajna razlika u VAS pain skali po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 696.701$ ;  $p < 0,001$ ) dok po faktoru dob ( $F_{\text{dob}} = 1.368$ ;  $p = 0,259$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*dob}} = 1.267$ ;  $p = 0,259$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Distribucije vrednosti VAS pain skale po grupama date su u **tabeli br.83**.

**Tabela 83.** Distribucija vrednosti VAS pain skale u odnosu na starosnu dob preintervento i nakon 3,7 14 i 21. dan

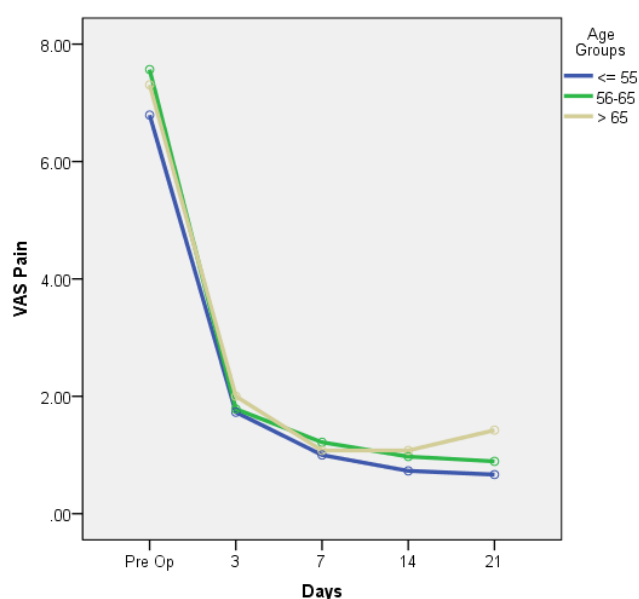
Merenje	Age Groups	Mean	SD	N
Pre intervencije	<= 55	6.79	1.37	48
	56-65	7.57	1.57	37
	> 65	7.31	1.95	26
	Total	7.17	1.61	111
3.dan	<= 55	1.73	1.77	48
	56-65	1.78	1.75	37
	> 65	2.00	2.15	26
	Total	1.81	1.85	111
7.dan	<= 55	1.00	1.30	48
	56-65	1.22	1.53	37
	> 65	1.08	1.49	26
	Total	1.09	1.42	111
14.dan	<= 55	0.73	0.94	48
	56-65	0.97	1.26	37
	> 65	1.08	1.26	26
	Total	0.89	1.13	111
21.dan	<= 55	0.67	0.78	48
	56-65	0.89	1.02	37
	> 65	1.42	1.45	26
	Total	0.92	1.08	111

Kao što se uočava u **tabeli br. 84**, u sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti VAS pain skale nakon tri dana u odnosu na vrednost VAS pain skale preinterventno.

Takođe, dolazi do statistički značajnog pada sedmog dana u odnosu na vrednosti VAS pain skale trećeg dana. I dalje se uočava pad vrednosti VAS pain skale izuzev u dobnoj grupi “> 65” ali ta razlika nije statistički značajna. Poređenja međugrupne vrednosti merenja u kojima nije postojala statistička značajnost nisu prikazane tabelarno. Kretanje ovih vrednosti je iskazano i na **grafikonu br. 31**.

**Tabela 84.** Unutargrupna poređenja VAS pain skale Bonferonijemim testom u odnosu na starosnu dob..

Starosna Dob	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<= 55	Pre	3. dana	5.063	< 0.001
		7. dana	5.792	< 0.001
		14. dana	6.062	< 0.001
		21. dana	6.125	< 0.001
	3.dan	7. dana	0.729	0.001
		14. dana	1.000	< 0.001
		21. dana	1.063	< 0.001
	7.dan	14. dana	0.271	0.081
		21. dana	0.333	0.440
	56-65	Pre	3. dana	5.784
7. dana			6.351	< 0.001
14. dana			6.595	< 0.001
21. dana			6.676	< 0.001
3.dan		7. dana	0.568	0.067
		14. dana	0.811	0.003
		21. dana	0.892	0.011
> 65	Pre	3. dana	5.308	< 0.001
		7. dana	6.231	< 0.001
		14. dana	6.231	< 0.001
		21. dana	5.885	< 0.001
	3.dan	7. dana	0.923	0.003
		14. dana	0.923	0.006
		21. dana	0.577	0.718



**Grafikon 31.** Grafički prikaz kretanja vrednosti VAS pain skale preinterventno i nakon 3, 7, 14 i 21 dan u odnosu na životnu dob pacijenta.

Kada je u pitanju KOOS pain skala, dobijena je visoko statistički značajna razlika u KOOS p po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 58,397$ ;  $p < 0,001$ ) i statistički značajna razlika po faktoru dob ( $F_{\text{dob}} = 3,904$ ;  $p = 0,023$ ). U interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje}*\text{dob}} = 1,388$ ;  $p = 0,182$ ) nije dobijena statistički značajna razlika, Distribucija vrednosti ove skale po dobnim skupinama prikazana je u **tabeli br. 85**.

**Tabela 85.** Distribucija vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u dobnim skupinama.

Merenje	Starosna Dob	Mean	SD	N
Pre intervencije	<= 55	50.59	17.28	48
	56-65	45.65	18.30	37
	> 65	47.62	17.54	26
	Total	48.24	17.66	111
1.mesec	<= 55	70.60	17.49	48
	56-65	63.36	19.40	37
	> 65	66.11	18.09	26
	Total	67.13	18.40	111
3.mesecca	<= 55	75.32	17.23	48
	56-65	65.30	23.09	37
	> 65	68.38	20.04	26
	Total	70.35	20.32	111
6. meseci	<= 55	75.22	17.57	48
	56-65	68.59	21.98	37
	> 65	68.98	16.65	26
	Total	71.55	19.07	111
9.meseci	<= 55	78.19	16.94	48
	56-65	68.37	20.46	37
	> 65	63.43	19.18	26
	Total	71.46	19.53	111
12.meseci	<= 55	79.28	18.75	48
	56-65	66.90	20.10	37
	> 65	68.50	20.23	26
	Total	72.63	20.25	111

Kao što se uočava u *tabeli br. 86*, do šestog meseca nema statistički značajne razlike u vrednostima KOOS pain skale između dobnih grupa mada su vrednosti KOOS pain skale najveće u dobnjoj grupi “<= 55”. Nakon šestog meseca pa do 12. meseca ta razlika je statistički značajna.

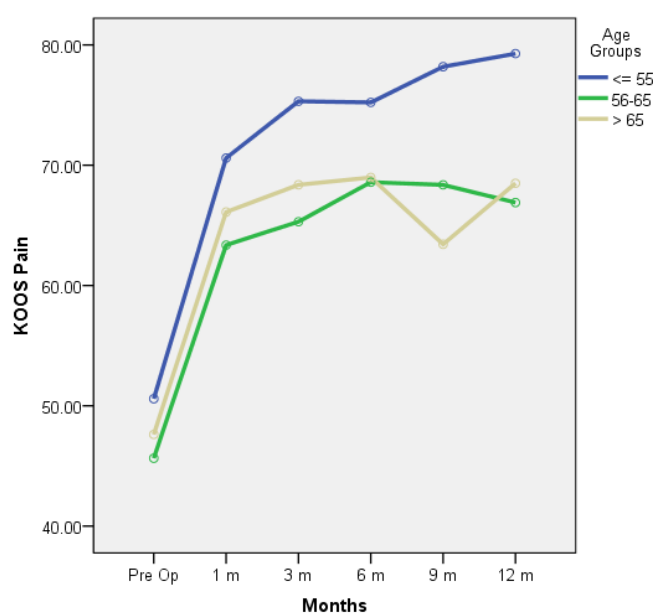
**Tabela 86.** Unutargrupna poređenja KOOS pain skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena

Merenje	(I) Starosna dob	(J) Starosna dob	Mean Difference (I-J)	p
Pre intervencije	<= 55	56-65	4.944	.612
		> 65	2.971	1.000
	56-65	> 65	-1.972	1.000
1.mesec	<= 55	56-65	7.239	0.219
		> 65	4.491	0.946
	56-65	> 65	-2.749	1.000
3.meseca	<= 55	> 65	6.941	0.471
	56-65	<= 55	-10.015	0.072
		> 65	-3.074	1.000
6 meseci.	<= 55	56-65	6.631	0.339
		> 65	6.239	0.538
	56-65	> 65	-.392	1.000
9. meseci	<= 55	56-65	9.824	0.054
		> 65	14.762	<b>0.005</b>
	56-65	> 65	4.938	0.913
12.meseci	<= 55	56-65	12.379	<b>0.014</b>
		> 65	10.776	0.077
	56-65	> 65	-1.603	1.000

U sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS pain skale nakon jednog meseca u odnosu na vrednost KOOS pain skale preinterventno što je prikazano u *tabeli br. 86*. Uočljivo je i da se protokom vremena nalazi blag porast vrednosti KOOS pain skale u grupi “<= 55” dok u ostale dve dobne grupe ostaje približno isti. Sve je ovo vizuelizovano in a *grafikonu br. 32*.

**Tabela 87.** Unutargrupna poređenja KOOS pain skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

Starosna dob	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<= 55	Pre intervencije	1.mesec	-20.011	< 0.001
		3.mesec	-24.728	< 0.001
		6.mesec	-24.631	< 0.001
		9.mesec	-27.602	< 0.001
		12.mesec	-28.687	< 0.001
56-65	Pre intervencije	1.mesec	-17.715	< 0.001
		3.mesec	-19.656	< 0.001
		6.mesec	-22.944	< 0.001
		9.mesec	-22.721	< 0.001
		12.mesec	-21.251	< 0.001
> 65	Pre intervencije	1.mesec	-18.492	< 0.001
		3.mesec	-20.758	< 0.001
		6.mesec	-21.363	< 0.001
		9.mesec	-15.811	0.003
		12.mesec	-20.882	< 0.001



**Grafikon 32.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS pain skale preinterventno i nakon 1, 3,6,9 i 12 meseci u odnosu na starosnu dob.

Slična distribucija vrednosti dobijena je i statističkom obradom podataka kada je u pitanju KOOS overall skala. U **tabeli br. 88**, prikazana je distribucija vrednosti ove skale prema dobnoj skupini. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednosti KOOS overall skale po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 88,262$ ;  $p < 0,001$ ). Po faktoru dob ( $F_{\text{dob}} = 4,625$ ;  $p = 0,012$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*dob}} = 2,144$ ;  $p = 0,020$ ) dobijena je statistički značajna razlika.

**Tabela 88.** Distribucija vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u dobnim skupinama

Merenje	Starosna dob	Mean	SD	N
Pre intervencije	<= 55	45.15	15.25	48
	56-65	40.03	17.61	37
	> 65	44.02	18.31	26
	Total	43.18	16.80	111
1.mesec	<= 55	66.93	15.66	48
	56-65	58.27	20.13	37
	> 65	59.83	15.56	26
	Total	62.38	17.57	111
3.mesece	<= 55	72.19	17.52	48
	56-65	63.17	23.24	37
	> 65	63.00	17.64	26
	Total	67.03	19.98	111
6. meseci	<= 55	72.84	18.86	48
	56-65	65.60	21.45	37
	> 65	62.87	16.52	26
	Total	68.09	19.57	111
9.meseci	<= 55	76.09	17.28	48
	56-65	65.33	21.05	37
	> 65	60.44	17.88	26
	Total	68.84	19.72	111
12.meseci	<= 55	76.08	19.70	48
	56-65	63.47	19.79	37
	> 65	61.76	20.01	26
	Total	68.52	20.72	111

Vrednosti skale KOOS overall su već nakon jednog meseca bile veće u dobnoj grupi “<= 55” nego u ostale dve dobne grupe. Nakon 9 i 12 meseci, ta razlika je statistički značajna što je prikazano u *tabeli br. 89*.

**Tabela 89.** Unutargrupna poređenja KOOS overall skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

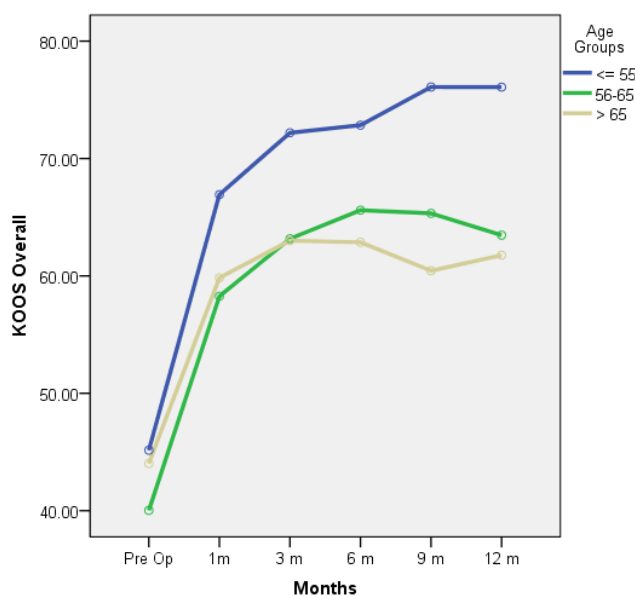
Merenje	(I) Starosna dob	(J) Starosna dob	Mean Difference (I-J)	p
Pre intervencije	<= 55	56-65	5.125	0.498
		> 65	1.133	1.000
	56-65	> 65	-3.992	1.000
1.mesec	<= 55	56-65	8.655	0.071
		> 65	7.092	0.283
	56-65	> 65	-1.563	1.000
3.meseca	<= 55	56-65	9.025	0.114
		> 65	9.192	0.172
	56-65	> 65	0.167	1.000
6 meseci.	<= 55	56-65	7.244	0.266
		> 65	9.977	0.107
	56-65	> 65	2.733	1.000
9. meseci	<= 55	56-65	10.763	<b>0.030</b>
		> 65	15.647	<b>0.003</b>
	56-65	> 65	4.885	0.933
12.meseci	<= 55	56-65	12.611	<b>0.013</b>
		> 65	14.320	<b>0.011</b>
	56-65	> 65	1.709	1.000

U sve tri dobne grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS overall skale nakon jednog meseca u odnosu na vrednosti pre intervencije. U grupi “< 55” došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS overall skale nakon tri meseca u odnosu na vrednosti KOOS overall nakon jednog meseca i taj rast se nastavlja do 12. meseca. Sve ovo je uočljivo u *tabeli br.89*. Takođe se uočava da u ostale dve grupe nije bilo statistički značajnog povećanja vrednosti KOOS overall skale nakon tri meseca u odnosu na vrednosti KOOS overall skale nakon mesec dana i vrednost ove skale ostaje na približno istom nivou do kraja posmatranog perioda. U tabeli su prikazana samo međugrupna poređenja gde je bilo razlika. Na *grafikonu br. 33* se vizuelno prikazuju distribucije ovih vrednosti.



