

Efekt liečby poškodenia chrupky autológnoú plazmou bohatou na trombocyty u aktívnej populácie pacientov do 60 rokov s konštitučnou varozitou tíbie

MUDr. István Mitró¹, Mgr. Iveta Nagyová, PhD.², RNDr. Tímea Špaková, PhD.³, Mgr. Július Evelley²,
MUDr. Matúš Béreš¹, doc. MUDr. Marek Lacko PhD.¹, MVDr. Ján Rosocha, PhD.³, MUDr. Daniela Schreierová¹

¹Klinika ortopédie a traumatológie pohybového ústrojenstva UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice

²Ústav sociálnej a behaviorálnej medicíny UPJŠ LF, Košice

³Združená tkanivová banka LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

Liečba osteoartrózy plazmou bohatou na trombocyty (PRP - platelet rich plasma) predstavuje jednoduchú miniinvazívnu liečbu, ktorá sa používa v čoraz väčšej miere vo viacerých odboroch medicíny, vrátane ortopédie. Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotenie klinického efektu autológnej PRP aplikovanej v období od roku 2012 do 2016 u ekonomicky aktívnej skupiny pacientov vo veku do 60 rokov s preukázaným poškodením chrupky vnútorného kompartmentu kolenného kĺbu a varozitou tíbie. Výsledky štúdie preukázali, že aplikácia troch dávok PRP je bezpečná a efektívna metóda liečby poškodenia chrupky v sledovanej skupine pacientov. Bolo pozorované významné zlepšenie skóre KOOS (Skóre poranenia kolena a výsledku osteoartrózy) tri roky po aplikácii PRP v porovnaní so skóre pred liečbou, kontrolované pre vplyv sociodemografických a klinických parametrov (pohlavie, vek, BMI, predošlá artroskopia, stupeň poškodenia chrupky diagnostikované pri artroskopii a RTG vyšetrení).

Kľúčové slová: plazma bohatá na trombocyty, kolenný kĺb, osteoartróza, tibia vara, HTO, KOOS

Effect of treatment of cartilage damage by autologous platelet-rich plasma in an active population of patients under 60 years of age with constitutive tibia varosity

Platelet-rich plasma (PRP) treatment of osteoarthritis is a simple mini-invasive treatment that is increasingly used in several fields of medicine, including orthopedics. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical effect of autologous PRP applied in the period from 2012 to 2016 in an economically active group of patients aged up to 60 years with proven damage of cartilage of the inner compartment of the knee joint and tibial varosity. The results of the study showed that the administration of three doses of PRP is a safe and effective method of treating cartilage damage in the studied group of patients. A significant improvement in KOOS score (Knee Injury Score and Osteoarthritis Outcome) was observed three years after PRP compared to the pre-treatment score, controlled for sociodemographic and clinical parameters (gender, age, BMI, previous arthroscopy with menisectomy, degree of cartilage damage as assessed by arthroscopy and X-ray classification).

Key words: platelet rich plasma, knee, osteoarthritis, tibia vara, KOOS, HTO

Slov. chir., 2020;17(4):115-119

Úvod

Osteoartróza je ochorenie kĺbovej chrupky spojené s jej degeneráciou, ktoré spôsobuje bolestivosť a limitovanú pohyblivosť kolenného kĺbu. Pacienti s OA sa sťažujú hlavne na bolesť, stuhnutie kolenného kĺbu a ťažkosti s aktívnym pohybom. Cieľom liečby OA je tlmenie bolesti a zlepšenie funkcie kolenného kĺbu. Medzi možnosťami neoperačnej liečby patrí podávanie analgetík, protizápalových liekov, kortikoidov, kyseliny hyalurónovej, glukozamínu a chondroitínu. Ekonomicky prístupnejšou alternatívou je použitie rastových faktorov vo forme autológnej plazmy bohatej na trombocyty, kde

trombocyty predstavujú prirodzený autológny zdroj viacerých rastových faktorov s možnosťou podpory regenerácie chrupky (1).