**Tabela 90.** Unutargrupna poređenja KOOS overall skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

Starosna dob	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<= 55	Pre intervencije	1.mesec	-21.775	< 0.001
		3.mesec	-27.042	< 0.001
		6.mesec	-27.690	< 0.001
		9.mesec	-30.938	< 0.001
		12.mesec	-30.929	< 0.001
	1. mesec	3.mesec	-5.268	0.145
		6.mesec	-5.916	0.053
		9.mesec	-9.163	<b>0.003</b>
		12.mesec	-9.155	<b>0.008</b>
56-65	Pre intervencije	1.mesec	-18.245	< <b>0.001</b>
		3.mesec	-23.143	< <b>0.001</b>
		6.mesec	-25.572	< <b>0.001</b>
		9.mesec	-25.300	< <b>0.001</b>
		12.mesec	-23.443	< <b>0.001</b>
	1. mesec	3.mesec	-4.898	0.507
		6.mesec	-7.327	<b>0.024</b>
		9.mesec	-7.055	0.169
		12.mesec	-5.199	1.000
> 65	Pre intervencije	1.mesec	-15.815	< <b>0.001</b>
		3.mesec	-18.984	< <b>0.001</b>
		6.mesec	-18.846	< <b>0.001</b>
		9.mesec	-16.423	< <b>0.001</b>
		12.mesec	-17.742	< <b>0.001</b>



**Grafikon 33.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na starosnu dob

Kada je u pitanju skala WOMAC, dobijena je visoko statistički značajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 48,133$   $p < 0,001$ ) dok po faktoru dob ( $F_{\text{dob}} = 1,555$ ;  $p = 0,216$ ) kao i u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*dob}} = 0,779$ ;  $p = 0,650$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Ove vrednosti su prikazane u **tabeli br.91**. Ni u jednom od vremena kontrole nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima WOMAC između dobnih grupa.

**Tabela 91.** Distribucija vrednosti WOMAC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u dobnim skupinama

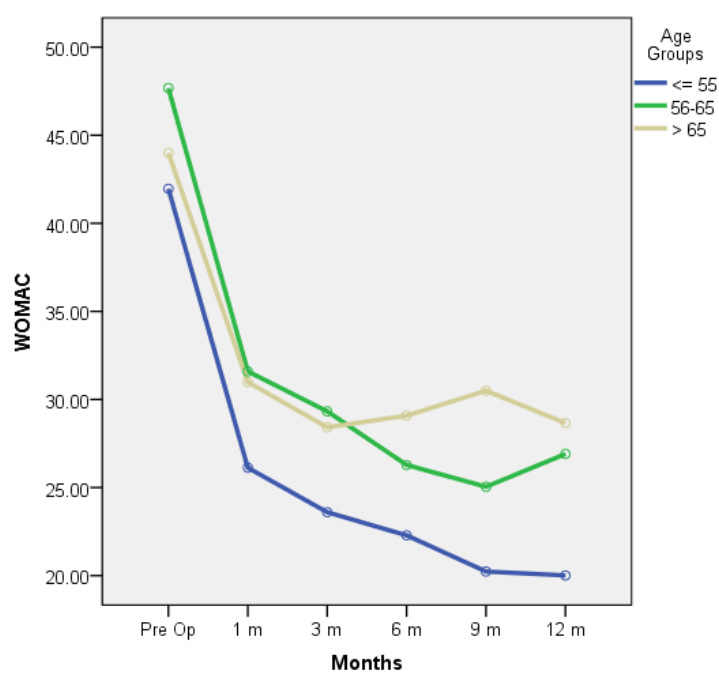
Merenje	Starosna dob	Mean	SD	N
Pre intervencije	<= 55	41.96	17.39	48
	56-65	47.68	19.66	37
	> 65	43.99	19.55	26
	Total	44.34	18.67	111
1.mesec	<= 55	26.13	19.75	48
	56-65	31.59	19.15	37
	> 65	30.98	15.35	26
	Total	29.09	18.63	111
3.meseca	<= 55	23.60	22.54	48
	56-65	29.32	22.54	37
	> 65	28.42	17.70	26
	Total	26.64	21.49	111
6. meseci	<= 55	22.29	21.93	48
	56-65	26.28	21.28	37
	> 65	29.08	16.14	26
	Total	25.21	20.51	111
9.meseci	<= 55	20.23	22.09	48
	56-65	25.04	18.63	37
	> 65	30.50	18.87	26
	Total	24.24	20.48	111
12.meseci	<= 55	20.01	22.36	48
	56-65	26.91	18.54	37
	> 65	28.66	20.59	26
	Total	24.34	20.91	111

Kao što se vidi iz **tabele br. 92**, u sve tri dobne grupe došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti WOMAC skale nakon jednog meseca u odnosu na vrednosti ove skale preinterventno.

U sve tri grupe beleži se dalje smanjenje vrednosti WOMAC skale ali je to smanjenje najmanji u dobnjoj grupi “< 55”. Poređenja između vremena kod kojih nije bilo statistički značajnih razlika su izostavljena iz tabelarnog prikaza. Na **grafikonu br. 34** se vidi kretanje ovih vrednosti kroz vreme po grupama.

**Tabela 92.** Unutargrupna poređenja WOMAC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

Starosna dob	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<= 55	Pre intervencije	1.mesec	15.838	< 0.001
		3.mesec	18.362	< 0.001
		6.mesec	19.677	< 0.001
		9.mesec	21.728	< 0.001
		12.mesec	21.953	< 0.001
56-65	Pre intervencije	1.mesec	16.081	< 0.001
		3.mesec	18.351	< 0.001
		6.mesec	21.397	< 0.001
		9.mesec	22.632	< 0.001
		12.mesec	20.768	< 0.001
> 65	Pre intervencije	1.mesec	13.008	0.007
		3.mesec	15.573	0.003
		6.mesec	14.912	0.005
		9.mesec	13.492	0.016
		12.mesec	15.331	0.006



**Grafikon 34.** Grafički prikaz kretanja vrednosti KOOS overall skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na starosnu dob

Analizirana je i statistika vrednosti IKDC skale po dobnim skupinama. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednosti IKDC skale po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 51,218$ ;  $p < 0,001$ ) i po faktoru dob ( $F_{\text{dob}} = 8,880$ ;  $p < 0,001$ ). U interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*dob}} = 1,493$ ;  $p = 0,138$ ) nije dobijena statistički značajna razlika. Distribucija vrednosti ove skale prikazana je u **tabeli br. 93**.

**Tabela 93.** Distribucija vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon 1,3,6,9 i 12 meseci u dobnim skupinama

Merenje	Starosna dob	Mean	SD	N
Pre intervencije	<= 55	39.94	10.48	48
	56-65	34.01	17.58	37
	> 65	32.38	13.57	26
	Total	36.19	14.18	111
1.mesec	<= 55	53.49	15.41	48
	56-65	47.30	18.06	37
	> 65	43.70	15.46	26
	Total	49.13	16.70	111
3.meseca	<= 55	61.50	18.06	48
	56-65	50.16	20.45	37
	> 65	46.50	12.80	26
	Total	54.20	18.87	111
6. meseci	<= 55	63.89	18.85	48
	56-65	51.99	20.83	37
	> 65	47.92	16.54	26
	Total	56.18	20.10	111
9.meseci	<= 55	65.13	17.94	48
	56-65	52.89	20.62	37
	> 65	47.57	14.40	26
	Total	56.94	19.48	111
12.meseci	<= 55	65.68	21.69	48
	56-65	51.76	21.31	37
	> 65	51.09	18.48	26
	Total	57.62	21.84	111

Vrednosti IKDC skale su već nakon mesec dana bile statistički značajno veće u dobnoj grupi “< 55” nego u grupi “55-60”. U ostalim vremenima kontrole sve do 12-tog meseca, vrednosti IKDC skale su bile veće u najmlađoj dobnoj grupi nego u ostale dve. Između dobnih grupa “56-65” i “>65” nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od vremena kontrole. Ove vrednosti su iskazane u **tabeli br. 94**.

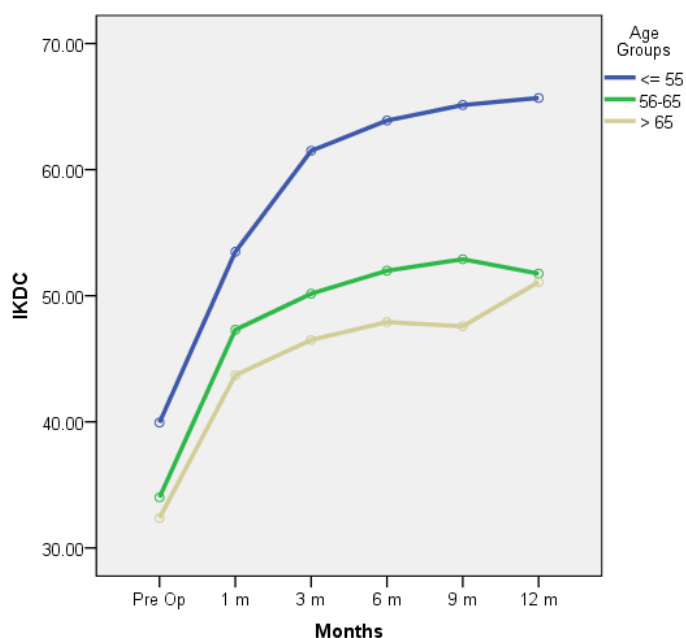
**Tabela 94.** Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

Merenje	(I) Starosna dob	(J) Starosna dob	Mean Difference (I-J)	p
Pre intervencije	<= 55	56-65	5.930	0.162
		> 65	7.567	0.083
	56-65	> 65	1.637	1.000
1.mesec	<= 55	56-65	6.185	0.260
		> 65	9.782	0.047
	56-65	> 65	3.596	1.000
3.mesec	<= 55	56-65	11.336	<b>0.014</b>
		> 65	15.000	<b>0.002</b>
	56-65	> 65	3.664	1.000
6.mesec	<= 55	56-65	11.905	<b>0.015</b>
		> 65	15.976	<b>0.002</b>
	56-65	> 65	4.071	1.000
9.mesec	<= 55	56-65	12.233	<b>0.008</b>
		> 65	17.552	<b>0.000</b>
	56-65	> 65	5.319	0.765
12.mesec	<= 55	56-65	13.922	<b>0.009</b>
		> 65	14.591	<b>0.015</b>
	56-65	> 65	.668	1.000

U sve tri ispitivane grupe došlo je do visoko statistički značajnog povećanja vrednosti IKDC skale nakon jednog meseca u odnosu na vrednosti IKDC skale preinterventno što je pokayano u **tabeli br. 95**. I dalje dolazi do statistički značajnog povećanja vrednosti IKDC u dobnoj grupi “< 55” dok je u ostale dve grupe povećanje manje i nije statistički značajno. Vizuelizacija promena ovih vrednosti je prikazana na **grafikonu br.35**.

**Tabela 95.** Unutargrupna poređenja IKDC skale Bonferonijevim testom u odnosu na protok vremena po dobnim skupinama

Starosna dob	(I) Merenje	(J) Merenje	Mean Difference (I-J)	p
<= 55	Pre intervencije	1.mesec	-13.542	< 0.001
		3.mesec	-21.552	< 0.001
		6.mesec	-23.948	< 0.001
		9.mesec	-25.181	< 0.001
		12.mesec	-25.735	< 0.001
	1.mesec	3.mesec	-8.010	0.002
		6.mesec	-10.406	< 0.001
		9.mesec	-11.640	< 0.001
12.mesec		-12.194	< 0.001	
56-65	Pre intervencije	1.mesec	-13.286	< 0.001
		3.mesec	-16.146	< 0.001
		6.mesec	-17.973	< 0.001
		9.mesec	-18.878	< 0.001
		12.mesec	-17.743	< 0.001
> 65	Pre intervencije	1.mesec	-11.327	0.002
		3.mesec	-14.119	0.000
		6.mesec	-15.538	0.001
		9.mesec	-15.196	0.001
		12.mesec	-18.712	< 0.001



**Grafikon 35.** Grafički prikaz kretanja vrednosti IKDC skale preinterventno i nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci u odnosu na starosnu dob

#### 4.14 REZULTATI EVENTUALNOG POSTINTERVENTNOG UZIMANJA ANALGETIKA I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Nakon intervencije, pacijentima je preporučeno da uzimaju nesteroidni antiinflamatorni lek Dexketoprofen (Dexomen) od 25mg po potrebi. Pod potrebom se podrazumevali prisustvo bolova koje pacijenti ne mogu da tolerišu. Pretpostavljeno je da će se kroz potrebu korišćenja NSAID terapije iskazati subjektivan osećaj pojave bolova koje se ne mogu tolerisati u terapeutskim grupama.

Tokom praćenja, pacijenti su zamoljeni da verifikuju svaku potrebu da koriste terapiju. U *tabeli br. 96* prikazana je distribucija dobijenih podataka.

**Tabela 96.** Distribucija odgovora o korišćenju NSAID terapije nakon intervencije i tokom posmatranog perioda po terapeutskim grupama.

			Lekovi		Total
			da	ne	
Intervencija	BMAC	N	29	82	111
		%	26.1%	73.9%	100.0%
	HA	N	19	11	30
		%	63.3%	36.7%	100.0%
	PRP	N	17	17	34
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Total		N	65	110	175
		%	37.1%	62.9%	100.0%

Hi-kvadrat testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji korišćenja lekova između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat = 16.992;  $p < 0.001$ ). Najmanje su lekove koristili bolesnici BMAC grupe.

## 4.15 REZULTATI EVENTUALNE POSTINTERVENTNE FIZIKALNE TERAPIJE I ZNAČAJNOST RAZLIKA

Nakon intervencije, pacijentima je preporučeno da nastave lečenje fizikalnom terapijom u nadležnim zdravstvenim ustanovama po fizijatrijskom protokolu za osteoarthritis kolena. Po završetku praćenja, pacijenti su se izjašnjavali o tome da li su obavili fizikalnu terapiju, što je prikazano u *tabeli br.97*.

**Tabela 97.** Obavljanje preporučene fizikalne terapije po interventnim grupama

			Fizikalna terapija		Total
			da	ne	
Intervencija	BMAC	N	13	98	111
		%	11.7%	88.3%	100.0%
	HA	N	13	17	30
		%	43.3%	56.7%	100.0%
	PRP	N	22	12	34
		%	64.7%	35.3%	100.0%
Total	N	48	127	175	
	%	27.4%	72.6%	100.0%	

Hi-kvadrat testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po obavljanju fizikalne terapije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat = 41.233;  $p < 0.001$ ). Fizikalnu terapiju su najmanje primenjivali bolesnici BMAC grupe.



## 4.16 REZULTATI RASPOLOŽENOSTI PACIJENATA DA PONOVE INTERVENCIJU

Nakon završenog praćenja, pacijenti su zamoljeni da se izjasne da li bi ponovili intervenciju sa namerom da se oceni subjektivni osećaj pacijenata prema kvalitetu i korisnosti terapije. U *tabeli br. 97* su prikazani rezultati odgovora.

**Tabela 98.** Distribucija odgovora na pitanje: Da li bi ponovio intervenciju? Među terapeutskim grupama

			Da li bi ste ponovili intervenciju nakon 12 meseci?			Total
			Da	Ne	Možda	
Intervencija	BMAC	N	100	5	6	111
		%	90.1%	4.5%	5.4%	100.0%
	HA	N	26	4	0	30
		%	86.7%	13.3%	0.0%	100.0%
	PRP	N	32	2	0	34
		%	94.1%	5.9%	0.0%	100.0%
<b>Total</b>		N	158	11	6	175
		%	90.3%	6.3%	3.4%	100.0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji odgovora na pitanje "Da li bi ponovio intervenciju" između ispitivanih grupa (HI-kvadrat = 6.498; p = 0.150).

## 5. DISKUSIJA

Istraživanje koje je sprovedeno na opisan način je dokazalo nesumnjivu efikasnost sve tri istraživane regenerativne intraartikularne terapija u lečenju osteoartritisa kolena u odnosu na preinterventni period koji traju i duže od godinu dana kao i bolji rezultat BMAC terapije u odnosu na PRP i HA terapiju u svim istraživanim skalama i to počevši od prvog merenja nakon tri dana do poslednjeg merenja nakon godinu dana ali bez statistički značajnih razlika između BMAC i PRP pogotovo u poslednja dva merenja, nakon 9. i 12 meseci, gde razlike ne postoje niti u jednom od merenja. Ovim istraživanjem je utvrđeno efikasno terapeutsko delovanje L-PRP i HA sa rezultatima koji govore u prilog nešto efikasnijem delovanju koncentrata trombocita ali bez izražene statističke značajnosti u period od godinu dana.

Istraživanje je takođe dokazalo i imedijentni analgetski efekat intra-artikularnih inekcija sa superiornim analgetskim delovanjem BMAC terapije u odnosu na druge dve posmatrane terapije.

Ovim istraživanjem utvrđeno je da kliničko delovanje inekcije BMAC ne zavisi od mesta aplikacije na kolenim portalima. Bez obzira na mesto ubrizgavanja, distribucija biološke tečnosti je pravilna i deluje na sve strukture kolena bez obzira na anatomske i morfološke karakteristike kompartmana kolena i lokalizaciju osteoartritičnog procesa.

Takođe, dokazano je da BMAC terapija ima efekta kod svih kategorija obolelih ukoliko se posmatraju kroz karakteristike težine artroze, indeksa telesne mase i godina starosti ali da su efekti terapije značajnije naglašeni kod mlađih pacijenata, blažim stepenom bolesti kao i kod pacijenata koji su manje gojazni tj. sa manjim indeksom telesne mase.

Klinička bezbednost odnosno odsustvo bilo kakvih težih neželjenih efekata, kako lokalnih tako i sistemskih je potvrđena ovim istraživanjem. Odsustvo neželjenih efekata, pogotovo kada govorimo o terapiji BMAC ili PRP je logično: obe formulacije su autologe, sastavljene od pacijentovih sopstvenih ćelija i krvnih frakcija, sa kojima se kratkotrajno minimalno manipuliše u sterilnim uslovima pa se potom transplantišu u zglobov kolena bez veće invazivnosti gde se zaobilazi prodiranje terapije u cirkulaciju i metaboličko opterećenje organskih sistema .

Pretraživanjem medicinskih baza poput MEDLINE, EMBASE, PubMed ili Google Scholar, do danas postoji samo još jedno (210) direktno istraživanje različitih a najčešće korišćenih bioregenerativnih intra-artikularnih inekcija u kliničkoj praksi po standardima koji mogu da se smatraju najvišima za pravilno naučno zaključivanje. Svaka od opisanih regenerativnih terapija je pojedinačno poređena sa nekim od popularnih intra-artikularnih injekcija (kortikosteroid ili slani rastvor) ali direktno poređenje do sada je publikovano samo jednom u časopisima koji su indeksirani i vidjivi pretraživanjem

Što se tiče eventualnih kliničkih istraživanja koja bi bila dizajnirana na način da direktno porede ove metode, na zvaničnom sajtu Vlade SAD koja služi za registraciju kliničkih istraživanja ([www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org)), pored ovog istraživanja registrovana su još dva sa sličnom metodologijom i dizajnom.

Intervencije je rađena u sterilnim uslovima, kod pacijenata koji su prethodno selektovani u smislu generalnog zdravlja i odsustva imunoloških ili metaboličkih deficita tako da je odsustvo imunološke ili alergijske reakcije kao i toksičnih efekata očekivano. Što se tiče bezbedonosnog profila BMAC terapije, naše istraživanje je u relativnoj saglasnosti sa radom *Centena i sar.* (211) koji je istraživao pojavu neželjenih efekata ove terapije u grupi od 2372 pacijenata tretiranih sa BMAC inekcijama ali i sa BMAC inekcijama zajedno sa adipoznim koncentratom i zaključio da je broj neželjenih reakcija niži u BMAC grupi i da se svodi na postinekcioni ili postproceduralni bol kao i bol koji nastaje zbog progresije degenerativne bolesti. U jedan od zaključaka iz njegovog istraživanja koji smatramo značajnim je i niži procenat neoplazmi u ovoj grupi u odnosu na opštu populaciju što ne implicira da je terapija snizila incidence maligne bolesti ali svakako isključuje mogućnost da ova terapija pospešuje pojavu malignih bolesti. Slične nalaze, kada je u pitanju sigurnost i bezbednost terapija matičnim ćelijama dali su i *Filardo i sar.*(127) kao i *Shapiro i sar.*(129)(212), u istraživanjima koje su rađena kako za kliničke i naučne tako i za potrebe registracije ovih procedura kod regulatornih tela. *Themistocleous i sar.*(213) u retrospektivnoj studiji rađenoj kod 121 pacijenta sa OA lečenim jednom inekcijom BMAC iz ilijačne kriste nisu našli niti jedan značajniji neželjeni događaj. *Shaw i sar.* (214) su u svojoj studiji naveli da su pacijenti navodili samo bol na mestu inekcije kao i osećaj "kuckanja" ili "bućkanja" u kolenu nakon prve inekcije ali bez izraženijih neželjenih efekata. *Di Mattea i sar.*(215), sublimirajući sva do sada publikovana istraživanja o bezbednosti i efikasnosti BMAC (i drugih terapija sa matičnim ćelijama kojima se minimalno manipuliše), potvrđuje tvrdnju o izostanku neželjenih efekata ove terapije.

Kada je u pitanju bezbedonosni profil PRP terapije, *Khoshbin i sar.* (159) i *Laudy i sar.*(156) opisuju intraartikularnu aplikaciju PRP u lečenju osteoartritisa kolena kao bezbednu metodu sa minimalnim brojem neželjenih efekata poput lokalnog crvenila, otoka i bola, te je naš nalaz u saglasnosti sa njihovim nalazima. Međutim, *Campbell i sar.*(157) u sistematskom pregledu više preklopljenih meta-analiza o efikasnosti terapije PRP problematizuje pojavu lokalnih neželjenih efekata kod višestrukih davanja PRP terapije što bi bilo logično jer se uvećavanjem broja inekcija povećava i verovatnoća lokalne reakcije poput infekcije ali što nije slučaj u našem istraživanju jer je terapija PRP data u koncentratu trombocita preporučenom kao monodoza.

Kada govorimo o višestrukim inekcijama, one su u našem istraživanju davane u HA grupi, i to tri inekcije svakih sedam dana, a da nije registrovan ni jedan lokalni ili sistemski neželjeni efekat. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa nedavno objavljenim sistematskim pregledom o efikasnosti i bezbednosti multipli datih inekcija preparata hijaluronske kiseline koje je objavio *Altman i sar.*(189) u kome je naglašeno povećanje efikasnosti višestrukih inekcija uz nepostojanje povećanja rizika od neželjenih efekata.

Jedno od interesantnih nalaza u ovom istraživanju je veoma brz analgetski efekat svih intraartikularnih inekcija, pogotovo BMAC inekcije. Gotovo imedijentno smanjenje bola koje je perzistiralo tokom celog perioda praćenja VASp skalom je, po našem tumačenju, posledica zbira efekata ne samo zbog dilucije "inflamatorne supe" koja je stalni pratilac osteoartritisa nego i zbog gotovo trenutnog delovanja injektiranih ćelija koje oslobađaju proteinske sadržaje svojih intracelularnih granula kada se nađu u inflamatornom okruženju. **Ji Ru Rong i sar.**(47) tvrde da BMAC može izazvati više pozitivnih efekata sekrecijom faktora rasta i anti-inflamatornih citokina sa efektom ne samo na inflamaciju u kolenu već i na neuroinflamaciju. **Wei Guo i sar.**(216) su eksperimentalno dokazali efekat kako lokalne tako i sistemske inekcije BMAC na periferne i centralne opioidne receptore sa efektom dugoročnog povećanja praga bola a objašnjenje je dato preko "up"-regulacije anti-inflamatornih citokina poput interleukin-2 (IL-2), IL-4, i IL-10 i "down"-regulacijeproinflamatornih citokina poput TNF ili interleukina-17. **Gang Chen i sar.** (217) objašnjenje smanjenja bola je našao u efektu BMAC na ganglije dorzalnih korenova preko lučenja TGF- $\beta$ 1. Statistički značajna razlika u smanjenju bolnosti između BMAC i druge dve inekcije može se objasniti rezultatima istraživanja koje su sprovedi **Cassano i sar.**(218) mereći koncentracije različitih bioaktivnih supstanci u L-PRP, P-PRP i BMAC. Vrednosti TGF- $\beta$ 1 i PDGF nisu varirale između različitih formulacija BMAC i PRP kao ni broj trombocita ali je ono što je uočljivo bila značajno veća koncentracija IL-1 receptor antagonista ( $p = 0.0018$ ) u BMAC. Vrednost u BMAC je bila 13,432 pg/mL dok je u PRP bila značajno manja - 588 pg/mL. Odnos IL-1ra/IL-1 $\beta$  je bio takav da može da postigne klinički efekat - smanjenje inflamacije i bola.

Klinička efikasnost inekcije BMAC u lečenju osteoartritisa kolena je ispitivana nakon opserviranog perioda u odnosu na pre-interventni period, a u poređenju sa drugim regenerativnim terapijama do sada je urađeno samo jedno istraživanje. **Anz i sar.** (210) su u studiji koja je metodološki veoma slična ovom istraživanju došli do zaključka da ne postoji statistički značajna razlika u terapiji BMAC i PRP u lečenju OA kolena. U istraživanju je učestvovalo 90 pacijenata (49 BMAC i 41 PRP) koji su randomizovani u dve grupe. Starost pacijenata se kretala od 18-80 godina, sa prosekom od 54,1 (+/- 11.9), BMI 28,2 (+/- 5,7) što odgovara našim grupama i nešto lakšim stepenom artroze (ukupno KL gradus 1,8 +/-0,7, u BMAC grupi 1,8 a u PRP grupi 1,9), što je značajno niži stepen bolesti kolena (u ovom istraživanju je za BMAC grupu prosečna vrednost KL stepena 3 a PRP grupe je 2,82). U terapiji je korišćen L-PRP, a sastav BMAC je bio sličan po histohemijskim karakteristikama ovom istraživanju. Za razliku od ovog istraživanja, kostna srž je aspirirana iz krila bedrene kosti, pod kontrolom ultrazvuka. Kao klinički testovi korišćeni su WOMAC i IKDC skala. Distribucija rezultat u smislu poređenja sa preinterventnim vrednostima je veoma slična našim rezultatima : WOMAC preinterventno za BMAC= 35,3+/-18,1 a za PRP= 32,1+/-17,9 sa statistički značajnim padom (tj. kliničkim poboljšanjem) nakon 3, 6 9 i 12 meseci. Nakon 12 meseci, WOMAC je 19,4+/-16,2 za BMAC odnosno 16,8+/-16,9 za PRP. Slična distribucija je i kada je u pitanju IKDC skala: preinterventno je za BMAC grupu 45 +/-14,2 a za PRP grupu 47,4+/-16,6 da bi nakon terapije došlo do rasta ove skale (kliničkog poboljšanja koje je statistički značajno i na kraju studije nakon 12 meseci iznosi za BMAC grupu 64,3+/-20,8 a za PRP grupu 63,7+/-19,6. Kada posmatramo naše rezultate, izražene kroz ove dve skale, rezultati su slični: u WOMAC skali, nema statistički značajnih razlika kada je u pitanju poređenje BMAC i L-PRP terapije ni u jednom od merenja do 12. meseci, iako je BMAC davao nešto bolje rezultate. Kod IKDC skale, značajnost postoji u merenjima trećeg i šestog meseca ali ga nema u merenjima nakon 9 i 12. meseci. Bez obzira na odsustvo statistički značajne razlike, bolji rezultat BMAC u odnosu na studiju **Anz-a i sar.** bi mogao da se tumači razlikama u karakteristikama pacijenata, kada se posmatra KL skala. Sa obzirom da u pomenutom istraživanju dominiraju lakši OA slučajevi, moguće je da je PRP terapija u tom slučaju efikasnija a da se potom efikasnost PRP, za razliku od BMAC terapiju, smanjuje kako se povećava težina artroze. U našem istraživanju nije vršeno poređenje ove dve terapije zasebno po grupama KL skale.