Plazma bohatá na trombocyty (z anglického pojmu - platelet - rich plasma - PRP) je definovaná ako koncentrát autológnych ľudských trombocytov v malom množstve plazmy (2). V alfa granulách krvných doštičiek bolo nájdených viac ako 30 bioaktívnych proteínov, rastové faktory, fibrín, fibronektin, vitronektin, trombospondin, ktoré môžu hrať významnú úlohu pri regenerácii kosti a chrupky. PRP pôsobí protizápalovo, ochraňuje chrupku a pomáha pri modelovaní synoviálnych buniek. (3)

Štúdie dokázali, že bunky mezenchýmového pôvodu, teda aj chondroblasty, majú receptory pre trombocytárne rastové faktory a sú schopné ich aktivovať (4, 5). V súčasnosti existuje niekoľko prác, ktoré sa snažia odpovedať na tieto otázky. Práca Haynesworth a kol. (6) dokumentuje, že adekvátna bunková odpoveď dospelých mezenchýmových buniek nastáva pri minimálne štvor- až päťnásobnom zvýšení koncentrácie trombocytov v jednotke objemu v porovnaní s koncentráciou trombocytov v periférnej krvi. Liu a kol. (14) dokázali, že pri štvor- až päťnásobnom zvýšení koncentrácie trombocytov dochádza k stimulácii proliferácie fibroblastov

a zvýšeniu produkcie kolagénu typu I. Za liečebnú dávku PRP sa považuje koncentrácia trombocytov $1000 \times 10^9/l$, čo je štvornásobok priemerného počtu trombocytov v jednotke objemu v periférnej krvi (7). V súčasnosti existuje podpora dát o použití PRP v manažmente fokálnych osteochondrálnej defektov aj osteoartrózy (8). Nutnosťou do budúcnosti ostávajú komparatívne štúdie s dlhším sledovaním benefitu PRP.

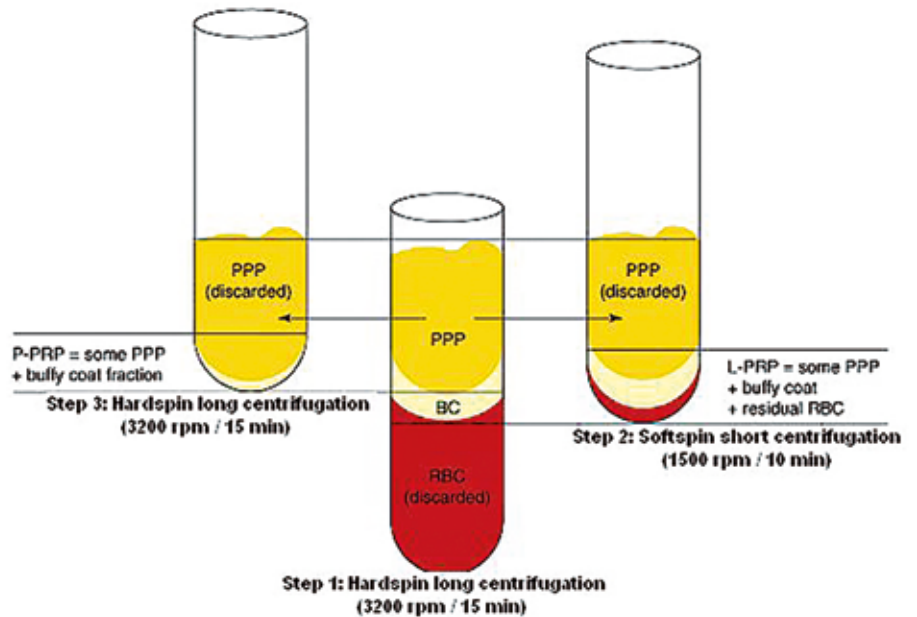
Cieľom tejto práce bolo vyhodnotenie efektu liečby PRP aplikovanej do kolenného kĺbu u ekonomicky aktívnej skupiny pacientov vo veku 30-60 rokov s preukázaným poškodením chrupky vnútorného kompartmentu kolenného kĺbu a varozitou tibiie, na základe získaných skóre KOOS, kontrolované pre vplyv sociodemografických a klinických parametrov.