Što se tiče drugih publikacija o efikasnosti inekcije BMAC, *Chahla i sar.* (219) su u svom sistematskom pregledu sumirali rezultate studija sa koncentratom koštane srži u terapiji kako osteoartritis, tako i osteohondralnih lezija. Osam studija vezanih za operativnu ili injekcionu terapiju lezija hrskavice je uključeno u analizu. U zaključku je potvrđen stav o kliničkoj efikasnosti BMAC terapije. *Centeno i sar.* (220) su uradili intraartikularnu aplikaciju BMAC kod 616 pacijenata i poredili su efekte kako sa preinterventnim skorovima tako i sa 244 pacijenta kojima je pored BMAC inekcije apliciran i adipozni graft odnosno aspirat masti (115). Prema njihovim nalazima, postojala je značajna statistička razlika između rezultata kliničkih skorova pre-interventno i nakon 12 meseci, ali nije bilo razlike kada su u pitanju ispitivane grupe (sa ili bez lipoaspirata). *Kim Joe-Do i sar.* (115) su u svojoj studiji urađenoj na 75 pacijenata poredili rezultate pre i nakon 12 meseci. Zajedno sa oko 7 cc BMAC, u koleno je ubrizgavan i 10 cc lipoaspirata. Od kliničkih skorova, meren je VAS, IKDC, KOOS, Lysholm skore i SF-36 skore. U odnosu na preinterventne vrednosti, obrazac poboljšanja kliničke sike i funkcionalnosti zgloba izražen u svim skorovima je bio identičan našim nalazima u ovom istraživanju. *Hauser i sar.* (221) su u prikazu više slučajeva lečili OA kako kolena tako i kuka ali u kombinovali terapiju BMAC sa proloterapijom ili PRP. Pritom su inekcije davane u više intervala. Obrazac funkcionalnih skorova je bio sličan našim nalazima kada se poredi pre-interventni period i period nakon godinu dana. *Sampson i sar.* (82) su tretirali 125 pacijenata sa oko 6 cc BMAC a nakon 8 nedelja su istim pacijentima ubrizgavali oko 5 ml PRP. Medijana perioda praćenja je bila 148 dana. Medijana smanjenja skale bola je bila 71,4% izraženo na VAS skali a oko 98% pacijenata je bilo zadovoljno intervencijom. *Oliver i sar.* (222) su tretirali 70 pacijenata sa oko 3 ml BMAC i 2 ml lipoaspirata u jednoj dozi. Period praćenja je bio 180 dana a klinički nalazi su mereni KOOS subskalama. I nakon 180 dana postojala je statistički značajna razlika u odnosu na preinterventni što je slično našim rezultatima. Pored poređenja kliničkih skorova preinterventno i u odnosu na opservirani period, nekoliko studija je rađeno i sa aktivnim komparatorima. Ranije spomenuta studija *Shapiro i sar.* (212) kod koje je 25 pacijenata koji boluju od OA oba kolena tretirano sa jednom inekcijom BMAC i PRP dok je u drugo koleno ubrizgan slani rastvor. Vreme praćenja je bilo 6 meseci. Prema njihovim nalazima, nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim testovima funkcije kolena ( $P \leq 0.019$ ) kao i pada intenziteta bola ( $P > 0.09$ ). *Centeno i sar.* (223) su u svojoj studiji randomizovali 48 pacijenata u BMAC grupu i grupu gde je terapija OA kolena bila samo fizikalna terapija. Opisane su statistički značajne razlike između posmatranih grupa već nakon 3 meseca a klinički efekti u BMAC grupi su bili značajno bolji i nakon 24 meseca.

Kada govorimo o analizi rezultata inekcije L-PRP u dostupnoj literaturi, ranije je naglašeno da je ova terapija mnogo bolje istražena od BMAC kroz publikovanje rezultata velikih randomizovanih studija i meta-analiza. Jedna od karakteristika je heterogenost, kako u metodologiji tako i u konačnim rezultatima. Ranije navedeno istraživanje *Anza i sar.* (210) je jedino koje je direktno poredilo BMAC i PRP i prikazalo rezultate suprotne rezultatima u ovom istraživanju u smislu odsustva razlika u efikasnosti ove dve terapije. Razlika u rezultatima BMAC i L-PRP uočljiva u našem istraživanju u svim posmatranim periodima i u svim skalama bi mogla imati i molekularno objašnjenje. Istraživanje *Cassana i sar.* (218) je utvrdilo značajno veću koncentraciju IL-1 receptor antagonista (IL-1 Ra) u BMAC u odnosu na PRP i sa kojom je objašnjen efikasniji analgetski efekat. Studija koju su prezentovali *Ziegler i sar.* (224) a u kojoj su poređeni anabolički, anti-inflamatorni i pro-inflamatorni citokini, hemokini i faktori rasta u BMAC, venskoj krvi, L-PRP i P-PRP i gde je identično nađena IL-1Ra u poređenju sa L-PRP i P-PRP. Pored toga, kod *Cassana i sar.* (218) je primećena razlika u ćelijskom sadržaju i koncentraciji faktora rasta. U BMAC se nalazi 11.8 puta više leukocita, 19.4 puta više neutrofila i nego u PRP bez statističke razlike u broju trombocita. Što se tiče faktora rasta, u BMAC se nalazi 172,5 puta više VEGF, oko 78 puta više IL-8, potom 4,6 puta više IL-1 $\beta$ , oko 3,4 puta više TGF -  $\beta$ 2 i 1,3 puta više koncentracije PDGF nego u PRP. Moguće objašnjenje ovog fenomena se može naći u činjenici da BMAC sadrži mnogo veću količinu faktora rasta nego koncentrat trombocita iz periferne krvi (83,225).

Uz ovakav celularni sastav BMAC sa visokom koncentracijom bele krvne loze mi smo postigli pozitivan klinički efekat. Iako ni do danas dejstvo leukocita na ukupan klinički rezultat PRP nije razjašnjeno (226), *Yin i sar.* (227) su objasnili putem animalnog modela da prisustvo leukocita slabi anti-inflamatorne "napore" ostalih komponenti PRP preko oslobađanja IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, i TNF- $\alpha$ . Takođe, smatra se da prisustvo leukocita stimuliše stvaranje reaktivnog kiseonika koji dovodi do dalje tkivne destrukcije i inflamacije (228). *Zigler i sar.* (224) su merili koncentracije različitih bioaktivnih supstanci u BMAC ali i više tipova PRP. Utvrđeno je da L-PRP sadrži u sebi značajno veće koncentracije Il-1Ra nego P-PRP kao i PDGF  $\alpha$ , PDGF  $\beta$  i MMP-1 u odnosu na P-PRP. Zbog prisustva leukocita koncentrat trombocita sa njima se pre predlaže za mekotkivne aplikacije (povrede i hronični procesi tetiva i mišića) nego za lečenje OA. Sa obzirom da se u BMAC nalazi 11.8 puta više leukocita nego u PRP, postavlja se pitanje zbog čega se njihov "štetni" efekat ne odražava na ukupni klinički efekat BMAC u lečenju OA kolena? Objašnjenje bi se moglo naći u zaista impresivnim koncentracijama Il-1Ra u BMAC, koji su po tvrdnji *Cassana i sar.* (218) u stanju da u potpunosti zaustave aktivnost Il-1 i njegovu kataboličku aktivnost kao i kaskadnu reakciju koju on pokreće.

Klinička efikasnost PRP je sublimirana u brojnim sistematskim i meta-analizama kao i "overlapping" meta-analizama (156–158,161–163,229–232) gde se kao aktivni komparatori koriste HA, a retko kortikosteroidi i NSAID i koji uglavnom favorizuju PRP da daje klinički bolje rezultate i nakon 12 meseci.

Terapija sa kojom se meri efikasnost PRP u gotovo svim ovim istraživanjima bila je HA. Sa obzirom da u našem istraživanju nisu dobijeni rezultati koji bi govorili u prilog statistički potvrđenoj superiornosti terapije PRP u odnosu na HA, iako su svi klinički testovi pokazivali da pacijenti bolje reaguju na PRP (ali i dalje bez statistički značajnih razlika) objašnjenje bi mogli naći u ranije opisanoj koncentraciji leukocita koji je u formulaciji korišćenju za ovo istraživanje bio preko dva puta od bazalne vrednosti i da je moguće da upravo prisustvo leukocita smanjuje kliničku efikasnost ostalih bioaktivnih supstanci koje PRP sadrži.

BMAC je intraartikularno apliciran dat kroz tri najčešće korišćena injekciona portala. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, opisuje se i koristi 8 portala za inekcionu terapiju kolena (uz mnoge modifikacije), i to: superolateralni (suprapatelolateralni), superomedijalni (suprapatelomedijalni), mid-patelarni lateralni i medijalni, anterolateralni, anteromedijalni, Waddellov i modifikovani Waddellov portal (233). Postoji veliki broj podataka vezan za preciznost i tačnost ovih portala u smislu ishodišta inektiranja tečnosti tačno u zglob (64,234,235). U ovom istraživanju, fokus je bio na utvrđivanju kliničke efikasnosti intraartikularnih inekcija sa pretpostavkom da su sve one date tačno u zglob a ne van zgloba. Da bi se povećala verovatnoća tačnosti ubrizgavanja terapije u zglob, opisuju se nekoliko tehnika i menevara, korišćenjem anatomske odrednice koje preciznije određuju mesto uboda kao i korišćenje "imidžing" dijagnostike (64,201,202,235–238). *Hermans i sar.* (233), navode da je superolateralni portal sa nogom u punoj ekstenziji kolena bio najistraženiji, i najčešće korišćen portal sa najvišim stepenom tačnosti od 91% (95%, CI-84-99%). Lateralni mid-patelarni portal pa potom anterolateralni i anteromedijalni portal su pokazali najniži stepen pulovanog stepena tačnosti - 85% (95% CI 68-100%), 67% (95% CI 43-91%) i 72% (95% CI 65-78). Istraživanjem *Jacksona i sar.* (64) je utvrđeno da je tačnost anterolateralnog portala 71%, anteromedijalnog 73% a mid-patelarnog lateralnog 93%. Kod anterolateralnog portala sa nogom u punoj fleksiji, koji je opisao *Hussein i sar.* (202), a koji se koristio u ovom istraživanju kao jedan od portala u BMAC terapiji postignut je stepen tačnosti od 97,14% što je ogroman napredak u odnosu kada se poredi sa standardnim anterolateralnim portalom sa tačnošću od 74,28% po tom istraživanju ili 67% po istraživanju *Hermansa i sar* (233).

Lokalizacije portala mogu da utiču na kliničku efikasnost, pošto svaka formulacija koja se ubrizga u koleno ima svoju dinamiku fluida (60,61).

Sa obzirom da u našem istraživanju nije bilo razlika u kliničkoj efikasnosti BMAC bez obzira na mesto davanja te da je visok procenat pacijenata (90,01%) izrazilo želju da ponovi intervenciju iz čega bi se moglo zaključiti da je terapija bila visoko efikasna i nesumnjivo ubrizgana tačno u oboleli zglob, dolazimo do zaključka da regenerativne inekcije mogu biti ubrizgane kroz bilo koji portal sa kojim je lekar familijaran te da nije potrebno, kada je koleno u pitanju, koristiti neku od dijagnostičkih metoda radi potvrde intraartikularnog plasmana igle. U radovima *Cunnington i sar.* (239). i *Hirch i sar.* (240) koji su pacijente tretirali sa intra-artikularnim inekcijama kortikosteroida, opisan je fenomen da je klinička efikasnost izražena bez obzira da li je igla bila plasirana u zglob ili je bila van zgloba i to kako za bol u zglobu tako i za vraćanje funkcionalnog efekta zgloba. Ranije opisan placebo efekat intraartikularnih inekcija (241) kao i lokalni ili sistemski efekti terapije zbog povećanja tkivne permeabilnosti mogu biti objašnjenje za ovaj fenomen.

Sa obzirom na veliku pristupačnost kolenom zglobu, relativno veliki volumen zgloba i veliki broj portala kojima se sa velikom tačnošću kolenu može pristupiti, te da je krivulja učenja za davanje intraartikularnih inekcija prilično kratka i ne zahteva veliku hiruršku veštinu ili iskustvo, nejasni i sporni su rezultati koji pokazuju da kod nekih portala gotovo 30% inekcija se ubrizgava a da je zglob "promašen", kao što je utvrdio *Hermans i sar.* (233) ili *Jackson i sar.* (64).

VAS bol skala kojom su pacijenti opisivali bolnost procedure inektiranja u zglob po portalima (VAS bol: SL -  $3.64 \pm 2.60$ , AL -  $3.56 \pm 3.36$ , AM -  $3.69 \pm 3.02$ ) koji je nađen u ovom istraživanju je približno jednak rezultatima u sličnim studijama (202,237,242). Rezultati ovog istraživanja se razlikuju od rezultata koje je publikovao *Sung-Yup Lee i sar.* (237) gde je preporučen superolateralni portal kao najmanje bolan. Glavni izvor bola, kada je u pitanju davanje intra-artikularne inekcije potiče od okolnih mekotkivnih struktura poput kože, potkožnog tkiva, periosteuma, mišića ili kapsule koji su bogati nervnim završecima kao i intraartikularnih struktura poput Hofinog masnog tkiva, sinovije ili drugih struktura u kojima vrh igle može da završi prilikom procedure (202). Terapija simptoma osteoartritisu uveliko zavisi od tačnog i preciznog lokalnog aplikovanja regenerativnih terapija kao i njihovog zadržavanja u što većem vremenskom periodu radi anti-inflamatornog i anaboličkog dejstva (243). Iako je danas trend u svetu da se za intraartikularnu aplikaciju kako kortikosteroida tako i za regenerativnih preparata koriste "image-guide" tehnike poput ultrazvuka (244), u našem istraživanju su davane inekcije korišćenjem samo anatomskih odrednica. U nekoliko istraživanja (243,245), nakon davanja inekcije kortikosteroida pod ultrazvukom, nije uočeno značajno dugoročno poboljšanje na skali bola koje je objašnjeno kratkim zadržavanjem ubrizganog leka. Iako je ubriyavanje rađeno bez vizuelizacije lokalizacije ubrizganog preparata, retencija nije igrala značajnu ulogu pa je u ovoj studiji utvrđeno značajno poboljšanje svih parametara čak i nakon 12 meseci kod velike većine pacijenata. Ono što je impresivno je činjenica da se vreme zadržavanja proteniskih molekula iz BMAC ili drugih terapija u kolenu meri satima (za BMAC je pretpostavljeno vreme 2-4 sata) (59,246) pre nego što bude uklonjeno iz zgloba ranije opisanim mehanizmima ali da uprkos tako kratkom zadržavanju mehanizam raspoređivanja fluida u zglobu, lokalnog kontakta sa sinovijom i hrskavicom, te drugim strukturama zgloba, vezivanja proteina za receptore na ciljanim ćelijama, "pobuđivanju" ćelija (signaling eng.) i aktivaciji receptora kao i drugim mehanizmima može izazvati dugoročan klinički efekat (66,243,246). Ova činjenica je inspirišuća za dalja istraživanja.

Svi pacijenti iz BMAC grupe su podjeljeni u grupe prema težini artroze iskazane Kelgren-Lawrence skalom (KL), indeksa telesne mase i godina starosti. Kroz sve kliničke skale je rađeno poređenje sa ciljem da se utvrdi uticaj težine artroze, BMI i starosti pacijenta na klinički rezultat terapije i dobijeni rezultati, uglavnom slični po svim testovima i VAS skalom govore u prilog značajno boljem efektu terapije kod KL gr.II i KL gr.III u odnosu na KL gr. IV, bez statistički značajnih razlika kada je u pitanju BMI i statistički značajne razlike u KOOS overall skali između mlađih od 55 godina u odnosu na dve starije grupe nakon 9. i 12. meseca. *Gursoy S. i sar.* (247) su u svom istraživanju našli sličnu distribuciju kliničke efikasnosti sa značajno nižim vrednostima rezultata kod teških artroza KL gr.IV i bez uticaja BMI na konačni rezultat. Sličan nalaz, kada je u pitanju težina artroze, se opisuje u radu kod *Kim Joe-Do i sar.* (115) gde je kod KL gr.IV artroze značajno slabiji rezultat u smislu kliničkog poboljšanja. Nasuprot ovim nalazima, *Oliver i sar.* (248) nisu našli statističku vezu između težine artroze i kliničkog poboljšanja. U do sada najmasovnijoj studiji koja je obuhvatila 840 pacijenata, od toga 616 sa identičnom intervencijom kao što je rađena u ovom istraživanju, *Centeno i sar.* (220) su utvrdili da postoji uticaj kako KL grade skale (razlika između KL gr.II u odnosu na KL gr. III i IV), tako i godina pacijenta, BMI indeksa i pola, sa tim što je njihov zaključak da je BMAC inekcija efikasnija kod mlađih ljudi, sa nižim indeksom telesne mase, lakšom artrozom kao i kod osoba ženskog pola.

Kvalitet života pacijenata tretiranih BMAC, PRP i HA je statistički poboljššan kako po fizičkim tako i po mentalnim i drugim skalama u odnosu na preinterventni period. U literaturi koja je dostupna, do sada nisu upoređivani parametri SF-36 skale kada je u pitanju BMAC terapija kolena tako da ne postoji adekvatno poređenje naših rezultata sa rezultatima iz literature niti je rađeno poređenje BMAC sa drugim regenerativnim metodama. *Duif i sar.*(249) su mereći komponente SF-36 skale u duplo slepom kliničkom istraživanju, našli statistički značajnu razliku u sumarnom skor u fizičke aktivnosti nakon aplikacije P-PRP nakon artroskopije kolena kod pacijenata koji boluju od osteoartritisa kolena. Nakon 6 nedelja, vrednosti kod pacijenata tretiranih sa P-PRP su bile 33.9 u poređenju sa pacijentima bez ove terapije (25.6,  $p = 0.001$ ) a slična distribucija je dobijena nakon 6 meseci (29.9 vs. 27.1,  $p = 0.027$ ) sa zaključkom da nije bilo razlika nakon godinu dana (31.4 vs. 30.1,  $p = 0.438$ ). U LOBRAS studiji, koju je publikovao *Kearey i sar.* (250), gde je 119 pacijenata tretirano sa jednom dozom preparata hijaluronske kiseline (Synvisc®), pored poboljšanja u drugim kliničkim skalama dokazano je poboljšanje u komponentama SF-36 skale i nakon 52 nedelje. *Raeissadat i sar.* (251) su u randomizovanoj kliničkoj studiji poredili efikasnost PRP i HA, i pored WOMAC skale, koristili su i SF-36 skalu prativši pacijente 12 meseci. Po njihovim nalazima, kod obe grupe je došlo do kliničkog poboljšanja skala WOMAC "pain" i "bodily pain" u odnosu na pre-interventni period, statistički boljim rezultatima u PRP grupi što se tiče kliničkih nalaza kao i poboljšanja u SF-36 skali samo u PRP grupi. *Jubert i sar.*(252) su u prospektivnoj, duplo slepoj kliničkoj studiji poredili rezultate jedne inekcije PRP a kao komparator je bila inekcija kortikosteroida u terapiji uznapredovalog osteoartritisa. U obe grupe došlo je do kliničkih poboljšanja, sa boljim rezultatima u PRP grupi ali bez statističke značajnosti. Podskala SF-36, "kvalitet života", se statistički razlikovao između terapijskih grupa nakon 3 i 6 meseci sa poboljšanjem u PRP grupi što je dovelo i do poboljšanja u podskali "generalno zdravlje" koje je bilo statistički različito nakon 6 meseci u korist PRP grupe. Jedan od interesantnih zaključaka ove studije je da se kod pacijenata sa više od 67 godina života i krajnjim stadijumom osteoartritisa, jedna doza PRP ima identičan efekat sa jednom dozom kortikosteroidne inekcije.

U ovom istraživanju, nakon 12 meseci, pacijenti su zamoljeni da se izjasne o korišćenju NSAID terapije u slučaju bolova i preporučenih fizikalnih procedura sa namerom da se utvrdi da li pacijenti traže još neku terapijsku mogućnost zbog perzistiranja tegoba. Očekivano, statistički značajno manja upotreba NSAID lekova bila u BMAC grupi kao i odlazak na fizikalnu terapiju. Sa obzirom da je pitanje primene fizikalne terapije problematično za tumačenje jer je zbog organizacije našeg zdravstvenog sistema ona različito dostupna i različitog kvaliteta, u ovom istraživanju je interesantnije korišćenje NSAID lekova koji su dostupni i koje pacijenti sami uzimaju po potrebi. Očigledno, potreba je bila najmanja u BMAC grupi.



Još jedno pitanje je postavljeno pacijentima na kraju istraživanja u sve tri grupe: da li bi ponovili intervenciju?. Namera je da se ovim pitanjem utvrdi potpuno objektivan stav pacijenta prema terapiji. Namera pacijenta da se ponovo izloži intervenciji koja je relativno diskomforna, govori u prilog njihovog stava prema benefitima terapije. Zanimljivo je da je najveći izraz volje da se ponovi intervencija kod grupe PRP (94,1%) u odnosu na BMAC (90,1%) i HA (86,7%) sa obzirom da je BMAC dao klinički bolji rezultat. Iako nema statistički značajne razlike u ovom poređenju, objašnjenje manjeg procenta pacijenata koji bi ponovili intervenciju kod BMAC uprkos boljim rezultatima leži u njenoj većoj invazivnosti sa obzirom da aspiracija koštane srži iz proksimalne tibije, iako u anesteziji, može biti neprijatna. *Themistocleous i sar.* (213) su u svom istraživanju efikasnosti BMAC terapije, na kraju studije ponudili pacijentima opciju ugradnje totalne proteze kolena ili ponavljanja BMAC terapije i postavili pitanje " da li bi preporučili intervenciju vašem bliskom prijatelju sa sličnim tegobama?". Od 121 pacijenta koji je kompletirao studiju koja je trajala 6 meseci, 73.5% se izjasnilo da želi da ponovi BMAC proceduru a 5% je odabralo intervenciju ugradnje totalne proteze kolena. Takođe, 86,7% pacijenata je izjavilo da bi preporučilo intervenciju nekome od svojih bliskih prijatelja u slučaju da imaju slične tegobe. *Sampson i sar.* (82) su u svojoj studiji gde je praćeno 125 pacijenata sa prosečnim vremenom praćenja od 148 dana, po pitanju želje da se intervencija ponovi dobili rezultate slične rezultatima u ovom istraživanju - 91,7 % je želelo da ponovi intervenciju a 94% je iskazalo volju da intervenciju preporuči bliskom prijatelju sa sličnim tegobama. Ono što je drugačije je vremenski okvir: u ovom istraživanju, pacijenti su se izjašnjavali nakon 12 meseci.

Intraartikularna aplikacija lekova ima i snažan placebo (67). Kada pacijenti daju sami sud o svojim tegobama poput bola ili ukočenja kolena a nakon intraartikularne terapije, delimično su pod uticajem placebo efekta (253). Kada govorimo o ovom efektu, smatra se da je on čak jači kada su u pitanju intraartikularne inekcije u poređenju sa efektom nakon topikalne ili oralne terapije (254). Mada je intraartikularni vid terapije veoma rasprostranjen u lečenju OA kolena, postoje protivurečni podaci kada su mali uzorci ili su rezultati među grupama veoma slični (241). Kada je u pitanju terapija npr. BMAC, istraživanje *Shapiro i sar.* (212) kod pacijenata sa bilateralnim promenama je pokazalo da ako se u jedno koleno da formulacija BMAC a u drugo koleno običan slani rastvor, a da se pritom ne saopštava pacijentu o sadržini inekcije, ne postoje razlike u efektu i da poboljšanje kliničkih parametara perzistira tokom vremena od 6. meseci u oba kolena. Ovo svakako ne znači da je slani rastvor idealan, gotovo besplatan a efikasan lek za OA i postavlja se pitanje kako bi pacijenti reagovali kada bi znali da im se samo salni rastvor ubrizgava u bolno koleno. Pitanje placebo efekta, dakle, ostaje otvoreno za dalja istraživanja.

Iako su regenerativne terapije u lečenju osteoartritisa kolena danas i dalje predmet sporenja, favorizovanja ili osporavanja od strane velikih autoriteta naše struke, gotovo da nema niti jedne bolnice, bilo državne ili privatne, i kod nas i u svetu, da nije svojim pacijentima ponudila neku od ovih opcija. Razloga što još uvek nema konsenzualnog stava o efikasnosti ovih terapija je više, a o njima smo diskutovali i ranije, pogotovo sa pozicije objektivne kritike heterogenosti ovih terapija. Drugi važan razlog je nedostatak kvalitetnih studija po visokim standardima u kojima bi se nedvosmisleno dokazala klinička efikasnost i bezbednost ovih preparata, i verujem da je ovaj rad ponudio jedno od tih istraživanja koje može biti deo neke šire meta-analize ili biti korišćen kao jedan od dokaza za upotrebu ovih preparata.

Ovo istraživanje je imalo nekoliko **ograničenja**. Pacijenti su randomizovani po "blok" principu, odnosno prvo je tretirana terapijska grupa BMAC a potom nakon 6 meseci, po istom protokolu i druge dve grupe. Svakako bi bilo istraživački povoljnije da je randomizacija vršena istovremeno za sve tri intervencije.

Takođe, broj pacijenata koji je tretiran po grupama nije identičan. Realno ograničenje je postojalo zbog limitiranog broja terapijskih setova za PRP i broj injekcija HA. Donekle je ovo ograničenje kompenzovano homogenošću grupa po ključnim parametrima osteoartritisa: indeksu telesne mase, težini artroze i godina starosti.

Kada se pogledaju preinterventni rezultati, BMAC grupa u skalama ima inicijalno nešto manje klinički izražene tegobe, što bi moglo da stvori utisak da su postinterventno bolji rezultati BMAC grupe posledica manje izraženih preinterventnih tegoba. Ipak, razlike u rezultatima između interventnih grupa su statistički toliko značajnije kod BMAC grupe da ova dilema, po nama, ne stoji.

Zbog načina na koji se intervencija izvodi, u smislu da se kod jedne grupe aspirira koštana srž, kod druge grupe se uzima krv a kod treće se samo daje injekcija u koleno, bilo je teško dizajnirati studiju u kojoj bi postojala manja pristrasnost, kako pacijenata, tako i lekara koji vrši intervenciju. Otvorenost studije u smislu trenutnog saznanja pacijenta kojoj interventnoj grupi pripada je jedno od ograničenja.

Da bi sve ove terapije postale deo rutinske prakse lečenja osteoartritisa u budućnosti, neophodno je da se sprovode kvalitetnije studije, sa većim brojem pacijenata, po mogućnosti isključenja pristrasnosti dizajniranjem "duplo slepog" istraživanja. Takođe, neophodno je insistirati na manje heterogenom sadržaju bioloških preparata .

## 6. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem došlo se do sledećih zaključaka:

- Sve tri terapije primenjene u ovoj studiji, BMAC, HA i PRP pomažu pacijentima koji boluju od osteoartritisa kolena: smanjuju bol, poboljšavaju njihove fizičke performanse i kvalitet života. Ovakav rezultat lečenja zadržao se tokom celokupnog praćenja u trajanju od godinu dana.
- BMAC terapija je pokazala nešto bolje rezultate u odnosu na PRP, a statistički je značajno uspešnija od HA u lečenju osteoartritisa kolena.
- Sve tri regenerativne terapije su bezbedne za upotrebu, bez ozbiljnih neželjenih efekata, spadaju u minimalno invazivne procedure, kako po obimu trajanja tako i u smislu bolnog osećaja.
- Kvalitet života pacijenata je značajno unapređen korišćenjem ove tri terapije u odnosu na pre-interventni period sa najznačajnijim poboljšanjem kod pacijenata lečenih BMAC procedurom
- Nije uočena razlika u rezultatima lečenja u odnosu na korišćenje različitih portala prilikom primene BMAC formulacije.
- Regenerativne procedure daju bolje rezultate kod mlađih pacijenata, onih sa manjom telesnom masom i lakšim artrotičnim promenama.

## 7. LITERATURA

1. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Nat Bone Res.* 2016;4:15040.
2. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: trauma vs disease. In: *Osteochondral Tissue Engineering.* Springer; 2018. p. 63–83.
3. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthr Cartil.* 2002;10(1):1–4.
4. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64(6):1697–707.
5. Levy DM, Petersen KA, Vaught MS, Christian DR, Cole BJ. Injections for knee osteoarthritis: corticosteroids, Viscosupplementation, platelet-rich plasma, and autologous stem cells. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2018;34(5):1730–43.
6. Walsh DA, Stocks J. New Therapeutic Targets for Osteoarthritis Pain. *SLAS Discov.* 2017;22(8):931–49.
7. DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice.* Vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Bridges PS. Prehistoric arthritis in the Americas. *Annu Rev Anthropol.* 1992;21(1):67–91.
9. Martel-Pelletier J, Pelletier J. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. *Biomed Heal Res Eur COMMUNITIES THEN IOS Press.* 2007;70:3.
10. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangness CT. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2019;15(2):77–90. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0123-4>
11. Aigner T, Söder S, Gebhard PM, McAlinden A, Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis—structure, chaos and senescence. *Nat Rev Rheumatol.* 2007;3(7):391.
12. Dell’Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018;13(1).
13. Courties A. Is there one or more osteoarthritis? *Rev Prat.* 2019;69(5):502.
14. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54–7.
15. Sabatini L, Conti A. Controversies in treatment of early osteoarthritis of the knee. *Ann Jt.* 2017;2(5).
16. Ryd L, Brittberg M, Eriksson K, Jurvelin JS, Lindahl A, Marlovits S, et al. Pre-osteoarthritis: definition and diagnosis of an elusive clinical entity. *Cartilage.* 2015;6(3):156–65.
17. Snoeker B, Turkiewicz A, Magnusson K, Frobell R, Yu D, Peat G, et al. Risk of knee osteoarthritis after different types of knee injuries in young adults: a population-based cohort study. *Br J Sports Med.* 2019;
18. Dare D, Rodeo S. Mechanisms of post-traumatic osteoarthritis after ACL injury. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(10):448.
19. Englund M, Guermazi A, Lohmander LS. The meniscus in knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin.* 2009;35(3):579–90.
20. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, et al. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: the Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol.* 2009;60(3):831–9.
21. Anderson DD, Marsh JL, Brown TD. The pathomechanical etiology of post-traumatic osteoarthritis following intraarticular fractures. *Iowa Orthop J.* 2011;31:1.

22. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23(11):1825–34.
23. Swärd P, Frobell R, Englund M, Roos H, Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis)—a cross-sectional analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2012;20(11):1302–8.
24. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):401–6.
25. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, Favero M, Ramonda R, Oliviero F, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD open.* 2016;2(2):e000279.
26. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494.
27. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994;84(3):351–8.
28. Leyland KM, Hart DJ, Javaid MK, Judge A, Kiran A, Soni A, et al. The natural history of radiographic knee osteoarthritis: A fourteen-year population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2243–51.
29. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1659–64.
30. Losina E, Weinstein AM, Reichmann WM, Burbine SA, Solomon DH, Daigle ME, et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):703–11.
31. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23(11):1966–71.
32. Lotz M, Loeser RF. Effects of aging on articular cartilage homeostasis. *Bone.* 2012;51(2):241–8.
33. Pauli C, Grogan SP, Patil S, Otsuki S, Hasegawa A, Koziol J, et al. Macroscopic and histopathologic analysis of human knee menisci in aging and osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(9):1132–41.
34. Hasegawa A, Otsuki S, Pauli C, Miyaki S, Patil S, Steklov N, et al. Anterior cruciate ligament changes in the human knee joint in aging and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):696–704.
35. Busse B, Djonic D, Milovanovic P, Hahn M, Püschel K, Ritchie RO, et al. Decrease in the osteocyte lacunar density accompanied by hypermineralized lacunar occlusion reveals failure and delay of remodeling in aged human bone. *Aging Cell.* 2010;9(6):1065–75.
36. Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3—inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses.* 2007;69(6):1169–78.
37. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet.* 2015;386(9991):376–87.
38. Rigoglou S, Papavassiliou AG. The NF- $\kappa$ B signalling pathway in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(11):2580–4.
39. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(2):77–94.
40. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192(1):230–7.
41. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour J, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1193–203.

42. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res.* 2018;11:2189.
43. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625.
44. Xia B, Chen D, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):495–505.
45. Malfait A-M, Miller RJ. Emerging Targets for the Management of Osteoarthritis Pain. *Curr Osteoporos Rep [Internet].* 2016 Dec;14(6):260–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730452>
46. Miller RE, Block JA, Malfait A-M. What is new in pain modification in osteoarthritis? *Rheumatology.* 2018;57(suppl\_4):iv99–107.
47. Ji R-R, Chamessian A, Zhang Y-Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science (80 - ).* 2016;354(6312):572–7.
48. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol.* 1986;29(8):1039–49.
49. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483–9.
50. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1991;27:10–2.
51. Arden N, Blanco F, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, Hunter D, et al. Atlas of osteoarthritis. Springer; 2014. 55–68 p.
52. Kolfenbach JR. APPROACH FOR PATIENTS WITH MONOARTICULAR ARTHRITIS SYMPTOMS. *Rheumatol Secrets E-b.* 2019;89.
53. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil.* 2008;16(2):137–62.
54. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(4):476–99.
55. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *JAAOS-Journal Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):577–9.
56. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *JAAOS-Journal Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):571–6.
57. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2004 May 1;63(5):478 LP – 482. Available from: <http://ard.bmj.com/content/63/5/478.abstract>
58. Spitzer AI, Richmond JC, Kraus VB, Gomoll A, Jones DG, Huffman KM, et al. Safety and efficacy of repeat administration of triamcinolone acetonide extended-release in osteoarthritis of the knee: a phase 3b, open-label study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(1):109–24.
59. Evans CH, Kraus VB, Setton LA. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(1):11.
60. Emami A, Tepper J, Short B, Yaksh TL, Bendele AM, Ramani T, et al. Toxicology evaluation of drugs administered via uncommon routes: intranasal, intraocular, intrathecal/intraspinal, and intra-articular. *Int J Toxicol.* 2018;37(1):4–27.
61. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(2):161–92.
62. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(2):226–42.

63. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):749–56.
64. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *JBJS*. 2002;84(9):1522–7.
65. Mwangi TK, Berke IM, Nieves EH, Bell RD, Adams SB, Setton LA. Intra-articular clearance of labeled dextrans from naive and arthritic rat knee joints. *J Control release*. 2018;283:76–83.
66. Larsen C, Østergaard J, Larsen SW, Jensen H, Jacobsen S, Lindegaard C, et al. Intra-articular depot formulation principles: Role in the management of postoperative pain and arthritic disorders. *J Pharm Sci*. 2008;97(11):4622–54.
67. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;
68. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med [Internet]*. 2007 Dec 21;3(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.2217/17460751.3.1.1>
69. Evans CH. Advances in regenerative orthopedics. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2013;88(11):1323–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.04.027>
70. Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO. Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(12):1063–77.
71. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331(14):889–95.
72. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9(5):641–50.
73. Evans CH, Robbins PD. Possible orthopaedic applications of gene therapy. *JBJS*. 1995;77(7):1103–14.
74. Kaiser LR. The future of multihospital systems. *Top Health Care Financ [Internet]*. 1992 Jan 1;18(4):32–45. Available from: [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/1631884/The\\_future\\_of\\_multihospital\\_systems\\_](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/1631884/The_future_of_multihospital_systems_)
75. Dwivedi A, Dwivedi SS, MR T, Muhammad S, Lauritano D. Stem Cell Regenerative Medicine (SCRM)-A New Hope in Orthopedics-Review Article. *J Stem Cell Biol Transpl*. 2019;3(1):4.
76. Spinner DS, Faulkner EC, Carroll MC, Ringo MC, Joines JW. Regenerative Medicine and Cell Therapy in Orthopedics—Health Policy, Regulatory and Clinical Development, and Market Access. *Tech Orthop*. 2019;34(4):224–43.
77. Ehnert S, Glanemann M, Schmitt A, Vogt S, Shanny N, Nussler NC, et al. The possible use of stem cells in regenerative medicine: dream or reality? *Langenbeck's Arch Surg*. 2009;394(6):985–97.
78. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):105.
79. Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):493–507.
80. Li MH, Xiao R, Li JB, Zhu Q. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25(10):1577–87.
81. Delanois RE, Etcheson JI, Sodhi N, Henn RF, Gwam CU, George NE, et al. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2019 Sep 19];34(4):801–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540318311835>
82. Sampson S, Smith J, Vincent H, Aufiero D, Zall M, Botto-van-Bemden A. Intra-articular bone marrow concentrate injection protocol: short-term efficacy in osteoarthritis. *Regen Med [Internet]*. 2016;11(6):511–20. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/rme-2016-0081>

83. Holton J, Imam M, Ward J, Snow M. The basic science of bone marrow aspirate concentrate in chondral injuries. *Orthopedic Reviews*. 2016.
84. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated Bone Marrow Aspirate for the Treatment of Chondral Injuries and Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Outcomes. *Orthop J Sport Med* [Internet]. 2016;4(1):2325967115625481. Available from: <http://ojs.sagepub.com/content/4/1/2325967115625481.full>
85. Lewandowski K, Kowalik MM, Pawlaczyk R, Rogowski J, Hellmann A. Microscopic examination of bone marrow aspirate in healthy adults—comparison of two techniques of slide preparation. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(3):254–61.
86. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* (80 - ). 1999;284(5411):143–7.
87. Martin DR, Cox NR, Hathcock TL, Niemeyer GP, Baker HJ. Isolation and characterization of multipotential mesenchymal stem cells from feline bone marrow. *Exp Hematol*. 2002;30(8):879–86.
88. Bain BJ. The bone marrow aspirate of healthy subjects. *Br J Haematol*. 1996;94(1):206–9.
89. Narbona-Carceles J, Vaquero J, Suárez-Sancho S, Forriol F, Fernández-Santos ME. Bone marrow mesenchymal stem cell aspirates from alternative sources is the knee as good as the iliac crest? *Injury*. 2014;45:S42–7.
90. Caplan AI. Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng*. 2005;11(7–8):1198–211.
91. Sampson S, Botto-van Bemden A, Aufiero D. Stem Cell Therapies for Treatment of Cartilage and Bone Disorders: Osteoarthritis, Avascular Necrosis, and Non-union Fractures. *PM R* [Internet]. 2015;7(4):526–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.01.023>
92. Sampson S, Bemden AB, Aufiero D. Autologous bone marrow concentrate: review and application of a novel intra-articular orthobiologic for cartilage disease. *Phys Sportsmed*. 2013;41(3):7–18.
93. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
94. Caplan AI. Mesenchymal stem cells: Time to change the name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445–51.
95. Sipp D, Robey PG, Turner L. Clear up this stem-cell mess. *Nature Springer*. 2018;455–7.
96. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem*. 1994;56(3):283–94.
97. Sacchetti B, Funari A, Remoli C, Giannicola G, Kogler G, Liedtke S, et al. No identical “mesenchymal stem cells” at different times and sites: human committed progenitors of distinct origin and differentiation potential are incorporated as adventitial cells in microvessels. *Stem cell reports*. 2016;6(6):897–913.
98. Méndez-Ferrer S, Michurina T V, Ferraro F, Mazloom AR, MacArthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010;466(7308):829.
99. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):239–53.
100. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011;9(1):11–5.
101. Khoury M, Alcayaga-Miranda F, Illanes SE, Figueroa FE. The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy. *Front Immunol*. 2014;5:205.
102. Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Luz-Crawford P, Aguila-Díaz C, Fernandez A, Figueroa FE, et al. Characterization of menstrual stem cells: angiogenic effect, migration and hematopoietic stem cell support in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):32.



103. Iturriaga L, Hernáez-Moya R, Erezuma I, Dolatshahi-Pirouz A, Orive G. Advances in stem cell therapy for cartilage regeneration in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(8):883–96.
104. Pistoia V, Raffaghello L. Mesenchymal stromal cells and autoimmunity. *Int Immunol.* 2017;29(2):49–58.
105. Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application. *Stem Cells Int.* 2018;2018.
106. Hached F, Vinatier C, Le Visage C, Gondé H, Guicheux J, Grimandi G, et al. Biomaterial-assisted cell therapy in osteoarthritis: From mesenchymal stem cells to cell encapsulation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(5):730–45.
107. Ding J, Chen B, Lv T, Liu X, Fu X, Wang Q, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Based Engineered Cartilage Ameliorates Polyglycolic Acid/Poly(lactic Acid) Scaffold-Induced Inflammation Through M2 Polarization of Macrophages in a Pig Model. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(8):1079–89.
108. 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):230.
109. Cosenza S, Ruiz M, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Pathogenic or therapeutic extracellular vesicles in rheumatic diseases: role of mesenchymal stem cell-derived vesicles. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):889.
110. Bang OY, Kim EH. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle Therapy for Stroke: Challenges and Progress. *Front Neurol [Internet].* 2019 Mar 12;10:211. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30915025>
111. Matula Z, Németh A, Lőrincz P, Szepesi A, Brózik A, Buzás EI, et al. The role of extracellular vesicle and tunneling nanotube-mediated intercellular cross-talk between mesenchymal stem cells and human peripheral T cells. *Stem Cells Dev.* 2016;25(23):1818–32.
112. Ruiz M, Cosenza S, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Therapeutic application of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(1):33–42.
113. Tao S-C, Yuan T, Zhang Y-L, Yin W-J, Guo S-C, Zhang C-Q. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics.* 2017;7(1):180.
114. Dulić O, Lalić I, Janjić N, Rašović P, Gavrilović G, Abazović D. In step with contemporary trends-stem-celltherapy as a key driver of regenerative orthopedics at the Clinical Center of Vojvodina-preliminary data for the treatment of knee osteoarthritis and osteochondral lesions. *Med Pregl.* 2016;69(suppl. 1):77–84.
115. Kim J-D, Lee GW, Jung GH, Kim CK, Kim T, Park JH, et al. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(8):1505–11.
116. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis with and without adipose graft. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
117. Gobbi A, Whyte GP. One-Stage Cartilage Repair Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold With Activated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Compared With Microfracture Five-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2016;0363546516656179.
118. Yamasaki S, Mera H, Itokazu M, Hashimoto Y, Wakitani S. Cartilage repair with autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation: review of preclinical and clinical studies. *Cartilage.* 2014;5(4):196–202.

119. Piuzzi NS, Hussain ZB, Chahla J, Cinque ME, Moatshe G, Mantripragada VP, et al. Variability in the preparation, reporting, and use of bone marrow aspirate concentrate in musculoskeletal disorders: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *JBJS*. 2018;100(6):517–25.
120. McIntyre JA, Jones IA, Han B, Vangsness Jr CT. Intra-articular mesenchymal stem cell therapy for the human joint: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2018;46(14):3550–63.
121. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Jt Surg*. 2012;94(4):308–16.
122. Sanchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sport Med*. 2009;39(5):345–54.
123. Battinelli EM, Thon JN, Okazaki R, Peters CG, Vijey P, Wilkie AR, et al. Megakaryocytes package contents into separate  $\alpha$ -granules that are differentially distributed in platelets. *Blood Adv*. 2019;3(20):3092–8.
124. Fleury S, Boukhatem I, Bélanger J, Welman M, Lordkipanidzé M. LARGE-SCALE ASSESSMENT OF PLATELET DIFFERENTIAL SECRETION. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):S127–8.
125. Maynard DM, Heijnen HFG, Horne MK, White JG, Gahl WA. Proteomic analysis of platelet  $\alpha$ -granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1945–55.
126. Di Michele M, Van Geet C, Freson K. Recent advances in platelet proteomics. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9(4):451–66.
127. Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: From preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2013;21(8):1717–29.
128. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy [Internet]*. 2011 Nov [cited 2014 Aug 15];27(11):1490–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831567>
129. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med [Internet]*. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566242>
130. Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(10):1415–26.
131. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Jt Bone Spine*. 2016;83(1):31–6.
132. Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3.
133. Ehrenfest DD. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol Cell Press [Internet]*. 2009 [cited 2014 Aug 25];27(3):158–67. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779909000158>
134. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2012;28(7):998–1009.
135. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol [Internet]*. 2012 Jun;13(7):1185–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740373>

136. Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, et al. A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research : The Rationale for New PRP Nomenclature. *PM&R* [Internet]. 2015;7(4):S53–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.02.005>
137. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraudo L, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ open Sport Exerc Med*. 2016;2(1):e000060.
138. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):357–62.
139. Boswell SG, Cole BJ, Sundman E a, Karas V, Fortier L a. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Aug 5];28(3):429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284405>
140. Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:652–60.
141. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res*. 2017;352(1):146–56.
142. Liu X, Wang L, Ma C, Wang G, Zhang Y, Sun S. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):1–16.
143. Guo S-C, Tao S-C, Yin W-J, Qi X, Yuan T, Zhang C-Q. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*. 2017;7(1):81.
144. Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Baglio SR, Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *Eur Cell Mater*. 2014;28:137–51.
145. Burgess DJ. Signalling: vesicle vehicles of genetic information. *Nat Rev Genet*. 2014;15(8):514.
146. Janiszewski M, do Carmo AO, Pedro MA, Silva E, Knobel E, Laurindo FRM. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD (P) H oxidase activity: A novel vascular redox pathway. *Crit Care Med*. 2004;32(3):818–25.
147. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *JBJS*. 2012;94(19):e143.
148. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med*. 2014;42(5):1204–10.
149. Dragoo J, Braun H, Kim HJ, Chu C. The Effect of Platelet Rich Plasma Formulations and Blood Products on Human Synoviocytes. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Aug 15];30(6):e34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749806314003521>
150. Filardo G, Matteo BDI, Marino DI, Merli M, Marcacci M. J oints Leukocyte-poor PRP application for the treatment of knee izi o In te rn a zio na li J oints Ed izi o In te na.
151. Orive G, Andia I, Anitua E, Sa M. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;29(1):37–41.
152. Filardo G, Kon E, Marcacci M. Reply to the letter by Dhillon and colleagues. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2011;19(5):865–6.
153. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):417–20.