Materiál a metodika

Vzorka a postup prác

Do retrospektívnej štúdie bolo zahrnutých 66 pacientov vo veku od 30 do 60 rokov s poškodením chrupky a varóznym morfológiom – konštitučným varóznym postavením tibiie po neúspešnej konzervatívnej liečbe pomocou liekov a viskosuplementačnej liečbe, ktorým v období od 2012 do 2016 bola aplikovaná autológna PRP v ortopedickej ambulancii pre pokrokovú bunkovú terapiu ZTB. Pacientom bola aplikovaná intraartikulárna injekcia PRP v troch cykloch v ročnom intervale. Jeden cyklus pozostával z troch injekcií v týždňových intervaloch a opakovanie bolo pri priaznivom efekte liečby po 9-12 mesiacoch. Všetkým pacientom bola vykonaná RTG / ASK / MRI diagnostika a následne bola robená klasifikácia poškodenia chrupky pomocou skórovacieho systému Kallgren Lavrenc KL (9) alebo ICRS (International Cartilage Score) a meranie osového postavenia tibiie TBVA (tibial bone varus angle). Taktiež bola vykonaná kontrola užívania liekov po operácii alebo úraze kolena. Všetci pacienti mali aplikované tri dávky PRP v týždňových intervaloch, prípadne opakovaný cyklus liečby po 12 mesiacoch. Výsledky boli hodnotené retrospektívne pred a po 3 rokoch. Pacienti po podávaní PRP mali odporučené šetrenie

Obrázok 1. Postup prípravy PRP v laboratóriu ZTB



24 hodín a pri bolesti užitie paracetamolu v štandardnom dávkovaní, neodporúčali sme užívanie nesteroidných antiflogistík (NSAID). V prípade opuchu bola odporúčaná kryoterapia. Na základe subjektívneho KOOS (Knee Osteoarthritis Score) (10) boli vyhodnotené výsledky pred a po podaní troch cyklov liečby v ročnom intervale, pričom boli zohľadnené viaceré parametre a sledovanie dynamiky v dlhodobom horizonte.

Metodika

V našom laboratóriu na prípravu PRP sa používa jednoduchá centrifugačná metóda. Jednotlivé frakcie plazmy sa pomaly separujú pipetami, aby nedošlo k mechanickému poškodeniu trombocytov. PRP sa v laboratóriu Združenej tkanivovej banky LF UPJŠ a UNLP Košice (PRP) pripravuje pomocou centrifugácie periférnej krvi, teda metódou sedimentácie (obrázok 1). Spodná vrstva je tvorená erytrocytmi, stredná vrstva („buffy-coat“) trombocytmi a leukocytmi a vrchná je tvorená acelulárnou krvnou plazmou. Pre prípravu PRP je použitá stredná vrstva, ktorá je obohatená o trombocyty (3-4 násobne vyššia koncentrácia trombocytov v porovnaní s periférnou krvou).

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) Skóre poranenia kolena a výsledku osteoartrózy bolo merané pomocou sebvýpovednej škály KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis

Outcome Score) . KOOS je nástroj validného hodnotenia výsledkov pre liečbu chrupky a väzov kolenného kĺbu, zohľadňujúci názor pacienta na stav poškodenia. Je zložený z piatich podškal – bolesť, symptómy, príznaky, aktivity bežného života, šport a rekreácia, kvalita života. Skóre v jednotlivých dimenziách KOOS sa pohybuje na škále 0-100, pričom vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav.

Sociodemografické a klinické dáta boli získané z lekárskeho záznamov. Sledovanými parametrami boli vek, pohlavie, BMI, predošlá artroskopia s menisektomiou (ASK a ME), stupeň poškodenia chrupky hodnotený na základe artroskopie, RTG klasifikácia, a vplyv HTO (valgótizačná osteotómia tibiie) na úspešnosť liečby s PRP.

Štatistické analýzy

Dáta sme vyhodnotili pomocou metód deskriptívnej a inferenčnej štatistiky, prostredníctvom programu IBM SPSS 26.0 Windows (IBM, Chicago Illinois, USA). Hodnotenie efektu liečby kolenného kĺbu s PRP na dynamiku KOOS skóre pred a po liečbe bolo realizované pomocou párového t-testu. Vzťahy medzi sociodemografickými a klinickými parametrami boli hodnotené korelačnými koeficientmi, použité boli Pearsonove (r) a Spearmanove (R) korelačné koeficienty. Hladina štatistickej významnosti bola stanovená na $p \leq 0,05$.