154. Moojen DJF, Everts PAM, Schure R, Overdeest EP, van Zundert A, Knape JTA, et al. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2008;26(3):404–10.
155. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke a. B, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med* [Internet]. 2015; Available from: <http://journal.ajsm.org/cgi/doi/10.1177/0363546515580787>
156. Laudy ABM, Bakker EWP, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2015;49(10):657–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416198>
157. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR, et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2015;31(11):2213–21.
158. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. Vol. 95, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014. p. 562–75.
159. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthroscopy*. 2013 Dec;29(12):2037–48.
160. Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Electron physician*. 2016;8(3):2115.
161. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1).
162. Chen P, Huang L, Ma Y, Zhang D, Zhang X, Zhou J, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):385.
163. Zhang H, Wang C, Li H, Huang Y, Li Z. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2019 Oct 11];Volume 12:445–53. Available from: <https://www.dovepress.com/intra-articular-platelet-rich-plasma-versus-hyaluronic-acid-in-the-tre-peer-reviewed-article-DDDT>
164. Kuffler DP. Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief. *J Pain Res*. 2019;12:109.
165. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319825567.
166. Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: a review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *Int J Biol Macromol*. 2018;116:572–84.
167. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2019. p. 563–72.
168. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem*. 2009;16(14):1718–45.

169. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107(3):629–34.
170. McArthur BA, Dy CJ, Fabricant PD, Della Valle AG. Long term safety, efficacy, and patient acceptability of hyaluronic acid injection in patients with painful osteoarthritis of the knee. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:905.
171. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater*. 2013;9(7):7081–92.
172. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci* [Internet]. 2019 Jun 25;6:192. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31294035>
173. Fraser JRE, Kimpton WG, Pierscionek BK, Cahill RNP. The kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints: observations with experimental arthritis in sheep. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 1993. p. 9–17.
174. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. *Am J Sports Med*. 2009;37(8):1636–44.
175. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Maasalu K, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non-inferiority, prospective, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol Suppl*. 2011;29(3):527.
176. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016;20(1):26.
177. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthr Cartil*. 2011;19(6):611–9.
178. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(3):180–91.
179. Sun S-F, Hsu C-W, Hwang C-W, Hsu P-T, Wang J-L, Tsai S-L, et al. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthr Cartil*. 2006;14(7):696–701.
180. Khunmanee S, Jeong Y, Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *J Tissue Eng* [Internet]. 2017 Sep 6;8:2041731417726464–2041731417726464. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912946>
181. Ha C-W, Park Y-B, Choi C-H, Kyung H-S, Lee J-H, Yoo JD, et al. Efficacy and safety of single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs. three injections of high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: a double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):223.
182. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):321.
183. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* [Internet]. 2014 Jul 18 [cited 2014 Aug 16];5(3):351–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4095029&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
184. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54.

185. Chang C-C, Hsieh M-S, Liao S-T, Chen Y-H, Cheng C-W, Huang P-T, et al. Hyaluronan regulates PPAR $\gamma$  and inflammatory responses in IL-1 $\beta$ -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2012;90(2):1168–75.
186. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1 $\beta$ -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol.* 2004;50(2):516–25.
187. Karna E, Miltyk W, Surazyński A, Pałka JA. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of  $\beta$  1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol Cell Biochem.* 2008;308(1–2):57–64.
188. Li J, Gorski DJ, Anemaet W, Velasco J, Takeuchi J, Sandy JD, et al. Hyaluronan injection in murine osteoarthritis prevents TGF $\beta$  1-induced synovial neovascularization and fibrosis and maintains articular cartilage integrity by a CD44-dependent mechanism. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R151.
189. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier; 2018. p. 168–75.
190. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, Chijiwa M, Okada A, Kimura T, et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):1051–8.
191. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res.* 2004;53(8):396–404.
192. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99–107.
193. Lajeunesse D, Delalandre A, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone.* 2003;33(4):703–10.
194. De la Peña E, Sala S, Rovira JC, Schmidt RF, Belmonte C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain.* 2002;99(3):501–8.
195. Asari A, Kanemitsu T, Kurihara H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium. *J Biol Chem.* 2010;285(32):24751–8.
196. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sport Med.* 2016;50(2):84–92.
197. Maheu E, Rannou F, Reginster J-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier; 2016. p. S28–33.
198. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier; 2015. p. 140–9.
199. 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. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):46–54.
200. Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, Patel R, Gomes Z, Patel A, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2020;1–9.
201. Wada M, Fujii T, Inagaki Y, Nagano T, Tanaka Y. Isometric Contraction of the Quadriceps Improves the Accuracy of Intra-Articular Injections into the Knee Joint via the Superolateral Approach. *JBJS Open Access.* 2018;3(4):e0003.

202. Hussein M. An Accurate Full-flexion Anterolateral Portal for Needle Placement in the Knee Joint With Dry Osteoarthritis. *JAAOS-Journal Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(7):e131–7.
203. Ward BD, Lubowitz JH. Basic knee arthroscopy Part 2: Surface anatomy and portal placement. *Arthrosc Tech.* 2013;2(4):e501–2.
204. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician.* 2002;66(8):1497–500.
205. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(S11):S240–52.
206. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC - A health-status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15.
207. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sport Phys Ther.* 1998;28(2):88–96.
208. Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, et al. Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med.* 2001;29(5):600–13.
209. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;473–83.
210. Anz AW, Hubbard R, Rendos NK, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 1 Year: A Prospective, Randomized Trial. *Orthop J Sport Med.* 2020;8(2):2325967119900958.
211. Centeno CJ, Al-Sayegh H, Freeman MD, Smith J, Murrell WD, Bubnov R. A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *Int Orthop.* 2016;40(8):1755–65.
212. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):82–90.
213. Themistocleous GS, Chloros GD, Kyranzoulis IM, Georgokostas IA, Themistocleous MS, Papagelopoulos PJ, et al. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon.* 2018;4(10):e00871.
214. Shaw B, Darrow M, Derian A. Short-term outcomes in treatment of knee osteoarthritis with 4 bone marrow concentrate injections. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018;11:1179544118781080.
215. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence. *Stem Cells Int.* 2019;2019(Article ID 1735242):1–14.
216. Guo W, Wang H, Zou S, Gu M, Watanabe M, Wei F, et al. Bone marrow stromal cells produce long-term pain relief in rat models of persistent pain. *Stem Cells.* 2011;29(8):1294–303.
217. Chen G, Park C-K, Xie R-G, Ji R-R. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF- $\beta$  secretion. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3226–40.
218. Cassano JM, Kennedy JG, Ross KA, Fraser EJ, Goodale MB, Fortier LA. Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc [Internet].* 2016;1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00167-016-3981-9>

219. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated Bone Marrow Aspirate for the Treatment of Chondral Injuries and Osteoarthritis of the Knee. *Orthop J Sport Med*. 2016;
220. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of Autologous Bone Marrow Concentrate for Knee Osteoarthritis with and without Adipose Graft. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/370621/>
221. Hauser RA, Orlofsky A. Regenerative injection therapy with whole bone marrow aspirate for degenerative joint disease: A case series. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:65–72.
222. Oliver KS, Bayes M, Crane D, Pathikonda C. Clinical Outcome of Bone Marrow Concentrate in Knee Osteoarthritis. [cited 2017 Oct 6]; Available from: [http://www.regenorthopedics.com/wp-content/uploads/2015/08/volume\\_07\\_02\\_bone\\_marrow\\_knee\\_osteoarthritis.pdf](http://www.regenorthopedics.com/wp-content/uploads/2015/08/volume_07_02_bone_marrow_knee_osteoarthritis.pdf)
223. Centeno C, Sheinkop M, Dodson E, Stemper I, Williams C, Hyzy M, et al. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial with 2 year follow-up. *J Transl Med*. 2018;16(1):355.
224. Ziegler CG, Van Sloun R, Gonzalez S, Whitney KE, DePhillipo NN, Kennedy MI, et al. Characterization of Growth Factors, Cytokines, and Chemokines in Bone Marrow Concentrate and Platelet-Rich Plasma: A Prospective Analysis. *Am J Sports Med*. 2019;47(9):2174–87.
225. Oh JH, Kim WOO, Park KU, Roh YH. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):3062–70.
226. Lana JF, Huber SC, Purita J, Tambeli CH, Santos GS, Paulus C, et al. Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP-The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *J Clin Orthop trauma*. 2019;
227. Yin W-J, Xu H-T, Sheng J-G, An Z-Q, Guo S-C, Xie X-T, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte-and platelet-rich plasma in treating rabbit knee osteoarthritis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016;22:1280.
228. Arnoczky SP, Shebani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc*. 2013;21(4):180–5.
229. O’Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2019;376(2):143–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00441-019-02996-x>
230. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthroscopy* [Internet]. 2013 Dec 1;29(12):2037–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.09.006>
231. Sadabad HN, Behzadifar FA, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for Treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2015;7(1):971–6.
232. Wu Q, Luo X, Xiong Y, Liu G, Wang J, Chen X, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis with the consistent ratio of injection. *J Orthop Surg*. 2020;28(1):2309499019887660.
233. Hermans J, Bierma-Zeinstra SMA, Bos PK, Verhaar JAN, Reijman M. The most accurate approach for intra-articular needle placement in the knee joint: a systematic review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2011. p. 106–15.
234. Daley EL, Bajaj S, Bisson LJ, Cole BJ. Improving injection accuracy of the elbow, knee, and shoulder: does injection site and imaging make a difference? A systematic review. *Am J Sports Med*. 2011;39(3):656–62.



235. Toda Y, Tsukimura N. A comparison of intra-articular hyaluronan injection accuracy rates between three approaches based on radiographic severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2008;16(9):980–5.
236. Telikicherla M, Kamath SU. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee in osteoarthritis patients for viscosupplementation. *J Clin diagnostic Res JCDR.* 2016;10(2):RC15.
237. Lee SY, Kiran Kumar GN, Chung BJ, Lee SW, Kim TK. Anterolateral Portal Is Less Painful than Superolateral Portal in Knee Intra-Articular Injection. *Knee Surg Relat Res.* 2015;27(4):228.
238. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O’Neill TW. Where and how to inject the knee—a systematic review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier; 2013. p. 195–203.
239. Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P. A Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Ultrasound-Guided Corticosteroid Injection Into the Joint of Patients With Inflammatory Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62.
240. Hirsch G, O’Neill TW, Kitas G, Sinha A, Klocke R. Accuracy of injection and short-term pain relief following intra-articular corticosteroid injection in knee osteoarthritis - - an observational study. *BMC Musculoskelet Disord [Internet].* 2017 Jan;18(1):44. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1401-z>
241. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0123-4>
242. Chavez-Chiang CE, Sibbitt WL, Band PA, Chavez-Chiang NR, DeLea SL, Bankhurst AD. The highly accurate anteriolateral portal for injecting the knee. *Sport Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2011;3(1):6.
243. Patel JM, Saleh KS, Burdick JA, Mauck RL. Bioactive Factors for Cartilage Repair and Regeneration: Improving Delivery, Retention, and Activity. *Acta Biomater.* 2019;15(93):222–98.
244. Bookman JS, Pereira DS. Ultrasound guidance for intra-articular knee and shoulder injections: a review. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2014;72(4):266.
245. Hirsch G, Kitas G, Klocke R. Intra-articular corticosteroid injection in osteoarthritis of the knee and hip: Factors predicting pain relief; systematic review. *Semin Arthritis Rheum [Internet].* 2013;42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.08.005>
246. Geiger BC, Wang S, Padera RF, Grodzinsky AJ, Hammond PT. Cartilage-penetrating nanocarriers improve delivery and efficacy of growth factor treatment of osteoarthritis. *Sci Transl Med.* 2018;10(469):eaat8800.
247. Gursoy S, Akkaya M, Simsek ME, Bozkurt M. Functional outcomes of bone marrow aspirate concentrate application in osteoarthritis of the knee. *Int J Res Med Sci.* 2019;7(2):587.
248. Oliver KS, Bayes M, Crane D, Pathikonda C. Clinical Outcome of Bone Marrow Concentrate in Knee Osteoarthritis. *J Prolotherapy.* 2015;7:937–46.
249. Duif C, Vogel T, Topcuoglu F, Spyrou G, von Schulze Pellengahr C, Lahner M. Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect postoperative pain, function and quality of life? A 12-month randomized controlled double-blind trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(7):971–7.
250. Kearey P, Popple AE, Warren J, Davis T, Bellamy N, Group LS. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection Synvisc: results from the LOBRAS study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(3):409–19.
251. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8:CMAMD-S17894.

252. Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sport Med.* 2017;5(2):2325967116689386.
253. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(9):1229–35.
254. Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, Wong JB, Kent DM, Schmid CH. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):365–72.