Tabuľka 1. Sociodemografické a klinické charakteristiky súboru

Sociodemografické a klinické charakteristiky súboru	N(%), priemer ±SD
Vek	49,5 ± 8
Pohlavie	
Muži	41(61,2%)
Ženy	25(37,3%)
Aktívny športovec	21(31,3%)
Viskosuplementačná liečba	29(43,3%)
Stav po HTO valgotizačná osteotómia tibia	20(29,9%)
Stav po ASK a ME artroskopii a menisektómii	37(55,2%)
BMI – body mass index	27,9 ± 5,1
ICRS klasifikácia	2,8 ± 0
2. stupeň	13(19,4%)
3. stupeň	40(59,7%)
4. stupeň	4(6%)
RTG Kallgren Lawrence klasifikácia	7(10,4%)
II. stupeň	32(47,8%)
III. stupeň	27(40,3%)
IV. stupeň	
TBVA tibia bone varus angle	6,3 ± 3,8

Výsledky

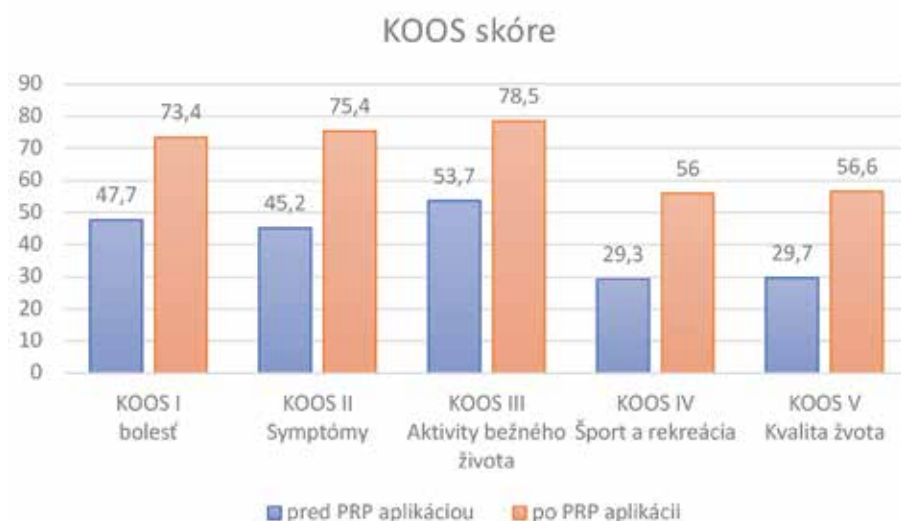
Do sledovanej skupiny bolo zahrnutých 66 pacientov, ktorí v období 2012-2016 absolvovali intraartikulárnu aplikáciu PRP. Priemerný vek pacientov bol 49,5 ± 8 rokov. Vekové rozloženie pacientov bolo od 24 do 60 rokov s priemerom 49,5, pomer žien a mužov bol 25:41 (39 % : 61 %) v prospech mužského pohlavia (tabuľka 1).

Tabuľka 2 znázorňuje porovnanie klinického efektu autológnej PRP na dynamiku KOOS skóre pred aplikáciou PRP a po aplikácii PRP pomocou párového t-testu. Výsledky analýz potvrdili štatisticky významné zlepšenie KOOS skóre vo všetkých dimenziách I- V ($p < 0,001$) po podaní PRP aj po troch rokoch od liečby (tabuľka 1, graf 1).

Dynamika KOOS skóre pred a po podaní PRP bola hodnotená aj v kontexte sociodemografických a klinických parametrov. Korelačnou analýzou sme potvrdili negatívny vzťah medzi stúpajúcim vekom a KOOS skóre pred podaním PRP, ale táto závislosť po podaní PRP nebola potvrdená (tabuľka 2). Z toho je možné usúdiť zlepšenie resp. vyrovnanie subjektívnych klinických ťažkostí mladších a starších pacientov po podaní PRP liečby. Podobne, nebol zistený štatisticky

Tabuľka 2. KOOS skóre pred a po aplikácii PRP

	Pred aplikáciou PRP	Po aplikácii PRP	t	p-hodnota
KOOS I Bolesť	47,7±19,6	73,4±14,9	-10,7	0,001
KOOS II Symptómy	45,2±19,5	75,4±15,4	-13,3	0,001
KOOS III Aktivity bežného života	53,7 ±22,6	78,5±16,7	-12,9	0,001
KOOS IV Šport a rekreácia	29,3±24,3	56,0±24,9	-12,0	0,001
KOOS V Kvalita života	29,7±18,3	56,6±19,1	-10,1	0,001

Graf 1. Dynamika KOOS

významný vzťah medzi hodnotou BMI a KOOS skóre pred a po liečbe PRP (11).

Cieľom čiastkových analýz bolo sledovanie vplyvu varozity túbie ako jedného z determinantov plánovania operačnej liečby a HTO na dynamiku KOOS skóre po liečbe s PRP. Všetci pacienti v skupine mali röntgenologicky potvrdenú varozitu kolenného kĺbu. Z toho dôvodu sme sa rozhodli hľadať závislosť medzi TBVA, ako jedného z hlavných parametrov operačnej liečby, a výsledkom KOOS skóre, kde nebol nájdený korelačný vzťah uhla TBVA a KOOS skóre pred a po podaní PRP.

Na základe RTG a ASK sme hodnotili stupeň poškodenia chrupky podľa ICRS (International Cartilage Repair Society) a Kallgren Lawrence (KL) klasifikácie a následne párovým t-testom sme hľadali štatistickú asociáciu dynamiky KOOS skóre po aplikácii PRP pacientov s pokročilejším poškodením chrupavky. Do skupiny s ťažším poškodením sme zaradili pacientov na základe klasifikácie ICRS III.a IV stupeň a KL 3-4 stupeň. V skupine s ťažším poškodením KL 3-4 skupine pacientov sme pozorovali štatis-

Tabuľka 3. Korelácie vek a BMI pred a po podaní PRP

	Pred PRP	Po PRP
Vek		
KOOS I	-,27*	,02
KOOS II	-,37**	-,12
KOOS III	-,43**	-,23
KOOS IV	-,32**	-,22
KOOS V	-,27*	-,04
BMI		
KOOS I	-,10	,14
KOOS II	,112	,09
KOOS III	-,105	-,08
KOOS IV	-,16	-,15
KOOS V	-,13	,09

ticky významný vzťah KOOS pred podaním, ktorú sme nepozorovali po podaní PRP, čo koreluje s významnejším klinickým nálezom pred podávaním u pacientov v pokročilejšom štádiu poškodenia chrupavky. Rovnaký vplyv sme však nepozorovali u ASK klasifikácie u pacientov ICRS III a IV štádiu poškodenia chrupky a jej vplyvu na dynamiku.

Sledovali sme aj podskupinu pacientov po HTO – valgotizačnej tibiálnej

Obrázok 1. TBVA uhol mechanickej osi (žltá čiara) a epifyzárnej osi (modrá čiara) tibiie

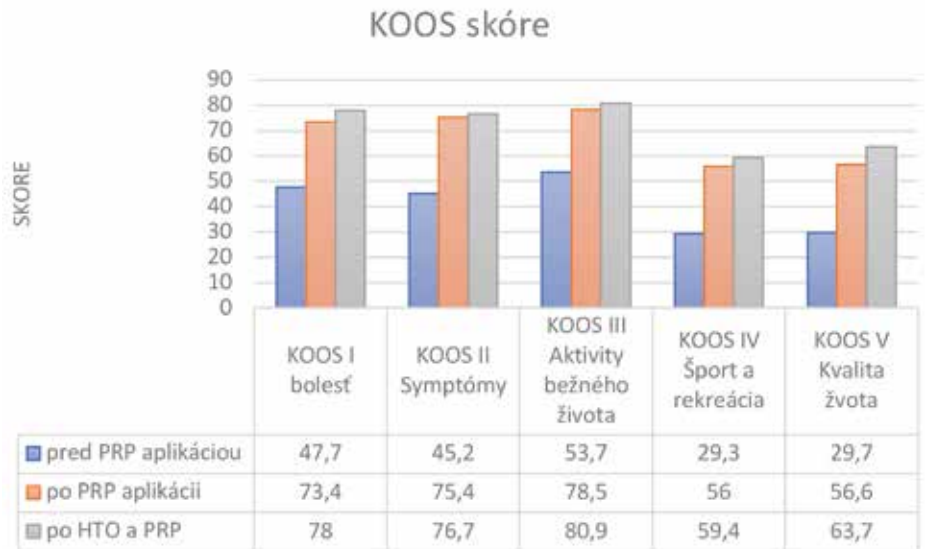


osteotómii s 20 pacientmi. Výsledky analýz potvrdili štatisticky významný rozdiel v parametroch KOOS skóre II-V po PRP liečbe u pacientov po HTO oproti pacientom bez HTO. Potvrdzuje to hypotézu zlepšenia klinických výsledkov pri komplexnej liečbe, kombinácie regeneračnej a operačnej metódy u pacientov s poškodením chrupavky.