# 8. DODACI

## 8.1 LISTA SKRAĆENICA

- AAOS** - Američka akademija ortopedskih hirurga (American Academy of Orthopaedic Surgeons, eng.)
- ACD** - antikoagulans (Acid Citrate Dextrose formula A, eng.)
- ACI** - Autologa hondrocitna implantacija (Autologous Chondocyte Implantation, eng.)
- ADAMTS** - degradirajući enzimi agrekana (aggrecan-degrading enzymes, eng.)
- ADAMTS** - jedan od signalnih puteva u ćeliji (Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs)
- AL** - Anterolateralni portal
- AM** - Anteromedijalni portal
- BC** - deo stuba nakon centrifugiranja krvi (Buffy Coat, eng.)
- BMA** - Aspirat koštane srži (Bone Marrow Aspirate, eng.)
- BMAC** - Koncentrat aspirata koštane srži (Bone Marrow Aspirate Concentrate, eng.)
- BMI** - bone marrow oedema
- BMP** - Koštani morfogogenetski protein (Bone Morphogenetic Protein, eng.)
- CCL2** - jedan od protein-koding gena (C-C Motif Chemokine Ligand 2, eng.)
- CD** - molekuli na površini ćelija (Cluster of Differentiation, eng.)
- CGRP** - kalcitonin gen povezanog peptida (calcitonin-gene related peptide, eng.)
- CX3CL**-jedan od gena
- Da** - Dalton, međunarodna jedinica
- DCs** - mijeloidne denritske ćelije (Myeloid Dendritic Cells, eng.)
- DMB** - Demineralizovani koštani matriks (Demineralized Bone Matrix, eng.)
- DNA** - Dezoksiribonukleinska kiselina
- DRG** - ganglije dorzalnih korenova (dorsal root ganglia, eng.)
- ECM** - ekstracelularni matriks (extracellular matrix, eng.)
- EGF** - Epidermalni faktor rasta (Epidermal Growth Factor, eng.)
- EMBASE** - Pretraživačka baza podataka
- EULAR** - Evropsko liga protiv reumatizma (the European League Against Rheumatism, eng.)
- EVs** - ekstracelularne vezikule (extracellular vesicles, eng.)
- FDA** - Američka Agencija za hranu i lekove (Food and Drug Agency, eng.)
- FGF** - Faktor rasta fibroblasta (Fibroblast Growth Factor, eng.)
- GPCR** - G protein receptor (G-protein coupled receptor, eng.)
- HA** - Hijaluronska kiselina (Hyaluronic Acid, eng.)
- HGF** - Faktor rasta hepatocita (Hepatocyte Growth Factor, eng.)
- ICRS** - Međunarodno udruženje za reparaciju hrskavice (International Cartilage Repair Society, eng.)
- IDO** - Indoleamin Pirol 2,3 dioksigenaza (Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase, eng.)
- IGF** - Faktor rasta poput insulina (Insulin like Growth Factors, eng.),
- IGF-1** - inzulinu sličnom faktoru rasta 1 (Insulin-like growth factor-1, eng.)
- IKDC** - skala (International Knee Documentation Committee scale)
- IL-1 RA** - interleukin 1 receptor antagonist
- IL-10** - interleukin 10
- IL-1b** - interleukina 1-beta
- IL-6** - interleukina 6

**IL-8** - interleukina 8  
**KL** - Kelgren-Lawrence skala težine osteoartritis  
**KOOSo** - sveukupna skala (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score Overall)  
**KOOSp** - skala bola (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score pain)  
**L-PRF** - leukocitima i trombocitima obogaćen fibrin (Leukocyte and Platelet Rich Fibrin)  
**L-PRP** - leukocitima i trombocitima obogaćena plazma (Leukocyte-PRP, eng. )  
**LCA** - prednje ukrštene veze (ligamentum cruciatum anterior, lat.)  
**MEDLINE** - Pretraživačka baza podataka  
**MeSH** - Baza medicinskih izraza (Medical Subject Heading Database, eng.)  
**Micro-RNA** - mikro ribozomalna nukleinska kiselina  
**MID** - kriterijum za bol i poboljšanje funkcije  
**MMP** - *matriksne metaloproteinaze* (matrix metalloproteinases)  
**MRI** - magnetna rezonanca (Magnetic Resonance Imaging, eng.)  
**MSC** - Mezenhimalne matične ćelije (Mesenchymal Stem Cells, eng.)  
**NF- $\kappa$ B** - nukleusni faktor kapa B (nuclear factor-kappaB, eng.)  
**NGF** - faktor rasta nerva (Nerve Growth Factor, eng.)  
**NHIS** - Nacionalni zdravstveni pregled (National Health Interview Survey, eng.)  
**NK** - ćelija prirodni ubica (Natural Killer cell, eng.)  
**NMA** - "network" meta analiza  
**NO** - Azotni oksid  
**NSAID** - Nesteroidni anti-inflamatorni lek (Nonsteroidal anti-inflammatory Drug, eng.)  
**OA** - osteoartritis  
**OARSI** - Međunarodno udruženje za istraživanje osteoartritis (Osteoarthritis Research Society International, eng.)  
**OH** - Hemoksigenaza-1 (heme oxygenase-1, eng.)  
**P-PRF** - čist trombocitima obogaćen fibrin (Pure Platelet Rich Fibrin, eng.)  
**P-PRP** - čista trombocitima obogaćena plazma (Pure PRP, eng. )  
**PAI-7** - inhibitor aktivatora plazminogena 7 (plasminogen activator inhibitor-7, eng.)  
**PDGF** - Faktor rasta poreklom od trombocita (Platelets Derived Growth Factor, eng.)  
**PF-4** - Trombocitni faktor 4 (Platelet Factor-4, eng.)  
**PGE2** - Prostaglandin E2  
**PPP** - Plasma siromašna trombocitima (Platelet-Poor Plasma, eng.)  
**PRP** - Plazma Obogaćena trombocitima (Platelet Rich Plasma, eng.)  
**PTOA** - postraumatski osteoartritis  
**PubMed** - Pretraživačka baza podataka  
**RBCs** - Eritrociti (Red Blood Cells, eng.)  
**RTG** - Rentgen  
**SF 36** - skala (Short Form 36)  
**SL** - Superolateralni portal  
**SVF** - Stromalna vaskularna frakcija (Stromal Vascular Fraction, eng.)  
**TGF-beta** - transformišućem faktoru rasta-beta (transforming growth factor beta, eng.)  
**TGF- $\beta$**  - Transformišući faktor rasta (Transforming Growth Factor, eng.)  
**TIMP** - tkivni inhibitor metaloproteinaze (tissue inhibitor of metalloproteinase, eng.)  
**TNC** - Ukupan broj nukleiranih ćelija (Total Nucleated Cells, eng.)  
**TNF** faktora nekroze tumora (tumor necrosis factor, eng.)  
**TSG6** - Gen za stimulisanje Faktora nekroze tumora alfa (TNF alfa Stimulated gene-6, eng.)  
**UZ** - ultrazvuk  
**VASp** - Vizuelna analogna skala bola (Visual Analog Scale Pain, eng.)  
**VEGF** - Vaskularni endotelijalni faktor rasta (Vascular Endothelial Growth Factor, eng.)  
**WOMAC** - skala (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

## 9. Biografija autora

Dr Oliver Dulić

Specijalista ortopedske hirurgije i traumatologije

Klinički Centar Vojvodine, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju,

Hajduk Veljkova 1-9, 21000 Novi Sad

Broj licence: 100006

### Obrazovanje:

Osnovnu i srednju školu završio u Subotici. Upisao Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu u junu 1993 god. Diplomirao na istom fakultetu u decembru 1999 godine. Tokom 2000 god. završio Letnju školu za Međunarodne zdravstvene sisteme na Univerzitetu u Oslu, Norveška. Upisao specijalizaciju Ortopedske hirurgije i traumatologiju na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u aprilu 2002 god. i završio je u julu 2007. God. sa ocenom 10/10. Upisao Specijalističke akademske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u septembru 2012 god. i završio ih u junu 2013 god. Iste godine upisao doktorske akademske studije na istom fakultetu iz oblasti Rekonstruktivna hirurgija.

### Karijera:

U Januaru 2000. god. započeo lekarsku karijeru u Opštoj bolnici Subotica, po završenom lekarskom stažu od marta 2001 - Apr 2002 radio kao lekar u Hitnoj pomoći Subotica. U aprilu 2002. god. zaposlio se u Opštoj bolnici Subotica gde započinje specijalistički staž. Upisao specijalizaciju Ortopedske hirurgije i traumatologiju na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u aprilu 2002 god. i završio je u Julu 2007. God. sa ocenom 10/10. Imenovan za zamenika direktora Specijalne bolnice "Termal", Vrdnik u periodu 2013-2016 god. Od 01.02 2016 god. zaposlen u Kliničkom Centru Vojvodine kao lekar specijalista ortopedske hirurgije i traumatologije na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju.

### Veštine i oblasti interesovanja:

Rekonstruktivna hirurgija kolena i kuka, ugradnja proteza kuka i kolena, traumatologija koštano-zglobnog sistema, regenerativna ortopedija (BMAC, matične ćelije, PRP, aceularni skafoldi), artroskopska hirurgija kolena i ramena, sportska traumatologija.

Višegodišnji član ICRS (International Cartilage Repair Society), SOTA (Srpska Ortopedsko Traumatološka Asocijacija) i STA (Srpska Traumatološka Asocijacija).

Publikacije u časopisima sa recenzijom:

1. Kon E, Robinson D, Shani J, Alves A, Di Matteo B, Ashmore K, De Caro F, Dulic O, Altschuler N. Reconstruction of Large Osteochondral Defects Using a Hemicondylar Aragonite-based Implant in a Caprine Model. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2020 Feb 28.
2. Elizaveta Kon, Dror Robinson, Peter Verdonk, Matej Drobnic, Jenel Mariano Patrascu, Oliver Dulic, Gordon Gavrilovic, Giuseppe Filardo: *A novel aragonite-based scaffold for osteochondral regeneration: early experience on human implants and technical developments*. *Injury* 12/2016; 47:S27-S32., DOI:10.1016/S0020-1383(16)30836-1
3. Oliver Dulic, Ivica Lalic, Natasa Janjic, Predrag Rasovic, Gordan Gavrilovic, Dzihan Abazovic: *In step with contemporary trends-stem-celltherapy as a key driver of regenerative orthopedics at the Clinical Center of Vojvodina - preliminary data for the treatment of knee osteoarthritis and osteochondral lesions*. *Medicinski preglod* 01/2016; 69(suppl. 1):77-84., DOI:10.2298/MPNS16S1077D
4. Ivica Lalic, Vladimir Harhaji, Vaso Kecojevic, Srdjan Ninkovic, Oliver Dulic, Predrag Rasovic: *Analysis of Ilizarov apparatus application in acute traumatic lesions and treatment of complications of different parts of musculoskeletal system at the Department of orthopedic surgery and traumatology in Novi Sad*. *Medicinski preglod* 01/2016; 69(suppl. 1):23-33., DOI:10.2298/MPNS16S1023L
5. Natasa Janjic, Oliver Dulic, Srdjan Ninkovic, Vladimir Harhaji, Zoran Gojkovic, Miroslav Milankov: *Functional performance test after anterior cruciate ligament reconstruction with hybrid tibial fixation*. *Medicinski preglod* 01/2016; 69(suppl. 1):59-66., DOI:10.2298/MPNS16S1059J
6. Aleksandar Lazetic, Mirka Lukic-Sarkanovic, Dragan Savic, Oliver Dulic, Srdjan Radic, Mirko Obradovic: *Knee osteoarthritis and arthroplasty of the knee joint*. *Medicinski preglod* 01/2016; 69(suppl. 1):41-45., DOI:10.2298/MPNS16S1041L
7. Mladen Miškulin, Goran Vrgoč, Goran Sporiš, Oliver Dulic, Gordan Gavrilovic, Zoran Milanović: *Single-row arthroscopic cuff repair with double-loaded anchors provides good shoulder function in long-term follow-up*. *International Orthopaedics* 10/2014; 2(2):2., DOI:10.1007/s00264-014-2557-x

Kliničke studije i projekti:

1. Posebni program Sekretarijata za Zdravstvo, Vlada AP Vojvodine: **Program lečenja uznapredovale degenerativne osteoartroze zgloba kolena metodom intraartikularnog davanja mezenhimalnih matičnih ćelija iz BMAC (Bone marrow Aspirate Concentrate) pacijenata sa teritorije AP Vojvodine.** Klinički Centar Vojvodine 2016-2018. Glavni istraživač
2. Clinical Trial CLN-002 - on site IOHB Banjica, Belgrade, Serbia " **Evaluation of the Agili-C Bi-phasic Implant Performances in the Repair of Cartilage and Osteochondral Defects**" performed on Institute for Orthopedic Surgical Diseases, Banjica, Belgrade, Serbia From June 2013 to Nov. 2015; Role: Study Coordinator
3. Clinical Trial CLN-0019 on site IOHB Banjica, Belgrade, Serbia " **Agili-C™ Implant Performance Evaluation in the Repair of Cartilage and OCD**" - performed on Institute for Orthopedic Surgical Diseases, Banjica, Belgrade, Serbia From April 2014 - ongoing; Role: Study Coordinator
4. Clinical trial CLN-023 on site Clinical Center of Vojvodina, Departement for Orthopedic surgery and Traumatology, Novi Sad, Serbia " **Agili-C™ Implant Performance Evaluation in the treatment of Osteoarthritis of the Great Toe**" performed in Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad from Sep. 2016; role: Principal
5. Clinical Trial CLN-0021 on site Clinical Center of Vojvodina, Departement for Orthopedic surgery and Traumatology, Novi Sad, Serbia " **A Prospective Multicenter Open-label Prospective Randomized Controls Trial of Agili-C™ vs. Surgical Standard of Care(SSOC) for the Treatment of Joint surface lesions of the Knee**" from Sep. 2017; role: Principal Investigator

Rođen 21.01 1975 u Beogradu. Oženjen, otac jedne ćerke. Igrao vaterpolo u saveznoj ligi. Završio Nižu muzičku školu u Subotici, svira tamburu, gitaru i klavir.

Tečno govori engleski jezik, služi se nemačkim i mađarskim jezikom, učio norveški jezik.

## 10. Izjava o autorstvu

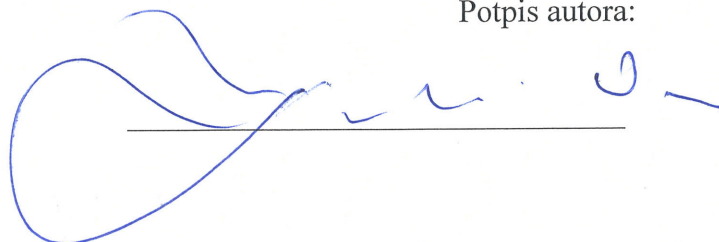
**Ime i prezime autora:** dr Oliver Dulić

**Broj indeksa:** RH 10-13

Izjavljujem da je doktorska disertacija pod naslovom "**Klinička efikasnost intraartikularnih aplikacija koncentrata aspirata kostne srži, plazme obogaćene trombocitima i preparata hijaluronske kiseline u lečenju osteoartritisa kolena**"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora:



U Beogradu, 15.10.2020.



## 10.1 Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

**Ime i prezime autora:** Oliver Dulić

**Broj indeksa :** RH 10/13

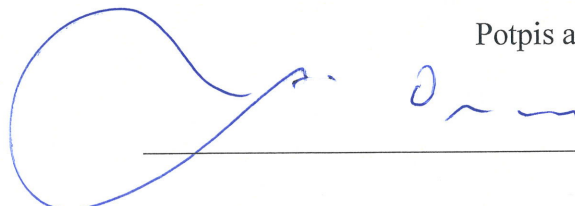
**Studijski program :** Rekonstruktivna hirurgija

**Naslov rada:** " Klinička efikasnost intraartikularnih aplikacija koncentrata aspirata kostne srži, plazme obogaćene trombocitima i preparata hijaluronske kiseline u lečenju osteoartritisa kolena"

**Mentor :** akademik Prof.dr Marko Bumbaširević

- Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora:



---

U Beogradu, 15.10.2020.



## 10.2 Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom " **Klinička efikasnost intraartikularnih aplikacija koncentrata aspirata kostne srži, plazme obogaćene trombocitima i preparata hijaluronske kiseline u lečenju osteoartritisa kolena**" koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje. Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. **Autorstvo (CC BY)**
  2. **Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)**
  3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)**
  4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)**
  5. **Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)**
  6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)**
- (Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora:

U Beogradu, 15.10.2020.