Diskusia

Do našej retrospektívnej štúdie boli zaradení pacienti z vekovej kategórie do 60 rokov, s prevahou mužov. Dôvodom vyššieho počtu mužov v skupine bol častejší výskyt mediokompartementálneho poškodenia s varóznym morfológiom kolena dokázateľným TBVA tibiálnym metafyzárnym uhlom. V sledovanej skupine pacientov došlo ku zlepšeniu KOOS skóre s pretrvávaním efektu rok a opakovane počas troch rokov po sebe. Efekt sa nemenil v kvalite ani po 3 rokoch podávania. Systémové analýzy a metaanalýzy ukázali efektivitu PRP liečby pri jej intrartikulárnom podávaní v cykloch troch injekcií v týždňových intervaloch tri roky po sebe (12). Podobne porovnávacie štúdie mali rovnaké výsledky vplyvu komplexného prístupu v kombinácii s metódami regeneračnej medicíny (13,14). Neexistuje porovnávacie štúdia efektu PRP v podobnej aktívnej skupine populácie. O použití HTO a PRP na liečbu OA sú sporé literárne údaje, ako aj počet porovnávacích štúdií efektu PRP

Graf 2. KOOS skóre celej sledovanej skupiny pred a po PRP a skupiny po HTO a PRP



a HTO resp. ich kombinácií je limitovaný. Poukazujú na lepšie výsledky kombinovaného použitia HTO, PRP a kmeňových buniek so zlepšením stavu chrupavky u re-artroskopovaných pacientov (15, 16). Výsledky štúdie poukazujú na pozitívny štatisticky významný vplyv HTO v kombinácii s PRP na dynamiku KOOS skóre a zlepšenie oproti skupine bez komplexnej neoperačnej liečby iba s podávaním PRP, podobne ako v podobných štúdiách (17). Počas aplikácie PRP sme nepozorovali žiadne komplikácie a nežiaduce reakcie okrem mierneho opuchu, ktorý ustúpil po kryoterapii a užití paracetamolu. Nakoľko PRP je autológný produkt pripravený z periférnej krvi pacienta, je vylúčená imunitná reakcia pacienta a nehrozí riziko prenosu ochorenia ani hyperplázie či onkogénneho efektu.

Nevyriešeným problémom naďalej ostáva rôzna forma PRP bez jednoznačného potvrdenia najvhodnejšieho zloženia a prípravy, ako aj dávka podania. V predchádzajúcej štúdií bola dokázaná úspešnosť PRP v liečbe AO kolenného kĺbu, ako aj lepší efekt oproti kyseline hylaurónovej (18,19,20). V štúdií sme potvrdili pozitívny efekt PRP aj u mladej populácie pacientov do 60 rokov s ľahším stupňom poškodenia kolennej chrupky. Limitujúcim faktorom v našej štúdií môže byť nízky počet pacientov, porovnanie rôzneho dávkovania PRP, ako aj neprítomnosť skupiny s placebom. Klinická úspešnosť liečby OA pomocou PRP je spojená s nulovou komplikáciou a štatisticky významným zlepšením KOOS

skóre aj po troch rokoch od poslednej aplikácie PRP, čo potvrdzujú aj naše analýzy a výsledky publikované kolegami Združenej Tkanivovej banky UNLP Košiciach v spolupráci s Klinikou ortopedie a traumatológie UNLP v Košiciach (21). Nevýhodou liečby sú náklady, ktoré pacient musí hradiť sám, nakoľko zdravotná poisťovňa tento výkon neprepláca. Tento fakt môže brániť širšiemu využitiu tejto jednoduchej miniinvazívnej liečby a možnosti realizovať väčší počet štúdií so zameraním na vytvorenie štandardného protokolu liečby.

Napriek sľubným výsledkom budú nutné ďalšie rozsiahlejšie štúdie a porovnanie s väčším počtom pacientov na presné určenie indikačných kritérií.

Záver

Výsledky štúdie preukázali, že aplikácia troch dávok PRP je bezpečná, efektívna metóda liečby poškodenia chrupky v skupine aktívne pracujúcich pacientov do 60 roka života. Na základe výsledkov bola potvrdená hypotéza o vplyve predošlej operačnej liečby (ASK a ME) na hodnoty KOOS skóre po aplikácii PRP. Naopak, nebol potvrdený vplyv hmotnosti, pohlavia a stupňa ASK poškodenia na KOOS skóre. Výsledky štatistických analýz potvrdili vplyv RTG stupňa poškodenia na KOOS skóre iba pred aplikáciou PRP, ale nie po aplikácii. Štúdia potvrdila význam komplexného prístupu k liečbe OA s prihliadnutím na vhodnosť korekcie osovej deformity, a tým k dosiahnutiu lepšieho efektu liečby v podobe KOOS skóre.

Podakovanie

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe Zmluvy č. APVV-15-0719.

Literatúra

1. Alsousou J, Thompson M, Halley P, et al. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009;91-B:987-996.
2. Akeda K, An HS, Okuma M, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthr Cartilage*, 2006; 14: 1272-1280.
3. Filardo G, Perdida F, Roffi A, et al. Stem cells in articular cartilage regeneration. *J. Orthop. Surg. Res.* 2016;11:42.
4. Adam G, Hubbard R. 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. Sports. Med.* 2020 Feb; 8(2).
5. Ehrenfest D, Zumstein M, Zhang C., et al. 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. *Mus. Lig. Ten. J.* 2019; 4:3-9.
6. Han J, Huang H, et al. Comparison of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018,97(44): 13049
7. Centeno J, Pastoriz S. Original Research past, current and future interventional orthobiologics techniques and how they relate to regenerate rehabilitation : a clinical commentary. *Int. J. of Sports Phys. Th.* 2020;5(2):301-302.
8. Tazio M, Hisham E, Eder CH. Mesenchymal stromal cell-based therapy—an alternative to arthroplasty for the treatment of osteoarthritis? A state of the art review of clinical trials. *J. Clin. Med.* 2020 Jul; 9(7): 2062.
9. Kellgren H, Lawrence J S. Radiological assesment of osteoarthrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1957; 16:494-502
10. Sundaram K., Vargas H, Sanchez T, et al. Are Subchondral intraosseous injections effective and safe for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review. *J. Knee Surg.* 2019; 32(1):1046-1057.
11. Samson S, Michael Gerhardt C, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, 2008; 1:165-174.
12. Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C et. al. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: Review of current evidence. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2019;10: 1-18.
13. Yong S, Zong, G K, Zong G H. Comparative matched-pair analysis of open-wedge high tibial osteotomy with versus without an injection of adipose-derived mesenchymal stem cells for varus knee osteoarthritis: Clinical and second-look arthroscopic results. *Am. J. Sports. Med.* 2016; 46(11):2669-2677.
14. Zhang Y, Chen X, Tong Y, et al. Development and prospect of intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis: A Review. *J. Pain Res.* 2020 Aug 4;13:1941-1955.
15. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, et al. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2012;91(5):411-7.
16. Roos E, Roos H, Lohmander L, et al. Knee Injury and Osteoarthritis outcome score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;28(2): 88-96.
17. Haynesworth S E, Kadiyala S, Liang L N. Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet release suggest a Mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrates. Presented at 48th An Meeting Orthop Res Soc., Boston. 2002 (cit. 2009-12-12).
18. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis.
19. Guillibert C, Charpin C, Raffray M, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:6.
20. Koh G., Kwon O R, Kim Y, et al. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: A prospective study. *Arthroscopy.* 2014; 30: 1453-1460.
21. Primorac D, Molnar V, Hajsok J, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes(Basel)*. 2020; Aug; 11(8): 854.

MUDr. István Mitró

Klinika ortopédie a traumatológie pohybového ústrojenstva
LF UPJŠ a UN L. Pasteura
Košice